



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

RAPPORT DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche

(Validation le 16 janvier 2004, mise à jour le 1^{er} février 2005)

La coqueluche est une infection bactérienne peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur mais d'évolution longue et hautement contagieuse. Deux bactéries du genre des *Bordetella* sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'homme : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*. Les dernières recommandations sur la conduite à tenir lors de cas groupés de coqueluche ont été publiées en 1996 dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire¹. Depuis ces recommandations, de nouveaux macrolides sont arrivés sur le marché, le vaccin de type acellulaire est apparu, le calendrier vaccinal a été modifié avec l'introduction d'un rappel à l'âge de 11-13 ans et de nouvelles recommandations pour des rappels chez l'adulte. La situation épidémiologique a par ailleurs évolué avec notamment des foyers de coqueluche survenant parmi le personnel hospitalier. Les recommandations sur la conduite à tenir lors de cas groupés de coqueluche devaient donc être actualisées.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a demandé la constitution d'un groupe de travail sur la révision des recommandations sur la conduite à tenir lors de cas groupés de coqueluche. Ce groupe est composé de :

- Pr Daniel Floret pédiatre réanimateur, président
- Dr Isabelle Bonmarin, InVS
- Dr Paule Deutsch, DGS
- Pr Joël Gaudelus, pédiatre
- Pr Emmanuel Grimprel, pédiatre
- Dr Nicole Guérin, pédiatre
- Pr Nicole Guiso CNR de la coqueluche et autres bordetelloses
- Dr Isabelle Morer AFSSAPS

Le groupe de travail s'est réuni de mai à novembre 2003. Il s'est attaché à actualiser les recommandations sur la conduite à tenir lors de cas groupés de coqueluche publiées en 1996 en :

1. Étudiant la situation épidémiologique de la coqueluche en France, selon les tranches d'âge, les différents groupes à risque, son évolution dans le temps,
2. Synthétisant les connaissances sur les conséquences de la coqueluche en termes de morbi-mortalité en France,
3. Résumant les connaissances scientifiques sur les vaccins disponibles,

4. Proposant des recommandations sur la conduite à tenir lors de la survenue de cas groupés de coqueluche en précisant les différentes options possibles assorties d'une évaluation bénéfice-risque,
5. Émettant des souhaits de recherches à réaliser afin d'améliorer l'élaboration et l'évaluation ultérieure des recommandations.

1 EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE, MODES DE TRANSMISSION, SURVEILLANCE

• 1.1. Épidémiologie

En France le premier vaccin coquelucheux a été introduit en 1959 (Vaxicoq®) et la vaccination s'est généralisée à partir de 1966 grâce à l'association aux autres vaccins diphtérie, tétanos et poliomyélite (TétraCoq®). La couverture vaccinale à 2 ans est de 97% pour 3 doses et au moins de 87% pour 3 doses et un rappel² Le maintien d'une bonne couverture vaccinale a permis de réduire de façon spectaculaire la morbidité et la mortalité coquelucheuse.

Pour autant, la bactérie continue à circuler et à occasionner des pathologies parfois sévères comme le montrent les données du CépîDC³. De 1982 à 1999, 61 décès par coqueluche ont été notés sur les certificats de décès. 85% des décès sont survenus chez les enfants de moins d'un an. La moyenne est de 3 décès par an avec une augmentation depuis 1990 (21 décès entre 1982 et 1990 contre 40 entre 1991 et 1999). L'étude faite dans 30 unités de réanimation pédiatriques en France en 1999-2000⁴ montre que la coqueluche est la première cause de décès par infection bactérienne communautaire chez le nourrisson entre 10 jours de vie et 2 mois et la troisième cause de décès (13%) tout âge confondu, après le méningocoque (34%) et le pneumocoque (28%)

La coqueluche a été surveillée en France par notification de 1903 à 1986. Depuis cette date, il n'y a plus de déclaration obligatoire de la coqueluche mais la crainte d'une résurgence de la maladie, observée notamment auprès des adolescents et adultes aux USA⁵, a conduit à faire une enquête préliminaire en 1993 et 1994⁶ qui a confirmé la persistance de la circulation de la bactérie. En 1993 conjointement, un Centre National de Référence (CNR) a été mis en place à l'Institut Pasteur : Il assure l'identification et la surveillance des souches qui lui sont adressées par l'ensemble des laboratoires français et contribue à la surveillance.

En avril 1996, la surveillance de la maladie a repris au travers d'un réseau de surveillance des formes pédiatriques sévères, RENACOQ, dans 42 puis 44 hôpitaux de la métropole. Cliniciens et bactériologistes notifient à l'InVS les cas de coqueluches vus en consultation ou hospitalisés.

Ce réseau ne montre pas d'augmentation du nombre de cas rapportés depuis 1996⁷⁻⁸. Par contre, il confirme le poids de la maladie chez les nourrissons de moins de 1 an avec une incidence moyenne nationale estimée à 98/100 000. Entre 1996 et 2001, 1,6% des nourrissons de moins d'un an (n=23) vus dans le réseau sont décédés. Dans la même période, 1589 enfants ont été hospitalisés dont 15% en réanimation. Dans l'entourage du malade, la source de contamination est retrouvée une fois sur deux. Les parents sont à l'origine de l'infection des enfants dans 43% des cas contre 32% pour la fratrie. Lors de l'enquête préliminaire de 1993-1994 et en 1996, ce rapport était inversé. Ce rôle des adultes comme réservoir a été montré dans plusieurs études réalisées dans des pays vaccinés et en France.⁹⁻¹⁰⁻¹¹. Une étude

menée dans la région parisienne montre que 32% des adultes suivis pour une toux persistante de plus de 7 jours ont eu une coqueluche confirmée au laboratoire²¹. Le taux d'incidence annuel a été estimé à 884 cas/100 000.

Le statut vaccinal est connu chez 93% des enfants et 62% d'entre eux ne sont pas vaccinés.

L'âge en est la première cause de non vaccination,. Parmi les non-vaccinés, 57% étaient âgés de moins de 3 mois. La proportion de cas correctement vaccinés selon le carnet de santé est de 12% sans augmentation notable depuis 1996. Ce chiffre est compatible avec une efficacité vaccinale de plus de 95% dans le groupe des 6-23 mois.

La proportion de cas confirmés biologiquement augmente depuis 1996, essentiellement grâce à un plus grand usage de la PCR. La culture est par contre moins souvent faite.

Il n'existe pas en France de surveillance de coqueluche au sein de la communauté. Les données de surveillance américaine¹² 1997-2000 montrent que 29% des cas rapportés ont moins de 1 an, 22% ont entre 1 et 9 ans, 29% entre 10 et 19 ans et 20% plus de 20 ans. Cette grande circulation de la bactérie chez les adolescents et adultes jeunes a été confirmée en France par l'étude réalisée en 93 puis par l'étude européenne de séro-épidémiologie faite en 1998¹³.

De 1994 à 2001, l'InVS a participé à l'investigation de 20 foyers de cas groupés¹⁴. Parmi eux, 8 concernaient des écoles, 6 des services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, 5 des hôpitaux et 1 une entreprise. Seul un foyer sur deux ne comportait que des enfants. Dans les autres cas, des adultes comptaient parmi les malades.

• 1.2. Transmission

La transmission est aérienne et se fait au contact d'un sujet malade (toux). Elle est essentiellement intra-familiale ou bien intra-collectivités (écoles). Dans tous les cas, une enquête doit être menée autour du sujet malade pour dépister les contamineurs et les cas secondaires.

Cette enquête a plusieurs intérêts : elle permet parfois l'identification de la bactérie par culture chez les contacts. Elle permet également en traitant rapidement les autres malades de réduire la propagation de la maladie, notamment chez les sujets à risque : nouveau-nés et nourrissons, femmes enceintes, asthmatiques etc...

Enfin et surtout, elle permet de proposer une prophylaxie chez les sujets contacts les plus exposés. Le risque de contamination doit être considéré comme d'autant plus important que l'exposition aux sécrétions émises lors de la toux est prolongée, répétée et ce, dans une enceinte de petite dimension et fermée et que le contamineur se trouve dans une phase plus précoce de sa maladie. La contagiosité diminue avec le temps : maximale pendant la phase catarrhale, elle diminue avec le temps et peut être considérée comme nulle après 5 jours de traitement antibiotique efficace.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La coqueluche est une infection bactérienne peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur mais d'évolution longue et hautement contagieuse. Deux bactéries du genre des *Bordetella*

sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'homme : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*.

- **2.1 Manifestations cliniques**

L'expression clinique de la coqueluche est variable selon les sujets et on distingue plusieurs formes cliniques.

2.1.1. La forme classique typique de l'enfant non vacciné

L'incubation est de 10 jours (extrêmes 7 à 21 jours); la période d'invasion (10 jours) se caractérise par une toux d'abord banale qui devient quinteuse à la période d'état. Les quintes sont des accès répétitifs et violents de secousses expiratoires de toux sans inspiration efficace, entraînant une congestion du visage, voire une cyanose et finissant par une reprise inspiratoire sonore comparable au chant du coq. Les quintes sont épuisantes et s'accompagnent souvent de vomissements. La période des quintes dure 2 à 4 semaines, le sujet fait en moyenne 20 quintes par 24 heures au pic de la maladie. La phase de convalescence suit celle des quintes et dure plusieurs semaines. Elle est marquée par une toux non quinteuse spontanée ou provoquée par l'effort, le froid, les cris ou une virose respiratoire, témoignant d'une hyper réactivité bronchique.

2.1.2. La forme clinique du petit nourrisson non vacciné (âge < 6 mois)

Les très jeunes nourrissons non immunisés manifestent plus volontiers l'infection par une toux quinteuse prolongée et cyanosante mais souvent sans chant du coq. Les quintes de toux sont mal tolérées avant 3 mois et peuvent s'accompagner d'accès de cyanose (quintes asphyxiantes), d'apnées et de bradycardies profondes. Les autres complications à cet âge sont les pneumopathies de surinfection. La forme clinique décrite en France sous le terme de coqueluche maligne se traduit par une détresse respiratoire suivie d'une défaillance poly viscérale accompagnée d'une lymphocytose majeure. Cette forme, qui atteint exclusivement les nourrissons de moins de 3 mois rend compte de la quasi-totalité des décès déclarés liés à la coqueluche (10 cas en France en 2000, ⁴. Par ailleurs la coqueluche est vraisemblablement impliquée dans la mort subite du nourrisson ¹⁵¹⁶¹⁷¹⁸¹⁹

2.1.3. La forme clinique de l'enfant anciennement vacciné et de l'adulte

La durée de protection après maladie naturelle est estimée environ à 12-15 ans ⁹
L'immunité conférée par la vaccination est également de durée limitée. Son appréciation ne peut être faite qu'à partir de données d'enquêtes épidémiologiques (notamment autour d'un cas), car on ne sait pas de façon précise quels sont les anticorps protecteurs. La durée est variable selon les types de vaccin. Pour les vaccins entiers classiques, dont la qualité est variable, la durée de protection a été estimée à 6 ans dans la plupart des pays ⁹, à 8 ans en France avec un vaccin d'excellente qualité ^{9 20}. Les vaccins acellulaires semblent avoir une durée de protection comparable ⁹ au moins jusqu'à 4 ans en France ²¹, le recul d'utilisation étant trop faible en France pour que cette appréciation soit définitive. Elle est en cours d'évaluation.

L'immunité, qu'elle ait été acquise par maladie naturelle ou par la vaccination est perdue de manière progressive, ce qui explique la grande variété de sévérité de la maladie que l'on peut observer. Ainsi, chez les enfants anciennement vaccinés et les adultes, des tableaux de gravité variable sont possibles, allant de la forme typique sus décrite à une toux banale. La sévérité de la coqueluche ne peut être prédite en fonction de l'âge du sujet et de son passé vaccinal, du fait de la fréquence de rappels naturels généralement méconnus.

La coqueluche de l'adulte est une maladie la plus souvent méconnue dont le diagnostic devrait être évoqué devant toute toux sans cause évidente, persistante ou s'aggravant au-delà d'une semaine, surtout si elle revêt les caractéristiques d'une toux coquelucheuse (recrudescence nocturne et insomniente)²². Dans l'étude récemment conduite en Ile de France²² dans les cabinets de médecins généralistes incluant 271 adultes âgés de plus de 18 ans toussant depuis 7 à 31 jours sans cause évidente, le diagnostic de coqueluche a pu être authentifié dans 32% des cas. Ces patients dont 60% avaient été vaccinés et 33% rapportaient des antécédents de coqueluche ont toussé pendant en moyenne 49 jours.

- **2.2. Diagnostic**

- 2.2.1. Le diagnostic clinique

- Il repose essentiellement sur trois critères : le déroulement de la maladie, le caractère de la toux et l'identification de contaminateurs.

- Le déroulement de la maladie est souvent stéréotypé. Elle débute pendant les 4 à 6 premiers jours par des signes discrets d'infection des voies respiratoires supérieures : rhinite, toux légère. Puis la toux se modifie au lieu de s'améliorer comme c'est généralement le cas pour une rhinopharyngite banale.
 - La toux devient alors caractéristique, car spasmodique en particulier nocturne, survenant de façon paroxystique et évoluant vers la persistance ou l'aggravation au bout de 7 jours. Elle est souvent quinteuse : accès violents et répétés de toux, sans respiration efficace, qui aboutissent à une turgescence du visage, rougeur conjonctivale, des vomissements, une cyanose et une reprise inspiratoire en fin de quinte, sonore et comparable au chant du coq.
Fait important : le chant du coq peut être absent chez le jeune nourrisson ce qui rend son diagnostic initial plus difficile, d'où l'intérêt des autres critères de présomption. Par contre, la toux ne s'accompagne pas de fièvre ni d'autre signe respiratoire et entre les accès de toux et les quintes, le sujet est asymptomatique.
 - L'identification de contaminateurs
Enfin, l'existence de cas dans l'entourage du patient doit être systématiquement recherchée car cette information aide fortement au diagnostic. Les principaux éléments de valeur sont :

- notion d'épidémie de toux prolongées de plus de 7 jours
- cas au contact de l'enfant survenus avant ou après celui-ci et avec une durée d'incubation compatible car longue (7 à 15 jours), à la différence des viroses respiratoires à incubation courte (1 à 2 jours)
- la date de survenue de la toux permet de définir les cas : primaire (toux survenue entre 23 et 30 jours avant celle du cas index) ; cas secondaire (toux survenue entre 7 et 30 jours après celle du cas index).

2.2.2. Le diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est devenu indispensable dans les populations vaccinées car la maladie est plus rare mais surtout souvent cliniquement atypique.

2.2.2.1. Culture :

La confirmation diagnostique repose en priorité sur l'isolement en 5-7 jours de la bactérie sur des milieux spéciaux spécifiques des Bordetelles : Bordet-Gengou ou Regan Lowe. Le prélèvement biologique le plus approprié est l'aspiration nasopharyngée qui doit être réalisé le plus précocement possible. L'ensemencement doit être réalisé le plus rapidement possible. La spécificité de la culture est voisine de 100%. Dans le cas d'adolescents ou d'adultes les expectorations peuvent être utilisées en cas de difficulté à pratiquer l'aspiration nasopharyngée (sécheresse des cavités nasales). La culture doit être entreprise systématiquement dans les trois premières semaines de la maladie. Sa sensibilité est de 50 à 60 % au début de la maladie (1^{ère} semaine de toux) et diminue très rapidement surtout sous antibiotiques. La culture doit être maintenue afin d'analyser l'évolution des souches circulantes en les envoyant systématiquement au Centre national de référence (CNR) de la coqueluche et autres bordetelloses) dans le strict respect de la réglementation en vigueur sur les modes d'acheminement des échantillons biologiques. Ce diagnostic, le plus spécifique, est remboursé par la Sécurité Sociale mais n'est pratiqué que par certains laboratoires hospitaliers et le CNR.

2.2.2.2. PCR (Polymerase Chain Réaction) :

Cette nouvelle technique de détection de l'ADN bactérien s'effectue à partir de l'aspiration nasopharyngée ou des expectorations. Cette technique est plus sensible que la culture et sa spécificité est très bonne. Cependant, elle est délicate, nécessite des équipements et des locaux particuliers. Ce diagnostic est maintenant pratiqué par des laboratoires d'analyse médicale, certains laboratoires hospitaliers et le CNR où la spécificité peut être supérieure à 90%. Cette méthode de diagnostic n'est, à ce jour, pas remboursée par la Sécurité Sociale, ce qui limite son emploi surtout chez l'adolescent et l'adulte.

2.2.2.3. Immunofluorescence :

Cette méthode directe doit être abandonnée du fait de son absence de spécificité et de sensibilité.

2.2.2.4. Sérologie

La sérologie permet d'étendre le diagnostic de certitude aux cas où la culture et la PCR n'ont pu être pratiquées ou sont en défaut. Les techniques utilisées sont : L'ELISA et l'immuno-empreinte. Ces techniques permettent de doser séparément des anticorps sériques spécifiques des Bordetelles dirigés contre différents antigènes : toxines telles que la toxine pertussique (PT) ou l'adényl cyclase-hémolysine (AC-Hly), adhésines telles que l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et les fimbriae (FIM). Ces deux techniques sont sensibles et spécifiques mais d'interprétation délicate : parmi les anticorps recherchés, seuls les anticorps anti-PT sont spécifiques de *Bordetella pertussis*, les autres antigènes étant communs à *Bordetella pertussis* et *bronchiseptica*. Comme la majorité des cas de coqueluche est due à *B. pertussis*, seul le taux d'anticorps anti-PT est déterminé. La sérologie est ininterprétable en cas de vaccination récente datant de moins d'un an. Actuellement recherche de ces anticorps par la technique ELISA n'est réalisée que par le CNR et seul le diagnostic par immuno-empreinte est remboursé par la Sécurité Sociale en France. L'interprétation des résultats, d'après la définition de cas OMS, nécessite toujours de comparer le taux d'anticorps IgG et IgA anti PT dans deux sérums prélevés à trois ou quatre semaines d'intervalle. Le diagnostic est confirmé s'il y a augmentation de 100% du taux d'anticorps entre les deux sérums ou diminution de 50%. Dans le cas d'adolescents ou d'adultes n'ayant pas reçu de vaccins depuis plus d'un an, la présence d'anticorps à un taux élevé (positivité dans le test d'immuno empreinte et 100UI dans le test ELISA) dans le premier sérum est suffisante pour confirmer l'infection.

En pratique :

- Pour les nouveau-nés et nourrissons hospitalisés, le diagnostic de choix est le diagnostic direct, culture et PCR. La culture doit être réalisée en parallèle avec la PCR afin de poursuivre l'analyse de l'évolution des souches. La sérologie n'a pas d'intérêt dans ce groupe de patient. En revanche, si la culture et la PCR ne sont pas disponibles, la mesure du taux d'anticorps anti-PT dans le sérum de la mère en comparaison avec le sérum pré-partum permet souvent de confirmer le diagnostic²³.
- Pour les enfants, les adolescents et les adultes, si le malade tousse depuis moins de 20 jours le diagnostic direct par PCR devrait être pratiqué en première intention. En cas d'impossibilité ou passé ce délai de 20 jours la sérologie devient la méthode de choix à condition que la dernière vaccination remonte à plus d'un an. En effet la sérologie est inutile car elle est ininterprétable dans l'année qui suit la vaccination, les anticorps naturels ne pouvant être différenciés des anticorps acquis.

• 2.3. Traitement

2.3.1 l'hospitalisation

Les principaux progrès concernant le traitement de la coqueluche ont, en fait, été réalisés par la prise en charge hospitalière des nourrissons de moins de 6 mois. L'hospitalisation est justifiée pendant la phase aiguë à cet âge pour mettre en place une surveillance cardio-respiratoire et un nursing adapté : aspirations régulières, position proclive, fractionnement des repas voir gavage, oxygénothérapie.....

2.3.2 Le traitement antibiotique

Le traitement antibiotique reste indiqué dans les 3 premières semaines d'évolution. (Avis du Groupe de travail des médicaments anti infectieux (Afssaps) du 29 septembre approuvé par la commission d'AMM N°352 du 20 novembre 2003, sur des recommandations thérapeutiques pour le traitement prophylactique et curatif, chez l'enfant et l'adulte).

❖ L'antibiotique de référence est l'érythromycine. La majorité des études réalisées aux USA a utilisé de l'estolate d'érythromycine chez des enfants et des adultes, selon des schémas de 7 ou 14 jours à la dose de 40 mg /kg/jour en 3 prises avec un maximum de 1 gramme/jour ²⁴(7). Ce sel d'ester n'est pas commercialisé en France alors que 2 esters (éthylsuccinate et propionate) ont des AMM françaises. Même si Hope ²⁵ reconnaît des atouts à l'estolate par rapport à l'éthylsuccinate (meilleures stabilité et pharmacocinétique du premier), une étude du même auteur²⁶ (9) montre une équivalence entre 40 mg/kg d'estolate d'érythromycine en 2 prises par jour pendant 14 jours et l'éthylsuccinate administré à forte dose (60 mg/kg en 3 prises par jour) pendant 14 jours. Bien que l'on ne puisse statuer avec certitude aujourd'hui sur l'équivalence des différentes formes d'érythromycine, une forte posologie d'éthylsuccinate répartie en plusieurs prises pose néanmoins des problèmes de compliance (2 semaines de traitement, 3 voire 4 prises journalières classiquement recommandées) et de tolérance (problèmes digestifs dose-dépendants, en plus de quelques cas rapportés de sténose hypertrophique du pylore chez le nouveau-né ²⁷ ²⁸). Aussi, à ce jour, l'érythromycine ne peut être recommandée que prescrite pendant 14 jours aux posologies de l'AMM.

❖ Si l'on considère l'ensemble des caractéristiques pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques des macrolides, d'autres molécules sont jugées comme mieux tolérées et/ou d'administration plus aisée que l'érythromycine :

- *la josamycine* : bien qu'une seule étude clinique ne concerne cette molécule ²⁹, vu sa large prescription en pédiatrie en raison de sa facilité d'administration et de sa tolérance, la josamycine en traitement de 14 jours, aux posologies de l'AMM, est considérée comme une alternative à l'érythromycine.
- *la clarithromycine et l'azithromycine*, à durée de traitement raccourcie, sont à privilégier :
 - *clarithromycine* ³⁰ à la dose de 15 mg/kg/j pendant 7 jours en 2 prises journalières , au maximum 500mg 2 fois par jour (enfant), 500 à 1000mg/jour en 2 prises journalières (adulte)

- *azithromycine* ³¹ à la posologie de 10 mg/kg le premier jour puis 5 mg/kg/jour les 4 jours suivants sans dépasser la posologie adulte qui est de 500 mg le premier jour puis 250mg/jour les 4 jours suivants.

❖ En cas d'intolérance aux macrolides

- l'efficacité du cotrimoxazole a été démontrée dans une étude ³² à la posologie de 6 à 10 mg/kg/jour de triméthoprim en 2 prises pendant 14 jours. Aussi, le cotrimoxazole peut être proposé en cas d'allergie aux macrolides en traitement de 14 jours à la posologie de 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/jour de triméthoprim en 2 prises chez l'enfant et de 1600 mg/jour de sulfaméthoxazole et 320mg/jour de triméthoprim en 2 prises journalières chez l'adulte.
- Les fluoroquinolones, dont le potentiel pharmacologique est indéniable chez l'adulte, n'ont pas été utilisées.
- Les bétalactamines (pénicillines, céphalosporines) sont inefficaces et ne peuvent être recommandées.

Le traitement antibiotique permet de réduire rapidement la contagiosité, et d'autoriser le retour en collectivité après 5 jours de traitement. Administré tôt, au début de la phase catarrhale, il permet parfois d'écourter la maladie, voire d'éviter la phase des quintes. Par contre, après le début des quintes, son effet sur l'évolution de la toux est nul.

2.3.3 Les autres thérapeutiques

Les autres thérapeutiques (salbutamol, corticoïdes...) restent discutées au cours de la coqueluche ou sont inutiles : fluidifiants, antitussifs.

Les gammaglobulines standard n'ont pas d'intérêt et ne doivent pas être prescrites.

3. MOYENS DE PREVENTION

• 3.1. La vaccination

Les vaccins actuellement disponibles en France sont :

1. *Le vaccin coquelucheux classique dit "à germes entiers"*, destiné aux enfants, est une suspension de *Bordetella pertussis* tuées, inactivées par la chaleur. Il est disponible sous forme combinée aux vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique et *Haemophilus influenzae* type b sous forme pentavalente : Pentacoq®
2. *Les vaccins acellulaires* :
Il s'agit de vaccins composés d'un ou plusieurs antigènes purifiés (Toxine pertussique, FHA, protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine, FIM à partir de la bactérie. Ils sont disponibles sous forme combinée à d'autres vaccins:
 - Diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé (vaccin tétravalent) : Infanrix Tetra® et Tetravac-acellulaire®, destinés aux enfants et Repevax®*, destiné plus particulièrement aux adultes, en raison du dosage du vaccin diphtérique spécifique aux adultes.

- diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé et *Haemophilus influenzae* type b (vaccin pentavalent destinés aux enfants) : Infanrix Quinta® et Pentavac®
- diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* type b et Hépatite B (vaccin hexavalent destinés aux enfants) : Infanrix Hexa®, Hexavac®.

L'efficacité du vaccin à germes entiers, utilisé en France, vis-à-vis des formes typiques avec plus de 21 jours de toux est estimée à 95 % après trois injections⁶. Celle des vaccins acellulaire est de l'ordre de 85%. Le rappel à 18 mois est très important pour obtenir une protection optimale. Toutefois, cette protection diminue avec le temps en l'absence de rappel vaccinal ou naturel d'où la nécessité de rappels ultérieurs.

Au plan de la tolérance, les réactions rapportées après administration du vaccin coquelucheux à germes entiers sont des réactions locales à type de nodule d'induration douloureux, d'érythème et/ou de douleur surviennent dans les heures qui suivent et s'observent dans 30 à 60 % des cas selon les essais et les vaccins, des réactions générales dominées par la fièvre. Une fièvre égale ou supérieure à 40°C est rare et doit être considérée comme une réaction anormale contre-indiquant une injection ultérieure. Les cris persistants (cris perçants, prolongés, inhabituels, spontanément rapportés par les parents) ont une interprétation variable. Les convulsions fébriles sont la conséquence de la fièvre et s'observent dans 1/2 000 à 1/10 000 vaccinations selon les pays. Elles justifient la prescription systématique d'antipyrétiques après vaccination et pendant 48 heures. Les états de chocs (anaphylaxie, choc avec hypotonie-hyporéactivité) sont très rares. Par contre, 2 grandes études épidémiologiques n'ont pas permis³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶ d'établir un lien statistique entre le vaccin à germe entier et la survenue d'encéphalopathies responsables de séquelles neurologiques permanentes.

Les vaccins acellulaires sont mieux tolérés. Les réactions locales observées sont à type de douleur, érythème et œdème au point d'injection dans les 48 heures suivant l'administration, et les réactions générales à type de fièvre, céphalées, nausées, malaise, irritabilité, dans les 48 heures suivant l'administration. Les essais comparatifs montrent que les réactions générales fébriles sont deux fois moins fréquentes avec les vaccins acellulaires. Chez les nourrissons toutefois ce gain en terme de tolérance s'amenuise en cas d'injection itérative³⁷⁻³⁸. Des chocs avec hypotonie et hyporéactivité ont également été observés avec les vaccins acellulaires mais moins fréquemment³⁸⁻³⁹.

Les vaccins coquelucheux qu'ils soient à germes entiers ou acellulaires sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, d'encéphalopathies évolutives convulsivantes ou non, d'étiologie inconnue. En cas de forte réaction survenue dans les 48 heures suivant une injection vaccinale antérieure (fièvre supérieure ou égale à 40 °C, syndrome du cri persistant, convulsion fébrile ou non fébrile, syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) l'attitude classique consiste à contre indiquer la poursuite de la vaccination coquelucheuse. Dans ces cas, la vaccination doit être poursuivie avec un vaccin ne comportant pas de valence coquelucheuse. La tendance actuelle (commission européenne EMEA) est d'autoriser la poursuite de la vaccination en utilisant le vaccin coquelucheux acellulaire en évaluant la balance bénéfice risque.

Pour la primo vaccination, les vaccins à germes entiers restent recommandés de manière préférentielle, bien que les vaccins acellulaires puissent être utilisés. La primovaccination comporte trois injections à réaliser à partir de 2 mois et à un mois d'intervalle. Dans la

mesure du possible, elle ne doit pas être différée pour permettre aux nourrissons, les plus fragiles, d'être le plus vite protégés contre la maladie. La primovaccination est suivie d'un rappel fait entre 16 et 18 mois, soit par le vaccin à germes entiers, soit par le vaccin acellulaire.

Le calendrier vaccinal français a introduit en 1998 ⁴⁰ un rappel de vaccin anti coquelucheux entre 11 et 13 ans. Ce rappel doit être effectué avec le vaccin coquelucheux acellulaire.

Le calendrier vaccinal 2003 ⁴¹ a introduit les vaccins hexavalents pour les enfants dont la famille souhaite que la vaccination contre l'hépatite B soit administré en même temps que les autres vaccins. Le schéma vaccinal recommandé comporte alors une séquence hexavalent, pentavalent, hexavalent et rappel avec hexavalent. Enfin le calendrier vaccinal 2004 recommande la vaccination des professionnels de santé en contact avec des nourrissons et celle des futurs parents⁴².

- **3.2 Eviction d'une collectivité**

Il sert à éviter les cas secondaires dans les milieux à risque : milieu familial, haltes-garderies, crèches familiales ou collectives, assistantes maternelles, hôpitaux, écoles et collectivités. Il faut veiller, particulièrement, à l'application de ces mesures dans les collectivités susceptibles d'accueillir de très jeunes enfants ou des enfants non vaccinés.

Dans les écoles, centre de vacances et de loisirs : l'arrêté du 3 mai 1989 ⁴³ relatif aux durées et conditions d'éviction et aux mesures de prophylaxie à l'égard des élèves et du personnel dans les établissements d'enseignement et d'éducation publics et privés en cas de maladie contagieuse donne la conduite à tenir à l'égard du malade. Les bases légales des procédures sont en cours de révision. Dans ce cadre, un groupe de travail du CSHPF a révisé la liste des maladies et les conduites à tenir. Il a résulté de ces travaux un guide des maladies transmissibles et de conduites à tenir dans les collectivités d'enfants ⁴⁴ dans lequel il est recommandé une éviction de l'enfant malade; pendant 5 jours après le début d'une antibiothérapie par un macrolide ou par un autre antibiotique efficace en cas de contre indication de cet antibiotique. Ce guide va prochainement être publié par arrêté.

Il est en pratique souhaitable d'exclure les cas (cf. paragraphe 4.1.1) tant que le diagnostic n'aura pas été infirmé ou confirmé ou en l'absence de traitement antibiotique (délai minimum de 5 jours). De même, l'accès à la collectivité devrait être interdit aux membres symptomatiques de la famille d'un cas confirmé tant que ceux-ci n'auront pas été traités par 5 jours d'antibiotiques. Dans les collectivités d'adultes, les mêmes règles devraient être suivies.

- **3.3 Antibioprophylaxie**

Des études ⁴⁵⁴⁶⁴⁷⁴⁸⁴⁹ prouvent l'efficacité des macrolides pour éviter la transmission du germe aux sujets contacts. Les règles d'utilisation sont identiques à celles préconisées pour le traitement curatif. Le traitement prophylactique doit être administré le plus tôt possible après le contage et, au maximum, 21 jours après le premier contact avec un cas index en période de contagiosité.

4. CONDUITE A TENIR

• 4.1 Conduite à tenir devant **UN cas** (enfant ou adulte) de coqueluche

Il est recommandé au clinicien ayant diagnostiqué un cas confirmé de coqueluche de prendre les mesures suivantes :

4.1.1 Mesures concernant le cas

La précocité du diagnostic et de la prise en charge des premiers cas est essentielle pour limiter la transmission.

- **L'hospitalisation** est recommandée pour les cas âgés de moins de 3 mois, et selon la tolérance clinique après l'âge de 3 mois .
- **Isolement respiratoire** :
 - *A la maison* : éviter le contact avec les nourrissons non ou insuffisamment protégés, c'est à dire:
 - Les nourrissons de moins de 16 mois n'ayant pas reçu 3 injections de vaccins.
 - Les nourrissons âgés de plus de 16 mois n'ayant pas reçu 4 doses de vaccins
 - *En collectivité d'enfants* : éviction de la collectivité, le retour n'est autorisé dans la collectivité qu'après 5 jours de traitement par un antibiotique adapté.
 - *En cas d'hospitalisation* : chambre seule (pendant les 5 premiers jours de traitement par un antibiotique adapté)

4.1.2 Mesures préventives dans l'entourage d'UN cas (enfant ou adulte)

- *entourage familial, social ou professionnel* :
 - Le clinicien demandera au patient ou aux parents d'un enfant malade **d'aviser de la maladie le plus rapidement possible leur entourage familial, social ou professionnel**, notamment si le malade fréquente des sujets à haut risque (nourrissons non ou incomplètement vaccinés, femmes enceintes, sujets atteints de maladies respiratoires chroniques, parents de nourrissons non encore vaccinés), afin que ces personnes consultent leur médecin traitant en cas d'apparition de toux dans les 21 jours qui suivent le dernier contact.
Dans le cas où le malade travaillerait dans un établissement de santé, il lui sera demander de prévenir la médecine du travail de son établissement, le plus rapidement possible.
- *Dans l'entourage familial du malade*, il est recommandé au clinicien :
 - De prescrire une antibioprophylaxie aux enfants non ou mal vaccinés (ayant reçu moins de 4 doses), aux adolescents ayant reçu moins de 5 doses ou à ceux dont la dernière vaccination date de plus de 5 ans, aux parents de nourrissons ou d'enfants non ou mal vaccinés ainsi qu'aux parents du sujets index (à

l'exception des adultes qui auraient eu un rappel du vaccin coquelucheux datant de moins de 5ans).

- De mettre à jour les vaccinations, selon le calendrier vaccinal pour les enfants et les adolescents ainsi que pour certains adultes (cf. calendrier vaccinal⁴²). En l'absence actuelle de vaccin coquelucheux non combiné force est de recourir à un vaccin combiné. Si l'enfant a reçu un vaccin DT Polio depuis moins de 5 ans, il est recommandé d'utiliser un vaccin combiné faiblement dosé en anatoxine diphtérique et de surveiller la tolérance.
- Cette mesure s'applique aux personnes exposées au domicile des assistantes maternelles

• 4.2 Conduite à tenir devant DES cas groupés de coqueluche

Définition de cas groupés de coqueluche: sont considérés comme cas groupés au moins 2 cas de coqueluche contemporains ou successifs, (séparés par une période d'incubation compatible) et survenant dans une même unité géographique(classe, école, service hospitalier, entreprise ...)

4.2.1. Information du médecin inspecteur de Santé Publique (MISP)

Tout médecin ayant une connaissance de cas groupés de coqueluche survenant dans une collectivité d'enfants ou d'adultes informe le plus rapidement possible le MISP de la DDASS

4.2.2 Le médecin de santé publique s'efforcera de confirmer et de classer les cas

4.2.2.1 définition d'un cas SUSPECT :

Toux insomnante nocturne avec des quintes évocatrices c'est à dire aboutissant à une reprise inspiratoire difficile ou un chant du coq ou des vomissements ou un accès de cyanose voir une apnée ou associées à une hyper lymphocytose, depuis plus de 8 jours, et en l'absence d'une autre étiologie. (Cf.1.2.2.5)

4.2.2.2définition d'un cas CONFIRME :

un cas est confirmé par :

- l'évolution : toux avec quintes évocatrices d'au moins 14 jours en l'absence d'une autre étiologie = CAS CLINIQUE
- ou le laboratoire : Culture positive, et/ou PCR positive, et/ou sérologie positive en l'absence de vaccination récente = CAS CONFIRME AU LABORATOIRE (cf.2.2.2.4)
- ou un contact dans les 3 semaines précédant le début de sa toux avec un cas confirmé au laboratoire (cas confirmé épidémiologiquement).

4.2.3. Mesures concernant les cas

La précocité du diagnostic et de la prise en charge des premiers cas est essentielle pour limiter la transmission.

- **L'hospitalisation** est recommandée pour les cas âgés de moins de 3 mois, et selon la tolérance clinique après l'âge de 3 mois .
- **Isolement respiratoire :**
 - *A la maison* : éviter le contact avec les nourrissons non ou insuffisamment protégés :
 - Les nourrissons de moins de 16 mois n'ayant pas reçu 3 injections de vaccins.
 - Les nourrissons âgés de plus de 16 mois n'ayant pas reçu 4 doses de vaccins
 - *En collectivité d'enfants*: éviction de la collectivité, le retour n'est autorisé dans la collectivité qu'après 5 jours de traitement par un antibiotique adapté.

En cas d'hospitalisation : chambre seule (pendant les 5 premiers jours de traitement par un antibiotique adapté)

4.2.4. Mesures préventives vis-à-vis des personnes exposées aux cas

Elles seront prises au contact des cas confirmés mais également des cas suspects.

4.2.4. 1. Identification de la population exposée :

- Contacts proches en priorité : personnes de la famille vivant sous le même toit ou, s'il s'agit d'un enfant en crèche familiale personnes exposées au domicile des assistantes maternelles.
- Contacts occasionnels : sujets ayant été eu un contact face à face ou prolongé avec un cas dans les 3 premières semaines d'évolution de sa maladie.
- Collectivités : toute personne, enfant ou adulte, ayant un contact étroit avec le cas

4.2.4.2 Identifier les cas dans cette population par une enquête méticuleuse

Un interrogatoire recherchera tout autre cas suspect qui nécessitera un examen médical, d'éventuels examens biologiques de confirmation et une prise en charge (isolement et traitement spécifique).

4.2.4.3. Mesures préventives :

Elles comportent :

- Une information des populations exposées,
- Pour les sujets symptomatiques : tout sujet présentant une toux, même banale, doit être considéré comme un cas potentiel isolé et soumis à un traitement adapté (cf. isolement et traitement)
- Pour les sujets asymptomatiques : le risque dépend de la proximité du contact mais également de la susceptibilité et du terrain des personnes exposées.

➤ **Contacts proches :**

1. Antibioprophylaxie des enfants non ou mal vaccinés (ayant reçu moins de 4 doses), des adolescents ayant reçu moins de 5 doses ou ceux dont la dernière vaccination date de plus de 5 ans et des parents de nourrissons non ou mal vaccinés ainsi qu'aux parents des sujets index.
2. Mise à jour des vaccinations selon le calendrier vaccinal pour les enfants et les adolescents ainsi que pour certains adultes (cf. calendrier vaccinal⁴²). En l'absence actuelle de vaccin coquelucheux non combiné force est de recourir à un vaccin combiné. Si l'enfant a reçu un vaccin DT Polio depuis moins de 5 ans, il est recommandé d'utiliser un vaccin combiné faiblement dosé en anatoxine diphtérique et de surveiller la tolérance.

➤ **Contacts occasionnels :**

Antibioprophylaxie uniquement chez les sujets à haut risque : nourrissons non ou incomplètement vaccinés, femmes enceintes, sujets atteints de maladies respiratoires chroniques (asthme...), parents des nourrissons non encore vaccinés

➤ **Crèches**

- Antibioprophylaxie de tous les nourrissons n'ayant pas reçu 4 injections de vaccin et mise à jour des vaccinations selon le calendrier vaccinal et antibiothérapie du personnel en contact avec les cas

➤ **Etablissements scolaires :**

une enquête sera mise en place pour déterminer les contacts proches et occasionnels

1) un ou plusieurs cas dans **une** classe ou une section : Antibioprophylaxie de tous les enfants de la classe non à jour de leurs vaccinations et des enseignants.

2) Si plusieurs cas dans **des** classes ou sections **différentes**, les mesures ci-dessus sont applicables dans chaque classe ou section

3) Internats et collectivités d'enfants handicapés : Antibioprophylaxie de tous les enfants contacts non à jour de leurs vaccinations et du personnel adulte quelque soit son statut vaccinal. En cas de couverture vaccinale très faible (< 50%) dans l'établissement (malades neurologiques par exemple) ou de sujets fragilisés discuter un élargissement de l'antibioprophylaxie à tous les contacts quel que soit leur statut vaccinal.

- **Etablissements de santé** : port systématique de masque pour les soignants qui toussent et investigation à la recherche d'une étiologie en cas de toux persistant au-delà de 7 jours. En cas de coqueluche confirmée, appliquer les mesures préventives. L'antibioprophylaxie n'est pas préconisée pour les professionnels de santé ayant reçu un rappel du vaccin coquelucheux datant de moins de 5 ans.

4.2.4.4. *Rapport d'investigation*

Tout rapport d'investigation sera transmis au InVS (Département des Maladies Infectieuses ; unité des maladies à prévention vaccinale)) pour information. Le rapport devra si possible notifier les informations suivantes :

- Descriptif de la collectivité : nombre et âge des sujets de la collectivité, terrain si collectivité d'enfants malades, nombre d'adultes les encadrant, couverture vaccinale si collectivité d'enfants vis à vis de la coqueluche.
- Nombre de cas suspects, nombre de cas confirmés : cas cliniques, cas confirmés au laboratoire, cas confirmés épidémiologiquement (cf. Définition de cas 4.2.)
- Age, et statut vaccinal des cas (nombre d'injections anti-coquelucheuse, date de la dernière injection)
- Taux d'attaque chez les enfants (si possible par classe d'âge : 0-5mois, 6mois-23 mois, 2-6 ans, 7-10 ans, 11-18ans) et chez les adultes.

L'efficacité de la vaccination coquelucheuse étant bonne chez l'enfant jusqu'à 12 ans, il est inhabituel d'observer parmi les cas une proportion élevée d'enfants complètement vaccinés ($>$ ou $=$ 4 injections). Si tel était le cas, en avertir l'InVS pour faire une mesure de l'efficacité vaccinale par cohorte rétrospective (comparaison des taux d'attaque chez les sujets complètement vaccinés, incomplètement vaccinés et non vaccinés).

4.3 Augmentation anormale de cas de coqueluche dans une zone géographique

Lorsqu'un médecin inspecteur de santé publique est informé d'un nombre anormalement élevé de cas de coqueluche dans une région donnée, il est recommandé de mettre en place une investigation afin de :

- Confirmer l'éventuel épisode épidémique
- Informer les médecins hospitaliers (services d'urgence), médecins et pédiatres libéraux, médecins de PMI, médecins scolaires, laboratoires de microbiologie, pour les sensibiliser au diagnostic, leur indiquer les laboratoires effectuant la culture ou autre examen diagnostic, et leur rappeler les mesures de contrôle autour des cas.
- Mettre en place une recherche active des cas avec collecte des données cliniques, du statut vaccinal, et des données microbiologiques de chaque cas pour préciser les raisons de la transmission.

Une assistance méthodologique pour ce type d'événement pourra être demandée à InVS

5 SOUHAIT DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail émet les souhaits suivants :

1) dans le domaine de la recherche

- Rechercher par PCR, les infections à *B. pertussis* dans les morts subites du nourrisson,
- Actualiser l'enquête sur les décès par coqueluche en réanimation pédiatrique.

2) l'élaboration de recommandations pour la vaccination du personnel de la petite enfance et des professionnels de santé en contact avec les nourrissons : ce souhait a été pris en compte lors de l'élaboration du calendrier vaccinal 2004

3) le remboursement de la PCR et de la sérologie (ELISA)

4) la mise à disposition d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire non combiné

6 ADRESSES UTILES

- Direction générale de la santé (DGS), Sous direction Pathologie et santé, Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale 8 avenue de Ségur paris 007 tel 01 40 56 56 92 fax : 01 40 56 78 00
- Institut de veille sanitaire (InVS), Unité des maladies à prévention vaccinale, 12 rue du Val d'Osne 94415 St Maurice Cedex, tel : 01.41.79.68.74, fax : 01.41.79.68.72
- centre national de référence (CNR) de la coqueluche et autres *Bordetelloses*, Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15 tel : 01.45.68.83.34 fax : 01.40.61.35.33
- Hôpitaux exerçant la surveillance de la coqueluche en France : réseau "RENACQ"

¹ Baron S., Grimpel E., Tirard-Fleury V. Recommandations lors de cas groupés de coqueluche BEH 52/1996

² Antona D., Bussière E., Guignon N., Badeyan G., Lévy-Bruhl D., La couverture vaccinale des enfants d'âge préscolaire en France en 2000. Eurosurveillance, 8, 6,2003,139

³ <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080/>

⁴ Floret D. Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et urgence pédiatrique. Les décès par infection bactérienne communautaire. Enquête dans les services de réanimation pédiatrique français. Arch Pédiatr 2001 : 8 suppl 4 : 705-11

⁵ Güris D et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States : increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-96. Clin Inf Dis, 1999, 28 :1230-37

⁶ Baron S., Begue P., Desenclos J.C. & coll. Evaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France 1993-1994, BEH 1995, 19, 83-85.

⁷ RENACQ : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2000. Surveillance Nationale des maladies infectieuses : 1998-2000. <http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm>

⁸ RENACQ : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2001. BEH 44/2003

⁹ Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis. 2002 ;2(12):744-50

¹⁰ Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young enfants. The role of adults as reservoir of infection. Am j Dis Child 1978; 132: 371-3

¹¹ Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. Lancet. 1995 ;346(8986):1326-9

¹² Pertussis, United States, 1997-2000. MMWR 2002, 51, 4: 73-7

¹³ Pebody R et al. The seroepidemiology of pertussis in Western Europe (en cours de publication)

¹⁴ Six C., Bonmarin I., Haeghebaert S., Laurent E., Baron S. Epidémiologie de la coqueluche (1993-2000) : bilan de la surveillance hospitalière et des investigations d'épidémies dans les collectivités en France. Revue Internationale de Pédiatrie 2002 ; n°36 : 15-21

¹⁵ Jan MM, Halperin S. Pertussis epidemic and sudden infant death syndrome Clin Pediatr (Phila). 1998 ;37(7):449-51

¹⁶ Essery SD, Raza MW, Zorgani A, MacKenzie DA, James VS, Weir DM, Busuttill A, Hallam N, Blackwell C: The protective effect of immunisation against diphtheria, pertussis and tetanus (DPT) in relation to sudden infant death syndrome. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;25(1-2):183-92.

¹⁷ Lindgren C, Milerad J, Lagercrantz H, Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. Eur J Pediatr. 1997; 156(5):405-9.

- ¹⁸ Saadi AT, Blackwell CC, Essery SD, Raza MW, el Ahmer OR, MacKenzie DA, JamesVS, Weir DM, Ogilvie MM, Elton RA, Busuttill A, Keeling JW. Developmental and environmental factors that enhance binding of *Bordetella pertussis* to human epithelial cells in relation to sudden infant death syndrome (SIDS). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996;16(1):51-9.
- ¹⁹ Heininger U, Stehr K, Schmidt-Schlapfer G, Penning R, Vock R, Kleemann W, Cherry JD. *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths in children. *Eur J Pediatr*. 1996 Jul;155(7):551-3.
- ²⁰ Grimprel E., Bégue P., Anjak I., Njamkepo E, François P, Guiso N. Long term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France *Clin. Diag. Lab. Immunol*. 1996, 3 :93-97
- ²¹ Guiso et al. Comparison of Pertussis Antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in the second year of life with either DTPa or DTPw based combination vaccines in France. Abstract 2000 ICAAC Toronto
- ²² Gilberg S , Njamkepo E, Parentdu Chatelet I et coll. Evidence of *Bordetella pertussis* with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage *J Infect Dis* 2002; 186: 415-18
- ²³ Grimprel E, Njamkepo E., Bégue P, Guiso N.. Rapid diagnosis of pertussis in young infants : comparison of culture, PCR, and infant's and mother's serology. *Clin. Diag. Lab. Immunol*. 1997, 4 :723-726
- ²⁴ Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Miller B, Eastwood BJ. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics*. 1997;100(1):65-71.
- ²⁵ *Hope Infection 1998*
- ²⁶ Hope JE, and al. . Comparaison of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate for treatment of pertussis *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:189-93
- ²⁷ Honein M A, Paulozzi L J, Himelright I M, Lee B, Cragan J D, Patterson L, Correa A, Hall S, Erickson J D. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin : a case review and cohort study. *Lancet* vol 353 , 1999 18-25
- ²⁸ Hypertrophic Pyloric Stenosis in Infants Following Pertussis Prophylaxis with Erythromycin knoxville, Tenesse, *MMWR* , 1999/ 48 (49); 1117-1120
- ²⁹ Torre D, Maggiolo F, Sampietro C Comparative clinical study of josamycin and erythromycin in pertussis. *Chemioterapia*. 1984 Aug;3(4):255-7.
- ³⁰ Lebel MH, Mehra S: Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 ;20(12):1149-54.
- ³¹ Pichichero ME, Hoeger WJ, Casey JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ;22(9):847-9
- ³² Hope JE, Halm U, Hagedorn HJ, et al. Comparaison of erythromycin ethylsuccinate and cotrimoxazole for treatment of pertussis. *Infection* 1989;17:227-31
- ³³ Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NS. Pertussis immunisation and serious acute neurological illness in children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6276):1595-9.
- ³⁴ Shields WD, Nielsen C, Buch D, Jacobsen V, Christenson P, Zachau-Christiansen B, Cherry JD. Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J Pediatr*. 1988 ;113(5):801-5
- ³⁵ Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA*. 1990 ;263(12):1641-5.
- ³⁶ Cherry JD. Pertussis vaccine encephalopathy': it is time to recognize it as the myth that it is. *Jama*. 1990 Mar 23-30;263(12):1679-80.
- ³⁷ Begue PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, Abitbol VI Comparative reactogenicity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9):804-9
- ³⁸ *Gaudelus J MMI 2001 31 Suppl :86 Medecine et Maladies Infectieuses*
- ³⁹ Danuta M. Skowronski, Valencia P. Remple, Jane Macnabb, Karen Pielak, David M. Patrick, Scott A. Halperin, david Scheifele. Injection-Site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine : Rate, Severity, and Anticipated Impact. *Pediatrics* 2003, 112 453-45
- ⁴⁰ Calendrier vaccinal 1998 BEH 15/ 1998
- ⁴¹ Calendrier vaccinal 2003 BEH 6/2003
- ⁴² Calendrier vaccinal 2004 BEH 28-29/2004
- ⁴³ Arrêté du 3 mai 1989 relatif aux durées et conditions d'éviction et aux mesures de prophylaxie à l'égard des élèves et du personnel dans les établissements d'enseignement et d'éducation publics et privés en cas de maladie contagieuse, *Journal Officiel* du 31 mai 1989
- ⁴⁴ Guide de la conduite à tenir en cas de maladies transmissibles dans une collectivité d'enfants CSHPF du 14 mars 2003 www.sante.gouv.fr/index.html
- ⁴⁵ Guide des vaccinations 2003 chap Coqueluche. www.sante.gouv.fr/index.html

-
- ⁴⁶ Stekete R W., Wassilak S., Adkins W N. et al Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis Outbreak in a Facility for the Developmentally Disabled, J. of inf. Dis. 1988, 157, 3, 434-440.
- ⁴⁷ Sprauer M., Cochi S. L., Zell E Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin, AJDC, 1992, 146, 177-181.
- ⁴⁸ Biellik R.J., Patriarca P. A., MullenJn. R. et al Risk factors for Community- and Household- Acquired Pertussis During a Large Scale Outbreak in Centra Wisconsin, J. of Inf. Dis. 1988, 157, 6, 1134-1141.
- ⁴⁹ De Serres G., Boulianne N., Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families, Ped. Inf., Dis., 1995, 14, 969-974.