



HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

Commission spécialisée sécurité sanitaire

Comité technique des vaccinations

RAPPORT

**RELATIF A LA CONDUITE A TENIR
DEVANT UN OU PLUSIEURS CAS DE COQUELUCHE**

5 septembre 2008

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, a élaboré en 2006 des recommandations sur la conduite à tenir lors de cas groupés de coqueluche.

Ce rapport a été réactualisé le 1^{er} juin 2008 par un groupe d'experts du Comité technique des vaccinations (CTV), afin de prendre en compte les nouvelles données épidémiologiques, l'évolution des techniques de diagnostic biologique de dépistage et les nouvelles recommandations vaccinales en vigueur en 2008.

Composition du groupe de travail :

- Président : Pr Daniel Floret, pédiatre réanimateur, CTV
- Dr Dominique Abiteboul, service de santé au travail, CTV
- Dr Isabelle Bonmarin, Institut de Veille Sanitaire
- Dr Véronique Dufour, Protection maternelle et infantile de Paris, CTV
- Dr Dominique Escourolle, direction générale de la santé
- Dr Christine Jestin, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
- Pr Emmanuel Grimprel, pédiatre, CTV
- Pr Serge Gilberg, médecine générale, CTV
- Dr Nicole Guiso, Centre national de référence de la coqueluche et autres bordetelloses
- Dr Isabelle Morer, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

SOMMAIRE

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE, MODES DE TRANSMISSION, SURVEILLANCE	4
1.1 Épidémiologie	4
1.2 Transmission	6
2. MANIFESTATIONS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	6
2.1 Manifestations cliniques	6
2.1.1 La forme classique typique de l'enfant non vacciné	6
2.1.2 La forme clinique du petit nourrisson non vacciné (âge < 6 mois)	7
2.1.3 La forme clinique de l'enfant anciennement vacciné et de l'adulte	7
2.2 Diagnostic	7
2.2.1 Le diagnostic clinique	7
2.2.2 Le diagnostic biologique	8
2.2.3 En pratique	9
2.3 Traitement	11
2.3.1 L'hospitalisation	11
2.3.2 Le traitement antibiotique	11
2.3.3 Les autres thérapeutiques	13
3 MOYENS DE PREVENTION	14
3.1 La vaccination	14
3.2 Eviction d'une collectivité	16
3.3 Antibio prophylaxie	16
4 CONDUITE A TENIR DEVANT UN CAS OU DES CAS GROUPES DE COQUELUCHE	17
4.1 Définitions	17
4.2 Mesures concernant le cas	18
4.3 Conduite à tenir dans l'entourage d'un cas (enfant ou adulte) de coqueluche	19
4.4 Situations particulières	20
4.5 Conduite à tenir devant des cas groupés de coqueluche	22
4.5.1 Rôle du clinicien	22
4.5.2 Rôle du médecin inspecteur de santé publique (MISP)	23
4.5.3 Mesures préventives vis-à-vis des personnes exposées aux cas	23
4.5.4 Rapport d'investigation et études d'efficacité vaccinale	23
5 ADRESSES UTILES	25

INTRODUCTION

La dernière mise à jour des recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 16 janvier 2004 sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs de coqueluche date du 22 septembre 2006.

Depuis, la situation épidémiologique a évolué avec notamment le signalement de plus en plus fréquent de cas groupés en milieu hospitalier. En outre, les techniques biologiques de dépistage (Polymerase Chain Reaction - PCR - en temps réel) ont évolué. Enfin, les recommandations vaccinales concernant notamment les adultes, les vaccinations en milieu professionnel et les délais à respecter entre deux vaccins contenant les valences dT ont été revues. Ces faits justifient une réactualisation des recommandations sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche.

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE, MODES DE TRANSMISSION, SURVEILLANCE

1.1 ÉPIDEMIOLOGIE

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 rappel ⁽¹⁾. 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 CépiDC ⁽²⁾. De 1979 à 2005, la coqueluche apparaît en cause principale de décès sur 113 certificats. 88 % des décès sont survenus chez les enfants de moins d'un an. La moyenne est de 3 décès par an, variant de 0 à 11 selon les années, sans augmentation notable depuis 1979. L'étude réalisée dans 30 unités de réanimation pédiatrique en France en 1999-2000 ⁽³⁾ 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 déclaration obligatoire jusqu'en 1986 puis la surveillance s'est arrêtée pendant près de dix ans. La crainte d'une résurgence de la maladie, observée notamment auprès des adolescents et adultes aux Etats-Unis ⁽⁴⁾, a conduit à faire une enquête préliminaire en 1993 et 1994 ⁽⁵⁾ 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 les 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. Ce réseau est constitué de cliniciens et bactériologistes de 43 hôpitaux de la métropole qui notifient à l'InVS les cas de coqueluche des enfants vus en consultation ou hospitalisés. Le bilan des dix ans de fonctionnement du réseau ne montre pas d'augmentation du nombre de cas rapportés depuis 1996 ⁽⁶⁾. Par contre, il confirme le poids de la maladie chez les nourrissons de moins de 3 mois avec une incidence moyenne nationale estimée à 276/100 000. Entre 1996 et 2005, le réseau a identifié 32 décès. La majorité (88 %) est survenue chez des nourrissons de moins de 3 mois. Dans la même période, parmi les

enfants de moins de 6 mois, 1 598 enfants ont été hospitalisés dont 17 % 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 55 % des cas contre 25 % pour la fratrie. Ce rôle des adultes comme réservoir a été montré dans plusieurs études réalisées dans des pays dont la population est vaccinée et en France. Le statut vaccinal a été vérifié par le carnet de santé chez 83 % des enfants et 78 % d'entre eux n'étaient pas vaccinés : l'âge en est la première cause. La proportion de cas ayant reçu 3 doses est de 0,4 % sans augmentation notable depuis 1996. La proportion de cas confirmés biologiquement augmente depuis 1996, essentiellement grâce à un plus grand usage de la PCR.

En parallèle du réseau Renacoq, l'InVS analyse les signalements de cas groupés dans la communauté et d'infections nosocomiales qu'il reçoit. Depuis 2001, les coqueluches nosocomiales doivent faire l'objet d'un signalement d'infections nosocomiales au CCLin et à la Ddass¹, cette dernière transmettant le signalement à l'InVS. Une analyse des signalements a été réalisée entre 2000 et 2005 et faisait état de 67 foyers de cas groupés (⁷). Parmi les 67 signalements :

- 36 sont survenus hors établissement de santé. Ces signalements correspondaient à 333 cas dont 33 % confirmés au laboratoire et 30 % d'adultes. Parmi eux, 16 sont survenus en école, collège et lycée et touchaient des enfants de plus de 8 ans. Un signalement impliquait une crèche, 5 des milieux professionnels variés et 14 des foyers familiaux et autres foyers communautaires. Six décès sont survenus : 2 décès en métropole chez des nourrissons de moins de 3 mois et 4 en Guyane chez des enfants de moins de 7 mois.
- 31 sont survenus en établissement de santé dont 16 provenaient de maternité, de pédiatrie ou de néonatalogie. Le nombre annuel de signalements est passé de 1 en 2000 à 17 en 2005. Ces signalements correspondaient à 262 cas dont 39 % confirmés au laboratoire et 88 % d'adultes. Parmi les 31 signalements, 4 correspondaient à des cas sporadiques et 27 à des cas groupés. Le foyer le plus important incluait 91 cas. Parmi les 27 épisodes de cas groupés, le personnel de santé était systématiquement touché et seuls 7 des épisodes avaient pour origine une contamination à partir de malades hospitalisés. Des malades hospitalisés ont été secondairement contaminés par du personnel infecté dans 3 foyers. Aucun décès n'est survenu. La durée moyenne des épidémies est de 48 jours. Des mesures de contrôle ont été mises en place dans 22 établissements, incluant, pour 6 des 16 services s'occupant de nourrissons, l'information des patients déjà sortis de l'hôpital et la chimioprophylaxie des sujets à risque exposés. Un service a contacté jusqu'à 440 personnes exposées. Parmi la population contactée, le nombre de patients ayant suivi les recommandations de prophylaxie et le nombre de cas secondaires à ces infections nosocomiales sont rarement connus. Le coût de la gestion de foyers de coqueluche a été estimé, dans un hôpital français, à 46 661 euros pour 91 cas possibles identifiés, dépenses médicales et journées d'arrêt de travail comptées (⁸) et cet établissement, ainsi que d'autres, a rapporté la difficulté de gestion des cas groupés de coqueluche (⁹⁻¹⁰⁻¹¹).

Il n'existe pas en France de surveillance de la coqueluche au sein de la communauté. Les données de surveillance américaine (¹²) 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 importante circulation de la bactérie chez les adolescents et adultes jeunes a été confirmée en

¹ Décret relatif au signalement des infections nosocomiales (IN) n° 2000-671 du 26 juillet 2001, accompagné par la circulaire du 30 juillet 2001.

France par l'étude réalisée en 1993 ⁽⁵⁾ puis par l'étude européenne de séro-épidémiologie faite en 1998 ⁽¹³⁾. Les adolescents et les adultes servent de réservoir comme l'ont montré plusieurs études réalisées en France ou dans d'autres pays vaccinoteurs ⁽¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁾. Une étude menée dans la région parisienne montre que 32 % des adultes suivis pour une toux persistante de plus de 7 jours avaient eu une coqueluche confirmée au laboratoire ⁽¹⁷⁾.

1.2 TRANSMISSION

La transmission de la coqueluche est aérienne et se fait au contact d'un sujet malade (toux). Elle est essentiellement intrafamiliale ou bien intra-collectivités (établissements scolaires, milieu professionnel). 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 d'étayer le diagnostic clinique en retrouvant une notion de contagion. Elle permet parfois de confirmer indirectement le diagnostic du cas index en détectant la bactérie par culture ou PCR chez les cas secondaires qu'il a contaminés. 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 à une partie des sujets contacts asymptomatiques 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 et répétée ;
- elle se déroule dans une enceinte fermée de petite dimension ;
- le contamineur se trouve dans une phase plus précoce de sa maladie.

La contagiosité est maximale pendant la phase catarrhale, puis diminue avec le temps et peut être considérée comme nulle après 3 semaines sans traitement antibiotique ou après 5 jours de traitement antibiotique efficace (voire 3 jours selon le traitement, cf. 2.3.2).

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

2.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'expression clinique de la coqueluche est variable selon les sujets ⁽¹⁸⁾ 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 polyviscérale accompagnée d'une hyperleucocytose majeure. Cette forme, qui atteint exclusivement les nourrissons de 0 à 3 mois rend compte de la quasi-totalité des décès déclarés liés à la coqueluche (10 cas en France en 2000) ⁽³⁾. Par ailleurs la coqueluche est vraisemblablement impliquée dans la mort subite du nourrisson ⁽¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁾.

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 ⁽¹⁴⁾. L'immunité conférée par la vaccination est également de durée limitée (cf. 3.1).

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 décrite ci-dessus 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 le plus souvent méconnue dont le diagnostic devrait être évoqué devant toute toux sans cause évidente, persistant ou s'aggravant au-delà d'une semaine, surtout si elle s'accompagne d'une notion de contagion et qu'elle revêt les caractéristiques d'une toux coquelucheuse (recrudescence nocturne et insomnante) ⁽¹⁷⁾. Dans l'étude récemment conduite en Ile de France ⁽¹⁷⁾ 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 peut être atypique ⁽²⁴⁾. C'est sa persistance au-delà de 7 jours et son aggravation qui fera évoquer le diagnostic d'autant plus qu'elle devient 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 parfois 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, les adultes et les sujets anciennement vaccinés, ce qui rend le diagnostic initial de coqueluche 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 contamineurs. L'existence de tousseurs 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,
 - ou tousseur au contact du malade et ayant débuté sa maladie 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).

2.2.2 Le diagnostic biologique

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

- *Culture*

La confirmation diagnostique repose en priorité, quand cela est possible, 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 réalisée 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, l'utilisation d'écouvillon en dacron (par une personne entraînée) ou d'expectorations est possible en cas de difficultés à pratiquer l'aspiration nasopharyngée (sécheresse des cavités nasales). La culture doit être entreprise uniquement dans les deux 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 pour envoi 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, afin d'analyser l'évolution des souches circulantes. Ce diagnostic, le plus spécifique, est remboursé par l'assurance maladie mais n'est pratiqué que par certains laboratoires hospitaliers et le CNR.

- *PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel*

PCR et culture sont réalisées à partir d'un prélèvement nasopharyngé unique. La détection de l'ADN bactérien est plus sensible que la culture et permet de déceler le germe jusqu'à trois semaines après le début de la toux. Une réunion internationale d'experts a permis d'établir des recommandations en 2005 concernant le traitement de l'échantillon biologique, l'extraction d'ADN et la réalisation des PCR en temps réel⁽²⁵⁾. Ces recommandations sont maintenant suivies en France par le CNR et par des laboratoires d'analyse médicale, notamment les laboratoires hospitaliers du réseau Renacoq. Ces laboratoires réalisent tous régulièrement des contrôles de qualité. Cette

méthode de diagnostic n'est, à ce jour, pas remboursée par la sécurité sociale, en raison de l'absence de kits commerciaux qui sont néanmoins en cours d'évaluation. Ceci limite son emploi en ambulatoire.

- *Sérologie*

Une sérologie ne peut avoir d'intérêt qu'après trois semaines de toux et n'est interprétable que chez les sujets n'ayant pas reçu de vaccin contre la coqueluche depuis au moins trois ans. Seule la mesure des anticorps antitoxine pertussique doit être réalisée car ce sont les seuls spécifiques d'une infection à *B. pertussis*.

La technique de référence est la technique Elisa et seuls les Centres de référence dans le monde peuvent la réaliser à ce jour, ce qui limite indiscutablement son utilisation en routine. Aucun kit commercial Elisa n'est validé car les antigènes utilisés dans ces kits ne le sont pas. Une étude réalisée en Allemagne sur 5 de ces kits a montré une sensibilité moindre et une quantification des anticorps aléatoire comparée à la technique Elisa de référence (26).

L'immuno-empreinte, technique non quantitative, peut indiquer une infection chez un tousseur depuis 21 jours ou plus et qui n'a pas eu de rappel vaccinal depuis trois ans, à condition d'utiliser de la toxine pertussique hautement purifiée.

Beaucoup de sérologies sont ininterprétables aujourd'hui car faites trop tôt, chez des sujets vaccinés récemment, parce que la positivité est faussement déclarée sur la présence d'anticorps autres que les anticorps antitoxine ou par des laboratoires dont la technique n'a pas été validée.

- *Immunofluorescence :*

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

2.2.3 En pratique

Le diagnostic clinique et biologique n'est pas facile et les faux signaux sont fréquents. Il faut donc obtenir les informations suivantes avant de valider le diagnostic de coqueluche :

➤ Description clinique du cas :

- Date de début des signes
- Caractéristiques de la toux : durée, quintes, vomissements post-toux, toux à prédominance nocturne
- Notion de contagion avec durée d'incubation longue compatible (7 à 21 jours)
- Statut vaccinal avec, en particulier, la date de la dernière injection.

➤ Confirmation biologique pour tous les cas isolés quand cela est possible, ou des premiers cas secondaires en situation de cas groupés :

- 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 aucun intérêt pour ce groupe de patients.
- Pour les enfants, les adolescents et les adultes :

- si le malade tousse depuis moins de 21 jours, le diagnostic direct par PCR doit être pratiqué. La recherche d'anticorps anti-PT ne peut être utilisée car il n'y a pas encore le plus souvent d'ascension des anticorps ;
- si le malade tousse depuis 21 jours ou plus, il n'est plus possible de faire un diagnostic direct par PCR. Dans ce cas, un diagnostic indirect du cas index peut être réalisé en pratiquant une PCR sur les cas secondaires qu'il aurait contaminés. En cas d'impossibilité et passé ce délai de 21 jours, la recherche d'anticorps anti-PT est réalisable chez le cas index si son dernier rappel vaccinal remonte à plus trois ans ⁽²⁷⁾. Toutefois, afin d'éviter les trop nombreuses erreurs de diagnostic liées à un test inopportun ou une interprétation erronée, un avis spécialisé est requis avant la réalisation de l'examen, permettant d'en confirmer l'indication et de préciser le laboratoire où il devra être adressé. Dans les cas difficiles, et notamment en l'absence de confirmation biologique possible, il est recommandé, pour un cas isolé, de solliciter l'avis d'experts de sociétés savantes (groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Société de pathologie infectieuse de langue française,...).

Au total, la PCR, bien que non remboursée à ce jour en l'absence de kits commerciaux disponibles (en cours d'évaluation), est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic de coqueluche. La sérologie doit être délaissée car sa fenêtre d'utilisation est très restreinte et la majorité des kits commerciaux utilisés en ville ne sont pas validés.

Une toux évoluant depuis plus de 7 jours doit, devant les éléments suivants et en l'absence d'une autre étiologie, faire évoquer le diagnostic de coqueluche :

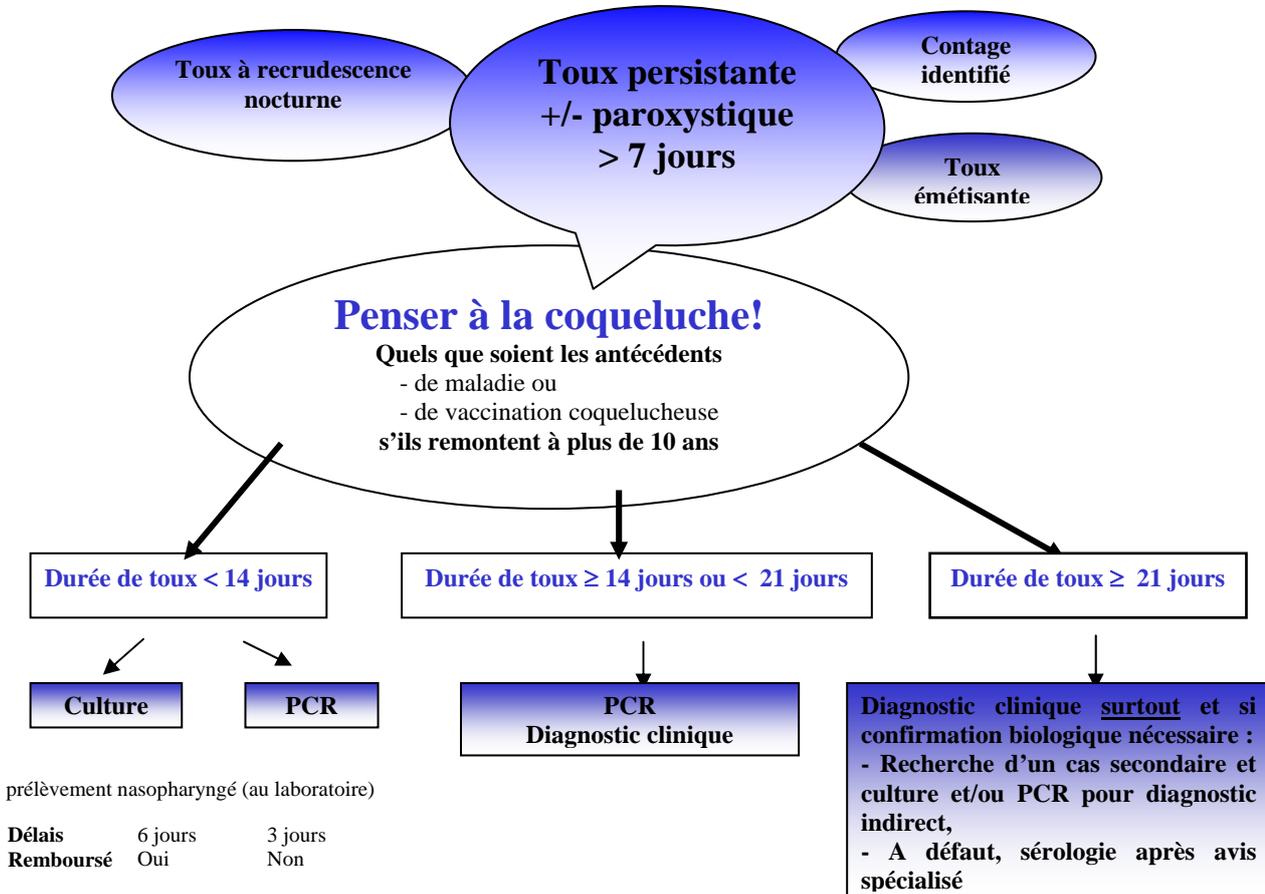
- toux nocturne, insomniante avec des quintes évocatrices c'est-à-dire aboutissant à une reprise inspiratoire difficile associée à :
 - un chant du coq,
 - des vomissements,
 - un accès de cyanose voire des apnées,
 - ou une hyper lymphocytose, depuis plus de 8 jours ;
- la notion de contagé avec une durée d'incubation compatible (7 à 21 jours)

La confirmation biologique est globalement souhaitable, notamment quand le diagnostic clinique est insuffisant ou quand le patient, par son terrain clinique et/ou psychologique, a besoin d'une confirmation du diagnostic. **Elle est indispensable** quand de nombreux sujets à risque ont été exposés et que des mesures de contrôle conséquentes sont à mettre en place autour du cas ou des cas groupés.

Elle repose en priorité sur la culture et la PCR qui est la méthode de référence pour les sujets toussant depuis moins de 21 jours et pour les cas secondaires qu'ils ont contaminés si le cas index tousse depuis 21 jours ou plus.

Si les tests n'ont pas été pratiqués ou s'ils l'ont été à une mauvaise période, il faut refaire des tests biologiques selon les modalités décrites en 2.2.3.

Diagnostic de la coqueluche chez l'adulte



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 jeunes nourrissons. L'hospitalisation est justifiée pendant la phase aiguë pour mettre en place une surveillance cardio-respiratoire et un nursing adapté : aspirations régulières, position proclive, fractionnement des repas voire gavage, oxygénothérapie...

2.3.2 Le traitement antibiotique

Le traitement antibiotique reste indiqué dans les 3 premières semaines d'évolution. Le groupe de travail anti-infectieux de l'Afssaps (GTA) et la commission d'AMM ont validé le remplacement dans le traitement de la coqueluche de l'érythromycine par la josamycine, la clarithromycine et l'azithromycine (28). Une expertise Cochrane récente incite à un choix préférentiel de ces deux dernières molécules (29).

- **L'utilisation des 2 macrolides suivants, *azithromycine* et *clarithromycine*, doit être privilégiée.** Ces produits présentent une pharmacocinétique plus favorable permettant une simplification de la posologie : réduction du nombre de prises, de la durée du traitement et meilleure tolérance, au prix cependant d'un coût plus élevé.
 - *Azithromycine* (^{30_31_32_33_34_35}) à la posologie de 20 mg/kg/jour en une seule prise journalière (sans dépasser la posologie adulte de 500 mg/jour), pendant 3 jours chez l'enfant ; 500 mg/jour en une seule prise journalière, pendant 3 jours chez l'adulte (²).
 - *Clarithromycine* (³⁶) à la dose de 15 mg/kg/j pendant 7 jours à répartir en 2 prises journalières (jusqu'à un maximum de 500 mg 2 fois par jour) chez l'enfant ; 500 à 1000 mg/jour pendant 7 jours en 2 prises journalières chez l'adulte.
- *L'érythromycine* était le traitement de référence, cet antibiotique ayant fait l'objet de l'essentiel des études. Cependant, la majorité d'entre elles réalisées aux Etats-Unis 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 g/jour (³⁷). Ce sel d'ester n'est pas commercialisé en France alors que 2 esters (éthylsuccinate et propionate) ont des AMM françaises. Même si Hope (³⁸) reconnaît des atouts à l'estolate par rapport à l'éthylsuccinate (meilleure stabilité et pharmacocinétique du premier), une étude du même auteur (³⁹) 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) (⁴⁰⁻⁴¹). A ce jour, l'érythromycine ne peut être recommandée que prescrite pendant 14 jours aux posologies de l'AMM.
- *La josamycine* n'est plus recommandée. Ce macrolide était le plus utilisé en pédiatrie en raison de sa facilité d'administration et de sa tolérance. Une seule étude clinique concernant cette molécule (⁴²) a montré qu'elle pouvait être considérée comme une alternative à l'érythromycine aux posologies de l'AMM. Cette molécule n'est plus recommandée car la durée du traitement est longue, de 14 jours, ce qui fait privilégier les deux molécules précitées.
- En cas d'intolérance aux macrolides :
 - L'efficacité du *cotrimoxazole* (sulfaméthoxazole + triméthoprime) a été démontrée dans une étude (29) à la posologie de 6 à 10 mg/kg/jour de triméthoprime 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 6 mg/kg/jour de triméthoprime en 2 prises chez l'enfant et de 320 mg/jour de triméthoprime en 2 prises journalières chez l'adulte.

² Afssaps, décision du groupe de travail anti-infectieux, séance du 28 août 2006.

- Les *fluoroquinolones*, dont le potentiel pharmacologique est indéniable chez l'adulte, n'ont pas été évaluées.
- 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 (ou 3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine). Par contre, l'influence de l'antibiothérapie sur l'évolution de la maladie n'est pas démontrée (43).

Cas particulier de la femme enceinte

Dans le contexte particulier du traitement de la coqueluche chez la femme enceinte, l'azithromycine, la clarithromycine et l'érythromycine peuvent être utilisées au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet pour l'érythromycine, les données cliniques, en nombre suffisant, n'ont pas mis en évidence d'augmentation de fréquence de malformations ; pour l'azithromycine, la clarithromycine et la josamycine, les données cliniques d'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse, bien qu'encore limitées, sont rassurantes.

En cas d'allergie aux macrolides, l'utilisation de cotrimoxazole est envisageable au cours de la grossesse en lui associant une supplémentation en acide folique. En effet, une étude évoque un risque augmenté d'anomalie de fermeture du tube neural et de cardiopathies en cas d'exposition au cotrimoxazole au cours du premier trimestre de la grossesse. Toutefois, ces données doivent être confirmées.

Pour une information plus détaillée, se référer aux recommandations en vigueur disponibles sur le site internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (3) et/ou aux libellés des autorisations de mise sur le marché (4) des spécialités à base d'érythromycine, d'azithromycine, de clarithromycine, de josamycine et de cotrimoxazole.

2.3.3 Les autres thérapeutiques

Parmi les autres thérapeutiques parfois utilisées (salbutamol, corticoïdes, gammaglobulines standard, fluidifiants, antitussifs...), aucune n'a fait la preuve de son efficacité (44).

³ www.afssaps.sante.fr

⁴ Section 4.6 « Grossesse et allaitement » du Résumé des Caractéristiques du Produit.

3 MOYENS DE PREVENTION

3.1 LA VACCINATION

- Les vaccins

Les vaccins actuellement disponibles en France sont des vaccins acellulaires. Il s'agit de vaccins composés d'un ou plusieurs antigènes purifiés : antitoxine pertussique (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), protéines fimbriales (FIM) à partir de la bactérie. Ils sont disponibles sous forme combinée à d'autres vaccins :

- Vaccin tétravalent, associé aux valences diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé: Infanrix Tetra® et Tetravac-acellulaire®, destinés aux adolescents et Repevax®, Boostrixtetra®, destinés plus particulièrement aux adultes, en raison d'une concentration réduite spécifique aux adultes d'anatoxines diphtérique et pertussique.
- Vaccin pentavalent, associé aux valences diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé et *Haemophilus influenzae* type b (vaccins destinés à la primovaccination et au rappel du nourrisson) : Infanrix Quinta® et Pentavac®.
- Vaccin hexavalent, associé aux valences diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* type b et hépatite B (vaccin destiné à la primovaccination et au rappel du nourrisson) : Infanrix Hexa®.

Les vaccins acellulaires sont mieux tolérés que les anciens vaccins à germes entiers. Les réactions locales observées dans les 48 heures suivant l'administration sont des douleurs, érythèmes et/ou œdèmes au site d'injection, et des effets indésirables systémiques à type de fièvre, céphalées, nausées, malaise, irritabilité. Les essais comparatifs montrent que les réactions générales fébriles sont deux fois moins fréquentes avec les vaccins acellulaires. Toutefois, le gain en termes de tolérance s'amenuise en cas d'injection itérative. Un gonflement diffus du membre vacciné a été rapporté après administration d'une 4^e ou 5^e dose contenant un vaccin coquelucheux acellulaire (⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷). Des chocs avec hypotonie et hyporéactivité ont également été observés avec les vaccins acellulaires mais moins fréquemment (⁴⁸⁻⁴⁹) qu'avec les vaccins à germes entiers.

Les vaccins coquelucheux 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 consistait à contre-indiquer la poursuite de la vaccination coquelucheuse et de continuer les immunisations avec des vaccins ne comportant pas de valence coquelucheuse. L'attitude actuelle consiste à autoriser la poursuite de la vaccination en évaluant la balance bénéfique/risque, que l'effet adverse ait été lié à un vaccin à germes entiers ou à un vaccin acellulaire.

L'immunité conférée par la vaccination est 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. Cette durée est variable selon les types de vaccin. Pour les vaccins à germes entiers classiques, dont la qualité était variable, la durée de protection était estimée à 6 ans dans la plupart des pays (¹⁴), à 8 ans en France avec un vaccin d'excellente qualité (¹⁴⁻⁵⁰). Les vaccins acellulaires semblent avoir une durée de

protection comparable ⁽¹⁴⁾. Elle est, en France, d'au moins 5 ans après le 1^{er} rappel à 16-18 mois ⁽⁵¹⁾, le recul d'utilisation étant trop faible pour juger de l'efficacité au-delà de ce délai.

- Vaccination de l'enfant

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, population la plus susceptible de faire des formes sévères, d'être le plus vite protégés contre la maladie. La primovaccination est suivie d'un rappel à l'âge de 16-18 mois.

Le calendrier vaccinal 2003 ⁽⁵²⁾ a introduit l'utilisation possible d'un vaccin hexavalent pour les enfants dont la famille souhaite que la vaccination contre l'hépatite B soit administrée en même temps que les autres vaccins. Le schéma vaccinal recommandé comporte alors une séquence hexavalent, pentavalent, hexavalent et rappel avec hexavalent.

Le calendrier vaccinal français a introduit en 1998 ⁽⁵³⁾ un rappel de vaccin coquelucheux entre 11 et 13 ans. Ce rappel est destiné à protéger indirectement le nourrisson en prolongeant la protection des adolescents et jeunes adultes qui l'entourent. Il s'effectue avec le vaccin coquelucheux acellulaire combiné au dTPolio. Le choix de l'âge de 11-13 ans pour ce rappel a été pris sur des considérations épidémiologiques qui comprennent, entre autres, le faible nombre de cas observés dans la tranche d'âge de 5 à 11 ans. Il n'y a donc pas lieu, conformément au calendrier vaccinal, d'administrer un rappel à 5-6 ans. En outre, l'attention doit être attirée sur le fait que la multiplication des doses vaccinales avec le vaccin anticoquelucheux acellulaire expose aux risques d'effets indésirables essentiellement locaux. Le calendrier vaccinal 2008 ⁽⁵⁴⁾ recommande qu'un rattrapage soit proposé à 16-18 ans aux adolescents ayant échappé au rappel de 11-13 ans ; il recommande également, pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin quadrivalent dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

- Vaccination de l'adulte

Tout comme le rappel des adolescents, ce rappel est destiné à protéger indirectement le nourrisson en prolongeant la protection de son entourage.

Depuis 2004, le calendrier vaccinal recommande la vaccination des professionnels de santé en contact avec des nourrissons et celle des futurs parents ⁽⁵⁵⁾. Devant les difficultés d'application de la stratégie dite du cocooning, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) dans son avis du 19 mars 2008 ⁽⁵⁶⁾ a recommandé qu'en complément de cette stratégie (élargie désormais à l'entourage proche du nourrisson de moins de 6 mois), une dose de vaccin tétravalent dTcaPolio soit proposée aux adultes n'ayant pas reçu de vaccin anticoquelucheux depuis plus de dix ans, notamment à l'occasion du rappel décennal de 26-28 ans. Dans ces circonstances, le délai minimal séparant l'administration du vaccin dTcaPolio avec la dernière dose de vaccin comportant les valences dT est ramené à deux ans.

Par ailleurs, les recommandations de vaccination en milieu professionnel ont été étendues à tous les professionnels de santé et aux professionnels de la petite enfance ⁽⁵⁶⁾.

Le délai de deux ans séparant l'administration du vaccin dTcaPolio avec la dernière dose de vaccin comportant les valences dT est ramené à 1 mois en situation de cas groupés ⁽⁵⁶⁾.

En l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées en cours d'évaluation, il n'y a pas lieu d'administrer plus de une dose de vaccin coquelucheux chez l'adulte ⁽⁵⁶⁾.

3.2 EVICTION D'UNE COLLECTIVITE

L'éviction d'une collectivité sert à éviter les cas secondaires : haltes-garderies, crèches familiales ou collectives, hôpitaux, écoles... 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 établissements d'enseignement et d'éducation publics et privés, les centres de vacances et de loisirs, les durées et conditions d'éviction et les mesures de prophylaxie à l'égard des élèves et du personnel en cas de maladie contagieuse sont énoncées dans l'arrêté du 3 mai 1989 ⁽⁵⁷⁾. Les bases réglementaires d'application de ces mesures sont en cours de révision. Dans ce cadre, un groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a révisé la liste des maladies transmissibles. Il a résulté de ces travaux un guide des conduites à tenir en cas de maladie transmissible dans les collectivités d'enfants ⁽⁵⁸⁾ dans lequel il est recommandé, pour la coqueluche, une éviction du malade pendant 5 jours après le début d'une antibiothérapie par un macrolide (3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine) ou en cas de contre indication, par un autre antibiotique efficace.

En pratique, il est souhaitable d'exclure les cas (cf. paragraphe 4.1) tant que le diagnostic n'aura pas été infirmé et en cas de confirmation, tant que le malade n'a pas reçu 5 jours de traitement antibiotique (délai pouvant être ramené à 3 jours selon l'antibiotique prescrit). De même, les membres symptomatiques de la famille d'un cas confirmé devraient éviter l'accès à la collectivité tant qu'ils n'auront pas été traités par 3 ou 5 jours d'antibiotiques. Dans les collectivités d'adultes, les mêmes règles devraient être suivies. Cette éviction peut s'étendre à 3 semaines après le début de la toux si le patient ne reçoit aucun traitement antibiotique efficace.

3.3 ANTIBIOPROPHYLAXIE

Des études ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶²⁻⁶³⁾ 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 dernier contact avec un cas index en période de contagiosité.

4 CONDUITE A TENIR DEVANT UN CAS OU DES CAS GROUPES DE COQUELUCHE

4.1 DEFINITIONS

□ Cas suspect de coqueluche

Un cas est suspect s'il présente une 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. 2.2.3).

□ Cas confirmé de coqueluche

Un cas suspect est confirmé s'il présente :

- Une toux avec quintes évocatrices d'au moins 14 jours en l'absence d'une autre étiologie

➤ = **Cas clinique**

- ou une culture positive et/ou une PCR positive (une sérologie positive rentre dans les critères uniquement si celle-ci est pratiquée correctement, cf. 2.2.2)

➤ = **Cas confirmé biologiquement**

- ou si un de ses contacts dans les 3 semaines avant le début de sa toux (contaminateur potentiel) a été confirmé biologiquement ou si une personne en contact avec lui pendant sa période de contagiosité (cas secondaire potentiel) a été elle aussi confirmée au laboratoire.

➤ = **Cas confirmé épidémiologiquement**

□ Cas groupés de coqueluche

Sont considérés comme cas groupés au moins 2 cas confirmés (clinique, biologique ou épidémiologique) de coqueluche contemporains ou successifs (séparés par une période d'incubation compatible avec une transmission directe, soit de 10 jours avec des extrêmes de 7 à 21 jours) et survenant dans une même unité géographique (classe, école, service hospitalier, entreprise ...).

□ Population exposée

La population exposée comprend toutes les personnes en contact avec le cas pendant sa phase contagieuse, à savoir 3 semaines après le début de ses signes ou jusqu'au 5^e jour de traitement par un antibiotique adapté (ou 3^e si le malade est traité avec l'azithromycine).

On distingue parmi la population exposée :

➤ *Contacts proches :*

- Personnes vivant sous le même toit (famille, chambrée d'internat...);
- Flirt ;
- Tous les enfants et personnels de la section en crèche et halte-garderie ;

- Tous les enfants et personnes exposés au domicile des assistantes maternelles et des crèches familiales.
- *Contacts occasionnels* : autres sujets ayant eu un contact face à face ou prolongé avec le cas :
 - En milieu scolaire, enfants et adultes partageant la même classe ;
 - En milieu professionnel, personnes partageant le même bureau ou travaillant dans la même équipe ;
 - Amis et personnes partageant plusieurs fois par semaine les mêmes activités ;
 - En établissement de santé, toutes les personnes ayant reçu des soins d'un membre du personnel atteint, ainsi que ses collègues ayant des contacts face à face ou prolongés avec lui ;
 - En établissement de santé, tous les personnels de soin et tous les patients exposés pendant sa phase contagieuse à un patient ayant la coqueluche.

□ *Sujet à risque*

Sont considérés à risque :

- les sujets susceptibles de faire des formes graves de coqueluche ou de décompenser une pathologie sous-jacente : nourrissons non protégés par la vaccination, sujets souffrant de pathologie respiratoire chronique (asthme, BPCO...), immunodéprimés ;
- les personnes en contact avec ces sujets fragiles : femmes enceintes, parents ou fratrie de nourrissons non vaccinés...

□ *Sujet protégé*

Sont considérés comme protégés par la vaccination contre la coqueluche :

- Les enfants de 16 mois ou moins ayant reçu 3 doses de vaccin ;
- Les enfants de plus de 16 mois ayant reçu 4 doses de vaccin et dont la dernière dose remonte à moins de 5 ans ;
- Les adolescents et adultes dont la dernière dose remonte à moins de 5 ans.

4.2 MESURES CONCERNANT LE CAS

La précocité du diagnostic et de la prise en charge du premier cas est essentielle pour limiter la transmission de la bactérie. Le cas doit remplir les critères d'une des 3 définitions de cas confirmés.

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

- **L'hospitalisation** est recommandée pour les cas âgés de 0 à 3 mois, et selon la tolérance clinique après l'âge de 3 mois.
- **Isolement** :
 - *À domicile* : éviter le contact avec les nourrissons non ou insuffisamment protégés, c'est-à-dire :
 - Les nourrissons de 0 à 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 du malade de la collectivité, le retour n'est autorisé qu'à la fin de la période de contagiosité soit après 3 semaines de toux ou 5 jours d'antibiothérapie adaptée (ou 3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine).
- *En cas d'hospitalisation du malade* : chambre seule pendant les 5 premiers jours de traitement par un antibiotique adapté (ou 3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine).
- *En milieu professionnel* : le retour du malade n'est recommandé qu'à la fin de la période de contagiosité soit après 3 semaines de toux ou 5 jours d'antibiothérapie adaptée (ou 3 jours si le malade est traité avec l'azithromycine).

4.3 CONDUITE A TENIR DANS L'ENTOURAGE D'UN CAS (ENFANT OU ADULTE) DE COQUELUCHE

Il est recommandé au clinicien d'identifier la population exposée au cas pendant sa phase contagieuse et parmi elle, de :

- *Rechercher des tousseurs*

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).

- *Prescrire une antibioprophylaxie aux sujets asymptomatiques non protégés par la vaccination*

- *Pour les contacts proches :*

- Antibioprophylaxie à tous les enfants non ou mal vaccinés (ayant reçu moins de 3 ou 4 doses selon l'âge) ou ceux dont la dernière vaccination date de plus de 5 ans ;
- Antibioprophylaxie à tous les adultes non vaccinés ou dont la dernière vaccination contre la coqueluche remonte à plus de 5 ans.

Cette recommandation est justifiée par un risque élevé de transmission du fait de la promiscuité avec le cas de coqueluche et d'une diminution non quantifiable de l'efficacité vaccinale au-delà de 5 ans.

- *Pour les contacts occasionnels :*

- Antibioprophylaxie uniquement des sujets à risque non protégés par la vaccination : nourrissons non ou incomplètement vaccinés, femmes enceintes, sujets atteints de maladies respiratoires chroniques (asthme, BPCO,...), immunodéprimés, entourage de nourrissons non encore vaccinés.

La prophylaxie n'a d'intérêt pour éviter les cas secondaires que si la période d'incubation n'est pas dépassée. Si le dernier contact potentiellement contaminant remonte à plus de 21 jours, la prophylaxie n'est plus nécessaire, le risque de développer la maladie à partir de cet épisode étant nul.

- *Mettre à jour les vaccinations de la population exposée*, selon le calendrier vaccinal, pour les enfants et les adolescents comme pour les adultes ⁽⁵⁴⁾. En l'absence de vaccin coquelucheux non combiné, force est de recourir à un vaccin combiné. Si un 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 (Repevax®, Boostrixtetra®). Chez l'adulte, il est recommandé de respecter un intervalle minimal de deux ans avec un vaccin comportant les valences diphtérie et/ou tétanos.
- *Informers la population exposée*
 - en demandant au patient ou aux parents d'un enfant malade d'aviser de la maladie le plus rapidement possible leur entourage familial, social ou professionnel, afin que ces personnes consultent leur médecin traitant en cas d'apparition de toux dans les 21 jours qui suivent le dernier contact, reçoivent une antibiothérapie le cas échéant et mettent à jour les vaccinations selon le calendrier vaccinal.
 - en demandant au patient de prévenir le plus rapidement possible sa médecine du travail, notamment s'il travaille dans un établissement de santé.

4.4 SITUATIONS PARTICULIERES

Dans les collectivités où la population à risque est nombreuse (crèche, maternité, établissements hospitaliers), et notamment s'il n'a pas été possible de confirmer le cas au laboratoire, il est souhaitable que les décisions concernant la mise en place d'une stratégie d'identification rapide des cas secondaires chez qui seront pratiquées une PCR ou une culture, l'application des mesures de prophylaxie, les mesures de surveillance à mettre en place pour surveiller l'apparition de nouveaux cas, fassent l'objet d'une concertation entre les personnels de terrain et une cellule d'expertise regroupant des épidémiologistes, le CNR, des infectiologues, pédiatres...

- *Crèches*
 - Antibio prophylaxie de tous les nourrissons n'ayant pas reçu 3 ou 4 injections (selon l'âge) de vaccin et mise à jour des vaccinations selon le calendrier vaccinal.
 - Antibio prophylaxie du personnel non protégé par une vaccination contre la coqueluche datant de moins de cinq ans et mise à jour des vaccinations du personnel en contact avec les cas.
 - Information de la population exposée et surveillance de cette population pendant 3 semaines après la fin de la période de contagiosité du cas index à la recherche de nouveau cas pour prise en charge thérapeutique rapide.

- *Etablissements scolaires*

Une enquête sera mise en place pour rechercher les tousseurs et déterminer parmi la population exposée les contacts proches et occasionnels. Elle sera suivie d'une information de la population exposée et de sa surveillance pendant 3 semaines après la fin de la période de contagiosité du cas index.

- Un cas dans une classe ou une section : Antibio prophylaxie des sujets exposés à risque (notamment enfants et enseignants vivant avec un nourrisson non encore vacciné à la maison) non protégés par la vaccination. Mise à jour des vaccinations de l'ensemble des enfants et adultes, selon le calendrier vaccinal en vigueur. Information et surveillance de la classe par la médecine scolaire pour détecter de nouveaux tousseurs.

- Collectivités d'enfants handicapés : Antibio prophylaxie étendue à tous les enfants non protégés à discuter avec la Ddass en fonction de la promiscuité avec le cas et du handicap des enfants. Mise à jour des vaccinations de l'ensemble des enfants et adultes, selon le calendrier vaccinal en vigueur. Information et surveillance de la collectivité pour détecter de nouveaux tousseurs.
- Internats : Antibio prophylaxie de tous les contacts proches du cas non protégés par la vaccination. Antibio prophylaxie des sujets à risque, notamment les frères et sœurs de nourrissons non protégés par la vaccination. Mise à jour de la vaccination des contacts selon le calendrier vaccinal en vigueur. Information et surveillance de la collectivité.
- *Etablissements de santé et établissements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)*

Les mesures de contrôle sont les mêmes mais elles doivent être entreprises **particulièrement rapidement dès la confirmation de la coqueluche** avec :

- **Signalement interne** immédiat à l'équipe d'hygiène hospitalière/Clin, à la médecine du travail ou à la Ddass selon les modalités en vigueur dans l'établissement.
- Parmi le personnel :
 - Information du personnel (éventuellement des visiteurs dans les collectivités de personnes âgées par exemple) sur le risque d'une contamination, la conduite à tenir devant l'apparition d'une toux même banale et la surveillance à exercer pendant les 3 semaines après les derniers contacts supposés infectants.
 - Identification, investigation, traitement et éviction rapide du personnel présentant une toux suspecte de coqueluche, port du masque dans les cas douteux en attendant les éléments de confirmation.
 - Antibio prophylaxie du personnel exposé au cas si ce personnel est à risque et non protégé par la vaccination.
 - Mise à jour des vaccinations parmi le personnel soignant selon le calendrier vaccinal en vigueur. S'il y a rappel de vaccination, utiliser le vaccin Repevax® ou Boostrixtetra® en respectant un intervalle minimal de 2 ans avec un vaccin comportant les valences diphtérie et/ou tétanos.
- Parmi les patients ou résidents :
 - Identification des patients ou résidents exposés pour information, recherche de cas et antibio prophylaxie des personnes à risque asymptomatiques et non protégées par la vaccination.
 - Ne pas oublier les patients exposés qui seraient sortis de l'établissement. En fonction de la probabilité d'infection et des risques qu'une coqueluche pourrait faire courir au patient, un courrier pourra lui être adressé.
- Mise en place d'une **surveillance active** pour suivre l'arrivée de nouveaux cas.

Le personnel de santé doit régulièrement être **sensibilisé à l'importance d'un port de masque** dès qu'une toux apparaît, même en dehors d'un contexte de coqueluche, et à l'importance de pratiquer rapidement des investigations nécessaires en vue de la confirmation du diagnostic et la mise en place immédiate des mesures de contrôle.

- *En maternité*

Les mesures décrites ci-dessus sont à appliquer. Il existe certaines particularités :

- Parmi le personnel :

Du fait des contacts avec les nouveau-nés, la majorité du personnel rentre dans la catégorie des sujets susceptibles de transmettre la maladie à des sujets fragiles. Pour autant, l'antibioprophylaxie ne peut pas être généralisée d'emblée à l'ensemble du service. Une analyse bénéfique/risque doit permettre de **ne proposer une prophylaxie qu'aux personnels les plus exposés aux cas.**

- Parmi les patients :

Les patients exposés sont potentiellement le binôme mère/enfant. Le personnel en contact proche avec l'enfant (puéricultrice) n'est souvent pas celui qui est en contact proche avec la mère (sage-femme). Dans cette situation, il est important au cas par cas **d'identifier qui, dans le binôme, a été principalement exposé** et de ne proposer une prophylaxie qu'à cette personne. Par exemple,

- si une puéricultrice a une coqueluche, seuls les enfants dont elle aura pris soins seront traités. Leurs mères recevront l'information de se surveiller pendant les 3 semaines suivant le dernier contact avec la puéricultrice ;
- si une sage-femme a une coqueluche, seules les femmes à qui elle aura prodigué des soins seront traitées. Leurs nouveau-nés ne recevront une chimioprophylaxie que si la maman développe la maladie. Si les deux, mère et enfant, ont été exposés conjointement, la prophylaxie est à donner systématiquement à l'enfant. La prophylaxie conjointe de la mère dépend de la fréquence et de la proximité du contact avec le cas de coqueluche.

La **vaccination de l'entourage proche du nouveau né** est à mettre à jour.

- *Etablissements professionnels (autres qu'établissements de santé) :*

Les mesures de contrôles comprennent également :

- Information du personnel sur le risque d'une contamination, la conduite à tenir devant l'apparition d'une toux même banale et la surveillance à exercer pendant les 3 semaines après les derniers contacts supposés infectants.
- Identification, investigation, traitement et éviction rapide du personnel présentant une toux.
- Antibiotoprophylaxie chez les sujets à risque exposés et non protégés par une vaccination datant de moins de 5 ans et mise à jour des vaccinations de la population exposée selon le calendrier vaccinal en vigueur.

4.5 CONDUITE A TENIR DEVANT DES CAS GROUPES DE COQUELUCHE

4.5.1 Rôle du clinicien

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 médecin inspecteur de la Direction départementale de l'action sociale (Ddass).

4.5.2 Rôle du médecin inspecteur de santé publique (MISP)

Le médecin de santé publique s'efforcera de valider les cas comme préconisé ci-dessus (cf. 2.2.3), de confirmer et de classer les cas en lien si nécessaire avec la Cellule interrégionale d'épidémiologie ou l'Institut de veille sanitaire (CIRE/InVS).

4.5.3 Mesures préventives vis-à-vis des personnes exposées aux cas

Les mesures sont les mêmes qu'autour d'un cas unique. Il existe cependant certaines particularités :

- En collectivité, lors de la mise à jour des vaccinations des adultes autour du cas, le délai entre l'administration d'un vaccin dTpolio et un vaccin dTcaPolio pourra être ramené à **1 mois** ⁽⁵⁴⁾.
- Les mesures de contrôle seront mises en place autour des cas confirmés mais également des cas suspects.

Les mesures préventives vis à vis des personnes exposées aux cas comportent également :

- Une information des populations exposées.
- Pour les sujets symptomatiques : tout sujet présentant une toux doit être considéré comme un cas potentiel, isolé et soumis à des investigations à visée diagnostique et recevoir un traitement adapté (cf. isolement et traitement).
- Pour les sujets asymptomatiques : l'antibioprophylaxie est prescrite aux personnes exposées, non protégées par la vaccination si elles sont en contact proche avec les cas ou si elles sont à risque et qu'elles ont eu un contact occasionnel avec les cas.
- Une prophylaxie étendue à tous les sujets exposés, qu'ils soient ou non à risque, est à discuter entre le médecin, la Ddass, voire le niveau national et dépend de la dynamique de la maladie dans la collectivité, du nombre de sujets à risque dans cette collectivité, des difficultés liées à la mise en place de la surveillance...
- Information de la population exposée et surveillance de cette population pendant 3 semaines à la recherche de nouveau cas.

4.5.4 Rapport d'investigation et études d'efficacité vaccinale

Un rapport d'investigation sera transmis à l'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 de sujets fragiles, nombre de personnels encadrant, couverture vaccinale si collectivité d'enfants ou professionnels visés par la vaccination contre la coqueluche.
- Nombre de cas suspects, nombre de cas confirmés : cas cliniques, cas confirmés au laboratoire, cas confirmés épidémiologiquement (cf. 4.1).
- Âge et statut vaccinal des cas (nombre d'injection anti-coquelucheuse, date de la dernière injection).
- Taux d'attaque chez les enfants (si possible par classe d'âge : 0-5 mois, 6 mois-23 mois, 2-6 ans, 7-10 ans, 11-18 ans) et chez les adultes.
- Mesures de contrôle mises en place.

Afin de faciliter le recueil de données et l'analyse des cas groupés, des modèles de fiches sont disponibles sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/coqueluche/>) dans la rubrique « Investigation de cas de coqueluche », notamment un tableau destiné aux cas groupés en établissement de santé. Il comprend 3 feuillets : le premier rappelle les définitions de cas, le second permet le recueil individuel des cas et le troisième la collecte d'information sur les mesures de contrôle entreprises. Une fois complétée, les fichiers sont à renvoyer à l'adresse suivante : coqueluche@invs.sante.fr.

- Il est inhabituel d'observer parmi la population vaccinée depuis moins de 5 ans une incidence élevée de cas. Si tel était le cas, en avertir l'InVS pour faire une analyse plus approfondie.

5 ADRESSES UTILES

- Direction générale de la santé (DGS), 14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP, Sous-direction prévention des maladies infectieuses pathologie et santé, bureau des risques infectieux et de la politique vaccinale, tél : 01 40 56 43 17, fax : 01 40 56 78 00.
- Institut de veille sanitaire (InVS), DMI, Unité des maladies à prévention vaccinale, 12 rue du Val d'Osne 94415 Saint-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 Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, tel : 01 45 68 83 34, fax : 01 40 61 35 33, courriel : cnr-coqueluche-bordetella@pasteur.fr.

- ¹ 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.
- ² <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, Njamkepo E et RENACOQ participants. Pertussis surveillance in hospitals : a 10 years experience.. *Eurosurveillance*, 2007,12 :1201-1207.
- ⁷ Bonmarin I., Poujol I, Levy-Bruhl D. Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000-2005. *Euro Surveill* 2007 Nov 1;11.
- ⁸ Ward A, Caro J, Bassinet L, Housset B, O'Brien JA, Guiso N. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Mar;26(3):288-92.
- ⁹ Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Nov;25(11):995-7.
- ¹⁰ Giugliani C, Vidal-Trecañ G, Traore S, Blanchard H, Spiridon G, Rollot F, Launay O, Gorodetski M, Marande JL, Vinsonneau C, Guillevin L, Salmon-Ceron D. Feasibility of azithromycin prophylaxis during a pertussis outbreak among healthcare workers in a university hospital in Paris. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Jun;27(6):626-9.
- ¹¹ Vanjak D, Delaporte MF, Bonmarin I, Levardon M, Fantin B. Cas de coqueluche parmi le personnel d'un service de maternité : gestion d'une alerte sanitaire. *Med Mal Infect*. 2006 Mar;36(3):151-6.
- 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 Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002 ;2(12):744-50.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Grimprel E, Bassinet L. Formes cliniques de la coqueluche : du nourrisson à l'adulte. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 9, Numéro 3, 138-46, Mai-Juin 2006.
- ¹⁹ Jan MM, Halperin S. Pertussis epidemic and sudden infant death syndrome *Clin Pediatr (Phila)*.1998;37(7):449-51.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ Heining 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.
- ²⁴ Gilberg S, Partouche H. Toux persistantes et coqueluche de l'adulte en médecine générale. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 Suppl 1:56-62.
- ²⁵ Riffelmann M., Wirsing von König C.H., Caro V., Guiso N. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* (2005) 43: (10) 4925).
- ²⁶ Kusters K, Riffelmann M, Dohrn B, von König CH. Comparison of five commercial enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to *Bordetella pertussis*. *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology* 2000 May;7(3):422-6 2000;7(3):422-6.

- ²⁷ Guiso N., Njamkepo E., Vie Le Sage F., Abitbol V., Clyti N., Chevallier S. Comparison of Pertussis Antibody Levels in Children 5.5 to 9.5 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 n° 249. 22nd Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID).
- ²⁸ Floret D, Quel traitement pour la coqueluche ? Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 9, Numéro 3, 170-4, Mai-Juin 2006, Dossier.
- ²⁹ Hope JE, Halm U, Hagedorn HJ, et al. Comparaison of erythromycin ethylsuccinate and cotrimoxazole for treatment of pertussis. *Infection* 1989;17:227-31.
- ³⁰ Pichichero ME, Hoeger WJ, Casey JR. Azithromycin for the treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ;22(9):847-9.
- ³¹ Tiwari T, Murphy TV, Moran J. National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis : 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 9; 54 (RR-14) : 1-16.
- ³² Bace A, Zrnica T, Begovac J, Kuzmanovic N, Culig J. Short-term of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1999 Apr; 18 (4) : 296-8.
- ³³ Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (1) : CD004404.
- ³⁴ Morita JY, Kahn E, Thompson T, Laclaire L, Beall B, Gherardi G, O'Brien KL, Schwartz B. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jan ; 19 (1) : 41-6.
- ³⁵ Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, Bouvet A, Cohen R. Emergence of macrolide-resistant Streptococcus pyogenes strains in French children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Sept; 48 (9) : 3559-62.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ Hope JE. *Infection* 1998.
- ³⁹ Hope JE, et al. Comparaison of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate for treatment of pertussis *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:189-93.
- ⁴⁰ Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, Lee B, Cragan J D, Patterson L, Correa A, Hall S, Erickson JD. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin : a case review and cohort study. *Lancet* vol 353 , 1999:18-25.
- ⁴¹ Hypertrophic Pyloric Stenosis in Infants Following Pertussis Prophylaxis with Erythromycin Knoxville, Tennessee, MMWR , 1999/ 48 (49); 1117-1120.
- ⁴² Torre D., Maggiolo F., Sampietro C. Comparative clinical study of josamycin and erythromycin in pertussis. *Chimioterapia*. 1984 Aug;3(4):255-7.
- ⁴³ Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) (review). *The Cochrane Library* 2005; 4: 1-45.
- ⁴⁴ Pillay V., Swingle G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough (Review). *The Cochrane Library* 2005; 4: 1-15.
- ⁴⁵ Bégue P., Grimprel E., Giovannangeli M., Abitbol V. 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.
- ⁴⁶ *Pediatrics* dec 2003 Skowronsky DM.- Injection site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine : rate, severity and anticipated impact.
- ⁴⁷ *Pediatrics* 2000 Rennels MB - Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines.
- ⁴⁸ Gaudelus J, Chen R et Guiso N. Médecine thérapeutique/pédiatrie, Septembre 2006.
- ⁴⁹ Danuta M., Skowronski DM, 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.
- ⁵⁰ Grimprel E., Begue 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.
- ⁵¹ Guiso N., Njamkepo E., Vie le Sage F., Zepp F., Meyer Cu, Abitbol V., Clyti N., Chevallier S. Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. *Vaccine*. (2007) 25(8):1390-1397.
- ⁵² Calendrier vaccinal 2003, BEH, 6/2003.

⁵³ Calendrier vaccinal 1998, BEH, 15/1998.

⁵⁴ Calendrier vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique, BEH, 16-17/2008.

⁵⁵ Calendrier vaccinal 2004, BEH, 28-29/2004.

⁵⁶ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 mars 2008, relatif aux recommandations vaccinales contre la coqueluche.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ 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, rubrique « Eviction scolaire ».

⁵⁹ Guide des vaccinations 2006, chap. Coqueluche, www.sante.gouv.fr/index.html.

⁶⁰ 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.

⁶¹ 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.

⁶² 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.

⁶³ De Serres G., Boulianne N., Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families, Ped. Inf., Dis., 1995, 14, 969-974.