

PROTOCOLE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Code de l'enquête (COQ2008-01)

Incidence Coqueluche

Evaluation de l'incidence en Ile-de France
des cas de coqueluche vus en médecine générale
chez l'adolescent de 13 ans et plus et l'adulte

Responsables de l'enquête	
pour Institut Pasteur	Nicole Guiso Unité de Prévention et Thérapies Moléculaires des Maladies Humaines, Centre National de Référence de la Coqueluche et autres Bordetelloses URA-CNRS 3012, Institut Pasteur 25 rue du Dr. Roux 75724 Paris Cedex 15 nguiso@pasteur.fr
pour Réseau Sentinelles	Andrea Lasserre UMR-S 707 Inserm UPMC 27, rue Chaligny 75571 Paris cedex 12 lasserre@u707.jussieu.fr
Comité Scientifique	Thomas Hanslik Thierry Blanchon Coralie Tisson Emmanuel Grimprel Isabelle Bonmarin de l'InVS Damien Bouhour

Ce protocole contient des informations confidentielles et ne doit être utilisé que pour la conduite de l'enquête épidémiologique. Le protocole ne doit pas être transmis à des personnes non concernées par cette enquête épidémiologique, ni utilisé dans un autre but, sans l'accord écrit préalable des partenaires de l'enquête.

Nombre total de pages du document : 22

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	2
1. INTRODUCTION.....	3
2. OBJECTIFS DE L'ENQUETE.....	6
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	6
2.2. OBJECTIF SECONDAIRE	6
3. PLAN EXPERIMENTAL ET METHODOLOGIE	6
3.1. TYPE D'ENQUETE.....	6
3.2. NOMBRE DES SUJETS ATTENDUS	6
3.3. SELECTION DES MEDECINS ENQUETEURS	7
3.4. RECRUTEMENT DES SUJETS.....	7
3.5. CRITERES D'INCLUSION	7
3.6. DEROULEMENT DE L'ENQUETE.....	8
I. MEDECIN ENQUETEUR	8
II. LABORATOIRE CENTRALISE	9
III. RECUEIL DES RESULTATS BIOLOGIQUES.....	9
3.7. ANALYSE STATISTIQUE.....	9
4. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES.....	10
4.1. CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ENQUETE	10
4.2. OBLIGATIONS LEGALES.....	11
4.3. PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES	11
4.4. ARRET PREMATURE DE L'ENQUETE.....	11
4.5. MONITORAGE ET CONTROLE DES DONNEES	11
4.6. UTILISATION DES RESULTATS DE L'ENQUETE	12
5. CALENDRIER.....	13
6. REFERENCES	13
7. ANNEXES.....	15
7.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	15
7.2. RECOMMANDATIONS VACCINALES EN FRANCE	16
7.3. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA COQUELUCHE	18
7.4. RECOMMANDATION DE LA SFORL POUR LA PRATIQUE CLINIQUE « LA TOUX CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE »[20]	19
7.5. FORMULAIRE DE RECUEIL DES DONNEES	21

1. Introduction

La coqueluche est une infection respiratoire très contagieuse strictement humaine. Elle est causée par deux bactéries du genre *Bordetella*, *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*, coccobacilles à gram négatif [1]. Contrairement à ce que l'on pensait auparavant, l'immunité acquise après la maladie ou la vaccination ne dure pas toute la vie mais diminue rapidement avec le temps, pouvant néanmoins être renforcée à l'occasion de contacts avec un sujet malade [2]. Selon une revue de littérature, l'immunité naturelle est estimée entre 7 et 20 ans, et l'immunité vaccinale durerait entre 4 et 12 ans après la dernière injection, que ce soit après un vaccin à germes entiers ou un vaccin acellulaire [3].

Avant la généralisation de la vaccination anticoquelucheuse dans les années 50 à 60, la coqueluche faisait partie des maladies infectieuses les plus courantes. Dans les pays industrialisés, les données disponibles sur cette période sont issues des systèmes de surveillance nationale. La coqueluche étant alors considérée comme une maladie bénigne et quasi obligatoire de l'enfance, la sous déclaration était notable [4]. En France, de 1903 à 1950, le nombre de cas notifiés était de 5 000 par an environ avec des cycles épidémiques tous les 3-4 ans [5], ce qui correspond à une incidence calculée estimée à 13 pour 100 000. Dans les autres pays occidentaux disposant de données, les chiffres sont très variables, avec une incidence annuelle de 150 à 1 000 cas pour 100 000 [6, 7]. Aux Etats-Unis, l'incidence moyenne était de 157 cas pour 100 000; l'efficacité du système de déclaration obligatoire a été évaluée : 18% environ des cas étaient notifiés et une incidence annuelle corrigée de la maladie a été estimée à 872 cas pour 100 000 [6]. Le développement de la vaccination a conduit à une réduction considérable (supérieure à 90%) de l'incidence de la coqueluche et de la mortalité due à cette maladie dans les pays industrialisés [8-10]. En France, où la vaccination est apparue en 1959 et s'est généralisée en 1966, le nombre de cas déclarés s'infléchit très rapidement à partir de 1967. En 1985, 86 cas seulement ont été notifiés [8], soit une incidence annuelle calculée estimée à 0,2 pour 100 000. La maladie paraissant contrôlée, la déclaration obligatoire a été interrompue en 1986.

Néanmoins, même dans les pays à forte couverture vaccinale comme la France ou les Etats-Unis, la bactérie continue de circuler [6, 9, 11, 12]. Dans ces pays, un changement épidémiologique est apparu : avant l'ère vaccinale, la transmission se faisait essentiellement d'enfant à enfant et 95% des sujets étaient infectés avant l'âge de 10 ans [6]. Depuis le développement de la vaccination, la maladie est devenue rare chez les enfants qui sont protégés car vaccinés [1]. Mais elle persiste chez les nourrissons, non protégés par les anticorps maternels [13] et trop jeunes pour avoir reçu le vaccin,

et chez les adolescents et les adultes chez qui la protection acquise après la vaccination ou la maladie a disparue [14, 15]. En France où une surveillance a repris depuis 1996 par l'intermédiaire du réseau RENACOQ, le taux d'incidence annuelle a été estimé à 266 cas /100 000 chez les nourrissons de moins de trois mois en 2004 [14]. Dans une étude rétrospective multicentrique réalisée en 1999-2000 dans 31 unités de réanimation pédiatrique, la coqueluche a été identifiée comme la première cause de décès par infection bactérienne communautaire chez le nourrisson entre 10 jours et 2 mois de vie et comme la troisième cause de décès tout âge confondu [16].

Les adolescents et adultes sont donc maintenant reconnus comme la source de contamination principale des nourrissons non ou incomplètement vaccinés [1, 6, 12, 16, 17]. En 2004, le réseau RENACOQ a identifié les parents comme contaminateurs de leur enfant dans 67% des cas [14]. Ces adolescents et adultes représentent un réservoir de la maladie méconnu par les praticiens [9]. Parmi les patients adolescents et adultes consultant leur médecin généraliste pour une toux prolongée, 12 à 32 % serait atteint de coqueluche [12]. En 1999-2000, une étude réalisée en région parisienne chez des adultes de plus de 18 ans montre que l'incidence estimée de la maladie serait de 884 pour 100 000 dans cette population [18] (cf. annexe 8.1) Mais ce diagnostic est rarement ou tardivement évoqué par les cliniciens. Plusieurs consultations sont réalisées avant de porter le diagnostic de coqueluche et la durée moyenne de la toux au diagnostic est selon les études de 36 à 54 jours [19].

En 2001, une étude ponctuelle réalisée par le réseau Sentinelles en France a montré que la coqueluche était rarement considérée comme une cause possible de toux persistante chez l'adulte : 6 % des patients présentant une toux persistante (depuis plus de 14 jours avec une radiographie pulmonaire normale) avaient alors bénéficié d'une recherche de coqueluche [20]. Le diagnostic de coqueluche chez l'adolescent et l'adulte est difficile : du fait notamment de la variabilité de l'immunité résiduelle, les tableaux cliniques dans cette population sont extrêmement variables, allant d'une forme typique de la maladie à une toux banale de courte durée [2].

Devant ces constatations, les recommandations concernant la prise en charge thérapeutique et vaccinale de la coqueluche ont évolué:

- o Le calendrier vaccinal français a été modifié pour étendre la couverture vaccinale aux populations adolescente et adulte. L'apparition des vaccins acellulaires composés de protéines bactériennes purifiées et inactivées mieux tolérés que les vaccins à germes entiers chez le nourrisson et rendant donc possible des rappels tardifs [21], un rappel entre 11 et 13 ans a été introduit en 1998 (BEH15/1998). En 2004, après la mise sur le marché d'un vaccin combiné formulé pour l'adulte c'est-à-dire contenant des doses plus faibles d'anatoxine [22], des recommandations visant cette population

sont parues : elles concernent les adultes susceptibles d'être en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux, c'est-à-dire certains professionnels de santé et les futurs parents (BEH 28-29/2004) (cf. annexe 8.2). Ces recommandations sont mal connues des praticiens. Une enquête a été réalisée en 2007 auprès des médecins Sentinelles pour évaluer leurs connaissances et mises en pratique de ces recommandations vaccinales : elle a montré que 80% des médecins étaient au courant des recommandations mais qu'ils rencontraient des difficultés dans leur mise en pratique : 25% des médecins ne pratiquent pas une vaccination ciblée comme recommandé [23]. Ceux effectuant cette vaccination ciblée manquent de fréquentes occasions d'informer les patients concernés par les recommandations.

o La coqueluche est désormais considérée comme une des étiologies à évoquer devant une toux chronique de l'adulte [2, 24, 25]. Selon la DGS, cette pathologie doit être évoquée si une toux, sans cause évidente, persiste ou s'aggrave au-delà d'une semaine, surtout si elle revêt les caractéristiques d'une toux coquelucheuse (recrudescence nocturne et insomniente). Du fait du caractère souvent atypique de la maladie, une confirmation biologique du diagnostic est devenue indispensable [26] (cf. annexe 8.3).

En Europe, l'objectif de l'OMS est de réduire l'incidence de la coqueluche à moins de 1 pour 100 000 habitants d'ici 2010 [27]. Cette pathologie est actuellement surveillée en France par RENACOQ en pédiatrie, mais les données épidémiologiques dans la population adulte ne sont donc qu'indirectes.

Il serait intéressant, en France, de constituer un réseau de surveillance avec comme objectifs :

- o Disposer d'un outil de mesure et de suivi de l'incidence de la coqueluche de l'adolescent et de l'adulte en France.
- o Disposer des données pour évaluer l'intérêt de l'élargissement du rappel vaccinal à tous les adultes à l'occasion du rappel Diphtérie-Tétanos-Polio
- o Améliorer le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie en médecine de ville
- o Surveiller une éventuelle évolution du germe

Un réseau de surveillance pérenne, est un objectif à long terme du réseau Sentinelles conjointement à l'Institut Pasteur. Avant de mettre en place un réseau de surveillance, une première phase exploratoire pour l'évaluation de l'incidence de coqueluche s'impose.

Ainsi, l'objectif de cette enquête est d'estimer l'incidence de la coqueluche dans la population adulte et adolescente consultant des médecins généralistes en Ile-de-France. Participeront à cette enquête les médecins généralistes du réseau Sentinelles d'Ile-de-France.

2. Objectifs de l'enquête

2.1. Objectif principal

- o Estimer l'incidence de la coqueluche chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans et plus vus par le médecin généraliste en Ile-de-France.

2.2. Objectif secondaire

- o Préciser les caractéristiques cliniques et biologiques des cas de coqueluche chez l'adulte et l'adolescent de 13 et plus.
- o Evaluer la possibilité de mettre en place une surveillance pérenne de la coqueluche en médecine générale

3. Plan expérimental et méthodologie

3.1. Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête prospective, avec recueil exhaustif d'informations sociodémographiques et cliniques (questions de dépistage) concernant tous les patients de plus de 13 ans consultant l'un des médecins généralistes du réseau Sentinelles en Ile de France, pour une toux entre 7 et 31 jours.

Ces patients ayant un diagnostic suspect de coqueluche recevront une ordonnance pour 1/aspiration naso-pharyngée et 2/prélèvement de sang pour sérologie (à faire prélever dans un laboratoire d'analyse médicale puis acheminé à l'Institut Pasteur pour analysé centralisée).

3.2. Nombre des sujets attendus

Le calcul du nombre de sujets attendu s'appuie sur l'étude de Gilberg [18] réalisée en 2001 en région parisienne auprès de médecins généralistes libéraux (MGL). Dans cette étude, 58 MGL ont vus en consultation 710 patients en 9 mois dont les signes cliniques ont fait suspecter une coqueluche (toux persistante entre 7 et 31 jours, sans fièvre, âgés de plus de 18 ans).

Dans notre étude, nous prévoyons recruter 80 MGL du Réseau Sentinelles, pour atteindre une participation réelle de 50% d'entre eux (d'après l'expérience du Réseau). Suivant les données de Gilberg [18], il est estimé que 550 patients pourront être vus en consultations selon les critères de notre étude.

Le réseau Renacoq a de plus montré une augmentation des cas de coqueluche ces dernières années

chez les enfants des 6 mois chez qui la contamination a été faite par un des deux parents [14]. Pour prendre en compte cette augmentation de cas, notre estimation finale est de 1000 patients pouvant être vus en consultations selon les critères de notre étude.

3.3. Sélection des médecins enquêteurs

Les médecins généralistes seront sélectionnés à partir du fichier des médecins Sentinelles (169 médecins généralistes répartis sur l'Ile-de-France, détails sur le site www.sentiweb.fr), en retenant ceux qui accepteront de participer à cette enquête sur une base volontaire et bénévole (Flahault et al. 2001).

Le recrutement sera fait en deux étapes :

1. les 169 médecins généralistes du Réseau Sentinelles recevront un e-mail pour leur présenter l'étude. En cas de non réponse, une relance sera faite par téléphone.
2. Ceux intéressés, recevront un protocole avec un accord de confidentialité qui sera remis au réseau Sentinelles lors des soirées de formations.

L'objectif est de recruter :

- o 80 médecins généralistes du réseau Sentinelles pour atteindre 40 médecins actifs et bien impliqués dans l'étude,
- o en Ile-de-France,
- o volontaires,

3.4. Recrutement des sujets

Il est demandé aux médecins Sentinelles de ne pas modifier leurs habitudes de prise en charge de leurs patients.

3.5. Critères d'inclusion

Seront inclus dans l'enquête les patients pour lesquels le diagnostic de coqueluche (cf. annexe 8.4) aura été évoqué selon les critères suivants :

- o Adultes et adolescents de 13 ans et plus,
- o Toux persistante de plus de 7 jours,

3.6. Déroulement de l'enquête

i. Médecin enquêteur

Tout patient consultant son médecin généraliste (au cabinet ou à domicile) de 13 ans et plus, et répondant à la définition de cas, sera inclus dans l'enquête. Le médecin devra notifier au patient le déroulement de la présente enquête et de l'utilisation des résultats à des finalités scientifiques.

Ainsi, devant un cas suspect de coqueluche, le médecin généraliste devra :

1 / Recueillir les données du patient (cf. Annexe 7.5) :

- Informations socio-démographiques et médicales,
- carnet de vaccination,
- présence d'allergie, de tabagisme, d'antibiothérapie dans le mois précédent,
- reflux gastro-œsophagien,
- antécédents de coqueluche ou d'autre maladie respiratoire,
- risque de Bordetellose à *B. bronchiseptica* en vérifiant la présence d'un animal souffrant de conjonctivite dans l'entourage
- recherche dans l'entourage des personnes avec une toux évoluant depuis plusieurs jours

2 / Prescrire les examens recommandés par la Direction Générale de la Santé DGS [26] :

- Remettre au patient, une ordonnance pour faire un prélèvement biologique dans un laboratoire médical privé (LAM*), selon le schéma suivant :
 - ✓ En cas de toux évoluant depuis < 3 semaines :
 - Aspiration naso-pharyngée (ANP) ou en cas d'impossibilité recueil d'expectoration stérilement.
 - ✓ En cas de toux évoluant depuis > ou égale à 3 semaines :
 - Sérologie
 - Pour un patient vacciné depuis < 3 ans contre la coqueluche, il ne sert à rien de faire une sérologie. Il faudra faire une enquête

des « cas contacts » par PCR ou sérologie suivant la durée de toux.

3/ Remettre au patient une enveloppe pré-timbrée pour acheminement des prélèvements faits en LAM à l'Institut Pasteur (cf. ci-dessous laboratoire centralisé).

4/ Remplissage du formulaire électronique avec les données démographiques et cliniques du patient :

- Sur une page du site Internet du réseau Sentinelles www.sentiweb.fr
- Dans la partie « sentisaisie » sécurisée, réservée aux médecins Sentinelles
- A partir de formulaires électroniques propres à la surveillance de la coqueluche

* Les LAM se feront rembourser les actes de prélèvement (sang et ANP) par la sécurité sociale

ii. Laboratoire Centralisé

Le patient ayant fait les prélèvements de sang et d'ANP dans un LAM, les remettra dans une enveloppe prévue à cet effet à la poste, pour l'acheminer au CNR à l'Institut Pasteur. Ainsi, toutes les analyses sérologies et PCR seront centralisés à l'Institut Pasteur. Les résultats des analyses seront transmis directement au médecin.

iii. Recueil des résultats biologiques

Les médecins recevront les résultats directement de l'Institut Pasteur. Ils devront informer les résultats sur le formulaire prévu à tel effet sur le site Internet du réseau Sentinelles www.sentiweb.fr , selon les critères suivants :

- Cas clinique : toux avec quintes évocatrices* d'au moins 7 jours en l'absence d'une autre étiologie, sans confirmation biologique ni épidémiologique.
- Cas confirmé épidémiologiquement : toux avec quintes évocatrices d'au moins 7 jours en l'absence d'une autre étiologie ET contact avec un cas confirmé biologiquement dans les 3 semaines précédant le début de la toux.
- Cas confirmé biologiquement : toux avec quintes évocatrices d'au moins 7 jours en l'absence d'une autre étiologie ET culture positive et/ou PCR positive et/ou sérologie

positive chez un sujet n'ayant pas reçu de vaccination anticoquelucheuse depuis au moins 3 ans.

*Quintes évocatrices :

Toux spasmodique, avec recrudescence nocturne, aboutissant à une reprise inspiratoire difficile ou un chant du coq ou des vomissements ou un accès de cyanose voir une apnée et évoluant vers la persistance ou l'aggravation au bout de 7 jours

Nota : pour un patient dont la coqueluche est confirmée à la fois biologiquement et épidémiologiquement, la déclaration sera celle d'un cas confirmé biologiquement.

3.7. Analyse statistique

Les données des questionnaires seront saisies grâce au logiciel EpiData par un opérateur de saisie. L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel R.

L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées.

Les variables qualitatives seront décrites et comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'appliquait pas. Les variables quantitatives seront décrites et comparées par le test de Wilcoxon.

Un risque de première espèce de 5 % a été choisi pour la réalisation des tests statistiques. Les ajustements de co-variables nécessaires seront réalisés par une régression logistique non conditionnelle pas à pas descendant.

L'incidence et son intervalle de confiance seront calculés en suivant la méthode développée par le réseau Sentinelles.

4. Considérations éthiques et légales

4.1. Cadre réglementaire de l'enquête

L'enquête sera conduite conformément à la Loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 1er juillet 1994 et complétée par un décret d'application le 9 mai 1995.

L'enquête sera conduite selon les recommandations de déontologie et de bonnes pratiques

CONFIDENTIEL

en épidémiologie élaborées par l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF).

Cette enquête nécessite le recueil de données cliniques et paracliniques systématiquement évalués auprès des patients dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie. Cette enquête n'engendre pas de modification de la prise en charge médicale habituelle des personnes concernées, et ne porte pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique du patient, En conséquence, l'enquête ne s'inscrit pas dans le champ d'application de l'article L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

4.2. Obligations légales

Cette surveillance entre dans le cadre des enquêtes réalisées par le réseau Sentinelles qui a obtenu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (avis n° 471393, septembre 1996).

4.3. Protection des données personnelles

Aucune donnée nominative, directement ou indirectement nominative, ne sera transmise à quiconque. Seules des données anonymes et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique.

4.4. Arrêt prématuré de l'enquête

L'Inserm ou le médecin pourront interrompre l'enquête à tout moment. Cette interruption devra avoir lieu si possible après concertation mutuelle.

4.5. Monitoring et contrôle des données

Afin de garantir la qualité des données épidémiologiques, le réseau Sentinelles suit les normes de qualité internationales. Il est ainsi certifié ISO 9001v2000 depuis le 22 août 2006, et possède le label Health On the Net (HON).

Le monitoring sera effectué par l'unité 707 de l'Inserm. Les procédures de monitoring et d'audit élaborées par l'unité 707 de l'Inserm seront suivies.

CONFIDENTIEL

4.6. Utilisation des résultats de l'enquête

Toutes les informations relatives au fonctionnement du réseau Sentinelles, ou les données scientifiques fournies par l'Inserm et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la propriété de l'Inserm. L'investigateur s'engage à n'utiliser ces informations que sous la conduite de l'enquête et pour aucun autre motif sauf accord préalable écrit du responsable du réseau Sentinelles.

Les résultats de l'enquête pourront faire l'objet de publications dans des journaux scientifiques ou de présentations lors de réunions scientifiques. Pour toute publication rédigée par le réseau Sentinelles, le réseau Sentinelles se réserve le droit de sélectionner les personnes qui seront désignées comme auteurs et en tant que tels rédigeront le document. Le rapport final (et éventuellement la base de données anonymisée) sera mis en ligne, après que le travail ait été publié dans des revues médicales et/ou scientifique, sur le site du réseau à l'adresse suivante www.sentiweb.fr et son accès sera libre de tous droits.

5. Calendrier

Etape 1 : janvier 2008	Recrutement de 80 médecins généralistes du réseau Sentinelles (Ile-de-France).
Etape 2 : février-mars 2008	Formation des médecins enquêteurs
Etape 3: mai 2008	Mise en ligne du protocole et du questionnaire pour les médecins recrutés participants à l'enquête.
Etape 4 : mai-février 2009	Recueil des données et relance des médecins pour le remplissage des données. Monitoring continu.
Etape 5 : mars-avril 2009	Analyse des résultats et rédaction du rapport.

6. Références

1. Guiso N, Bassinet L. Coqueluche. EMC maladies infectieuses. 2005: Elsevier Masson.
2. Grimprel E, Bassinet L. Formes cliniques de la coqueluche: du nourrisson à l'adulte. Médecine thérapeutique/pédiatrie, 2006 ; 9 : 138-46.
3. Wendelboe AM., et al., Duration of immunity against *pertussis* after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : S58--S61.
4. Karsenty J-Y, Roure C, Vidal-Trecan G. Le point sur la coqueluche en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1990 ; 19: 81-82.
5. Baron, S., et al. Epidémiologie de la coqueluche en France. *Med Mal Infect* 2001 ; 31:12-19.
6. Mattoo, S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clinical Microbiology Reviews* 2005 ; 18: 326-382.
7. Simondon F, Guiso N. Epidémiologie de la coqueluche dans le monde. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : S5-S11 .
8. Baron S, Begue P, Grimprel E. Epidémiologie de la coqueluche dans les pays industrialisés. *Cahiers santé*, 1994; 4:195-200.
9. Cherry JD. The epidemiology of *pertussis*: a comparison of the epidemiology of the disease *pertussis* with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 2005a. 115 (5): 1422-1427.
10. OMS, Vaccins anticoquelucheux. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2005. 4(80): p. 29-40.

CONFIDENTIEL

11. Tan, T., Summary: epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24(5 Suppl): S35--S38.
12. Von König CHW, et al. *Pertussis* of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-750.
13. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in *pertussis*. *Lancet* 2006 ; 367: 1926-1936.
14. Bonmarin I. et al. Renacoq: surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2006; 17: 113-115.
15. Wendelboe AM. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007: in press.
16. Floret D Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units). *Arch Pediatr* 2001;8 (Suppl 4):705s-711s.
17. Schellekens J, von König CHW, Gardner P. *Pertussis* sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl): S19--S24.
18. Gilberg S, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002 ; 186 (3): 415-418.
19. Grimpel E. La coqueluche en pratique en 2007. *Archives de Pédiatrie* 2007 ;14 : 306-309.
20. Couzigou C and Flahault A. Is pertussis being considered as a cause of persistent cough among adults? *Eur J Epidemiol* 2003; 18(10): 1013-1015.
21. Gaudelus J, Guiso N, Cohen R. Quel vaccin coquelucheux et à quel âge. *Médecine thérapeutique/pédiatrie* 2006 ; 9 :160-9.
22. HAS. Avis de la commission de transparence Repevax. 2004.
23. Tisson C. La vaccination contre la coqueluche chez l'adulte : Connaissance et application des recommandations par les médecins généralistes. Thèse de Médecine. Université Claude Bernard Lyon. 2007. <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=807>.
24. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 138S-146S.
25. Société Française d'ORL. Recommandation pour la pratique clinique " la toux chronique chez l'adulte". 2006 ; 90: 170-182.
26. Direction Générale de la Santé (DGS). 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. Recommandations de la Direction Générale de la Santé 22 septembre 2006.
27. OMS. SANTÉ 21 : La politique-cadre de la Santé pour tous dans la Région européenne de l'OMS. 1999.
28. InVs. Calendrier vaccinal 2007-Avis du haut conseil de la santé publique. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 24 juillet 2007 : 31-32.

7. Annexes

7.1. Données épidémiologiques

Estimation de l'incidence de la coqueluche dans des populations d'adolescents et/ou d'adultes présentant une toux persistante [12, 18, 28]

Pays	Critères d'inclusion	Années des données	Nombre de sujets enrôlés	Incidence annuelle de coqueluche sur 100 000 habitants	Patients atteints de coqueluche (%)
Australie (Robertson et al.)	toux $\geq$ 1 mois	1985-1986	218		26%
USA (Mink et al.)	toux $\geq$ 6 jours	1986-1989	130		26%
USA (Rosenthal et al.)	toux $\geq$ 6 jours	1992-1994	38		26%
Allemagne (Schmitt-Grohé)	toux $\geq$ 7 jours chez un sujet contact	1992-1994	203		32%
USA (Wright et al.)	toux $\geq$ 14 jours chez un sujet contact**		75		21%
Allemagne (Von könig et al.)	toux $\geq$ 21 jours	1992-1994	265		31%
Canada (Senzilet et al.)	toux $\geq$ 7 jours	1993-1998	442		20%
USA (Nenning et al.)	toux $\geq$ 14 jours	1994-1995	153	176	12.4%
USA (Strebel et al.)	toux $\geq$ 7 jours	1995-1996	212	507	13%
Danemark (Birkebaek et al.)	toux $\geq$ 14 jours	1995-1997	201		17%
Royaume-Uni (Miller et al.)	toux $\geq$ 21 jours	1996-1997	145	330	28%
France (Gilbert et al.)	toux $\geq$ 6 jours	1999	217	508 884***	32%
France réseau sentinelles (Couzigou)	toux $\geq$ 2 semaines et RP normale	2001	306		16.5%*

* Diagnostics possibles non confirmés biologiquement. Dans les autres enquêtes, le diagnostic a été confirmé biologiquement.

** Sujets contacts: inclusion de sujets de l'entourage familial d'une personne atteinte de coqueluche

*** Dans l'enquête française de Gilbert et al, l'incidence estimée de la coqueluche a été de 884/100 000 mais en prenant les mêmes critères diagnostiques que l'enquête de Strebel et al ; réalisée chez une population comparable, l'incidence est de 508/100 000.

CONFIDENTIEL

7.2. Recommandations vaccinales en France

Calendrier des vaccinations 2008 - Tableau synoptique										
Âge	SCS	Diphtérie-Tétanos	Polio	Coqueluche	Hé	Hépatite B	Prophylaxie	Rougeole-Orchite-Scarlatine	Varicelle	Grippe
Naissance						Hep B				
2 mois		DT	Polio	Co	Hé	Hep B	Pro			
3 mois		DT	Polio	Co	Hé	Hep B	Pro			
4 mois		DT	Polio	Co	Hé	Hep B	Pro			
9 mois								Rougeole-Orchite-Scarlatine		
12 mois							Pro	Rougeole-Orchite-Scarlatine		
15-18 mois		DT	Polio	Co	Hé	Hep B	Pro	Rougeole-Orchite-Scarlatine		
24 mois							Pro	Rougeole-Orchite-Scarlatine		
< 6 ans										
6 ans		DT	Polio							Grippe
11-13 ans		DT	Polio	Co		Rappel		Rappel		
14 ans										
15 ans										
16-18 ans		DT	Polio	Co	Rappel		Pro	Rappel		
23 ans						Hep B		Rappel		
25-29 ans		DT	Polio	Co				Rappel		
> 29 ans		DT	Polio					Rappel		
> 65 ans										Grippe

La vaccination contre la coqueluche est recommandée mais ne fait pas partie des vaccinations obligatoires.

MODIFICATIONS RECENTES CONCERNANT LA COQUELUCHE :

L'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 13 mars 1998 introduit un rappel tardif contre la coqueluche (BEH n°15/1998) :

« Compte tenu de la constatation d'une recrudescence de cas de coqueluche chez de très jeunes nourrissons, contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, **un rappel tardif a été introduit. Il est recommandé entre 11 et 13 ans** et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos et polio. »

Le calendrier vaccinal 2004 introduit une recommandation de vaccination pour certains adultes avec un vaccin acellulaire (BEH n° 28-29/2004) :

Dans le cadre des risques professionnels, la vaccination est recommandée « **pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins coquelucheux**, c'est-à-dire personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois, et élèves des écoles paramédicales et médicales. »

CONFIDENTIEL

Dans le cadre des recommandations particulières et selon une stratégie familiale, la vaccination contre la coqueluche est recommandée :

- o **pour les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir.**
- o **à l'occasion d'une grossesse, pour les membres du foyer** (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix années), selon les modalités suivantes :
 - Père et enfants : durant la grossesse de la mère.
 - Mère le plus tôt possible après l'accouchement.

Dans l'attente de la mise sur le marché d'un vaccin monovalent contre la coqueluche, il est recommandé :

- o d'utiliser, pour cette vaccination, le vaccin TdCaPolio à l'occasion d'un rappel décennal diphtérie-tétanos-polio ou tétanos-polio ;

Dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé :

- o de ne pas administrer plus d'une dose de vaccin TdCaPolio chez un adulte quel que soit le délai entre ces deux vaccinations ;
- o de ne pas utiliser le vaccin TdCaPolio pendant la grossesse.

Faute de données, le CSHPF ne peut se prononcer sur un **délai minimum à respecter par rapport à une vaccination diphtérique, tétanique ou poliomyélitique**. Toutefois, dans le cas où la vaccination TdCaPolio serait réalisée avec un délai inférieur à 10 ans par rapport à la dernière vaccination tétanique, diphtérique ou poliomyélitique, la littérature ne retrouve pas de données concernant d'éventuels effets délétères sévères.

Lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, il est possible de réduire ce délai à 2 ans. (BEH 29-30/2006)

VACCINS COQUELUCHEUX DISPONIBLES EN FRANCE :

- o **Primo vaccination à 2, 3 et 4 mois et rappel à 16-18 mois :** vaccin combiné diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, coquelucheux acellulaire et *Haemophilus influenzae* type b. (Pentavac®, Infanrix Quinta®)

Jusqu' en 2004, la primo vaccination devait être pratiquée préférentiellement avec le vaccin à germes entiers, les vaccins acellulaires pouvant être utilisés. Depuis janvier 2006, les vaccins coquelucheux à germes entiers ne sont plus disponibles en France.

- o **Rappel à 11-13 ans :** vaccin combiné diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, coquelucheux acellulaire. (Tetravac acellulaire®, Infanrix Tetra®)
- o **Vaccination chez les adultes:** vaccin combiné diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé et coquelucheux acellulaire destiné plus particulièrement aux adultes du fait d'une concentration réduite en anatoxines diphtérique et pertussique. (Repevax®, Boostrix Tetra®).

CONFIDENTIEL

7.3. *Recommandations concernant le diagnostic clinique et biologique de la coqueluche*

RAPPORT DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES RELATIF A LA CONDUITE A TENIR DEVANT UN OU PLUSIEURS CAS DE COQUELUCHE DU 22 SEPTEMBRE 2006[21] :

« La coqueluche de l'adulte est une maladie 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).

Le diagnostic clinique repose essentiellement sur trois critères :

- o **Le déroulement de la maladie** avec pendant les 4 à 6 premiers jours des signes discrets d'infection des VAS : rhinite, toux légère. Puis la toux se modifie au lieu de s'améliorer comme c'est généralement le cas pour une rhinopharyngite banale.
- o **Les données cliniques** : la toux devient alors caractéristique car spasmodique en particulier nocturne, survenant de façon paroxystique. 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 les adultes et les sujets anciennement vaccinés, 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'autres signes respiratoires et entre les accès de toux et les quintes, le sujet est asymptomatique.

- o **L'identification des contamineurs** : l'existence de cas dans l'entourage doit être systématiquement recherchée car cette information aide fortement au diagnostic ; les principaux éléments de valeur sont :
 - o Notion d'épidémies de toux prolongées de plus de 7 jours
 - o Cas au contact du malade survenus avant ou après celui-ci et avec une durée d'incubation compatible car longue (7 à 21 jours), à la différence des viroses respiratoires à incubation courte (1 à 2 jours).

Le diagnostic biologique :

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

Pour les adolescents et les adultes, il repose sur :

- o **Le diagnostic direct par PCR** qui devrait être pratiqué en première intention si le malade tousse depuis moins de 20 jours.

CONFIDENTIEL

Il peut être pratiqué sur aspiration nasopharyngée, écouvillonnage nasopharyngé ou sur des expectorations.

Cette méthode diagnostique n'est pas à ce jour remboursée par la sécurité sociale ce qui rend son emploi difficile.

- o **La sérologie par immuno-empreinte** en cas d'impossibilité d'utiliser la PCR ou passé ce délai de 20 jours.

Cette technique peut être utilisée si le dernier rappel vaccinal date de plus de trois ans. En effet, la sérologie est ininterprétable avant ce délai car les anticorps naturels ne peuvent être différenciés des anticorps acquis.

La sérologie ne doit pas être pratiquée chez un nouveau-né mais celle de ses parents ou de toute personne symptomatique de son entourage peut l'être (si la toux dure depuis plus de 3 semaines). En ce qui concerne une mère symptomatique, son sérum peut de plus être comparé à son sérum pré-partum)

Les immuno-empreintes commerciales ne sont pas validées à ce jour.

7.4. Recommandation de la SFORL1 pour la pratique clinique « La toux chronique chez l'adulte »[20]

Ces recommandations concernent une toux native: toux qui dure plus de 3 semaines sans tendance à l'amélioration et survenant en dehors d'un contexte médical connu et susceptible d'être en cause.

Trois grandes causes doivent être éliminées :

- o Une cause médicamenteuse
- o La coqueluche
- o Le tabagisme

L'interrogatoire oriente vers une coqueluche en cas de contage, de toux quinteuse et émétisante, de spasmes laryngés et/ou de toux post infectieuse, initialement banale, mais d'intensité croissante et sans tendance à l'amélioration au 21^{ème} jour.

¹ Société française d'Oto-rhino-laryngologie

SUSPICION DE CAS DE COQUELUCHE

Signes prédictifs positifs:

- o Toux entre 7 et 31 jours faisant suite à 4 à 6 jours de signes discrets d'infection des voies aériennes supérieures : rhinite, toux banale
- o Toux 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 (Chant du coq)
- o Apparence nouvelle de la toux entre les épisodes (pour les tabagiques, asthmatiques, mucoviscidose...)
- o Notion de contag (il y a plus de 2-3 semaines)
- o Vaccination incomplète
- o Vaccination depuis > 7 ans
- o Turgescence du visage
- o Pas de fièvre ($T^{\circ}\text{C} < \text{inférieure à } 38,5^{\circ}\text{C}$)
- o Rougeur conjonctivale,
- o Accès de cyanose
- o Vomissements après les quintes
- o Cote cassée
- o incontinence
- o Recrudescence nocturne
- o Toux < 7 jours ou >31 jours
- o Toux émétisante

Signes prédictifs négatifs

- o Fièvre
- o Diarrhée
- o Sibilants
- o Râles
- o Adénopathies
- o Leucopénie
- o Neutropénie
- o Syndrome mononucléosique

7.5. Formulaire de recueil des données

Date de visite ____/____/____			
Initiales ____/____/____ (3 premières du prénom + 3 premières du nom)			
Sexe M ☐ F ☐		Date de naissance : ____/____/____	
Antécédent de coqueluche oui ☐ non ☐			
Vaccination anticoquelucheuse ☐ non vacciné ☐ vacciné ☐ inconnu			
Si vacciné		Dernier rappel ____/____/____	
		Nom du ou des vaccins :	
		Source carnet de vaccination oui ☐ non ☐	
Données cliniques			
Date de début de la toux : ____/____/____			
Durée de la toux : ____ jours			
☐ toux nocturne	☐ toux quinteuse	☐ toux atypique (changement des caractéristiques habituelles de la toux chez un toussEUR chronique)	☐ chant du coq
☐ vomissements induits par la toux	☐ cyanose de la face lors des efforts de toux	☐ fièvre	☐ Asymptomatique entre les quintes
☐ Patient porteur d'un reflux gastro-oesophagien	Animal dans l'entourage non ☐ oui ☐ si oui : Patient porteur d'une maladie respiratoire connue (asthme ou BPCO par exemple) ; Non, Oui, si oui préciser :		
Antibiothérapie depuis le début de la toux oui ☐ non ☐			
Nom de l'antibiotique : _____		Date de début : ____/____/____	
Cas dans l'entourage			
☐ inconnu ☐ non ☐ oui, <u>si OUI</u> nombre de cas : _____			
Type de relation avec le cas (famille, travail...)	Age	Cas confirmé biologiquement Non Oui Si oui, comment ? : PCR, Culture Sérologie	
Examens complémentaires prescrits			
☐ Sérologie	☐ Aspiration Nasopharyngée	☐ Expectoration	
Résultats			
☐ culture	positif ☐ négatif ☐ non fait ☐	En attente ☐	
☐ PCR	positif ☐ négatif ☐ non fait ☐	En attente ☐	
☐ sérologie	positif ☐ négatif ☐ non fait ☐	En attente ☐	Ininterprétable ☐
Diagnostic retenu			
Coqueluche non retenue			
Cas clinique			
Cas confirmé épidémiologiquement			
Cas confirmé biologiquement			

CONFIDENTIEL