

Profil épidémiologique clinique et thérapeutique des enfants porteurs de coqueluche en Tunisie

Clinical and therapeutic epidemiological profile of infants with pertussis in Tunisia

J. Bouguila^(1,3), A. Tej^(1,3), M. Mellouli^(2,3), A. Mnari⁽¹⁾, S. Tilouche^(1,3), R. Kebaili^(1,3),
N. Kahloul^(1,3), L. Boughammoura^(1,3)

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse Tunisie

⁽²⁾ Département Médecine communautaire Faculté de médecine de Sousse

⁽³⁾ Faculté de Médecine de Sousse, Tunisie

RESUME :

Objectifs : La coqueluche est une maladie infectieuse très contagieuse due à *Bordetella Pertussis* qui peut être prévenue par la vaccination. A travers une série de nourrissons hospitalisés pour coqueluche nous rapportons les modalités évolutives de la maladie et nous discutons la stratégie préventive en Tunisie.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui a été menée au service de pédiatrie d'un hôpital universitaire de Sousse sur une période d'un an (2014). Nous avons inclus tous les nourrissons hospitalisés pour un tableau clinique évocateur de coqueluche. Le diagnostic était confirmé par la recherche de l'ADN bactérienne dans les sécrétions naso-pharyngées par la technique Polymerase chain reaction (PCR).

Résultats : Nous avons colligé 26 cas de coqueluche durant la période d'étude avec un âge moyen à l'admission était de 60,3 jours. La vaccination anti-coqueluche était non reçue dans 70% des cas. Le motif d'hospitalisation était les quintes de toux dans tous les cas associées à une cyanose chez 20 nourrissons. La technique de PCR en temps réel sur sécrétions naso-pharyngées, réalisée chez 20 malades, a permis la détection de l'ADN de *Bordetella Pertussis* dans 14 cas confirmant ainsi le diagnostic de coqueluche. Trois patients ont présenté une coqueluche maligne avec un décès.

Conclusions : Nous assistons ces dernières années à une réémergence de la maladie dans les différents pays avec des tableaux cliniques particulièrement sévère chez les nourrissons âgés de moins de 3mois non immunisés et exposés aux adultes non vaccinés. Nous discutons à travers notre expérience les modalités diagnostiques, thérapeutiques et essentiellement préventives de la coqueluche en Tunisie.

ABSTRACT:

Aims : Pertussis is a contagious disease caused by *Bordetella Pertussis* that can be prevented by vaccination. Through a series of infants hospitalized pertussis we report the evolutionary modalities of the disease and we discuss the preventive strategy in Tunisia.

Methods : This is a cross-sectional descriptive study conducted at the pediatric department of a university hospital in Sousse over a period of one year (2014). We included all infants hospitalized for a clinical picture suggestive of pertussis. The diagnosis was confirmed by the search for bacterial DNA in the nasopharyngeal secretions by the Polymerase chain reaction (PCR) technique.

Results : We collected 26 cases of whooping cough during the study period with an average age at admission was 60.3 days. Pertussis vaccination was not received in 70% of cases. The reason for hospitalization was coughing in all cases associated with cyanosis in 20 infants. The real-time PCR technique on naso-pharyngeal secretions, carried out in 20 patients, allowed the detection of the DNA of *Bordetella Pertussis* in 14 cases thus confirming the diagnosis of pertussis. Three patients presented with malignant pertussis with one death.

Conclusion: In recent years, we have seen a re-emergence of the disease in the different countries with particularly severe clinical signs in infants under three months of age, who are unimmunized and exposed to unvaccinated adults. We discuss, through our experience, the diagnostic, therapeutic and essentially preventive modalities of pertussis in Tunisia.

Mots clés : coqueluche, Tunisie, vaccination, nourrisson

Key words : pertussis, Tunisia, vaccination, infant

Auteur correspondant: Prof Bouguila Jihene,

Mail : jbouguila1109@gmail.com

Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse,
Faculté de Médecine Ibn El Jazzar 4000 Sousse,
Tunisie.

INTRODUCTION

La coqueluche est une infection respiratoire causée essentiellement par un coccobacille à gram négatif : Bordetella Pertussis. Il s'agit d'une maladie toujours d'actualité dans le monde du fait de sa gravité chez le nourrisson et de la difficulté de son diagnostic chez l'adolescent et l'adulte dans les populations vaccinées [1].

Malgré la bonne couverture vaccinale, environ 50 millions cas de coqueluche survenaient chaque année, avec approximativement 300 milles décès par an, dont 90% dans les pays développés [2]. Une réémergence surprenante de la maladie a marqué cette dernière décennie

En Tunisie, la coqueluche est une maladie à déclaration obligatoire, mais la situation épidémiologique reste mal connue. Toutefois, la couverture vaccinale qui atteint 98% dans notre pays n'a pas empêché d'authentifier 30 cas de coqueluche confirmée sur une période d'un an (de mars 2007 à mars 2008) au gouvernorat de Tunis chez des nourrissons âgés de moins d'un an [3].

L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique clinique et thérapeutique des enfants porteurs de coqueluche des nourrissons de discuter la stratégie préventive en Tunisie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui a été menée au service de pédiatrie d'un hôpital universitaire de Sousse sur une période d'un an [Janvier 2014-Décembre 2014].

Nous avons inclus dans notre étude tous les nourrissons, âgés de 29 jours à 2 ans, hospitalisés pour un tableau clinique compatible avec le diagnostic de la coqueluche. Les critères de diagnostic positif sont détaillés dans le tableau n°1 [4]. Les nourrissons ayant des antécédents néonataux ou une pathologie sous-jacente n'ont pas été inclus à l'étude.

La confirmation diagnostique a fait recours à la technique PCR (Polymerase chain reaction) en temps réel sur les sécrétions naso-pharyngées pour isoler l'ADN bactérien. Les renseignements épidémiologiques, cliniques et évolutifs étaient recueillis à partir des dossiers médicaux des patients.

Tableau I : Critères diagnostiques cliniques de la coqueluche [4]

Le diagnostic clinique de la coqueluche est retenu sur l'association du critère (1) et un ou plusieurs des critères (2) :

- (1) - Toux évoluant depuis au moins 2 semaines
- (2) - Quintes de toux
 - Cri inspiratoire
 - Toux émetisante en dehors d'autres causes de vomissement.

RESULTATS

Nous avons colligé 26 cas de coqueluche durant la période d'étude. Il s'agit de 14 filles et 12 garçons. L'âge moyen à l'admission était de 60,3 jours avec des extrêmes de 36 jours à 3 mois. Le pic de fréquence des hospitalisations pour la coqueluche était observé pendant la période estivale (Figure 1).

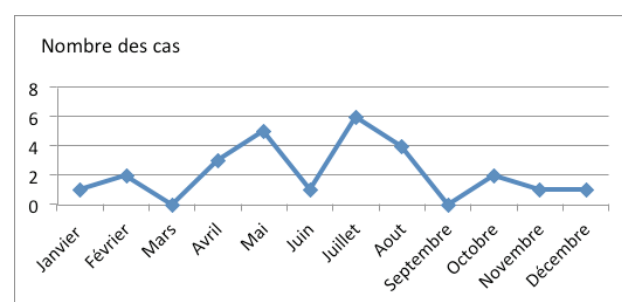


FIGURE 1 : Nombre de cas de nourrissons hospitalisés pour coqueluche par mois.

La durée moyenne de l'évolution des symptômes avant l'hospitalisation était de 9 jours avec des extrêmes allant de 2 à 21 jours. Le vaccin anti-coqueluche était non reçu chez 19 nourrissons et les sept autres patients ont eu une dose dans 3 cas et deux doses dans 4 cas (tableau 2).

Le motif d'hospitalisation était les quintes de toux dans tous les cas associées à une cyanose chez 20 nourrissons. Tous nos patients n'ont pas eu de traitement antibiotique dans la période pré-hospitalière avant la réalisation du prélèvement nasopharyngé (tableau 2).

Tableau II: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	Diagnostic de la coqueluche non confirmé par PCR (n=11)	Diagnostic de la coqueluche confirmé (n=15) par PCR
	N(%)	N(%)
Vaccin anti-coquelucheux		
Aucune dose	9 (82)	10 (67)
1 dose	1 (9)	2 (18)
2 doses	1 (9)	3 (20)
3 doses	0	0
Signes cliniques		
Quintess de toux	11 (100)	15 (100)
Accès de cyanose	8 (73)	12 (80)
Dyspnée	3 (31)	6 (40)
Refus de tétée	1 (9)	2 (13)
Fièvre modérée	1 (9)	0

L'examen clinique a révélé une polypnée chez 12 patients accompagnée de signes de lutte respiratoire dans 5 cas et des râles sibilants chez 7 patients.

A la biologie, une hyperleucocytose avec une moyenne de 23307 éléments/mm³ (12000-85000 éléments/mm³) et une lymphocytose avec une moyenne de 15289 éléments/mm³, étaient retrouvées dans 20 cas. Une thrombocytose était révélée dans 13 cas avec des extrêmes de 500 000 éléments/mm³ à 1 172 000 éléments/mm³. La technique de PCR en temps réel sur sécrétions naso-pharyngées, réalisée chez 20 malades, a permis la détection de l'ADN de Bordetella Pertussis dans 14 cas et une coinfection Bordetella Pertussis et Bordetella Parapertussis confirmant ainsi le diagnostic de coqueluche. Pour les autres patients (6 cas), les prélèvements n'étaient pas pratiqués à cause d'un problème d'acheminement.

Le traitement s'est basé sur les macrolides : l'érythromycine dans 6 cas et la clarithromycine dans 20 cas. La durée moyenne de l'antibiothérapie était de 12,4 jours.

L'évolution était favorable pour 23 patients avec une durée moyenne d'hospitalisation de 12,1 jours avec des extrêmes allant de 3 à 90 jours.

Trois patients ont présenté un tableau de coqueluche maligne dont deux ont nécessité une ventilation mécanique (tableau 3). Un patient était décédé dans un tableau d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) réfractaire, syndrome hémolytique et urémique, état de choc septique et défaillance multi viscérale.

Le deuxième patient a présenté des convulsions avec fièvre à J25 d'hospitalisation. La ponction lombaire a montré une pleiocytose à 40 éléments/mm³ (100% lymphocytes), des hématies à 4800, une proteinorachie élevée à 1,8g/l et une glucorachie normale à 3mmol/l. La technique PCR a détecté l'ADN bactérien dans le liquide céphalo-rachidien et l'IRM cérébrale était sans anomalies. Le diagnostic de coqueluche maligne compliqué d'encéphalopathie était retenu et le nourrisson était traité par érythromycine en intra-veineux et des veinoglobulines (2g/kg sur 4jours), son évolution était favorable (tableau 3).

Tableau III: Caractéristiques des nourrissons atteints de coqueluche maligne

		Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3
Age		55 jours	45 jours	36 jours
Signes cliniques	Détresse respiratoire sévère	oui	non	oui
	HTAP	oui	non	non
	Etat de choc septique	oui	oui	non
	Insuffisance rénale	oui	non	non
	Convulsions	non	oui	non
	Troubles de conscience	oui	non	oui
Biologie	Hyperleucocytose (/mm ³)	47 000	85 000	non
	Thrombocytose (/mm ³)	679 000	non	non
PCR coqueluche		positive	positive	positive
Durée d'hospitalisation (jours)		15	105	12
PCR coqueluche		oui	non	non

DISCUSSION

Nous rapportons dans cette étude une série de 26 observations de nourrissons hospitalisés pour coqueluche pendant l'année 2014 -2015. La majorité des nourrissons étaient âgés de moins de 2mois avec un âge moyen de 62 jours et qui ne sont pas vaccinés dans 19 cas (73%). Leur jeune âge et l'absence de protection par des anticorps maternels expliquent leur exposition aux complications respiratoires et neurologique sévères de la maladie [1]. Le motif d'hospitalisation était essentiellement la toux trainante quinteuse souvent dyspnéisante avec cyanose lors des quintes. Ce tableau clinique était très évocateur de la coqueluche devant la toux persistante, quinteuse avec recrudescence nocturne souvent dyspnéisante et sans fièvre [1, 5]. Sur le plan biologique, la coqueluche est évoquée devant une hyperlymphocytose au delà de 10 000/mm³, voire 30 000/mm³ [1].

Dans notre étude, Le diagnostic de la coqueluche était confirmé chez 14 de nos patients par la technique de PCR en temps réel dans les sécrétions naso-pharyngée. Cette technique, par sa sensibilité et sa rapidité offre au clinicien un outil performant pour le diagnostic précoce de la coqueluche avant même que l'état du patient ne se soit aggravé [3]. L'hospitalisation doit être rapide chez les enfants âgés de moins de 3mois, car le risque de complications est d'autant plus important que l'enfant est jeune et non vacciné [6]. La forme clinique sévère décrite dans la littérature sous le terme de « coqueluche maligne» se traduit par une détresse respiratoire suivie d'une défaillance poly-viscérale 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 [7].

L'HTAP réfractaire était retrouvée chez un parmi les trois patients de notre série qui ont présenté une coqueluche maligne et qui était décédé dans un tableau de défaillance multi viscérale. La plupart des cas rapportés dans la littérature de coqueluche compliquée d'HTAP ont eu une évolution fatale [8]. La pathogénie de cette complication sévère n'est pas bien connue, plusieurs auteurs ont suggéré qu'elle était secondaire à l'obstruction des vaisseaux pulmonaires par les leucocytes d'où l'indication de l'exsanguino-transfusion ou une leucopherèse comme alternative thérapeutique [8, 9]. L'atteinte neurologique était présente chez les 3 nourrissons qui ont présenté une forme sévère de coqueluche dans notre série. Un patient a présenté des convulsions avec détection de l'ADN de Bordetella Pertussis dans le liquide céphalo-rachidien évoquant une encéphalopathie à pertussis. Incorpora et al [10], ont rapporté dans leur série de 340 cas de coqueluche, 14 cas avec complications neurologiques parmi eux trois patients ont présenté un tableau d'encéphalopathie aigue. Cette complica-

tion est estimée à 0,3% des cas de coqueluche [10]. Le mécanisme pathogénique de l'encéphalopathie est expliqué par l'altération de la barrière hémato-méningée secondaire à l'hypoxie avec passage de toxine dans le système nerveux central [10].

Bien que la vaccination ait eu un impact très important en réduisant la mortalité et la morbidité dues de cette maladie dans plus de 95 % des cas, celle-ci peut rester endémique chez les adolescents et les adultes. Ces porteurs chroniques peuvent contaminer les jeunes nourrissons non vaccinés et donc non protégé contre la maladie, des complications mortelles pourront alors compliquer l'évolution de cette maladie [1, 11]. Dans la littérature, Les facteurs de risque de mortalité sont : l'état de choc, la tachycardie, les convulsions, l'hyperleucocytose et le score pédiatrique de risque de mortalité (PRISM) élevé [12]

L'épidémiologie de la coqueluche est variable selon les pays en raison de plusieurs facteurs dont le type de vaccin utilisé, le calendrier vaccinal de chaque pays et le Taux de la couverture vaccinale [1, 3]. Depuis une vingtaine d'année on parle de résurgence de la coqueluche [3]. Dans la littérature, cette résurgence est expliquée par : la perte d'immunisation acquise de la vaccination au cours du temps, puisque la vaccination protège pour une durée de 4 à 12 ans. Cette perte de l'immunisation lorsqu'elle survient chez les parents pourraient constituer une source de contagé des petits nourrissons. D'autres facteurs lié à la vaccination sont incriminés dans la résurgence de la maladie telle que la nécessité de deux doses de vaccin pour obtenir une immunisation. Par ailleurs, l'amélioration du diagnostic positif de coqueluche en se basant sur l'étude moléculaire a contribué à l'élévation du nombre total des cas déclaré [3, 13, 14]

En Tunisie, le type de vaccin est différent selon le secteur public ou privé, en effet dans le secteur public, le vaccin est de type cellulaire alors que dans le secteur privé il est acellulaire. La vaccination se fait à l'âge de 2, 3 et 6 mois avec un rappel à 18 mois. Par ailleurs, dans notre pratique quotidienne nous avons observé l'augmentation ces dernières années des cas de coqueluche chez les petits nourrissons et particulièrement des formes sévères [15]. Malgré que la coqueluche est une maladie à déclaration obligatoire il y'a un manque d'indicateurs telle que la prévalence de la coqueluche en Tunisie. Selon une étude tunisienne récente, la prévalence de la coqueluche est de 20% de l'année 2007 à 2011 [3]. L'équipe de Réanimation de l'hôpital d'enfant à Tunis a publié une série de 17 cas de coqueluche maligne colligés durant l'année 2013 avec 4 décès [12]. Dans notre service, nous avons colligé 26 cas de coqueluche confirmé par PCR durant l'année 2014 avec 3 cas de coqueluche maligne et un décès. Devant ces constatations, la revue de la stratégie de prévention contre la coqueluche s'impose. Malgré le taux élevé de couverture vaccinale (98%) dans

notre pays [3]. En France, le rappel vaccinal chez les adolescents âgés de 11 à 13 ans était instauré depuis l'année 1998, puis en 2004 la vaccination était recommandée chez les adultes à risque de transmission aux nourrissons, qu'il s'agisse de jeunes couples désirant une grossesse, de femmes enceintes, de parents ou de professionnels au contact des nourrissons : c'est la stratégie du cocooning [16]. Le but de cette stratégie était de protéger le nourrisson par la vaccination de l'entourage [16]. L'efficacité de cette stratégie était discutée dans la littérature. Le vaccin acellulaire prévient contre la maladie symptomatique et diminue la sévérité de la maladie mais ne prévient ni l'infection ni la transmission [17]. D'autres pays telle que le (Royaume-Uni, Etats-Unis et Australie) recommandent la vaccination de la mère enceinte au 3ème trimestre par un vaccin acellulaire afin de protéger le nouveau né et le jeune nourrisson par les anticorps maternels transmis [18, 19].

CONCLUSION

Malgré un taux de couverture vaccinal contre la coqueluche élevée, une prévalence hospitalière élevée a été relevé avec une morbi-mortalité conséquente. La revue de la stratégie de prévention en Tunisie contre la coqueluche s'impose par le renforcement de la vaccination chez l'adulte jeune et en âge de procréation et par la réalisation d'enquêtes à fin d'évaluer l'efficacité de la vaccination.

RÉFÉRENCES :

- [1] Guiso N, Bassinet L, Reinert P. Coqueluche du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. EMC-Pédiatrie 2004 ; 1:33-44
- [2] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):326-82.
- [3] Zouari A, Smaoui H, Njamkepo E, Mnif K, Ben Jaballah N, Bousnina S et al. La réémergence de la coqueluche en Tunisie. Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 97-101.
- [4] World Health Organization (WHO). Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. In: Generic protocol forestimating the burden of pertussis in young children. Geneva:WHO; 2005.3
- [5] Zepp F, Heining U, Mertsola J, Beratowska E, Guiso N, Roord J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in europe. Lancet Infect Dis 2011 ;11: 557-570.
- [6] Nagalo K. La coqueluche du nouveau-né en Afrique. Arch Ped 2009 ;16 :1028-32.

- [7] ABiteboul D, Belchior E, Dufour V, Floret D, Gilberg S, Grimprel E et al. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. *J pediatr Puer* 2015 ; 28 : 133-151.
- [8] Menif K, Bouziri A, Khaldi A, Hamdi A, Belhadj S, Ben Jaballah N. Coqueluche et hypertension artérielle pulmonaire fatale. *Arch Ped* 2010 ; 17 :1550-52.
- [9] Bouziri A, Hamdi A, Khaldi A, Smaoui H, Kechrid A, Menif K et al. La coqueluche maligne: une maladie sous diagnostiquée. *Med Trop* 2010 ; 70 : 245-248.
- [10] Incorpora G, Pavone L, Parano E, Cocuzza M, Catalano F, Trifiletti R. Neurological complications in hospitalized patients with pertussis : a 15-year sicilian experience. *Child's Nerv Syst* 1996;12: 332-335.
- [11] Hau Rainsard. Prise en charge autour des cas de coqueluche. Antibiotique ou vaccination. *Arch Ped* 2014 ; 21 : 185-186.
- [12] Borgi A, Mnif K, Belhadj S, Ghali N, Salmen L, Hamdi A et al. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low income country. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6: 2035-3006.
- [13] Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis*. 2002;185(10):1448-53.
- [14] ooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):526-8.
- [15] Zouari A, Smaoui H, Brun D, Njamkepo E, Sghaier S, Zouari E et al. Prevalence of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections in Tunisian hospitalized infants: results of a 4-year prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72:303-317.
- [16] Floret D. Les nouvelles recommandations vaccinales contre la coqueluche. *Antibiotiques* 2009; 11 :206-211.
- [17] Mills KH, Ross PJ, Allen AC, Wilk MM. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? *Trends in microbial* 2014 ; 22 (2):49-52.
- [18] Vilajeliu A, Goncé A, Lopez M, Costa J, Rocamora L, Rios J et al. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy : transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine* 2015;33(8):1056-62
- [19] Warfel J M, Merk TJ. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13(10), 1241-52