

# MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

## Coqueluche

Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 29/11/2023

[www.medecinetropicale.com](http://www.medecinetropicale.com)

### 1. Généralités

La coqueluche est une infection respiratoire, bactérienne, strictement humaine, due à *Bordetella pertussis* coccobacille à Gram négatif. Elle est très contagieuse et touche l'homme à tout âge. Une personne peut contracter la maladie plusieurs fois au cours de la vie.

La coqueluche est présente dans tous les pays. Elle demeure une cause importante de morbidité et de mortalité infantile dans le monde bien que la vaccination soit remarquablement efficace.

Les acquis récents les plus importants sont la PCR en matière de diagnostic et le vaccin acellulaire en matière de prévention. Mais, la généralisation de ce vaccin dans les pays occidentaux a été suivie d'une résurgence des cas de coqueluche.

### 2. Épidémiologie

Les bactéries du genre *Bordetella* sont de petits coccobacilles à Gram négatif, strictement aérobies. Elles sont cultivées sur le milieu de Bordet-Gengou, où elles apparaissent entre 3 et 7 jours. Elles sont sphériques d'environ 0,2 mm de diamètre, luisantes, grisâtres, comparables à des gouttelettes de mercure. Après 3 à 4 jours d'incubation apparaît une zone d'hémolyse autour de la colonie.

L'épidémiologie est variable selon les pays en fonction de la couverture vaccinale. Chez les enfants non vaccinés, la maladie survient dès qu'ils vivent en collectivité ; chez les enfants vaccinés, il n'y a pas en général de problème entre 2 et 10 ans, mais l'augmentation du nombre des adolescents et des adultes infectés en l'absence de vaccination de rappel fait courir un risque de contamination des nouveau-nés non vaccinés. La durée de protection n'est, en effet, que de 10 à 12 ans, ce qui explique la résurgence de la coqueluche dans les pays à forte couverture vaccinale observée dans les années 1990.

### 3. Physiopathologie

L'infection de l'hôte est initiée par le contact avec des sécrétions d'un sujet infecté. Après inhalation de ces particules, les bactéries entrent dans l'arbre respiratoire supérieur et adhèrent aux cellules trachéales ciliées. Là, elles doivent éviter l'action mécanique par les cellules ciliées, éviter la compétition avec la flore déjà en place dans l'appareil respiratoire et résister à l'immunité innée de l'hôte. Pour ce faire, les bactéries sécrètent plusieurs protéines classifiées en adhésines et en toxines. L'expression de ces protéines est coordonnée, ce qui permet à la bactérie de persister et de se multiplier. L'infection traduit une maladie unique par ses manifestations et la durée de ses symptômes.

### 4. Clinique

L'incubation est de 10 à 20 jours, puis la maladie évolue en trois phases :

- une phase d'invasion ou phase catarrhale due à l'infection des voies aériennes supérieures,
- une phase d'état ou phase de quintes caractérisée par une toux persistante, quinteuse, émétisante et souvent dyspnéisante à prédominance nocturne, sonore, réalisant le « chant du coq ». La coqueluche est une maladie respiratoire sévère, mais apyrétique. L'absence de fièvre, sauf en cas de surinfection, peut être source d'erreur, ce qui retarde le diagnostic et la mise sous

macrolides.

- une phase de convalescence qui dure 3 à 4 semaines avec toux persistante, mais les quintes sont moins sévères et moins fréquentes.

Il convient d'évoquer la coqueluche devant un patient atteint d'un syndrome coqueluchoïde associant : toux insomnante à recrudescence nocturne avec reprise respiratoire difficile, chant du coq, cyanose, notion de contagé avec un cas confirmé biologiquement et une durée d'incubation compatible, un rappel vaccinal datant de plus de 10 ans.

## 5. Formes cliniques

### 5.1. La coqueluche du nourrisson

La coqueluche est un problème de santé publique chez le nourrisson. La majorité des formes graves et des décès sont observés chez les nourrissons de moins de 6 mois non encore immunisés ou dont l'immunisation est incomplète.

Deux groupes différents de nourrissons vont être hospitalisés : ceux qui présentent des apnées récurrentes ou des événements mettant en jeu le pronostic vital et ceux présentant des pneumonies, dont certaines vont évoluer vers l'hypoxémie réfractaire et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : c'est cette dernière forme clinique qui est appelée « coqueluche maligne », décrite en 1956. Elle touche les enfants avant l'âge de trois mois et se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, associée à une tachycardie et une hyperleucocytose pouvant atteindre 50 G/L, entraînant une défaillance multiviscérale dans 75 % des cas. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les décès : neurotoxicité directe, destruction de l'épithélium respiratoire induisant une pneumonie sévère, effets systémiques profonds comme l'hyperleucocytose par augmentation de la masse leucocytaire circulante. L'hyperviscosité qui en résulte entraîne une thrombose artériolaire avec HTAP, conduisant à une insuffisance cardiovasculaire et à une hypoxémie réfractaire.

À l'opposé, un nourrisson non fébrile qui présente une toux et une rhinite peut avoir une coqueluche. Une hyperleucocytose > 20 G/L avec lymphocytose > 10 000 G/L doit alerter.

Le retard au diagnostic et à la mise en route du traitement par macrolides sont les causes principales du décès d'autant que l'enfant est plus jeune et a un faible poids de naissance.

Le cas-source est à rechercher dans la famille chez les parents ou les frères et sœurs, voire chez les grands-parents ou les nounous, le cas-source n'ayant pas été identifié à temps.

### 5.2. La coqueluche de l'enfant entre 1 et 5 ans

Elle reste un problème malgré la vaccination. Chez les enfants qui ont reçu la primo-vaccination, une toux persistante quinteuse, plus ou moins associée à une asthénie, une perte d'appétit, un désintérêt pour le jeu, des troubles du comportement plus ou moins associés doivent attirer l'attention. La coqueluche doit être évoquée et diagnostiquée par PCR. Un rappel du vaccin acellulaire à 18 mois diminue la sévérité de la maladie.

### 5.3. La coqueluche des « seniors »

Elle peut être grave, les facteurs de risque étant l'âge (plus de 60 ans), l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, l'asthme préexistant, l'absence d'activité physique, le tabagisme, le diabète, une bronchopathie chronique... La coqueluche est une maladie respiratoire grave chez les personnes âgées.

### 5.4. Les formes atypiques

Elles sont de plus en plus fréquentes. L'infection peut être asymptomatique ou atypique chez le sujet vacciné. L'incidence réelle de la coqueluche ne peut être établie que par la sérologie ou la PCR. Avec le vaccin acellulaire, une baisse progressive de l'immunité et l'absence de diagnostic dans les cas atypiques chez l'adulte et l'adolescent peuvent contribuer au maintien d'un réservoir de germes.

### 5.5. Les co-infections

Chez les patients infectés par *B. pertussis*, une co-infection par un autre pathogène respiratoire est fréquemment retrouvée et peut contribuer à l'aggravation des symptômes. Les pathogènes en

cause sont représentés essentiellement par les virus (VRS, adénovirus et virus influenza et para-influenza) et les germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). La mise en évidence de ces pathogènes ne doit pas faire exclure le diagnostic de coqueluche.

**5.6.** Dans les PED, on observe chez l'enfant, au décours de la maladie, une **malnutrition protéino-énergétique**.

## 6. Diagnostic

Les signes cliniques sont souvent peu spécifiques, posant de fréquents problèmes d'identification. Cependant, devant un des symptômes suivants : toux spasmodique, sifflement respiratoire (chant du coq), vomissements après les quintes, sans autre cause apparente, le diagnostic clinique de coqueluche doit être suspecté. La **coqueluche maligne** est sous diagnostiquée, d'autant qu'il y a une co-infection. Cependant, l'hyperleucocytose est un argument de grande valeur pour le diagnostic de **coqueluche maligne** et suffit pour instaurer un traitement par macrolides.

La sérologie n'est plus recommandée. Elle n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif à distance (plus de 3 semaines après le début des symptômes), nécessitant souvent un second prélèvement pour être interprétable. En outre, les interférences avec le statut vaccinal du patient ou les contacts antérieurs avec la coqueluche rendent difficiles l'interprétation des résultats de la sérologie.

La méthode de choix pour détecter *B. pertussis* est la RT-PCR sur les aspirations nasopharyngées. Cette technique, qui détecte des quantités minimales de matériel génétique, est plus sensible que la culture qui reste cependant la méthode de choix pour identifier la bactérie. La RT-PCR est un progrès majeur dans le diagnostic des formes paucisymptomatiques qui sont fréquentes dans l'entourage familial. Ces infections coquelucheuses même réduites à un portage quasi asymptomatiques sont toujours contagieuses

## 7. Traitement

Le seul traitement curatif de la coqueluche est l'antibiothérapie. Il repose sur les macrolides qui n'ont pas d'effet sur le pronostic de la maladie une fois déclarée, mais qui peuvent réduire la durée de l'évolution, voire prévenir la maladie chez les sujets contacts en phase d'incubation.

Le traitement de référence est l'érythromycine à la dose de 40 à 60 mg par jour pendant 14 jours. Mais, azithromycine et clarithromycine sont actuellement préférés, car mieux tolérés.

L'azithromycine est prescrite à la posologie de 20 mg/kg par jour en une seule prise pendant trois jours chez l'enfant et de 500 mg/j en une seule prise pendant 3 jours chez l'adulte ; la clarithromycine à la dose de 15 mg/kg/j pendant 7 jours à répartir en deux prises journalières chez l'enfant, 500 à 1 000 mg/j en 2 prises chez l'adulte.

L'hospitalisation s'impose chez les nourrissons de moins de 6 mois en raison du risque de coqueluche maligne. Il a été proposé une stratégie thérapeutique basée sur la déleucocytation avec ou sans assistance respiratoire extracorporelle (ECLS) pour réduire l'hyperviscosité et l'HTAP et améliorer l'oxygénation. Rowlands a proposé en 2010 une stratégie thérapeutique basée sur la prise en charge de l'insuffisance cardio-respiratoire et les seuils absolus de numération leucocytaire (50 G/L, 70 G/L et 100 G/L), renforçant l'importance d'une surveillance étroite de la numération globulaire. La surveillance des leucocytes (non seulement le nombre absolu mais aussi leur croissance quotidienne) et le rapport lymphocytes / neutrophiles peuvent aider à sélectionner précocement les nourrissons qui nécessitent une déleucocytation et / ou une ECLS. La prise en compte de ces critères ainsi que l'évolution clinique permettraient d'augmenter la conformité à la stratégie de Rowlands, avec l'espoir d'une meilleure survie.'

Le traitement prophylactique des sujets contacts repose sur la prise de macrolides pendant 5 jours.

La période d'éviction en cas de confirmation du diagnostic est de 5 jours sous traitement

antibiotique (3 jours sous azithromycine).

Une enquête doit être menée autour du cas index pour dépister le ou les contaminateurs et les cas secondaires, la maladie étant très contagieuse.

## 8. Prévention

Le principal but de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche grave chez les nourrissons. La vaccination de la mère au dernier trimestre de la grossesse est un progrès majeur, les anticorps transmis protégeant le nourrisson. Mais, les anticorps transplacentaires ne persistent que 3 mois.

Les vaccins contre la coqueluche sont les vaccins à germes entiers et les vaccins acellulaires. Il n'existe pas de vaccin anticoquelucheux non combiné.

Les vaccins à germes entiers sont préparés à partir de cultures de souches sélectionnées de *B. pertussis* qui sont ensuite tuées. Ils sont toujours utilisés dans le mode par 60 % des pays. Les principaux effets secondaires sont les réactions locales souvent importantes au point d'injection. La crainte de complications neurologiques a été à l'origine de la méfiance de ces vaccins dans les pays occidentaux dans les années 1970-1980.

Le vaccin DTC (diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers) est encore utilisé dans les pays en développement dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV). La première série de 3 doses de DTC (DTC3) doit être administrée chez le nourrisson de moins d'un an, à partir de la 6<sup>ème</sup> semaine et au plus tard de la 8<sup>ème</sup> semaine. Pour maintenir une bonne couverture vaccinale, il faut 3 doses de vaccin.

Les vaccins à germes entiers et les vaccins acellulaires ont une efficacité équivalente dans la prévention de la coqueluche au cours de la première année de la vie, mais l'immunité s'estompe plus rapidement pour les vaccins acellulaires, d'où la nécessité de doses de rappel supplémentaires. Par contre, on note une diminution importante des effets indésirables avec les vaccins acellulaires.

Les vaccins acellulaires contiennent un ou plusieurs antigènes purifiés. Leur généralisation dans les pays occidentaux a été suivie d'une résurgence des cas de coqueluche. Il s'agit d'une augmentation du nombre de cas de coqueluche souvent atténuées, confirmées par la RT-PCR. De plus, on décrit maintenant en Chine et dans les pays voisins l'apparition de l'allèle *ptxP1*, souvent associé à une résistance aux macrolides. L'augmentation de cet allèle, rare auparavant, a fait suite à la diffusion du vaccin acellulaire et concernerait 20 à 30 % des souches isolées chez les enfants chinois. Cette mutation diffuse dans les pays limitrophes de la Chine, en particulier au Vietnam, mais aussi en Inde, au Japon, et a été mise en évidence au Mexique, en Iran. Il y a, à partir du Moyen-Orient, un risque de diffusion en Europe.

En France, la vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. La vaccination du nourrisson comporte une primo-vaccination à deux injections à deux mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Un rappel de ce vaccin est recommandé à l'âge de 6 ans avec un vaccin à doses entières d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (DTCaPolio). Le rappel entre 11 et 13 ans est pratiqué avec le troisième rappel diphtérie, tétanos, et poliomyélite, avec un vaccin à doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio).

À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel avec le vaccin quadrivalent dTcaPolio est recommandé à l'occasion du rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite fixé à l'âge de 25 ans. Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant jamais reçu ce rappel, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolus.

La vaccination contre la coqueluche est recommandée chez les femmes enceintes et, en l'absence de la vaccination de la mère pendant la grossesse, pour les personnes susceptibles d'être en contact étroit avec le nourrisson durant les six premiers mois de vie, dans le cadre de la stratégie dite du *cocooning*.

Cette vaccination est proposée :

- aux femmes enceintes, dès le 2<sup>ème</sup> trimestre et de préférence entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée afin d'augmenter le transfert trans-placentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. Cette vaccination doit être effectuée à chaque grossesse. Une femme ayant été vaccinée contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse pour que les anticorps transférés par passage transplacentaire puissent protéger efficacement le nouveau-né ;
- à la mère en post-partum, avant la sortie de la maternité, même si elle allaite, si elle n'a pas été vaccinée pendant la grossesse ;
- à l'entourage du nouveau-né si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, ou si elle a accouché moins d'un mois après la vaccination : les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois (ceci peut concerner le conjoint, la fratrie, les grands-parents, les baby-sitters...) ; au plus tard à la naissance de l'enfant, si la mise à jour de la vaccination n'a pas été faite antérieurement.

La vaccination est réalisée selon les modalités suivantes pour la stratégie du *cocooning* : les personnes non antérieurement vaccinées contre la coqueluche recevront une dose de vaccin dTcaPolio ; pour les personnes antérieurement vaccinées : les adolescents et les jeunes adultes de moins de 25 ans recevront une dose de rappel si leur dernière injection date de plus de 5 ans ; les adultes de plus de 25 ans recevront une dose de rappel de vaccin dTca Polio si la vaccination coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus. Dans tous les cas, un délai minimal de 1 mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTPolio. Par la suite, le recalage sur le calendrier en cours pour les rappels dTPolio ultérieurs se fera suivant les recommandations introduites en 2013.

Un vaccin nasal contre la coqueluche, le BPZE1, en phase 2, induit une immunité de la muqueuse nasale et a le potentiel d'éviter les infections à *B. pertussis*, ce qui pourrait conduire à une réduction de la transmission et à une diminution des cycles épidémiques.

## Références

- Bouziri A., Hamdi A., Khaldi A. et coll. La coqueluche maligne : une maladie sous-diagnostiquée. Méd. Trop., 2010, 70, 245-248.
- Guiso N. Coqueluche : physiopathologie, diagnostic et prévention. EMC-Maladies infectieuses 2013 ;10(1): 1-10 [Article 8-017-B-10].
- OMS. Recommandations révisées concernant le choix des vaccins anticoquelucheux : juillet 2014. REH, 2014, 89, 337-344.
- OMS. Couverture de la vaccination systématique dans le monde, 2016. REH 2017 ; 92 : 701-707
- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. BEH hors série, 6 juin 2017
- Cherry JD, Wendorf K, Bregman B et coll.: An observational study of severe pertussis in 100 infants ≤ 120 days of age. Pediatr Infect Dis J., 2018; 37: 202-205.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Janvier 2018.
- Winter K, Zipprich J, Harriman K. Pertussis in California: A tale of 2 epidemics. Pediatr Infect Dis J., 2018; 37: 324-328.
- Cherry JD. The prevention of severe pertussis or pertussis deaths in young infants. Expert Rev Vaccines 2019 ; 18 : 205-208.
- Staff M, Yinawingeri A, Dennis K et coll. Pertussis morbidity in children 12-59 months of age. A NSW Public Health Network study. Pediatr Infect Dis J 2019 ; 38 : 553-558.
- Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS, de Brito CA. Neonatal immunity of *Bordetella pertussis* infection and current prevention strategies. J Immunol Res 2019; 7134168, doi: 10.1155/2019/7134168.
- Liu BC, He WQ, Newall AT et coll. Effectiveness of acellular pertussis vaccine in older adults : nested matched case control study. Clin Infect Dis 2019; <https://doi.org/10.1093/cid/ciz821>.
- Guiso N. Coqueluche : physiopathologie, diagnostic et prévention. EMC – Maladies infectieuses 2019 ; 16 (4) :1-11 [Article 8-017-B-10]
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021, Avril 2021.

- OMS. Couverture de la vaccination systématique dans le monde, 2020. REH 2021 ; 96 : 540-548.
- Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K et coll. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. Pediatrics 2010; 126 : e816-e827.
- Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R et coll. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicentert cohort study. Ann Intensive Care 2021, 11,70.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales. Coqueluche. Avril 2022, pp.9-11
- Keech C, Miller VE, Rizzardi B et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria, acellular pertussis vaccine: a randomised, double-blind, phase 2b trial. The Lancet 2023; 401: 843-855.
- Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R et coll. Malignant pertussis in infants : factors associated with mortality in a multicentert cohort study. Ann Intensive Care 2021, 11,70.
- Gendrel D, Raymond J. La coqueluche dans le monde. Vacciner l'enfant et l'adulte. SFMTSI 2023 ; 44 : 1-15.