

French Observatory of Pertussis in children : ambulatory study 2021 summary report

Coordinators Nicole Guiso/Sylvain Brisse/Julie Toubiana Institut Pasteur Unité Prévention et Thérapie Moléculaire des Maladies Humaines 25 rue du Docteur Roux 75724 Paris cedex 15 Tél : 01 45 68 80 05 Fax : 01 40 61 35 33 Email : nicole.guiso@pasteur.fr		PI Olivier Romain 126 ter rue Blomet 75015 Paris 01 48 28 10 40
Financial support Laboratoires GSK Alina Gruber 23 rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison Tél : 01 39 17 91 61 Fax : 01 39 17 65 02	Financial support Laboratoires Sanofi Verdier Régis Campus SANOFI LYON Bâtiment A2 – 6ème étage 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon Tél : 04 81 49 28 15	Financial support Laboratoires MSD Sophie Ginoux 162, avenue Jean Jaurès 69007 Lyon Tél : 04 37 28 40 80 Fax : 04 37 28 44 36
Sponsor : ACTIV Corinne Levy Stéphane Béchet Mathilde Servera 31 rue Le Corbusier 94000 Créteil Tél : 01 48 85 04 04 Fax : 01 48 85 18 58 Email : activ@activ-france.fr		CNIL Michel Boucherat ACTIV
Investigators ACTIV AFPA		Scientific Committee Nicole Guiso Olivier Romain Robert Cohen

Report summary

Since 2002, 113 pediatricians, who follow the recommendations as closely as possible, have enrolled 887 children suspected of pertussis in France. Our 20 years of surveillance are divided into 2 periods. The first was dedicated to the duration of protection conferred by the WcP vaccines and the second to that of the aP vaccines, as well as the impact of successive changes in the vaccination schedule.

The number of confirmed cases of pertussis was 88 and 198 in the first and second periods, respectively. However, the first period covered 5 years, and the second period covered 15 years. The change in methodology between the two periods must also be taken into account. Indeed, in period 1, the serological technique was the immunoassay and classical end point PCR, whereas in period 2, real-time PCR appears much more sensitive and the serological technique was the ELISA reference technique. It is therefore difficult to compare the two periods.

Pediatricians have significantly increased the percentage of validated pertussis diagnoses (21 to 42%). They enrolled in period 2 only suspicions of whooping cough and not persistent coughs as in period 1.

We also observed that there are fewer unvaccinated children in period 2 despite the peak in 2012-2014, reflecting higher coverage and therefore protection among toddlers.

With regard to the primary purpose of our study, i.e. the duration of protection conferred by vaccination, there is (i) a similar duration induced by WcP. However, the number of children analyzed is very small. There are no more children vaccinated with the WcP vaccine whose age is less than 18 years in France. For aP vaccine the duration was about 5-6 years after the booster at 16-18 months. However, since 2013 several changes were introduced (i) change of 3+1 schedule to a 2+1 schedule and introduction of a 6 years booster, on line with the data presented in our previous data (ii) introduction of mandatory vaccination in 2018 and (iii) maternal vaccination in 2021. An additional analysis was performed by dividing period 2 into two sub-periods 2006-2011 and 2012-2014, years of the pertussis cycle when the proportion of isolates not expressing PRN was 15%. It appeared that the duration of protection, with this proportion of isolates circulating, was not affected. Moreover, in 2015 the proportion of isolates not expressing PRN reached 18% until 50% in 2018. We recently published (Eurosurveillance 2021) with the National reference center and the main labs involved in the French Pertussis surveillance, the impact of COVID-19 pandemic on the dramatic decrease of pertussis cases.

The majority of infants and children are infected by adults in their environment, as observed in other European and North American countries, which underlines the importance of communicating the implementation of adult vaccination recommendations.

Reimbursement of PCR and the delisting of serology in the first quarter of 2011 has made it possible to refine the diagnosis of pertussis in France, but has highlighted the non-specificity of the molecular diagnosis. Specific biological diagnosis appears to be essential, as the Bordetella RT-PCR used is more sensitive than previous PCRs but is not specific for *B. pertussis*. This non-specificity does not seem to be a problem in children under 10 years of age, but it is a problem in adolescents and adults. All diagnoses made during this surveillance are specific. Indeed, after the "Bordetella" diagnosis made by the ambulatory laboratories, the determination of the Bordetelle species (*pertussis*, *parapertussis* or *holmesii*) was carried out by the Institut Pasteur when there is enough biological material to do so and for adolescents.

Sommaire

I. Rationnel de l'observatoire.....	5
II. Période 1: 2002 à 2006.....	5
III. Période 2 de l'observatoire : depuis septembre 2006	5
III.1. Contexte	5
III.2. Objectifs de l'Observatoire et conséquences directes sur les pratiques en ambulatoire.....	7
III.3. Réunion CNR de la coqueluche – ACTIV	8
III.4. Résultats 2006 – 2021	9
III.4.1 Nombre de cas enregistrés dans l'Observatoire.....	9
III.4.2. Description des cas de coqueluche confirmés.....	10
III.4.2.1. Anamnèse, caractéristiques cliniques, statut vaccinal et diagnostic biologique.....	10
III.4.2.2. Traitement antibiotique et hospitalisation.....	15
III.4.2.3. Nombre de cas confirmés par année de naissance et âge des cas	17
IV. Discussion et perspectives	19
V. Références	21
Annexe 1. Examens à prescrire.....	24
Annexe 2: CRF version de février 2008	25
Annexe 3. Procédure d'aspiration rhinopharyngée pour diagnostic de coqueluche	27
Annexe 4. Règles d'évaluation période 2	30
Annexe 5. Répartition géographique des inclusions 2006/2021.....	33

I. Rationnel de l'observatoire

Cet observatoire national, mis en place en 2002 est une surveillance "déclarative" non exhaustive des cas de coqueluche en pédiatrie de ville. Son objectif principal est de déterminer, en fonction des modifications de la stratégie vaccinale et des vaccins, la durée de protection induite par ces vaccins afin d'adapter au mieux la stratégie vaccinale. Après avoir évalué les cas de coqueluche chez les enfants vaccinés avec les vaccins à germes entiers (Ce), l'observatoire a pour but d'analyser les cas chez les enfants vaccinés avec des vaccins acellulaires (Ca) utilisés seuls depuis 2002/2003. Cette surveillance des cas et de leur entourage apparaît aujourd'hui essentielle, c'est en effet la seule qui permet d'apprécier l'impact des nouvelles recommandations vaccinales en France en ambulatoire.

Un réseau de pédiatres de ville répartis principalement en région parisienne et dans l'Est de la France assure cette surveillance (Annexe 5). En cas de suspicion d'un cas de coqueluche, une PCR en temps réel et/ou une culture et/ou, rarement, une sérologie est/sont encore prescrite(s) au patient et/ou à son entourage. Les patients sont prélevés dans le laboratoire de biologie médicale (LBM) de leur choix et sont remboursés selon les dispositions françaises. Lorsque la PCR réalisée est positive, l'Institut Pasteur demande au LBM de lui envoyer ce qu'il reste de prélèvement biologique afin de déterminer l'espèce du genre *Bordetella* responsable de la bordetellose.

II. Période 1: 2002 à 2006

Les résultats des premières années de l'Observatoire de la coqueluche ont confirmé l'efficacité du vaccin Ce utilisé en France et notamment la durée de protection jusqu'à l'âge 9/10 ans, ce qui avait été à la base de l'introduction du rappel adolescent à 11-13 ans dès 1998. Ces résultats ont été présentés en 2006 lors du 8^{ème} congrès international de l'Institut Pasteur (centenaire de l'isolement de *B. pertussis*) et publiés en 2008 dans *Emerging Infectious Disease Journal* [1].

III. Période 2 de l'observatoire : depuis septembre 2006

III.1. Contexte

Il y a quelques années pendant l'ère post-vaccinale Ce, des différences au niveau génomique entre les souches vaccinales et les isolats de *Bordetella pertussis* circulant ont été observées dans les pays à haute couverture vaccinale (dont la France) pour le

nourrisson et l'enfant. Dans ces populations, il a été observé, un contrôle des isolats semblables aux souches vaccinales [2] mais une circulation d'isolats de *Bordetella pertussis* ayant perdu du matériel génétique, sans impact sur leur virulence (comparées aux souches vaccinales ou à celles isolées en période pré-vaccinale). Ces changements n'ont pas eu d'impact sur la durée de protection induite par les vaccins Ce et le vaccin Ca-3 [1, 3]. Depuis 1998, les vaccins Ca sont utilisés en France et ont progressivement remplacé le vaccin Ce malgré les recommandations et étaient seuls utilisés à partir de 2002/2003. L'immunité induite par ces vaccins est différente de celle induite par les vaccins Ce. Or depuis 2007, ont été isolés en France pour la première fois des isolats n'exprimant pas certains antigènes vaccinaux ce qui pose la question du diagnostic clinique et biologique mais aussi de la durée de protection induite par les vaccins Ca. Les isolats n'exprimant pas la toxine de pertussis (PT) sont moins pathogènes d'après les analyses sur les modèles cellulaires et animaux mais aussi chez les nouveau-nés. En revanche, les isolats n'exprimant pas la pertactine (PRN) le sont autant [2]. En 2015 la proportion d'isolats n'exprimant pas la PRN atteignait 18% et atteint 50% en 2018. Ces isolats sont aussi virulents pour le nouveau-né que les isolats exprimant la PRN [4], ce qui a été récemment confirmés en Australie. Ces isolats ont depuis circulé également dans d'autres pays européens mais aussi et surtout aux US principalement dans l'ouest et en Australie, où la proportion atteignait 80%. Nous avons pu montrer, à l'aide du modèle murin d'infection respiratoire, que ces isolats ne produisant pas la PRN ont une meilleure capacité (fitness en anglais) à circuler dans une population vaccinée avec des vaccins Ca que les isolats qui la produisent [5]. Ces données ont été confirmées aux USA et en Australie [6, 7]. Cependant, il est important de mentionner la publication de Breakwell et al. indiquant une efficacité du vaccin acellulaire semblable vis-à-vis des isolats produisant ou ne produisant pas la PRN [8]. Ces isolats PRN négatifs ne circulent pas ou peu dans les pays utilisant un vaccin à germes entiers [9].

Des données récentes concernant à la fois les modifications des méthodes diagnostiques et les épidémies actuelles compliquent les analyses de notre surveillance. En effet, la PCR utilisée actuellement est beaucoup plus sensible (permettant de faire beaucoup plus souvent le diagnostic) mais moins spécifique (car elle détecte aussi d'autres espèces de *Bordetella* dont *holmesii*). En 2011 les données du CNR indiquait que *B. holmesii* serait détecté dans 20% des cas de PCR+ chez les enfants de plus de 9 ans [10]. Cette observation a été ensuite confirmée aux USA [11]. Ainsi une PCR *Bordetella* positive chez un patient qui tousse et qui est à jour de sa vaccination ne peut plus être synonyme d'échec vaccinal (il peut s'agir de *B. pertussis*, ou *B. holmesii* dont le caractère pathogène respiratoire n'est pas prouvé).

Les examens à prescrire en fonction de l'âge de l'enfant et de son statut vaccinal ont fait l'objet de recommandations mises à jour en septembre 2008, en mars 2011 par N. Guiso puis en Novembre 2014 par le HSCP (Annexe 1).

Depuis la création de cet observatoire, le calendrier vaccinal a été modifié à plusieurs reprises. Tout d'abord en 2004, un troisième rappel était recommandé pour les jeunes adultes en âge d'avoir des enfants (stratégie du Cocooning) et pour tout le personnel hospitalier. Plus récemment, depuis 2013, l'instauration d'un schéma 2+1 (8 semaines, 4 mois et un rappel à 11 mois) et l'introduction d'un rappel à 6 ans ont été recommandés. Le rappel des adolescents (11/13 ans) et des adultes (25 ans+ rattrapage jusqu'à 40 ans) ainsi que la stratégie du cocooning ont été maintenus avec des vaccins dTcaP [12]. Depuis 2018, la primo vaccination et le premier rappel sont obligatoires [13]. Enfin, en 2021, la vaccination maternelle a été recommandée, cette stratégie étant efficace pour protéger les nourrissons contre la coqueluche à la fois par le transfert des anticorps maternels et par la réduction de l'exposition du nourrisson à la coqueluche.[14] Dans ce rapport, les données sont présentées jusqu'à 2021, cette recommandation vaccinale de la femme enceinte n'aura donc aucun impact évaluable.

III.2. Objectifs de l'Observatoire et conséquences directes sur les pratiques en ambulatoire

L'observatoire de la coqueluche permet :

- de suivre la durée de protection induite par les vaccins Ca dans le contexte de modifications des recommandations vaccinales :
 - mise sur le marché des vaccins Repevax® et Boostrix tetra® pour les adultes (stratégie du cocooning : recommandations vaccinales pour les jeunes parents et le personnel soignant en contact avec des jeunes enfants[15] ;
 - Disparition du vaccin Ce et utilisation exclusive des vaccins Ca depuis l'été 2005.
 - Mise à jour de recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (HCSPF) le 5 septembre 2008 [16].
 - Modifications successives du calendrier vaccinal
 - Mise sur le marché de nouveaux vaccins Ca

- de décrire les caractéristiques cliniques d'une population vaccinée avec plusieurs rappels, la coqueluche étant devenue « atypique » en raison du nombre de rappels vaccinaux. Les questionnaires (CRF) ont été modifiés début 2008 dans le but d'obtenir des informations plus précises sur les données cliniques et sur l'antibiothérapie prescrite (Annexe 2). Les cas

de « coqueluche biologique » avec durée de toux très courte font l'objet d'une attention particulière (vaccination, délai entre le début de la toux et le début de l'antibiothérapie) ainsi que l'âge des personnes ayant contaminé le patient.

- d'adapter en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, les examens complémentaires à visée diagnostique (culture, PCR, sérologie). Depuis le 15 mars 2011, la sérologie de ville n'est plus remboursée. A l'inverse, depuis le 15 mars 2011, le diagnostic par PCR en temps réel est remboursé. Toute modification du diagnostic final suite à ce contrôle est transmise aux investigateurs concernés.

- de surveiller les infections à *B. parapertussis* : Dans le cas des infections à *B. parapertussis*, la sérologie recherchant les anticorps anti-PT ne peut être utilisée puisque *B. parapertussis* n'exprime pas cette toxine. Seules sont réalisées la culture (pour l'Île de France) et la PCR en temps réel. Cependant, il est important de poursuivre l'analyse des isolats de *B. parapertussis* puisque depuis 2007 tous ceux qui circulent n'expriment plus la PRN [17, 18].

- de former les laboratoires de ville à l'aspiration nasopharyngée : Une procédure avait déjà été validée par N Guiso (Annexe 3) et depuis 2010, une vidéo réalisée par F de La Rocque, M Boucherat et N Guiso est disponible sur le site internet d'ACTIV :

<https://www.activ-france.com/fr/liens-utiles>

- de déterminer, si possible, l'espèce bactérienne du genre *Bordetella* lors d'une bordetellose.

III.3. Réunion CNR de la coqueluche – ACTIV

Début 2022, tous les dossiers de l'année 2021 ont été revus avec Nicole Guiso, Corinne Levy, Stéphane Béchet et Olivier Romain et Mathilde Servera. Les conclusions des investigateurs ont été validées en tenant compte des règles d'évaluation établies en 2008 (Annexe 4) [16]. Les résultats ont été transmis aux investigateurs après cette réunion avec un état d'avancement des inclusions.

Un comité scientifique composé des représentants des trois laboratoires qui financent l'observatoire (GSK, Sanofi, MSD), des directeurs du CNR, de N. Guiso et des représentants d'ACTIV s'était réuni le 22 Janvier 2020.

III.4. Résultats 2006 – 2021

III.4.1 Nombre de cas enregistrés dans l'Observatoire

Entre octobre 2006 et décembre 2021, 471 cas de suspicion de coqueluche ont été déclarés par 78 pédiatres de ville répartis sur tout le territoire français (Annexe 5).

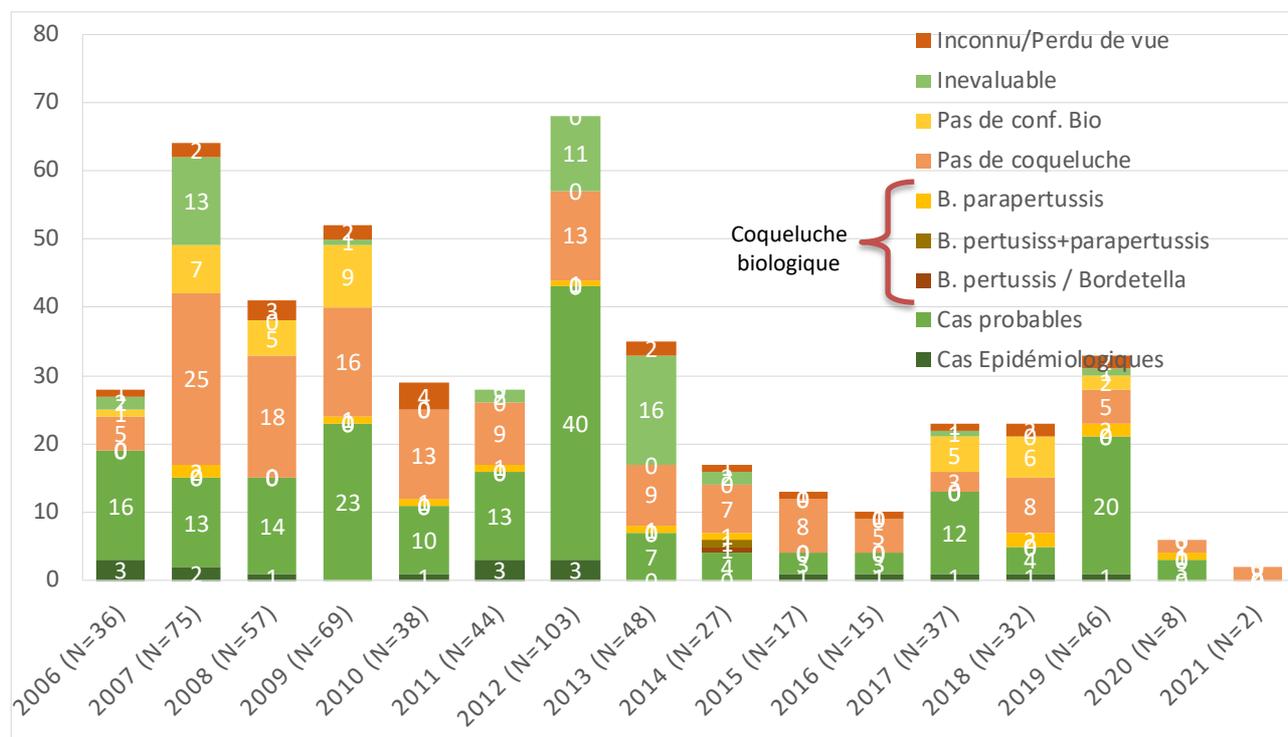
La répartition était la suivante :

- coqueluches biologiques (dont les examens biologiques ont été validés par le Comité Scientifique), n=198
- cas épidémiologiques (les personnes de l'entourage ayant toussé 8 jours avant ou après la toux d'un cas de coqueluche biologiquement prouvé), n=18
- coqueluches cliniques sans confirmation biologique, n=35
- inévaluables, n=50
- perdus de vue, n=22
- pas de coqueluche, n=148

De plus, des cas probables (n=188) ont été définis par une personne en contact avec un cas confirmé présentant seulement une toux mais pour laquelle les données du CRF ne sont pas disponibles.

La Figure 1 montre la répartition par année des inclusions dans l'observatoire ainsi que les cas probables.

Figure 1. Répartition des inclusions (n=471) et des cas probables (n=182) durant la période 2006-2021



III.4.2. Description des cas de coqueluche confirmés

III.4.2.1. Anamnèse, caractéristiques cliniques, statut vaccinal et diagnostic biologique

Sur les 198 cas de coqueluche confirmés, déclarés par 56 pédiatres (moy/pédiatre=3,5 ± 3,4, min=1, max=15), 130 patients (65,7%) avaient reçu au moins 4 vaccinations par des vaccins Ce et/ou Ca. Dix-huit enfants (9,1%) n'étaient pas vaccinés, 10 (5,1%) avaient reçu une seule dose, 9 (4,6%) avaient reçu 2 doses et 31 (15,7%) avaient reçu 3 doses vaccinales (Tableau 1.1).

Tableau 1.1. Description des cas de coqueluche confirmés observés durant la période 2006-2021

Caractéristiques	Cas confirmés					
	Total N = 198*	Vaccinés ≥4 doses, germe entier et/ou acellulaire N = 130**	Partiellement vaccinés			Non vaccinés N = 18
			1 dose N=10	2 doses N=9	3 doses N=31	
Diagnostic biologique*						
PCR	165	102	9	8	29	17
Sérologie ELISA	36	30	1	1	1	3
Culture	8	6	1	0	0	1
Age moyen (ans)	6,9 +/- 4,4	8,9 +/- 3,2	3,2 +/- 3,4			3,3 +/- 5,2
Durée de la toux à l'inclusion (jours)	16,4 +/- 14,8	17,2 +/- 15,4	16,3 +/- 14,7			11,4 +/- 9,0

* Plusieurs examens possibles par patient

	4 doses vaccins Ca n=90	4 doses vaccins Ce n=11**	4 doses vaccins Ce + Ca n=29***
Age moyen (ans)	7,9 +/- 2,7	11,3+/-2,2	10,8+/-3,5
Durée de la toux (jours)	13,7 +/- 9,4	23,8+/-10,1	25,4+/-25,4

** Pour 2 patients, ils ont également reçu 1 dose de vaccin acellulaire

** Pour 2 patients, certains noms de vaccins étaient manquants

Les cas confirmés vaccinés 4 fois avec le vaccin Ca sont venus consultés après moins de temps que ceux vaccinés 4 fois avec le vaccin Ce (p=0.001), suggérant une coqueluche plus sévère.

Tableau 1.2. Description des cas confirmés de Pertussis, Parapertussis et Bordetella observés durant la période 2006-2021

	Pertussis n=105	Parapertussis n=13	Bordetella n=78	Pertussis/Parapertussis n=1
4 doses vaccins Ca	44	5	40	1
Age moyen (ans)	8,2 ± 2,1	4,3 ± 1,3	8,1 ± 3,2	5,2
Médiane	8,4	4,4	8,2	
Délai depuis la dernière dose (ans)	6,0 ± 2,3	2,8 ± 1,1	5,5 ± 2,6	3,0
Médiane	6,1	2,9	5,2	

Il est à préciser que pour les patients pour lesquels l'espèce de Bordetella incriminée n'a pas pu être déterminée en raison du peu de matériel génétique dans le prélèvement, 80% avaient moins de 11 ans et donc étaient vraisemblablement infectés par *B. pertussis*.

Tableau 1.3. Description des cas épidémiologiques observés durant la période 2006-2021

Caractéristiques	Cas épidémiologiques					
	Total N = 18	Vaccinés ≥4 doses, germe entier et/ou acellulaire N = 7	Partiellement vaccinés			Non vaccinés N = 2
			1 dose N=3	2 doses N=2	3 doses N=4	
Age moyen (ans)	5,7 +/- 4,6	7,5 +/- 3,8	4,5 +/- 4,8			2 mois 9 ans
Durée de la toux à l'inclusion (jours)	22,9 +/- 20,4	31,3 +/- 18,9	19,5 +/- 22,0			2 jours 13 jours

188 cas probables, dont on ne connaît pas le statut vaccinal, ont été identifiés dans l'entourage des cas confirmés. Il s'agissait :

- des parents : 67 (35,6%)
- de la fratrie : 53 (28,2%). L'âge moyen était alors de 7,2 ans ± 2,0 (n=25)
- d'un enfant de l'école ou de la crèche : 24 (12,8%)
- d'un autre membre de la famille : 25 (13,3%)
- d'une autre personne : 14 (7,5%)

Le Tableau 2 décrit les 14 cas de para-coqueluche, identification de *Bordetella parapertussis*, dont 1 cas de co-infection à *pertussis* / *parapertussis* (n° 21315).

Tableau 2. Description des cas de para-coqueluche

n°	Âge	Vaccination	Année de diagnostic	Technique diagnostique
20121	4,9 ans	4 acellulaires	2007	PCR
20356	7,4 ans	4 entiers	2007	Culture + PCR
10026	4,4 ans	4 acellulaires	2009	Culture + PCR
20460	0,9 ans	3 acellulaires	2010	PCR
20431	3,9 ans	4 acellulaires	2011	PCR
21077	2,4 ans	4 acellulaires	2012	PCR
21093	5,9 ans	3 acellulaires	2013	PCR
21106	9,6 mois	2 acellulaires	2014	PCR
21315	5,2 ans	4 acellulaires	2014	PCR
21548	5,9 ans	4 acellulaires	2018	PCR
21328	4,5 ans	3 acellulaires	2018	PCR
21639	5 ans	3 acellulaires	2019	PCR
22158	5,1 ans	3 acellulaires	2019	PCR
22078	1,3 ans	3 acellulaires	2020	PCR

Le Tableau 3 montre l'évolution de l'âge des patients en fonction des années.

Tableau 3. Age des cas confirmés par période de l'étude

Age en années	Ensemble des cas confirmés	Pas de vaccination	1 à 3 vaccins acellulaires et/ou entiers	≥4 vaccins acellulaires et/ou entiers	4 vaccins acellulaires	4 vaccins entiers
Période 1, 2002/2006 - n	88	25	19	44	7	25*
moyenne ± DS	5,5±4,7	2,3±3,9	2,8±3,9	8,6±3,2	5,1±2,9	10,2±2,7
médiane	6,2	0,2	0,7	8,7	4,3	10,3
Période 2, 2006/2021 - n	198	18	50	130	90	11
moyenne ± DS	6,9 +/- 4,4	3,3 +/- 5,2	3,2 +/- 3,4	8,9 +/- 3,2	7,9±2,7	11,3±2,2
médiane	7,4	0,2	1,4	8,7	8,3	11,3

* 1 enfant a été inclus au second semestre 2001

Aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer ces périodes puisque la méthodologie d'évaluation des dossiers a changé entre les deux PCR classiques et immunoempreintes en Période 1 – PCR en temps réel et sérologie par la technique ELISA en période 2. *Il a également été demandé aux investigateurs de n'inclure que les « vraies » suspicions de coqueluche dans la période 2.*

Les vaccins Ca ayant été introduits en 1998, cela veut dire qu'en 2002 il n'était pas possible d'observer des enfants de plus de 4 ans, en 2006 il n'était pas possible d'observer des enfants de plus de 8 ans, et en 2021 il n'était pas possible d'observer des enfants de plus de 23 ans.

De même, l'augmentation de l'âge des cas qui ont reçu uniquement des germes entiers ou bien un mixte est liée au fait que les vaccins à Ce n'étaient plus utilisés en France et qu'il est de moins en moins possible d'observer des cas jeunes vaccinés avec des vaccins Ce, au fur et à mesure du temps au cours de l'étude.

Le tableau 4 décrit les âges de vaccinations (en mois) des cas confirmés.

	N	Moyenne ± DS	Médiane	Min – Max
Dose 1	174	2,6 ± 2,2	2,2	0,1 – 26,0
Dose 2	167	4,0 ± 2,5	3,4	1,0 – 27,0
Dose 3	157	7,2 ± 11,7	4,7	2,6 – 125,4
Rappel 1	132	23,4 ± 21,3	17,2	11,0 - 137,6
Rappel 2	18	96,2 ± 30,4	75,9	71,2 – 143,0

Le tableau 5 décrit la symptomatologie des cas confirmés. Un bon état général entre les quintes, une toux quinteuse et une toux nocturne étaient les symptômes communs à la majorité des cas.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et symptomatologie des 177 cas confirmés

Signes fonctionnels ou cliniques	Présence n (%)
Bon état général entre les quintes (n=192)	184 (95,8%)
Toux quinteuse (n=188)	176 (93,6%)
Toux nocturne (n=190)	174 (91,6%)
Vomissements (n=188)	81 (43,1%)
Toux atypique (n=159)	60 (37,7%)
Chant du coq (n=184)	49 (26,6%)
Cyanose de la face (n=180)	22 (12,2%)
Fièvre (n=187)	15 (8,0%)

III.4.2.2. Traitement antibiotique et hospitalisation

Une antibiothérapie avait été prescrite pour 94,3% des patients pour lesquels l'information était renseignée (n=132/140), l'item avait été ajouté en 2008 sur le questionnaire).

L'antibiotique prescrit était dans 74,2% des cas de l'azithromycine, 9,9% des cas de la josamycine et 12,9% des cas de la clarithromycine. Un patient avait reçu de la roxithromycine, un autre avait reçu de l'amoxicilline puis de l'augmentin, et 2 patients avaient reçu de la josamycine puis de l'azithromycine. La josamycine n'est plus recommandée par le CHSPF (séance 5 septembre 2008 [16]).

Au total, 13 patients avaient été hospitalisés, ils sont décrits dans le tableau 6. Aucun décès n'a été signalé.

Tableau 6: Description des patients hospitalisés

N*	Année de diagnostic	Age	Vaccination
10138	2006	7,3 ans	3 entiers + 1 acellulaire
20348	2007	41 jours	Aucune
20652	2008	11 jours	Aucune
20791	2009	58 jours	Aucune
20933	2010	64 jours	1 acellulaire
20433	2012	77 jours	1 acellulaire
20715	2012	7,6 ans	4 acellulaires
21029	2013	91 jours	1 acellulaire
21042	2013	29 jours	Aucune
21179	2017	10 jours	Aucune
21843	2017	131 jours	2 acellulaires
22083	2019	56 jours	Aucune
22164	2019	7,6 ans	4 acellulaires

III.4.2.3. Nombre de cas confirmés par année de naissance et âge des cas

Légende : Hors période d'étude Période 1 : 2002-2006 Période 2 : 2006-2021

1- Vaccin à germes entiers (4 doses)

Année de naissance	Age en années																			Total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		19
1986															1*						1
1987																			1		1
1988																					
1989													1								1
1990																	1				1
1991										1											1
1992										2											2
1993									2		1	1									4
1994							1	1		1	2	2									7
1995							1			3	2										6
1996									1	1											2
1997									1		1										2
1998							3			1											4
1999							1						1								2
2000								1													1
2001																					
2002											1										1
2003																					
2004																					
Total							4	3	1	4	9	7	5		1		1		1		36

* 6 enfants ont été inclus au second semestre 2001

2- Vaccin acellulaire (4 doses)

Année de naissance	Age en années																			Total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		19
1996									1												1
1997								1													1
1998				1																	1
1999																					
2000				1				1		1											3
2001			1						1												2
2002			1	2	1	1		4	2	3	1						1				16
2003					1		1	6	3	1		1									13
2004		1		1	1	3	3	3	1	1	1	1									16
2005			1		1	3	1	2	1		3	1	1								14
2006					1						1										2
2007				1	2	3	1		2	1	2										12
2008				1				1	1	1											4
2009					1			1													2
2010			2	1	1				1												5
2011			1																		1
2012					2		1														2
2013		1																			2
Total		2	4	4	9	11	8	5	21	12	9	6	3	1			1				97

III.4.3. Communication des résultats

Un article intitulé « Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006–2015 » a été publié en Février 2017 dans une revue d'infectiologie pédiatrique (Vaccine).

Les résultats ont été présentés en poster à l'ESPID 2010 [19] et à l'ESPID 2013 [20] Lors de la réunion du comité scientifique du 23 Janvier 2020, il a été décidé de ne pas proposer d'abstract pour l'ESPID 2020.

Un article a été publié dans la revue Eurosurveillance en 2021 avec le CNR et les deux laboratoires français les plus importants montrant la période 2020-21 avec très peu de cas en raison du confinement.[21]

IV. Discussion et perspectives

L'observatoire de la coqueluche de l'enfant en pédiatrie de ville existe depuis 2002 et a permis l'inclusion de 887 enfants suspects de coqueluche en France. Ces 20 années d'existence se divisent en 2 périodes. La première fut dédiée à l'étude de la durée de protection conférée par les vaccins Ce et la seconde à celle des vaccins Ca ainsi qu'à l'impact des modifications successives du calendrier vaccinal.

Le nombre de cas de coqueluche confirmés était de 88 et de 198 respectivement pour la 1^{ère} et la 2^{ème} période. Cependant, la première période couvrait 5 années, et la seconde 15. Il faut également tenir compte du changement de méthodologie entre les 2 périodes. En effet, en période 1, la technique sérologique était l'immunoempreinte et la PCR classique en point final alors qu'en période 2, la PCR en temps réel est beaucoup plus sensible et la technique sérologique est la technique de référence ELISA. Il est donc très difficile de comparer les deux périodes.

On observe aussi que les praticiens ont augmenté de façon très importante le pourcentage de diagnostics validés (21 à 42%). Les cliniciens n'incluaient dans la période 2 que les suspicions de coqueluche et non les toux persistantes comme dans la période 1.

On observe aussi qu'il y a moins d'enfants non vaccinés pendant la période 2 ($p < 0.001$: 28,4% en période 1 contre 9,1% en période 2) malgré le pic de 2012-2014, traduisant une couverture plus élevée et donc une protection chez les tout-petits. Le fait de rappeler depuis quelques années dans le calendrier vaccinal que l'âge de la vaccination commence à 6-8 semaines et non pas à 10 ou 12 semaines... et que la deuxième vaccination est à 16 et non 20 semaines est important...

En ce qui concerne le but premier de l'observatoire, c'est à dire l'évaluation de la durée de protection conférée par la vaccination, on observe (i) une durée semblable induite par les vaccins Ce. Cependant, le nombre d'enfants analysés est très faible. Il n'y a plus d'enfants vaccinés par le vaccin Ce dont l'âge est inférieur à 11 ans en France. Il

est donc difficile de conclure ; (ii) une durée d'environ 5-6 ans après le rappel à 16-18 mois et maintenant 11 mois, pour les enfants vaccinés avec un vaccin Ca. De plus les pédiatres participant à l'observatoire suivent au plus près les recommandations. L'instauration d'un rappel vaccinal à 6 ans par le CTV en 2013 est donc une mesure en adéquation avec les données présentées dans ce rapport. Une analyse supplémentaire a été réalisée en découpant la période 2 en deux sous périodes 2006-2011 et 2012-2014, années du cycle de coqueluche où la proportion des isolats n'exprimant pas la PRN était de 15%. Il s'avère que la durée de protection était la même.[22] Avec cette proportion d'isolats circulant, la durée de protection ne semble pas affectée. Elle ne l'est pas non plus ces dernières années alors que la proportion des isolats PRN- était de 50%.

On constate également que la majorité des contamineurs des nourrissons et enfants sont des adultes de leur entourage comme observé dans d'autres pays européens ou Nord américains [23] ce qui souligne l'importance de communiquer sur l'application des recommandations de vaccination chez l'adulte.

En conclusion, le nombre d'enfants non vaccinés et le nombre de cas a très nettement diminué en France depuis le dernier cycle de la maladie observé en 2013-2014. Cependant, depuis cette date, le calendrier vaccinal a été modifié avec un schéma 2+1 puis un rappel à 6 ans, un rappel à 11-13 ans et un rappel à 25 ans ainsi que la poursuite de la stratégie du cocooning. Il est donc très important de poursuivre la surveillance, afin d'analyser si l'absence de rappel entre 11-13 ans et 25 ans est un problème. L'évolution des modes de vie font que depuis la dernière décennie, les adolescents ont plus de contacts avec les nouveau-nés que précédemment (augmentation des famille recomposées) et sont donc une population à surveiller.

V. Références

1. Guiso N, de La Rocque F, Njamkepo E, Lecuyer A, Levy C, Romain O, Thollot F, Abitbol V, Soubeyrand B, Cohen R *et al*: Pertussis surveillance in private pediatric practices, France, 2002-2006. *Emerg Infect Dis* **2008**, 14(7):1159-1161.
2. Hegerle N, Guiso N: Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. *Future Microbiol* **2013**, 8(11):1391-1403.
3. Guiso N, Njamkepo E, Vie le Sage F, Zepp F, Meyer CU, Abitbol V, Clyti N, Chevallier S: Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. *Vaccine* **2007**, 25(8):1390-1397.
4. Bodilis H, Guiso N: Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis* **2013**, 19(3):471-474.
5. Hegerle N, Dore G, Guiso N: Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine* **2014**, 32(49):6597-6600.
6. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, Reynolds L, Kenyon C, Giambrone G, Kudish K *et al*: Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis* **2015**, 60(2):223-227.
7. Safarchi A, Octavia S, Luu LD, Tay CY, Sintchenko V, Wood N, Marshall H, McIntyre P, Lan R: Better colonisation of newly emerged *Bordetella pertussis* in the co-infection mouse model study. *Vaccine* **2016**, 34(34):3967-3971.
8. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, Martin SW, Acosta AM: Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics* **2016**, 137(5).
9. Carriquirborde F, Regidor V, Aispuro PM, Magali G, Bartel E, Bottero D, Hozbor D: Rare Detection of *Bordetella pertussis* Pertactin-Deficient Strains in Argentina. *Emerg Infect Dis* **2019**, 25(11):2048-2054.
10. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, Gibaud SA, Guillot S, Guiso N: Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples

- from French patients with suspected pertussis. *J Clin Microbiol* **2011**, 49(12):4347-4348.
11. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, Mandal S, Salamon D, Leber A, Tondella ML *et al*: Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*--Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis* **2013**, 56(3):322-331.
 12. Calendrier vaccinal 2015. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* **2015**, http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf.
 13. French vaccinal calendar 2018. <https://santegouvfr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2018> **2018**.
 14. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G: Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol* **2018**, 67(10):1426-1456.
 15. Calendrier vaccinal 2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* **2004**, http://opac.santepubliquefrance.fr/doc_num.php?explnum_id=2814.
 16. Rapport relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Haut Conseil de Santé Publique **2008**, http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20080905_coqueluche.pdf.
 17. Bouchez V, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guiso N: *Bordetella parapertussis* isolates not expressing pertactin circulating in France. *Clin Microbiol Infect* **2011**, 17(5):675-682.
 18. Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S, Guiso N: Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetellae* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect* **2012**, 18(9):E340-346.
 19. Guiso N, Lécuyer A, De La Rocque F, Romain O, Werner A, Cohen R: 2006-2009: Pertussis paediatric surveillance, in private practice, in France *ESPID* **2010**.
 20. Guiso N, Levy C, Romain O, Béchet S, Cohen R: 2006-2012: Follow-up of Pertussis paediatric surveillance, in private practice, in France. *ESPID* **2013**.

21. Matczak S, Levy C, Fortas C, Cohen JF, Bechet S, Ait El Belghiti F, Guillot S, Trombert-Paolantoni S, Jacomo V, Savitch Y *et al*: Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. *Euro Surveill* **2022**, 27(25).
22. Guiso N, Levy C, Romain O, Guillot S, Werner A, Rondeau MC, Bechet S, Cohen R: Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2015. *Vaccine* **2017**, 35(45):6083-6088.
23. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, Tozzi AE, Van Damme P: Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* **2011**, 11(7):557-570.

Annexe 1. Examens à prescrire

Recommandations Novembre 2014 :

<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=461>

Le prélèvement doit être une aspiration nasopharyngée ou un écouvillonnage nasopharyngé, qui peut être fait dans n'importe quel laboratoire d'analyse médical (LAM). [La PCR peut ensuite être réalisée dans un LBM hospitalier du réseau RENACOQ ou chez Cerba](#)

La culture n'est réalisée qu'au CNR ou dans un centre hospitalier pédiatrique du réseau Renacoq et dans ce cas le patient doit se faire prélever au LAM de l'Institut Pasteur ou au LAM de l'hôpital.

Remarques importantes :

- Délai pour réaliser la PCR** = à faire le plus rapidement possible jusqu'à 3 semaines après le début de la toux.
- Délai pour réaliser la culture** = à réaliser dans les 2 premières semaines de toux.
- PCR et Culture se négativent généralement après 3 jours d'azithromycine et après 5 jours pour les autres macrolides mais pas avec les autres familles d'antibiotiques.

Suivi

_____ / _____ / _____
N° de fiche

Date de remplissage _____ / _____ / _____

Résultats			
	positif	négatif	non fait
Culture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sérologie 1	Date: _____ / _____ / _____		
Sérologie 2	Date: _____ / _____ / _____		

Diagnostic retenu
<input type="checkbox"/> Diagnostic de coqueluche non retenu
<input type="checkbox"/> Diagnostic clinique fortement évocateur sans confirmation biologique
<input type="checkbox"/> Diagnostic clinique évocateur avec cas confirmé
<input type="checkbox"/> Diagnostic clinique avec confirmation
<input type="checkbox"/> Perdu de vue

Antibiothérapie	
Avez-vous prescrit un antibiotique depuis la consultation d'inclusion dans le cadre de cette suspicion de coqueluche ?	
<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui :	Date de début: _____ / _____ / _____
	Nom de l'ATB: _____
	Durée en jours: _____

Données cliniques	
Durée approximative de la toux depuis le début de l'épisode : quintes ou toux avec difficultés de reprise inspiratoire	
_____ jours	
Cet épisode a-t-il nécessité une hospitalisation ?	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui
Si oui, dans quel service ?	
<input type="checkbox"/> Pédiatrie générale	
<input type="checkbox"/> Réanimation néo-natale	
<input type="checkbox"/> Réanimation pédiatrique	

Commentaires libres :

Nouveau cas dans l'entourage ou modification des cas signalés à l'inclusion				
Y a-t-il eu un nouveau cas dans l'entourage ? <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui si Oui compléter le tableau				
Cas (précisez la parenté)	Age	Date approximative d'apparition de la toux	Durée de la toux (j)	dernière vaccination coqueluche
_____	_____ ans	_____ / _____ / _____	_____	<input type="checkbox"/> <3ans <input type="checkbox"/> ≥3ans
_____	_____ ans	_____ / _____ / _____	_____	<input type="checkbox"/> <3ans <input type="checkbox"/> ≥3ans
_____	_____ ans	_____ / _____ / _____	_____	<input type="checkbox"/> <3ans <input type="checkbox"/> ≥3ans

Merci de faxer le jour même à ACTIV au 01 48 85 18 58 :

- La fiche clinique
- Tous les résultats biologiques originaux faits pour la coqueluche et autres examens éventuellement demandés
- Également les résultats biologiques des examens faits à l'entourage, si vous les avez.

Tampon et signature du médecin

Annexe 3. Procédure d'aspiration rhinopharyngée pour diagnostic de coqueluche

N Guiso 2008

OBJET : Règles et recommandations d'usage pour la réalisation d'une aspiration nasopharyngée

MATERIEL

- Aspirateur de mucosités pédiatrique 25 ml référence n°534.10 (laboratoires VYGON, 95440 ECOUEN)
- Seringue 50 ml stérile à usage unique référence SPT 50 (laboratoires CML, 77792 Nemours)
- Silicone référence n°98503 (laboratoires VYGON, 95440 ECOUEN)

PROTOCOLE

Mise en oeuvre de l'aspiration nasopharyngée

- mettre des gants à usage unique
- déconditionner l'aspirateur de mucosités
- étiqueter le tube conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire
- saisir la tubulure la plus longue (sans embout)
- déconditionner une seringue
- connecter la seringue à l'embout vert de la tubulure
- mesurer la distance nez-oreille à l'aide de la tubulure la plus courte (utiliser la sonde nasale de plus grand diamètre déjà fixé au bouchon vert, la sonde présentée dans le tube rigide n'est utilisée que pour les nourrissons), faire un repère au feutre sur la tubulure et maintenir la tubulure entre le pouce et l'index. Ceci détermine la longueur approximative de la tubulure à introduire dans le nasopharynx
- vaporiser la tubulure la plus courte à l'aide de la bombe de silicone
- bien nettoyer la narine avec un mouchoir puis introduire la tubulure siliconée dans l'une des deux narines et enfoncer de la longueur déterminée auparavant

- saisir la seringue et activer le piston de façon à aspirer les sécrétions nasopharyngées (si très peu de sécrétions sont récupérées, retirer la sonde, la plonger dans un tube contenant du sérum physiologique stérile et aspirer 0,5 à 1 ml maximum de liquide pour rincer la tubulure)
- retirer la sonde
- retirer le bouchon vert portant les deux tubulures et le plus rapidement possible, reboucher le tube avec le bouchon blanc situé au bas du tube

Acheminement des échantillons biologiques au laboratoire

- acheminer le prélèvement, le plus rapidement possible à température ambiante
 - dans les deux à trois heures au laboratoire apte à faire la culture
 - dans les vingt-quatre heures au laboratoire apte à faire une PCR en temps réel

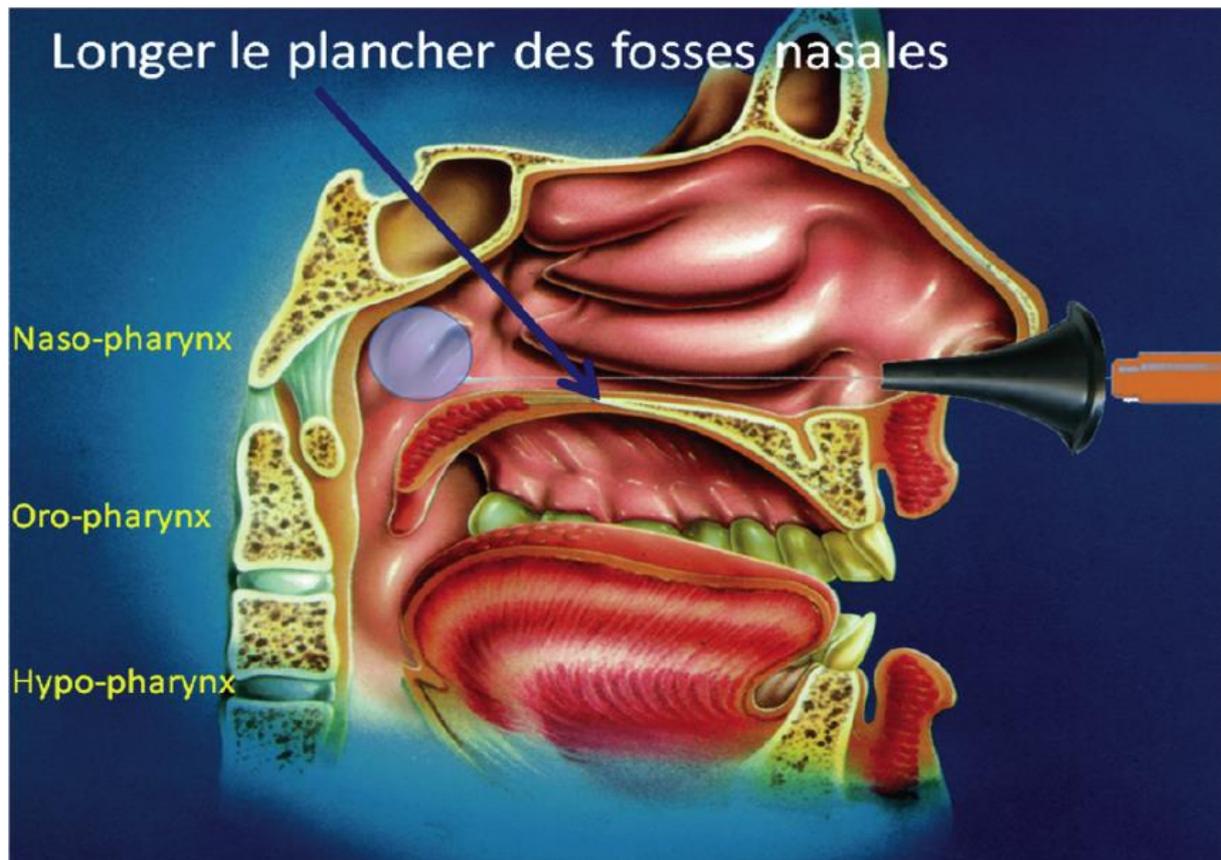
Les laboratoires aptes à réaliser ces examens sont listés sur le site web du CNR <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/bordet-index.html>

Si impossibilité de réaliser une aspiration nasopharyngée, un écouvillon peut être utilisé. Seuls les écouvillons en DACRON peuvent être utilisés (Réf. EPD – Fournisseur Greiner Bio-One SAS). Cet écouvillon doit être introduit à la même distance que la sonde utilisée pour l'ANP.

REGLES D'HYGIENE ET DE SECURITE

Les règles d'hygiène et de sécurité en vigueur dans un laboratoire d'analyses biomédicales applicables lors de la réalisation d'une aspiration nasopharyngée

Réalisation d'une aspiration naso-pharyngée



<https://www.activ-france.com/fr/liens-utiles>

Annexe 4. Règles d'évaluation période 2

1. - SÉROLOGIES

Seules les sérologies retestées par l'Institut Pasteur avec le test ELISA de référence sont prises en compte.

Toute sérologie n'est évaluée que si l'enfant n'a reçu aucune vaccination ou si le délai depuis la dernière injection est supérieur à 3 ans (>1095 jours), selon les recommandations du CSHPF du 5 septembre 2008 [16].

- Si un seul sérum : < 25UE/ml -> négatif.
- Si entre 25 et 100 UE/ml, obtenir alors un 2ème sérum et dans ce cas si la valeur est multipliée ou divisée par 4 -> positif
- Si > 100 UE/ml positif

2. – PCR Pour chaque PCR positive, seront prises en compte les données suivantes :

- laboratoire ayant effectué l'examen
- la séquence IS481 comme cible

Les PCR parapertussis sont validées comme coqueluche biologique mais il faut enregistrer la notion parapertussis pour suivre leur évolution au cours du temps.

3. – CULTURES

Les cultures positives (*B. pertussis* ou *B. parapertussi*) sont prises en compte. Il faut inciter le laboratoire ayant isolé à envoyer ses isolats à l'Institut Pasteur.

4. – CAS GROUPÉS

Si plusieurs cas sont déclarés, il faut choisir un index selon plusieurs critères :

- on retient celui dont la coqueluche est biologiquement prouvée
- si 2 cas sont biologiques, on retient celui qui tousse en premier
- si 2 cas sont biologiques avec date de début de toux identique, on retient celui qui a une sérologie plutôt qu'une PCR positive (délai vraisemblablement plus important de portage)

5. – CAS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La définition d'un cas épidémiologique est une personne de l'entourage ayant toussé 1 mois avant ou après la toux d'un cas de coqueluche biologiquement prouvé. Un cas épidémiologique pour le RENACOQ est un cas qui a toussé au moins 8 jours et qui est en contact avec un cas confirmé. Dans d'autres études c'est 14 jours qui est pris. Nicole Guiso pour cet observatoire a choisi la durée de 8 jours. Quand 2 cas inclus confirmés tous les deux par PCR et début toux le même jour, on choisit arbitrairement l'index. En cas de PCR et sérologies c'est celui qui a une sérologie positive qui est l'index.

6. – DIAGNOSTICS

Les diagnostics possibles sont :

- coqueluches biologiques (dont les examens biologiques ont été validés par le Comité Scientifique)
- cas épidémiologiques (les personnes de l'entourage ayant toussé 8 jours avant ou après la toux d'un cas de coqueluche biologiquement prouvé)
- coqueluches cliniques sans confirmation biologique
- inévaluables
- perdus de vue
- pas de coqueluche

Définition des cas probables: personne en contact avec un cas confirmé présentant seulement une toux mais pour laquelle les données du CRF ne sont pas disponibles.

Un cas est inévaluable lorsque :

- des anticorps anti-toxine de pertussis ont été détectés dans le sérum mais le délai entre la dernière vaccination et la sérologie est inférieur à 3 ans ou quand on ne dispose pas d'information sur les dates de vaccinations.
- on ne connaît pas la durée de la toux d'un cas épidémiologique ou non biologique. Si la durée de la toux est inférieure à 8 jours le diagnostic devient « pas de coqueluche » dans les 2 cas.

- si le médecin ne peut trancher entre pas de coq et coq non bio
- si pas de sérologie
- Au delà de 5 injections vaccinales
- Matériel insuffisant pour effectuer l'analyse
- PCR effectuée trop tardivement par rapport au début de la toux

Annexe 5. Répartition géographique des inclusions 2006/2021

(nombre de pédiatres / nombre d'inclusion / nombre de cas confirmés)

