

Observatoire National des coqueluches de l'enfant en pédiatrie ambulatoire Résumé du Rapport année 2019

Coordinateurs 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		Investigateur principal Olivier Romain 126 ter rue Blomet 75015 Paris 01 48 28 10 40			
Soutien financier Laboratoires GSK Sergerie Yan Picquet Véronique 23 rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison Tél : 01 39 17 91 61 Fax : 01 39 17 65 02		Soutien financier Laboratoires Sanofi Martinon Prescilla Verdier Régis Campus SANOFI LYON Bâtiment A2 – 6ème étage 14 Espace Henry Vallée 69007 Lyon Tél : 04 81 49 28 15		Soutien financier Laboratoires MSD Evelyne Caulin 162, avenue Jean Jaurès 69007 Lyon Tél : 04 37 28 40 80 Fax : 04 37 28 44 36	
Promoteur et Coordination ACTIV Corinne Levy Stéphane Béchet 27 rue d'Inkermann 94100 St Maur des Fossés Tél : 01 48 85 04 04 Fax : 01 48 85 18 58 Email : Activ@wanadoo.fr			Responsable informatique Michel Boucherat ACTIV		
Investigateurs ACTIV AFPA			Comité scientifique Nicole Guiso Olivier Romain Robert Cohen		

Introduction

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. Pour les médecins de la région parisienne, un circuit spécifique a été mis en place depuis 2006 : les cultures et les PCR sont alors directement réalisées à l'Institut Pasteur. En ce qui concerne les sérologies, aucun kit commercial n'étant recommandé, elles ne sont plus remboursées et ne devraient plus être prescrites. Lorsqu'elles étaient encore prescrites, tous les sérums étaient réorientés à l'Institut Pasteur qui recherche la présence d'anticorps anti-toxine de pertussis par la technique de référence ELISA.

Principaux résultats

L'observatoire de la coqueluche de l'enfant en pédiatrie de ville existe depuis 2002 et a permis l'inclusion de 874 enfants suspects de coqueluche en France. Ces 18 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 192 respectivement pour la 1^{ère} et la 2^{ème} période. Cependant, la première période couvrait 5 années, et la seconde 13. 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 9,4% 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...

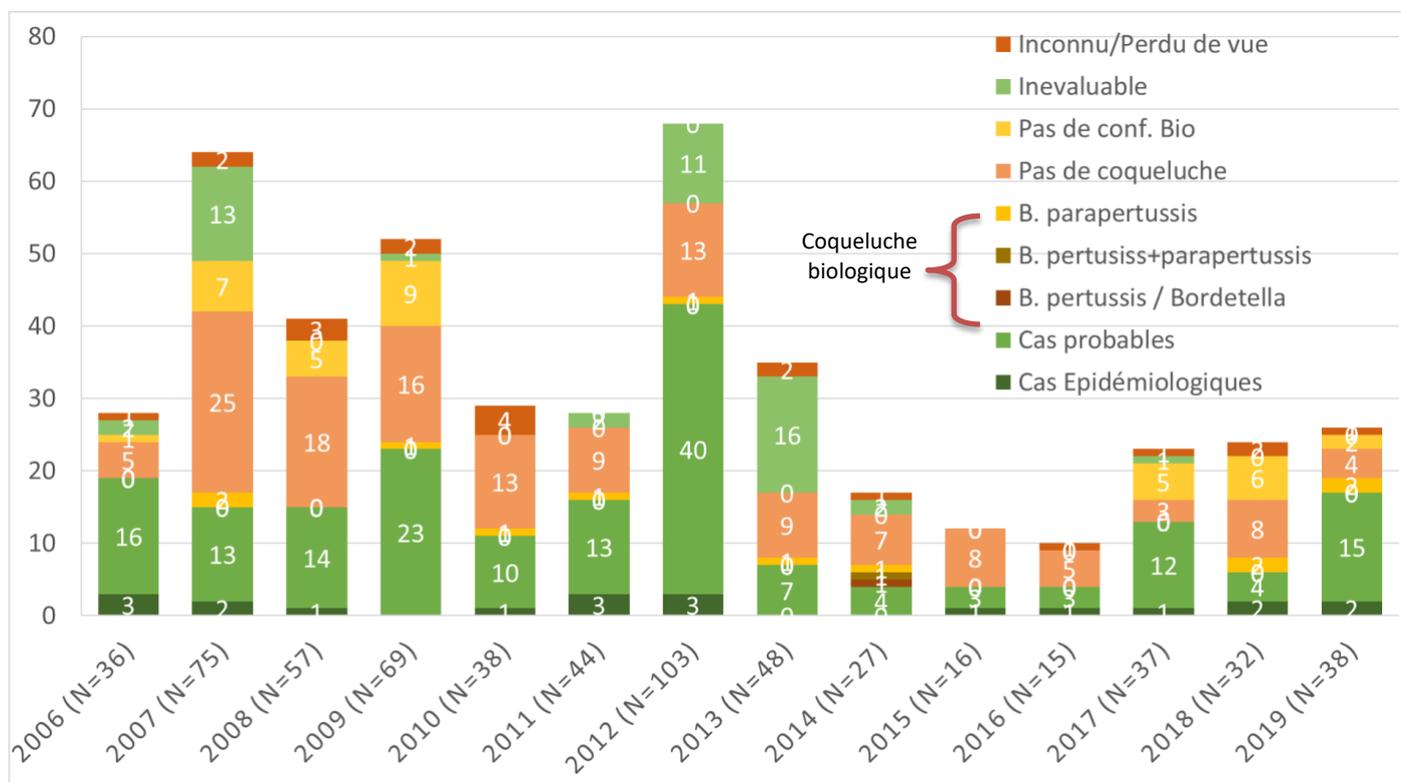
En ce qui concerne le but premier de l'observatoire, c'est à dire l'évaluation de la durée de protection conférée par la vaccination, on observe (i) une durée semblable induite par les vaccins Ce. Cependant, le nombre d'enfants analysés est très faible. Il n'y a plus d'enfants vaccinés par le vaccin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

(données non montrées dans ce rapport mais indiquées dans la publication). Avec cette proportion d'isolats circulant, la durée de protection ne semble pas affectée. Cependant, si cette proportion augmente il est capital de continuer cette surveillance. 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 [1] ce qui souligne l'importance de communiquer sur l'application des recommandations de vaccination chez l'adulte.

Le remboursement de la PCR accompagné du déremboursement de la sérologie au premier trimestre 2011 a permis d'affiner le diagnostic de la coqueluche en France, cependant a mis en évidence la non spécificité du diagnostic moléculaire [2, 3]. Le diagnostic biologique spécifique apparaît essentiel, en effet, la RT-PCR *Bordetella* utilisée est plus sensible que les PCR antérieures mais n'est pas spécifique de *B. pertussis*. Cette non spécificité ne semble pas poser de problème chez les enfants de moins de 10 ans mais en pose chez les adolescents et les adultes [4, 5]. Tous les diagnostics rendus pendant cette surveillance sont spécifiques. En effet, après le diagnostic « *Bordetella* » rendu par les laboratoires de ville, la détermination de l'espèce de Bordetelle (pertussis, parapertussis ou holmesii) est réalisée par l'Institut Pasteur quand il y a assez de matériel biologique pour le faire.

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.

Figure 1. Répartition des inclusions (n=458) et des cas probables (n=177) durant la période 2006-2019



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 RENACOO 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.

□

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

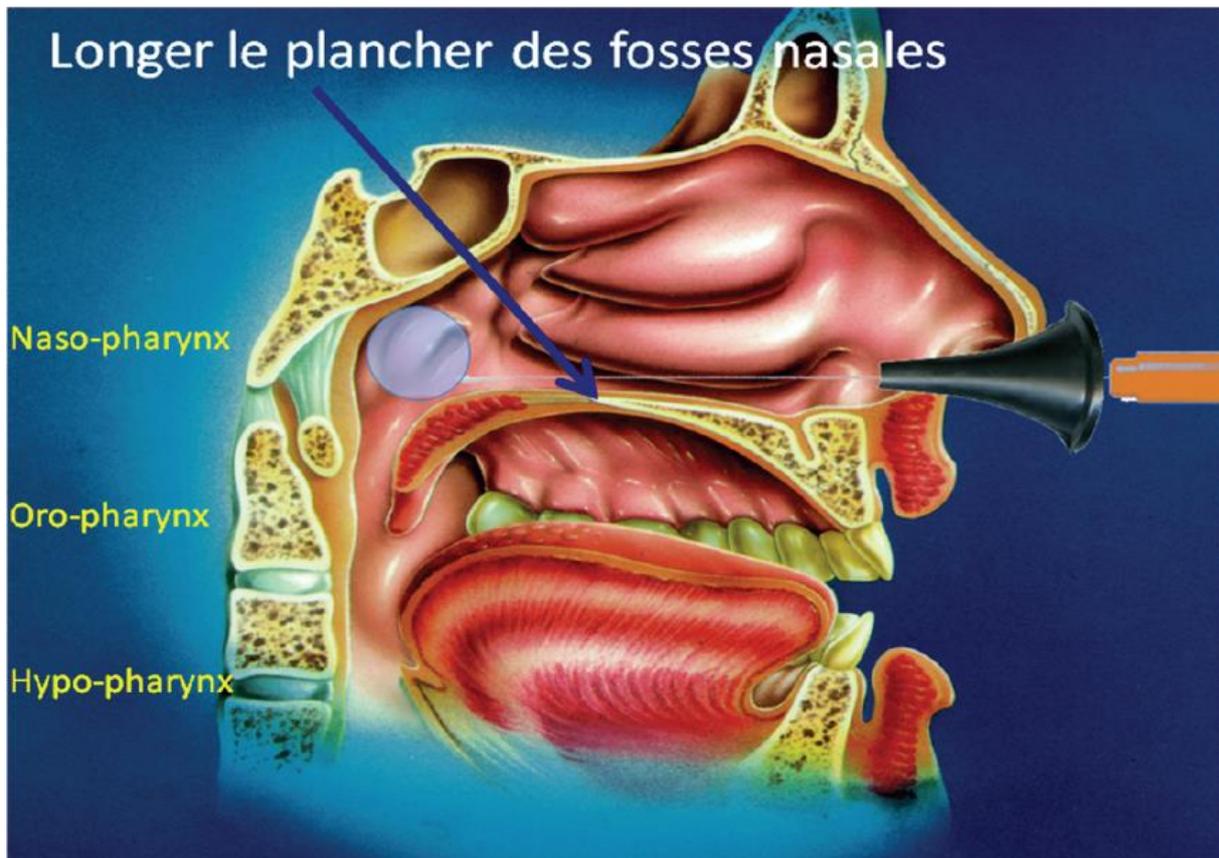
<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/bordet-index.html>

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

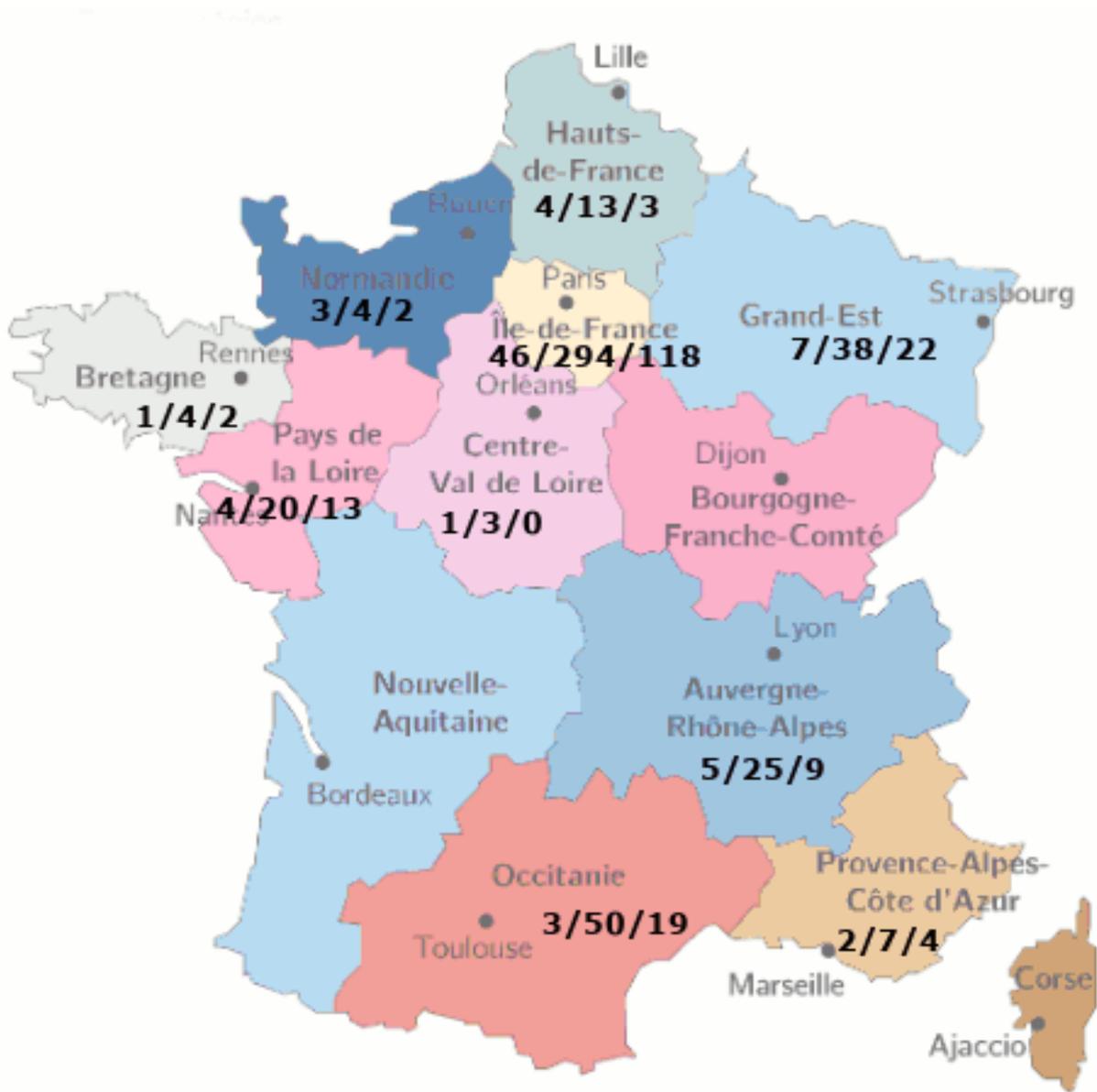
Réalisation d'une aspiration naso-pharyngée



<http://activ-france.com/> Rubrique « Liens utiles »

Répartition géographique des inclusions 2006/2019

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



Références

1. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J *et al*: Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* **2011**, 11(7):557-570.
2. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A *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.
3. 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.
4. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, Brun D, Lazar S, Vancea G *et al*: Whooping cough in South-East Romania: a 1-year study. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2014**, 78(3):302-306.
5. Katfy K, Guiso N, Diawara I, Zerouali K, Slaoui B, Juhadi Z *et al*: Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect Dis* **2017**, 17(1):348.
6. 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.