

AVIS

Relatif à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche

18 novembre 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) le 5 août 2022 (annexe 1) afin d'actualiser la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche figurant dans son avis de 2014 [1] ; la DGS demande également au HCSP de préciser s'il convient de distinguer les infections à *Bordetella pertussis* et les infections à *B. parapertussis*.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du groupe en annexe 2).

Le HCSP rappelle les points suivants

1) Principaux points de l'avis HCSP 2014 dans le contexte de la saisine

- De 1979 à 2011, 114 décès par coqueluche étaient notés sur les certificats de décès. La moyenne était de 3 décès environ par an. Les nourrissons de moins de 3 mois, surtout non vaccinés, sont particulièrement à risque d'être admis en réanimation, et représentaient 89 % des décès notifiés dans le réseau RENACOQ entre 1996 et 2012.
- Les personnes identifiées à risque de faire une forme grave étaient les nourrissons non protégés par la vaccination, les personnes souffrant d'une maladie respiratoire chronique (asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructives...), les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes.
- Dans l'entourage d'un nourrisson ayant une coqueluche confirmée, la source de contamination était retrouvée environ une fois sur deux. Les parents étaient à l'origine de l'infection des enfants dans plus de 50 % des cas et la fratrie dans moins de 30 %. Les mères étaient identifiées plus souvent que les pères comme étant la source de contamination.
- Le diagnostic biologique était recommandé dans les trois premières semaines d'évolution et reposait de préférence sur un test PCR sur sécrétions nasopharyngées. La PCR-TR (avec les cibles IS481 et IS1001), disponible en 2014 n'était pas spécifique de *B. pertussis*, mais détectait aussi *B. parapertussis* et *B. holmesii*.
- L'antibiothérapie était indiquée dans les 3 premières semaines d'évolution d'une coqueluche, en choisissant préférentiellement l'azithromycine, la clarithromycine, ou le cotrimoxazole. L'antibiothérapie permet de diminuer rapidement la contagiosité mais n'a pas d'efficacité démontrée sur l'évolution de la maladie.

- Il était suggéré que les vaccins coquelucheux acellulaires utilisés en France depuis 2006, étaient capables de protéger contre la maladie mais pas contre la colonisation et la transmission. Le rapport considérait que l'efficacité vaccinale des vaccins coquelucheux acellulaires diminuait dans le temps, au-delà de 5 ans.
- Autour d'un cas confirmé (contact dans les trois semaines suivant le début des signes du cas index), il était recommandé de prescrire une antibioprophylaxie par azithromycine, clarithromycine ou cotrimoxazole, aux contacts proches suivants : tous les enfants non ou mal vaccinés (ayant reçu moins de 2 ou 3 doses selon l'âge) ou ceux dont la dernière vaccination datait de plus de 5 ans, tous les adultes non vaccinés ou dont la dernière vaccination contre la coqueluche remontait à plus de 5 ans. Les sujets à risque de forme graves non protégés par la vaccination et contacts occasionnels devaient également recevoir une antibioprophylaxie.
- Une vaccination post-exposition, inefficace en cas de contamination déjà avérée, était proposée aux personnes contacts non à jour, pour réduire le risque de maladie en cas de contamination ultérieure.
- Dans tout le rapport, il n'y avait pas de distinction entre infections à *B. pertussis*, et infections à *B. parapertussis* ou *B. holmesii*.

2) Contexte de la saisine

- Dans le cadre du diagnostic du Covid-19, des tests par PCR multiplex sont de plus en plus utilisés et peuvent être à l'origine de la détection du génome de *B. pertussis* ou *B. parapertussis*,
- Depuis fin juin 2022, plusieurs cas groupés de coqueluche à *B. parapertussis* ont été signalés, le plus souvent chez des enfants bien vaccinés.
- La détection de *B. parapertussis* est souvent fortuite car les manifestations cliniques ne sont pas toujours évocatrices de coqueluche.
- Des antibiothérapies sont prescrites devant la découverte fortuite de *B. parapertussis* mais leur pertinence est mise en question.

La question posée par cette saisine est ainsi celle des modalités du traitement des cas et des sujets contacts d'infections à *B. parapertussis*, en particulier lorsque les symptômes de coqueluche sont frustes et/ou le diagnostic fortuit, reposant exclusivement sur un résultat de test PCR.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants

1. Bactériologie des *Bordetella*

Les bactéries du genre *Bordetella* sont des coccobacilles Gram négatif, pléomorphes, aérobies. Le genre *Bordetella* comprend 16 espèces, dont quatre sont connues pour causer des maladies respiratoires humaines (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* et *B. holmesii*).

B. pertussis, isolée pour la première fois en 1906 par Bordet et Gengou, est à l'origine de 86 à 95 % des cas de coqueluche [2-5]. Cette bactérie à croissance lente et fastidieuse n'infecte que les humains [2].

B. parapertussis, isolée pour la première fois dans les années 1930, a été retrouvée chez des ovins. Chez l'homme, elle induit une maladie semblable à la coqueluche mais considérée plus bénigne que celle causée par *B. pertussis* [6,7]. *B. parapertussis* semble être à l'origine de 2 à 3 % des cas de coqueluche. De très rares cas de bactériémie à *B. parapertussis* ont aussi été rapportés [8].

B. bronchiseptica, identifiée en 1910, peut être responsable d'infections opportunistes (pneumonies, bronchites, sinusites, septicémies...) chez des patients immunodéprimés ou présentant une pathologie respiratoire chronique (ex. bronchopneumopathie obstructive chronique) au contact d'animaux infectés. L'infection à *B. bronchiseptica* est enzootique chez les porcs (rhinite atrophique), les chiens (toux du chenil), les chats, les lapins (priser), les rongeurs et d'autres animaux [9–16]. Elle a été très rarement isolée chez des patients immunocompétents présentant une toux coqueluchoïde [2,11].

B. holmesii, isolée pour la première fois en 1983, peut induire des symptômes de type coqueluche chez l'homme [17,18]. Elle est ainsi occasionnellement isolée ou détectée par test PCR à partir de prélèvements respiratoires chez des adolescents et des adultes présentant des symptômes coqueluchoïdes, en dehors de toute co-infection avec *B. pertussis*. Selon les études, la détection de *B. holmesii* dans les échantillons adressés pour coqueluche varie de 0 % à 20 % [19]. Elle peut être également mise en évidence au cours de bactériémies chez des patients immunodéprimés, notamment aspléniques ou drépanocytaires.

1.1 Phylogénie

L'analyse des séquences du génome des souches de référence de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* indique que ces deux espèces étroitement apparentées ont évolué indépendamment à partir d'un ancêtre commun de type *B. bronchiseptica*. Elles se sont adaptées à l'homme il y a environ cinq siècles. L'adaptation de *B. parapertussis* à l'homme est plus récente que celle de *B. pertussis* [20,21]. Les études phylogénétiques mettent en évidence une clonalité de *B. parapertussis* vraisemblablement due à l'émergence récente de cette espèce à partir de *B. bronchiseptica*. Les souches ovines sont bien distinguées des souches humaines et semblent avoir divergé indépendamment de *B. bronchiseptica*. Il n'y a d'ailleurs pas de transmission ovins-humains. D'un point de vue génomique, *B. holmesii* est distant des bordetelles dites classiques (*B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*).

1.2 Virulence

B. pertussis et *B. parapertussis* partagent plusieurs facteurs de virulence, dont des adhésines comme l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN), et des toxines, comme l'adénylate cyclase-hémolysine (AC-Hly) et la cytotoxine trachéale (TCT). *B. pertussis*, mais pas *B. parapertussis*, produit la toxine de pertussis (PT), le facteur de colonisation trachéale (tracheal colonization factor TcfA) et Bordetella resistance killing factor [22]. Comme *B. pertussis*, *B. parapertussis* ne produit pas BteA, protéine effectrice du système de sécrétion de type III (TTSS III). Une autre différence importante entre les deux espèces est la structure de leurs lipopolysaccharides (LPS) [23] : (i) le lipide A de *B. pertussis* ne stimule pas efficacement le récepteur Toll-like receptor 4, ce qui permet au pathogène d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte [24] ; (ii) l'antigène O, qui n'est pas exprimé par *B. pertussis* [25], permet à *B. parapertussis* de coloniser les voies respiratoires inférieures en protégeant l'agent pathogène du contrôle médié par le complément [26], et d'éviter l'immunité induite par *B. pertussis* [27] ; et (iii) les LPS de *B. parapertussis* et de *B. pertussis* modulent différemment les cellules dendritiques humaines [28].

Il a été démontré que *B. parapertussis* échappe à l'immunité médiée par *B. pertussis* dans des modèles animaux [26,27,29] et également dans des populations humaines. Malgré une forte homologie entre les deux espèces, l'infection à *B. pertussis* et l'immunité induite par la vaccination coqueluche ne protègent pas complètement contre les infections à *B. parapertussis* [30,31].

De même, *B. bronchiseptica* et *B. holmesii* ne produisent pas la PT. *B. bronchiseptica* peut produire la FHA, la PRN, ce qui n'est pas le cas de *B. holmesii*.

2. Epidémiologie de la coqueluche en France

2.1 Surveillance

La coqueluche n'est actuellement pas une maladie à déclaration obligatoire. Elle a été surveillée en France par déclaration obligatoire jusqu'en 1986, puis la surveillance s'est arrêtée pendant près de dix ans et reprise ensuite en avril 1996 avec la création du réseau de surveillance pédiatrique RENACOQ.

Le réseau RENACOQ est un dispositif de surveillance des formes pédiatriques de coqueluche vues à l'hôpital, assuré par Santé publique France (SpF). Il repose sur un réseau de services hospitaliers pédiatriques volontaires dans 42 établissements. Cette surveillance permet d'étudier les tendances épidémiologiques et les caractéristiques des cas. A la création du réseau, en 1996, étaient enregistrés les cas de coqueluche survenant chez les enfants âgés de moins de 17 ans, après un diagnostic validé par les cliniciens et confirmé par un test de laboratoire positif. Depuis mars 2016, le réseau RENACOQ ne rapporte plus que les cas hospitalisés chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois. Une fiche clinique détaillée est remplie uniquement pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois. En revanche, la survenue de cas groupés (au moins 2 cas confirmés) doit être notifiée aux Agences régionales de santé (ARS) [1].

Pour ce qui concerne les cas non-hospitalisés de coqueluche, il existe une surveillance en population générale réalisée par le réseau Sentinelles depuis 2017. Ce réseau est un réseau de recherche et de veille en soins de premier recours (médecine générale et pédiatrie), en France métropolitaine, qui surveille dix indicateurs de santé dont la coqueluche. La confirmation de cas vus en médecine ambulatoire est effectuée par test PCR [32].

La surveillance microbiologique quant à elle, est assurée par le Centre National de Référence (CNR) de la coqueluche et des autres bordetelloses, qui surveille également la production des antigènes vaccinaux par les souches circulantes. Dans le cadre de sa surveillance et ses recherches, le CNR collabore avec le réseau RENACOQ, le réseau du Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des hôpitaux de France (Col. BVH) et le réseau ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne), réseau de 76 pédiatres de ville, en lien avec le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie [33], et avec deux laboratoires de ville.

2.2 Données de surveillance du réseau RENACOQ

Les données du réseau RENACOQ collectées depuis mars 1996 jusqu'à 2021, montrent qu'en France, six épidémies sont survenues : en 1997, 2000, 2005, 2009, 2012-2013 et 2017 (figure 1). [34].

Les plus grands nombres de cas de coqueluche ont été rapportés en 2000 et 2012 avec respectivement 709 et 509 cas ; la tranche d'âge la plus touchée était celle des 0-3 mois. Les cycles épidémiques de coqueluche les plus longs étaient ceux de 1999 à 2003 (5 ans) et de 2011 à 2015 (5 ans) ; les cycles les plus courts étaient ceux de 1996 à 1998 (3 ans) et de 2008 à 2010 (3 ans). Les plus faibles nombres de cas ont été rapportés en 2020 et 2021 avec 35 cas et 4 cas respectivement [35].

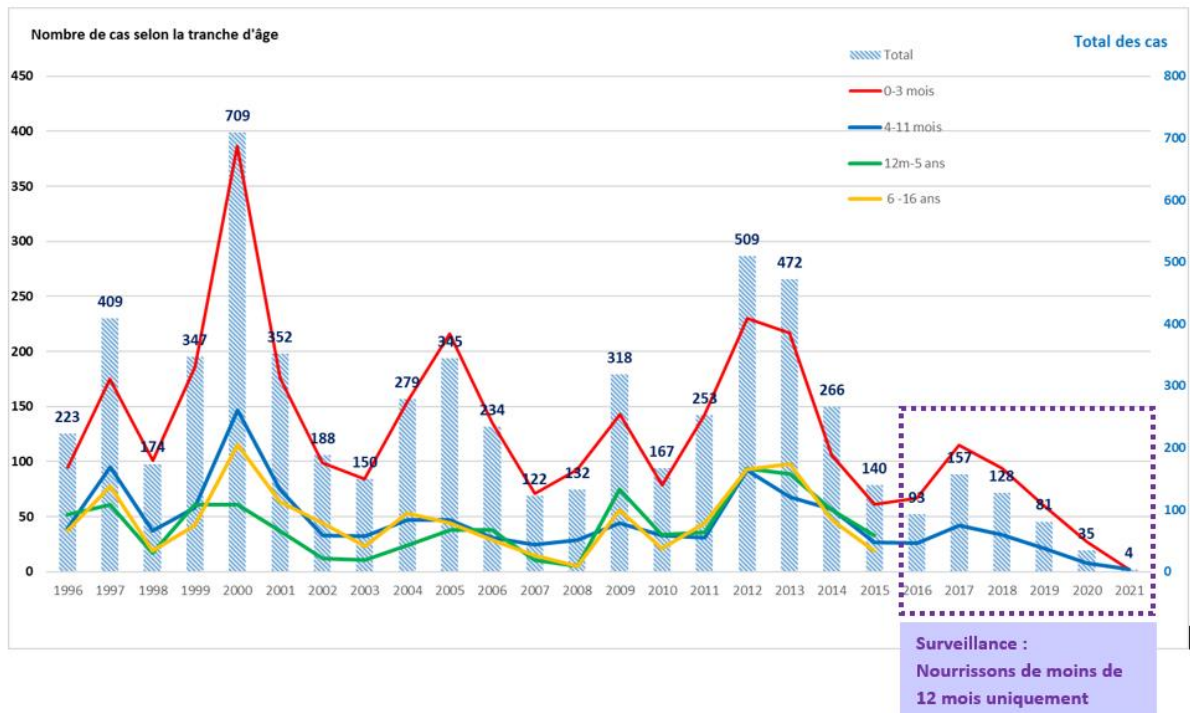


Figure 1 : Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez les moins de 17 ans, par tranches d'âge et par année de déclaration, en France, de 1996 à 2021, (données rapportées par le réseau RENACOQ).
 Note : à partir de 2016, seuls les cas de moins de 12 mois sont rapportés.

Une étude française publiée en 2015 [36] décrivait les deux premiers cycles épidémiques (1996-1998 et 1999-2003) qui ont présenté des profils similaires. Les taux d'incidence annuelle estimés n'étaient pas significativement différents à 264 / 100 000 nourrissons pour la période 1996-1998 et 233 / 100 000 nourrissons pour la période 1999-2003.

Les deux cycles épidémiques suivants (2004-2007 et 2008-2010) ont été moins prononcés avec un nombre de cas rapportés moins élevé [36].

Une saisonnalité printanière et estivale a été décrite dans l'étude européenne PERTINENT (conduite entre décembre 2015 et décembre 2018 dans 21 des hôpitaux français appartenant au réseau RENACOQ) [37], mais aussi rapportée en Australie [38] et en Chine [39]. Cette saisonnalité a également été observée dans les données du réseau RENACOQ qui montrent des pics au printemps et/ou en été depuis 2015 (figure 2).

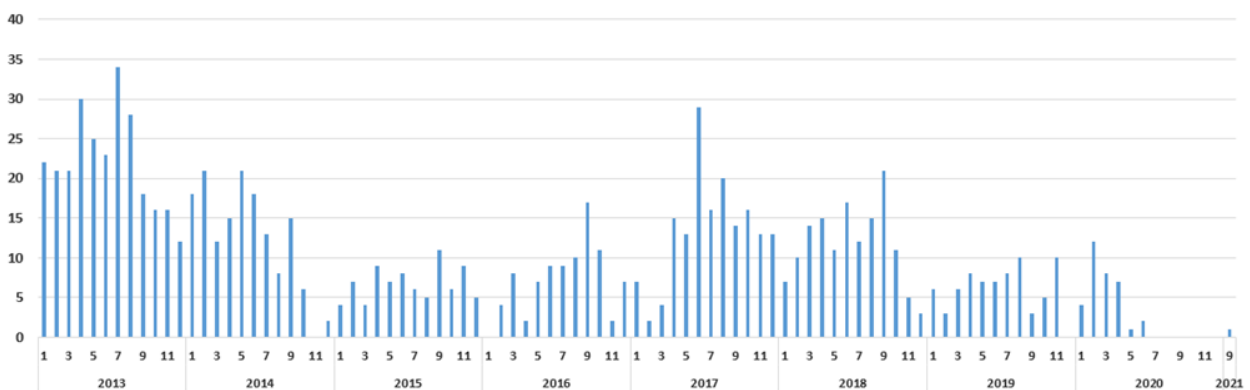


Figure 2 : Nombre de cas hospitalisés de coqueluche chez les moins de 12 mois, par mois et par année en France de 2013 à 2021, (données rapportées par le réseau RENACOQ).

Les nourrissons, une population très à risque

Les nourrissons de 0 à 5 mois sont ceux qui sont les plus représentés dans la population des moins de 12 mois hospitalisés. En effet, entre 2013 et 2021, le réseau RENACOQ rapportait 993 cas de coqueluche hospitalisés, dont 604 (66 %) chez des nourrissons âgés de moins de 3 mois, qui étaient trop jeunes pour avoir bénéficié de la primo-vaccination [35]. Cette proportion variait légèrement chaque année entre 2013 et 2021 (figure 3).

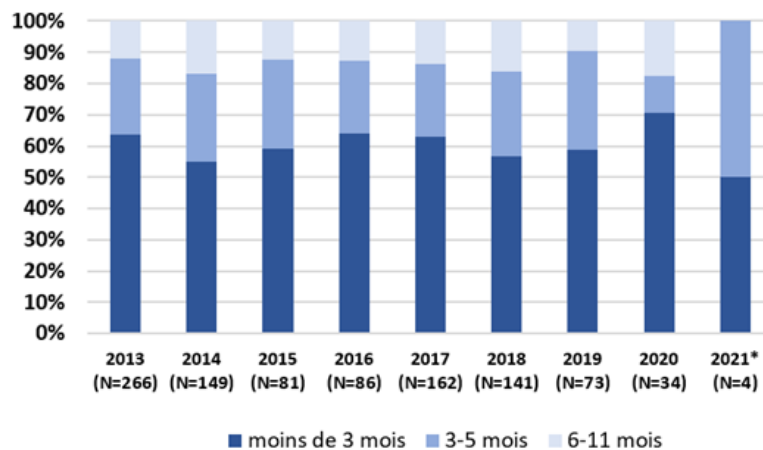


Figure 3 : Proportion de cas de coqueluche hospitalisés rapportée par groupe d'âge et par année pour les enfants de moins d'un an, de 2013 à 2021*, données rapportées par le réseau RENACOQ. (* : effectif faible en 2021)

Sur la période de 1996 à 2012, le réseau RENACOQ a identifié en France 2 524 cas de coqueluche chez des nourrissons de moins de six mois. Les sources de leur infection étaient les adultes de leur entourage en majorité les parents (41 à 57 %), et la fratrie (17 à 24 %). Les mères étaient plus souvent à l'origine de l'infection que les pères.

Sur un total de 2 227 cas hospitalisés pour coqueluche entre 1996 et 2012 avec une documentation hospitalière complète, 68 % étaient âgés de moins de trois mois, 18 % ont été admis dans une unité de soins intensifs et 37 sont décédés (dont 33 enfants de moins de trois mois) [36].

2.3 Données de surveillance du réseau SENTINELLES

Entre 2017 et 2020, le réseau Sentinelles a rapporté un total de 132 cas de coqueluche confirmée par test PCR ou culture, ou épidémiologiquement liée à un cas confirmé. Les taux annuels d'incidence étaient estimés à 17 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 12-22] pour 100 000 habitants en 2017, à 10 (IC à 95 % : 6-14) / 100 000 en 2018, à 15 (IC à 95 % : 10-20) / 100 000 en 2019 et à 3 (IC à 95 % : 1-5) / 100 000 en 2020. Le taux d'incidence était significativement plus faible en 2020 qu'en 2017-2019.

Les femmes étaient significativement plus touchées que les hommes (83/132 ; 63 % de femmes, $p = 0,004$) ; 66 % (87/132) des cas étaient âgés de 15 ans ou plus (âge médian : 31,5 ans ; intervalle : 2 mois-87 ans).

Parmi les 37 cas vaccinés pour lesquels on disposait de données, 33 avaient reçu le nombre de doses recommandé pour leur âge. Dans le réseau Sentinelles, les données ne permettent pas de distinguer les coqueluches à *B. pertussis*, *B. parapertussis* ou *B. holmesii* car l'information sur l'espèce en cause n'est pas collectée [40].

Coqueluche et pandémie Covid-19

La pandémie Covid-19 et les mesures sanitaires mises en œuvre ont été à l'origine d'une diminution de l'incidence de la coqueluche. En effet, un faible nombre de cas a été rapporté depuis le début de la pandémie, sans que cela ne soit lié à un taux de participation plus bas des établissements hospitaliers du réseau, ni à un biais de notification. Le CNR de la coqueluche et autres bordetelloses confirme qu'en 2019, peu d'isolats ont été reçus, reflétant une situation de vallée à la fin d'un cycle épidémique naturel. Il indique également que l'année 2020 a été marquée par une baisse importante du nombre d'isolats de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* reçus [33].

Une étude française publiée en 2022 a conclu en faveur de l'impact positif des interventions visant à atténuer la pandémie de Covid-19 sur l'épidémiologie de la coqueluche. Des modèles de régression ont été appliqués aux données concernant les diagnostics de coqueluche sur une période de 8 ans (de 2013 à 2020, incluant donc le début de la pandémie de Covid-19) à partir de trois sources de données nationales (résultats des tests PCR des laboratoires ambulatoires nationaux, données du réseau RENACOQ et données issues d'un réseau national de soins primaires pédiatriques). Dans ces trois dispositifs de surveillance, les cas de coqueluche ont diminué de manière inédite après la mise en œuvre des mesures sociétales contre le Covid-19 [41].

2.4 Décès liés à la coqueluche

Les décès liés à une coqueluche sont rares et touchent les très jeunes nourrissons non vaccinés. En effet, plus de 90 % des décès par coqueluche surviennent chez des enfants de moins de six mois. Pour la période 2000 à 2017, le nombre moyen annuel de décès liés à la coqueluche chez les nourrissons entre dix jours et deux mois de vie était de 2,6 (données RENACOQ).

Entre mars 2016 et décembre 2019, les centres hospitaliers du réseau RENACOQ ont rapporté au total quatre décès chez des nouveau-nés âgés de 7 à 20 jours, tous non éligibles à la vaccination en raison de leur âge. La source probable d'infection de ces enfants était les parents ou la fratrie, avec des parents non à jour de leur vaccination dans la majorité des cas [35].

Hors métropole, la dernière épidémie de coqueluche survenue à Mayotte entre janvier 2017 et juin 2018, avait rapporté 27 cas de coqueluche biologiquement confirmés, et deux décès chez des nourrissons âgés de 3 et 4 mois. Elle était apparue dans un contexte de couverture vaccinale insuffisante [42].

2.5 Les signalements de coqueluches à *B. parapertussis*

Le nombre total de cas confirmés de coqueluche à *B. parapertussis* rapportés à SpF via le réseau RENACOQ chez les nourrissons hospitalisés âgés de moins de 12 mois entre 2016 et 2020 est de 17 : 2 cas en 2016, 1 cas en 2017, 9 cas en 2018, 5 cas en 2019 et 0 cas en 2020. Cette baisse pour l'année 2020 ne paraît pas liée à une sous-déclaration (données SpF).

Parmi ces 17 cas de coqueluche à *B. parapertussis*, 9 étaient des garçons et 8 des filles, et 65 % (11 enfants) avaient moins de deux mois. Neuf enfants ont eu des complications nécessitant une admission en réanimation pour sept d'entre eux. Une toux émétisante a été rapportée deux fois, des apnées six fois et une cyanose cinq fois. Cinq enfants étaient des nourrissons nés prématurément. Les durées de séjour hospitalier variaient de 1 à 17 jours. Aucun décès n'a été rapporté (données SpF).

En gardant en tête les biais de déclaration, la proportion des coqueluches à *B. parapertussis* parmi l'ensemble des cas confirmés semble en augmentation ces dernières années chez les nourrissons de moins de 12 mois. En effet, elle était de 0,6 % (2 cas sur 162) en 2017, mais de 6 % (9 cas sur 141) en 2018, 7 % (5 cas sur 73) en 2019, 0 % en 2020 et de 75 % (3 cas sur 4) en 2021 (données du réseau RENACOQ).

Sur le 1^{er} semestre 2022, 12 cas confirmés de coqueluche ont été notifiés à SpF par le réseau RENACQ et 11 étaient dus à *B. parapertussis* (données SpF).

Santé publique France a parallèlement reçu, au mois de juillet 2022, des signalements de cas groupés d'infection à *B. parapertussis* chez des sujets peu symptomatiques Il s'agissait d'enfants scolarisés dans des écoles maternelles, fréquentant des crèches, ou gardés chez des assistantes maternelles, dans quatre régions de France : Occitanie, Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), Bretagne et Pays-de-Loire :

- l'Occitanie rapportait 11 enfants infectés, neuf scolarisés en école maternelle et deux gardés par une assistante maternelle ; les premiers cas dataient de fin mai, les derniers de fin juin et tous les enfants avaient une vaccination complète ; aucun enfant n'a présenté de forme grave et aucun n'a été hospitalisé ;
- la région PACA rapportait 10 cas groupés chez des enfants scolarisés dans une école maternelle ; tous étaient vaccinés ; les diagnostics avaient été portés entre le 13 et le 30 juin ;
- la Bretagne rapportait 9 cas groupés ; il s'agissait de 6 cas autour d'une école maternelle du Morbihan (3 enfants de l'école maternelle, 1 maman d'élève et 2 enfants gardés par une assistante maternelle), et de 3 enfants gardés dans une crèche multi-entreprises du Finistère ; le premier cas avait été diagnostiqué par test PCR multiplex aux urgences du groupe hospitalier Bretagne sud de Lorient, les autres à la suite des consignes sanitaires et des notes d'information transmises par l'ARS aux collectivités concernées ; les tableaux cliniques étaient non spécifiques et le plus souvent frustrés ;
- enfin la région Pays de Loire rapportait 5 cas dans un établissement multi-accueil ; 4 des 5 cas étaient âgés de moins de 6 ans ; le statut vaccinal était connu pour deux enfants (l'un vacciné avec 3 doses, l'autre, de moins de 11 mois, vacciné avec deux doses) ; une fermeture transitoire de l'établissement a été faite.

Tous les enfants étaient préalablement en bonne santé. Aucun cas grave ni sévère n'a été rapporté. La découverte de ces cas était parfois fortuite et faite dans le cadre d'un test PCR multiplex visant notamment à rechercher le SARS-CoV-2. Les dates de diagnostic se répartissaient entre fin mai et début juillet 2022. Tous les enfants étaient à jour de leur vaccination (données SpF).

Devant ces cas groupés, diverses mesures ont été mises en place. Les écoles maternelles ont fermé pour les congés d'été début juillet. Les assistantes maternelles concernées ont annulé toutes leurs activités de fin d'année scolaire.

Les ARS régionales ont rappelé les recommandations en vigueur pour les cas groupés de coqueluche, et ont proposé, en particulier :

- au sein des écoles : un traitement curatif et une éviction scolaire ou professionnelle des cas, ainsi que l'identification de tous les sujets contacts des cas, soit l'ensemble des élèves des écoles et des adultes y travaillant ;
- chez les assistantes maternelles : l'exclusion temporaire des enfants symptomatiques et un arrêt des activités collectives ;
- une antibioprophylaxie des sujets contacts selon les recommandations de l'instruction du 7 novembre 2014, et une mise à jour de la vaccination coqueluche selon les recommandations du calendrier vaccinal ;
- la vérification de la vaccination et une antibioprophylaxie pour les personnes à risque de forme grave ;
- une incitation à consulter le médecin traitant en cas de toux et/ou de fièvre pour rechercher la coqueluche ;
- une communication ciblée auprès des acteurs de la PMI, des médecins et des assistantes maternelles du secteur concerné ;

- un rappel de la recommandation vaccinale des femmes enceintes.

Caractérisation des isolats de *B. parapertussis* reçus au CNR Bordetella

Depuis la création du CNR jusqu'en 2019, le nombre d'isolats collectés de *B. parapertussis* est resté faible et relativement stable comparé au nombre de *B. pertussis*. Les années 2020 et 2021, dans le contexte sanitaire exceptionnel dû à la pandémie de Covid-19, ont été marquées par une baisse importante du nombre d'isolats de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* reçus au CNR. De façon surprenante, au début de l'année 2022, le CNR a reçu plusieurs isolats cliniques de *B. parapertussis* envoyés de différentes régions françaises indiquant une possible augmentation de la circulation de *B. parapertussis* (Figure 4), alors que ce n'était pas le cas pour *B. pertussis*. Ces données sont concordantes avec celles transmises par SpF.

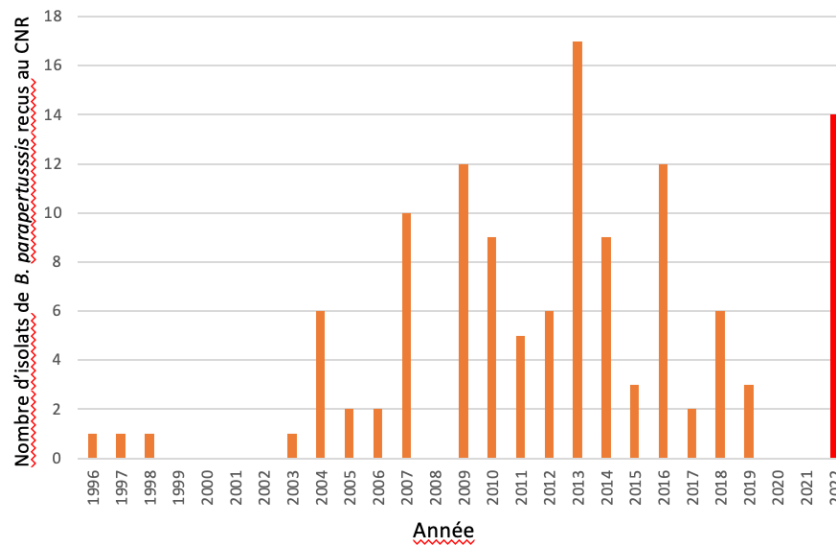


Figure 4. Nombre d'isolats de *B. parapertussis* reçus au CNR de la coqueluche

Depuis 2007, la majorité des isolats de *B. parapertussis* n'expriment pas la pertactine qui est un des antigènes vaccinaux présents dans plusieurs vaccins. Plusieurs événements génomiques expliquent la perte d'expression de la protéine, principalement une délétion en position 1895 du gène qui code la protéine. Il semble que la perte de la pertactine chez *B. parapertussis*, résulte d'une pression de sélection induite par les vaccins acellulaires.

De façon surprenante, l'analyse microbiologique et génomique des souches de *B. parapertussis* isolées en 2022 montre qu'elles diffèrent de celles qui circulaient avant 2019, car plusieurs produisent la pertactine. Ces souches sont probablement importées en métropole à partir de régions où elles circulent encore, possiblement là où des vaccins à germe entier sont utilisés (car ceux-ci induisent une pression de sélection plus faible sur la perte de pertactine).

3. Aspects cliniques

3.1 Infections asymptomatiques à *B. pertussis* et *B. parapertussis*

Plusieurs études ont étudié l'importance des infections asymptomatiques à *B. pertussis* et *B. parapertussis* :

- En Zambie en 2015 [43], 1981 paires mères-nouveaux nés ont bénéficié de tests PCR systématiques toutes les 2-3 semaines jusqu'au 14 semaines de l'enfant. Le taux de positivité des nourrissons variait de 0,18 % à 5,5 % selon la valeur de C^T choisie (35 ou 43-45).
- En Chine en 2011 [44], des prélèvements naso-pharyngés ont été analysés par test PCR ciblant IS481 (*B. pertussis*) et IS1001 (*B. parapertussis*) chez 629 enfants âgés de 7 à 15 ans asymptomatiques. Les taux de positivité de tests PCR respectifs étaient de 4,8 % et 2,1 %.
- En Australie entre 2010 et 2012 [45], 158 nourrissons ont été suivis pendant deux ans pour étudier leur portage naso-pharyngé de bactéries. *B. pertussis* était retrouvé une seule fois et *B. parapertussis* 4 fois.

Une étude d'infection expérimentale par *B. pertussis* [46] a été menée chez 34 sujets adultes volontaires âgés de 18 à 45 ans ayant été vaccinés dans l'enfance par un vaccin à germe entier et ayant un taux initial d'anticorps anti-toxine de pertussis < 20 UI/L. Avec une dose de 10 000 unités formant colonies (UFC), 55 % des sujets ont été colonisés et 80 % avec une dose de 100 000 UFC. La quantité de *B. pertussis* cultivable chez les sujets colonisés augmentait de J4 à J11 après inoculation, puis diminuait après la prise d'azithromycine. Les symptômes observés étaient mineurs (rhinorrhée, congestion nasale, toux).

Un lien entre vaccination coquelucheuse acellulaire généralisée et absence d'induction d'immunité muqueuse a récemment été soulevé [47,48]. Contrairement à l'infection naturelle ou à la vaccination coquelucheuse à germes entiers, la vaccination coquelucheuse acellulaire n'est pas en mesure de sensibiliser les lymphocytes Th17, responsables de l'immunité muqueuse. Ainsi, des sujets vaccinés pourraient porter *B. pertussis* au niveau naso-pharyngé sans exprimer de signes cliniques, et transmettre le pathogène à l'entourage.

Au total, des infections asymptomatiques à *B. pertussis* ou *parapertussis* sont décrites.

La transmission de *B. pertussis* en cas d'infection asymptomatique est possible d'après les données d'infection expérimentale, et à la lumière des enquêtes autour de cas.

La vaccination coquelucheuse acellulaire ne semble pas avoir d'effet sur le portage de *B. pertussis*.

3.2 Infections symptomatiques à *B. parapertussis*

Les symptômes de la coqueluche [1,2] sont réputés peu sévères en cas d'infection à *B. parapertussis*. *B. parapertussis* ne serait pas responsable de formes graves voire malignes, possiblement du fait de l'absence de production de la toxine de pertussis. Toutefois peu d'études décrivent les caractéristiques de ces infections. En France, la base de SpF (réseau RENACQ) rapporte 17 cas d'infection à *B. parapertussis* documentés entre 2016 et 2021. S'il n'y a pas eu de décès, 9 enfants ont été hospitalisés dont 7 en réanimation (toujours des petits nourrissons, avec, pour certains, des antécédents de prématurité) (chapitre épidémiologie ci-dessus) [données SpF].

3.2.1 Parts respectives de *B. pertussis* et *B. parapertussis* dans les coqueluches

Plusieurs études explicitant les parts relatives de *B. pertussis* et *B. parapertussis* chez des sujets ayant des signes de coqueluche, ont été publiées depuis 2010 :

- En Irlande (2003-2009) [49], les taux de positivité des tests PCR étaient de 11 % pour *B. pertussis* et de 0,8 % pour *B. parapertussis*, chez 1 324 enfants ayant des signes de coqueluche. Les tests PCR positifs pour *B. parapertussis* présentaient des valeurs de $C_T > 37$, témoignant d'une charge bactérienne faible dans les prélèvements.
- Aux États-Unis (2008-2010) [5], *B. parapertussis* était noté dans 13,9 % des tests PCR positifs chez des patients avec signes de coqueluche. Les patients infectés par *B. parapertussis* étaient plus jeunes que ceux infectés par *B. pertussis*.
- Au Japon (2013-2014) [50], 27,6 % des tests PCR effectués chez des enfants âgés de 2 mois à 10 ans suspects de coqueluche étaient positifs : 96 % pour *B. pertussis* et 1,1 % pour *B. parapertussis*.
- Au Québec (2015-2017) [51], 144 cas d'enfants ayant une coqueluche confirmée par test PCR ont été rapportés : 93,1 % étaient infectés par *B. pertussis* et 6,9 % par *B. parapertussis*.
- En Estonie (2012-2014) [52], *B. pertussis* (4 %) et *B. parapertussis* (1,3 %) ont été retrouvés comme cause de toux prolongée de plus de 7 jours chez 549 sujets
- En Tunisie (2007-2016) [53], 16,6 % de 1 844 enfants ayant des signes cliniques compatibles avec une coqueluche étaient positifs par test PCR : 86,6 % pour *B. pertussis* et 5,9 % pour *B. parapertussis*.

3.2.2 Différences cliniques entre coqueluches dues à *B. pertussis* ou *B. parapertussis*

Plusieurs autres études ont par ailleurs comparé les signes cliniques et l'évolution des coqueluches dues à *B. pertussis* et à *B. parapertussis*.

- En Allemagne (1992-1993) [4], les signes présentés par 38 enfants infectés par *B. parapertussis* ont été comparés à ceux de 76 enfants infectés par *B. pertussis* sur la même période. Après ajustement sur l'âge et le sexe, les symptômes n'étaient statistiquement pas différents selon l'espèce de *Bordetella*. Les coqueluches à *B. pertussis* avaient une tendance à être plus sévères, à avoir une durée plus longue, et, de façon significative, à être associées à un taux de lymphocytes plus élevé.
- En Italie (1992-1995) [54], 773 cas d'infections à *B. pertussis* ont été comparés à 76 cas d'infections à *B. parapertussis*. Tous les enfants présentaient une toux, mais les autres signes de coqueluche étaient moins souvent retrouvés en cas d'infection à *B. parapertussis* : quintes, chant du coq, vomissements, apnées, cyanose. La durée des symptômes était également plus courte en cas d'infection à *B. parapertussis*, particulièrement pour la toux et les quintes.
- En Allemagne (1997-1999) [55], le suivi de nourrissons inclus dans un essai vaccinal acellulaire, a identifié 116 cas d'infections à *B. pertussis* et 64 cas d'infection à *B. parapertussis*. Les signes prolongés de coqueluche étaient moins souvent retrouvés en cas d'infection par *B. parapertussis* : toux > 42 jours, quintes > 21 jours, chant du coq > 21 jours ou vomissements > 21 jours.

- En Pologne [56], 78 infections à *B. parapertussis* ont été retrouvés par test PCR chez 1 231 patients âgés de plus de 3 ans présentant une toux ≥ 2 semaines. Les facteurs significativement associés à *B. parapertussis* étaient : garçon 3-5 ans (Odds ratio (OR) 7,1 [IC 95 % : 2,1-25,3]), femme > 40 ans (OR 4,1 [IC 95 % : 1,4-11,7]), environnement familial avec nombreuses personnes (OR 4,3 [IC 95 % : 1,4-12,9]) et contact avec un sujet ayant une toux prolongée (OR 2,3 [IC 95 % : 1,1-6,1]).
- Une étude plus récente, réalisée dans le Wisconsin [57] à l'occasion d'une épidémie de coqueluche entre octobre 2011 et décembre 2012 (7 022 cas, 93,7 % causés par *B. pertussis*, 5,9 % causés par *B. parapertussis*, 0,4 % par les deux espèces), s'est attachée à décrire les caractéristiques cliniques des infections à *B. parapertussis*. Sur 218 cas d'infections à *B. parapertussis* investigués, les signes cliniques rapportés étaient classiques de la coqueluche. Dans un des comtés de l'état, les signes cliniques des patients infectés par *B. parapertussis* ont été comparés à ceux des patients infectés par *B. pertussis*, et après ajustement, ils étaient comparables. Les patients infectés par *B. parapertussis* étaient significativement plus jeunes (5,3 contre 11,9 ans d'âge médian). Ces données étaient également retrouvées lors d'une épidémie dans le Minnesota la même année [58] : signes cliniques comparables mais âge plus jeune (3,8 vs 15,6 ans). Les données collectées dans le Wisconsin montraient que la durée de la toux était significativement plus courte en cas d'infection par *B. parapertussis* (14 contre 28 jours).
- Cette étude [57] a également évalué l'intérêt d'une antibiothérapie des cas et d'une antibioprophylaxie des contacts. La durée des signes était significativement plus courte si les patients avaient reçu un traitement par azithromycine dans les 6 premiers jours de la maladie (durée de 10 jours). Une antibioprophylaxie par azithromycine avait également été donnée chez 27 % des membres des familles, contacts des cas index. En analyse multivariée, la prise de l'antibioprophylaxie par les contacts dans les deux semaines suivant le début de la toux du cas index permettait de diminuer significativement les cas secondaires (RR 0,16 [IC95 % : 0,04-0,69]).

Au total, *B. parapertussis* est responsable de coqueluches, dont les symptômes peuvent être identiques à ceux de la coqueluche à *B. pertussis* notamment chez jeunes nourrissons.

Si la durée de la maladie causée par *B. parapertussis* est généralement moins longue qu'avec *B. pertussis*, une antibiothérapie précoce par azithromycine permet de la raccourcir encore.

L'antibioprophylaxie des cas contacts paraît également avoir un intérêt pour réduire le nombre de cas secondaires.

3.3 Coqueluches dues à *B. holmesii*

Une autre espèce de *Bordetella*, *B. holmesii*, connue pour donner des bactériémies chez de jeunes adultes avec facteur de risque (hyposplénisme...), peut être identifiée dans les sécrétions nasopharyngées en cas de coqueluche.

- Aux États-Unis (1997-1998), 23 cas d'infection à *B. holmesii* ont été notifiés chez des sujets ayant des symptômes typiques de coqueluche, principalement âgés de 11 à 29 ans [17].
- En France en 2011 [19], *B. holmesii* était présent dans 20,3 % de 177 prélèvements positifs par test PCR IS481 chez des adolescents et adultes.

- Au cours d'une épidémie de coqueluche dans l'Ohio aux Etats-Unis [59,60], l'analyse comparée d'un test PCR ciblant IS481 (positif chez *B. pertussis* et *B. holmesii*) et de la sérologie anti-toxine de pertussis (positive en cas d'infection à *B. pertussis* mais pas à *B. holmesii*) a montré que les deux espèces pouvaient co-circuler voire infecter en même temps un patient. Les signes cliniques de l'une ou l'autre des deux infections étaient identiques, mais les infections à *B. holmesii* survenaient chez des sujets plus âgés. Après antibiothérapie, la toux persistait plus longtemps chez les enfants infectés à *B. holmesii*.
- Au Maroc [61], l'analyse des test PCR de 156 enfants hospitalisés pour coqueluche a retrouvé *B. pertussis* 88 fois (91,7 % des tests positifs), *B. parapertussis* 1 fois (1 %) et *B. holmesii* 38 fois (39,6 %), dont 35 fois (92,1 %) en co-infection avec *B. pertussis* et trois fois (7,9 %) seul.
- En Espagne (2016-2017) [62], 566 sujets ayant des signes de coqueluche ont bénéficié de test PCR. Les taux de positivité pour *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. holmesii* étaient respectivement de 11,1 %, 0,2 % et 0,9 %.
- Plus récemment, une étude présentée à l'ECCMID en 2020 (abstract 1564), mais non publiée, a rapporté les données de 7 161 tests PCR effectués sur prélèvements naso-pharyngés pratiqués devant une suspicion de coqueluche : *B. holmesii* était identifié dans 10 prélèvements (0,14 %), *B. pertussis* dans 819 prélèvements (11,4 %) et *B. parapertussis* dans 34 prélèvements (0,47 %). Aucune co-infection n'a été rapportée. L'âge moyen des patients ayant un prélèvement positif pour *B. holmesii* était de 24,7 ans, contre 27,5 et 14,9 ans pour respectivement *B. pertussis* et *B. parapertussis*.

Au total, *B. holmesii* est rarement retrouvé en cas de coqueluche, et exceptionnellement chez l'enfant.

4. Tests diagnostiques [19,63–73]

Le diagnostic bactériologique de la coqueluche repose sur un test PCR et la culture. La sensibilité de l'amplification génique est élevée pendant les 2 à 3 premières semaines de toux.

4.1 Indications d'un diagnostic et type de prélèvement

Les indications diagnostiques sont à moduler en fonction de l'âge, de l'état vaccinal et des symptômes :

- Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants non ou incomplètement vaccinés, tout épisode de toux quinteuse ou associée à des apnées, quelle que soit sa durée, doit faire rechercher la coqueluche.
- Chez les enfants vaccinés, les adolescents et les adultes, la présence d'une toux de plus de 7 jours sans cause évidente, avec une dernière vaccination datant de plus de 5 ans, doit entraîner la recherche de *B. pertussis* et *B. parapertussis*.
- Chez un malade toussant depuis plus de 3 semaines, un test PCR n'est pas indiqué en première intention car à fort risque d'être déjà négatif ; Dans ce cas, la découverte d'autres cas plus récents de coqueluche dans l'entourage peut aider au diagnostic du cas index.

Les prélèvements les plus appropriés sont les prélèvements naso-pharyngés réalisés par aspiration à l'aide d'un cathéter flexible placé au bout d'une seringue de 10 mL (le volume de sécrétion recueilli doit être de l'ordre de 500 µL) ou l'écouvillonnage naso-pharyngé.

Le site web du CNR de la coqueluche et autres bordetelloses (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/coqueluche-et-autres-bordetelloses>) propose une vidéo qui explique

comment réaliser un prélèvement naso-pharyngé (rubrique « envoyer un échantillon/isolat au CNR coqueluche et autres bordetelloses »).

4.2 Culture

La culture reste la technique de référence car elle est la seule technique avec une spécificité de 100 %. La sensibilité de la culture est liée à la charge bactérienne et dépend du stade de la maladie au moment où l'échantillon est prélevé, de l'âge du patient, et de la méthode de culture utilisée. En pratique, elle peut être mise en œuvre durant les deux à trois premières semaines de la toux, mais la probabilité d'isolement décroît rapidement après la première semaine. Sa sensibilité est plus élevée chez le nouveau-né (50 à 70 % de culture positive) tandis qu'elle est plus faible chez l'adolescent et l'adulte, chez qui le diagnostic est souvent retardé. La mise en culture est inutile si le patient a reçu une antibiothérapie adaptée depuis trois jours ou plus. La durée de transport des échantillons est critique. Un milieu de transport protégeant la bactérie est recommandé si ce temps doit excéder 2 heures à température ambiante. Le temps de transport ne doit jamais excéder 48 heures.

La culture permet d'isoler et d'identifier l'agent responsable de la maladie, mais aussi de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques. En effet, des isolats résistant aux macrolides, antibiotiques recommandés, ont été isolés dans différents pays d'Asie, mais ils sont très peu fréquents ailleurs dans le monde (voir chapitre 5 ci-après).

Il est recommandé d'envoyer les isolats au CNR de la coqueluche et autres bordetelloses pour confirmation de l'identification, et la réalisation du typage (surveillance des antigènes vaccinaux) et de la sensibilité aux anti-infectieux.

La culture, pratiquée par le CNR et certains laboratoires hospitaliers, est un acte diagnostique remboursé par la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

4.3 Amplification génique par polymérase chain reaction (PCR)

4.3.1 PCR en temps réel

La PCR est un diagnostic pris en charge par l'assurance maladie (inscrit à la NABM) depuis le 15 février 2011, à condition de rechercher à la fois *B. pertussis* et *B. parapertussis*. En raison de sa grande sensibilité et de sa rapidité d'exécution, l'amplification génique par test PCR est un diagnostic de choix pour la coqueluche. Différentes troupes de PCR en temps réel sont aujourd'hui disponibles. La PCR en temps réel est plus sensible que la culture pour la détection de *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. holmesii*, surtout dans les phases tardives de l'infection ou après une antibiothérapie. Comme la culture, la sensibilité de la PCR décroît avec la durée de la toux. Dans le cas où le patient tousse depuis plus de trois semaines, la confirmation diagnostique par test PCR devra être réalisée auprès des éventuels cas secondaires.

La plupart des troupes utilisent comme cible de PCR la séquence d'insertion IS481 qui est présente en grand nombre (autour de 250) dans le génome de *B. pertussis*. Cependant, le gène IS481 se trouve aussi dans le chromosome de *B. holmesii* et de certaines souches de *B. bronchiseptica*. De même, la PCR basée sur l'IS1001 (autour de 20 copies) permet la détection de l'ADN de *B. parapertussis*, mais parfois aussi de *B. bronchiseptica*. Les PCR ciblant ces IS sont donc des techniques diagnostiques très sensibles, mais pas totalement spécifiques d'une espèce donnée.

Il est à noter que l'isolement de *B. holmesii* à partir d'un prélèvement respiratoire peut traduire une infection respiratoire chez les adolescents et les adultes même en dehors de toute co-infection avec *B. pertussis*. Si le sujet atteint est vacciné depuis moins de 5 ans, il est donc important de demander au CNR de déterminer l'espèce de *Bordetella* à l'origine de la positivité du test.

Pour un diagnostic plus spécifique, le CNR effectue des PCR complémentaires basées sur d'autres cibles :

- la région promotrice du gène codant la toxine de *B. pertussis* (*ptxA-Pr*, également appelée *ptxP*) qui est spécifique de *B. pertussis*, car non détectée chez *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* et *B. holmesii*. Cette PCR est en revanche peu sensible (1 copie par génome) ;
- la séquence d'insertion IS-h1001, qui est spécifique de *B. holmesii* et présente en plusieurs copies (entre 3 et 45) dans le génome. Dans le cas où la charge bactérienne est faible et si l'on veut différencier *B. pertussis* et *B. holmesii*, la PCR basée sur l'IS1002 de *B. pertussis* peut être utilisée car elle est plus sensible que celle basée sur *ptxP*. Le gène IS1002 est absent du génome de *B. holmesii*. Toutefois, il n'est pas spécifique de l'espèce *B. pertussis* car il est aussi présent chez *B. parapertussis* et certaines souches de *B. bronchiseptica*. Il est donc intéressant de combiner plusieurs cibles PCR pour gagner en sensibilité et spécificité.

4.3.2 Utilisation de tests syndromiques multiplexés (PCR multiplex)

Plusieurs trousse de tests syndromiques multiplexés sont disponibles. Elles ciblent de nombreux pathogènes bactériens, et viraux responsables d'infections respiratoires aiguës (15 à 23). Elles sont réalisées à partir de prélèvements naso-pharyngés dont la qualité ne répond pas toujours aux exigences de ce qui est nécessaire pour le diagnostic de la coqueluche. Actuellement ces tests ne sont pas remboursés (non-inscrits à la NABM).

Le CNR a évalué les performances d'un test syndromique ciblant de nombreux pathogènes respiratoires pour la détection de *B. pertussis*, en comparant son taux de détection ciblant le promoteur de la toxine de pertussis *ptxP* avec le test de référence ciblant l'IS481. Cette évaluation a montré que l'utilisation du test syndromique peut conduire à des résultats faussement négatifs car il ne détecte que des échantillons fortement chargés. Un résultat négatif ne doit donc pas être interprété comme une certitude d'absence de *B. pertussis* dans l'échantillon clinique. Si le contexte clinique et épidémiologique du patient est en faveur d'une coqueluche, il est donc recommandé de compléter la recherche de *Bordetella* comme décrit ci-dessus par un test PCR en temps réel spécifique.

Ces tests multiplex sont, le plus souvent, réalisés en cas de signes d'infection respiratoire aiguë virale de type grippe ou infection par SARS-CoV-2, et non en cas de signes évocateurs de coqueluche. Dans le cas où le test syndromique multiplex détecte *B. parapertussis*, la cible étant la même que celle utilisée pour le diagnostic en routine par qPCR, l'ADN de la bactérie peut être considérée comme effectivement présent. C'est ainsi que cette détection fortuite amène à un diagnostic « non attendu » de coqueluche chez des patients pour lesquels la présence de la bactérie n'était pas spécifiquement recherchée.

4.4 Sérologie

Jusqu'à la fin des années 2000, la plupart des cas de coqueluche étaient diagnostiqués à l'aide de tests sérologiques. Cependant, la sérologie de la coqueluche présentait différents inconvénients (en particulier un manque de spécificité des tests réalisés avec des kits commerciaux) qui ont conduit à la retirer de la NABM en France depuis le 15 février 2011.

La seule technique recommandée par la réunion de consensus est la technique ELISA non commercialisée utilisant la toxine de *B. pertussis* hautement purifiée, seul antigène spécifique de *B. pertussis*, et des sérums de référence distribués par le « *National Institute for Biological Standards and Control* » ([https:// www.nibsc.org/](https://www.nibsc.org/)).

Il n'existe pas de technique sérologique permettant de détecter une infection à *B. parapertussis*.

Au total,

La culture demeure la technique microbiologique de référence pour effectuer un diagnostic de coqueluche évolutive devant une symptomatologie clinique évocatrice ; les isolats doivent être adressés au CNR de la coqueluche pour des investigations complémentaires (typage et détermination de la sensibilité aux antibiotiques) ;

Les tests PCR constituent la technique diagnostique à utiliser en pratique courante du fait de la rapidité d'obtention du résultat et de la possibilité de faire des diagnostics rétrospectifs dans les infections vieilles ou traitées par antibiotiques.

Les tests PCR multiplex ne doivent pas être utilisés en première intention en cas de suspicion de coqueluche car ils sont moins sensibles ; en cas d'utilisation devant une symptomatologie respiratoire non spécifique de coqueluche, ils peuvent permettre un diagnostic de rattrapage en cas de positivité ;

Conformément aux instructions de février 2011, la sérologie ne doit plus être utilisée pour le diagnostic de routine de la coqueluche.

5. Sensibilité des *Bordetella* aux antibiotiques

Les macrolides, azithromycine et clarithromycine, sont recommandés dans le traitement d'une coqueluche pour réduire la transmission de la bactérie (sans effet sur la symptomatologie), et en antibioprofylaxie des cas contacts [1].

Une étude précédemment citée au 3.2.2 [57] a évalué l'intérêt d'une antibiothérapie des cas et d'une antibioprofylaxie des contacts, en cas d'infection à *B. parapertussis* du cas index. Elle indique que l'antibiothérapie des cas index par azithromycine réduirait la durée d'évolution des signes si donnée précocement. La prise d'une antibioprofylaxie par les contacts dans les deux semaines suivant le début de la toux du cas index permettrait également de diminuer significativement les cas secondaires.

La résistance de *B. pertussis* à l'érythromycine a été rapportée de façon isolée à partir de 1994 [74]. Le mécanisme de résistance a été décrit la première fois en 2013 par J.M. Bartkus et ses collègues (USA) comme le remplacement d'une adénosine en guanine en position 2047 du gène codant pour l'ARN ribosomal 23S (sur l'une à trois des copies du *rrn* operon du génome), comparable à celle conférant une résistance aux macrolides à d'autres bactéries comme *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium* spp., *Propionibacterium* spp [75]. Cette mutation empêche la fixation de l'érythromycine sur le ribosome.

En France, une souche résistante aux macrolides a été isolée en 2011 [64], mais aucune n'a ensuite été retrouvée par le CNR de la coqueluche et autres bordetelloses.

En Chine, cette résistance a été décrite pour la première fois en 2011 dans la province du Shandong [76], mais depuis, elle s'est répandue dans tout le pays : 79,3 à 87,5 % de souches résistantes au X'ian, 57,4 % à Shanghai, 94,4 % à Tianjin [77]. Les souches résistantes aux macrolides sont également peu sensibles à la clindamycine [78]. Les souches isolées en Chine et portant la mutation A2047G au niveau du 23SrRNA sont caractérisées par un promoteur de l'opéron de la toxine de pertussis de type *ptxP1*, comme les souches vaccinales des vaccins à germe entier, alors que dans la plupart des pays utilisant les vaccins acellulaires, les souches collectées ont évolué et sont caractérisées par un promoteur de type *ptxP3*.

Récemment, la résistance des souches de *B. pertussis* aux macrolides semble s'étendre aux pays limitrophes de la Chine, comme au Vietnam [79], ou encore au Japon [80]. Elle reste peu fréquente dans le reste du monde [81].

Lorsqu'une souche est résistante aux macrolides, le choix d'une bêta-lactamine injectable peut être discuté. Dans une étude chinoise [82], les CMI90 de 125 souches de *B. pertussis* vis-à-vis de la pipéracilline, du cefoperazone-sulbactam, du méropénème, de la ceftriaxone ou du ceftazidime

étaient basses (respectivement < 0,016, 0,094, 0,094, 0,19 et 0,25 mg/L). Ces souches étaient également sensibles au triméthoprime-sulfaméthoxazole avec une CMI90 à 0,75 mg/L, cet antibiotique étant déjà identifié comme molécule de choix en cas d'allergie aux pénicillines. La levofloxacine reste aussi une option avec des CMI50 et CMI90 de 0,38 et 0,5 mg/L dans une autre étude [67].

Concernant *B. parapertussis*, il n'est pas rapporté de résistance aux macrolides.

Au total,

La résistance de *B. pertussis* aux macrolides est étendue en Chine, mais sporadique ailleurs en Asie du Sud-est. Aucun cas de résistance aux macrolides de *B. parapertussis* n'a été rapporté.

En France, la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques recommandés pour le traitement de la coqueluche est assurée par le CNR.

6. Vaccination contre la coqueluche

6.1 Recommandations vaccinales en vigueur (voir également tableau 1 ci-dessous)

L'utilisation systématique des vaccins anticoquelucheux « entiers inactivés » (wP ou « whole Pertussis ») a été suspendue dans certains pays, dans les années 1970 et 1980, en raison d'effets indésirables. Suite à cette suspension, il y a eu une résurgence de la coqueluche. Les vaccins anticoquelucheux acellulaires (aP ou « acellular Pertussis »), ont été développés pour être moins réactogènes que les vaccins entiers inactivés.

En France, les vaccins entiers inactivés ont été remplacés en 2005 par les vaccins acellulaires (y compris pour la primovaccination).

Les vaccins acellulaires sont composés de protéines bactériennes purifiées et comportent de deux à cinq antigènes de *B. pertussis* : toxine de pertussis (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), et protéines fimbriales (FIM2 et FIM3) en quantité variable (Tableau 1). Ils ne sont disponibles qu'associés à d'autres vaccins : valences diphtérie, tétanos, poliomyélite inactivée, ± *Haemophilus influenzae* type b, Hépatite B.

Les recommandations vaccinales incluant la vaccination coqueluche évoluent régulièrement.

En France, l'extension de l'obligation vaccinale promulguée par la loi du 30 décembre 2017 a été mise en place pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018. Pour eux, la vaccination contre la coqueluche est obligatoire et doit être initiée dès l'âge de deux mois [83]. Elle est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. Le schéma comporte une primovaccination avec deux injections à deux mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivie d'un rappel à l'âge de 11 mois. Un second rappel se fait à 6 ans (DTPCa) puis un troisième à 11-13 ans avec une dose réduite en antigènes de la coqueluche (dTPca). Les enfants n'ayant pas reçu de rappel à l'âge de 6 ans avec un vaccin à forte concentration d'antigènes (c'est-à-dire ayant reçu dTPCa au lieu de DTPCa) doivent recevoir un DTPCa entre 11 et 13 ans [83,84]. Les nourrissons et enfants qui ont développé une coqueluche doivent malgré tout bénéficier de la vaccination selon le schéma décrit, la maladie n'étant pas immunisante. Chez l'adulte, la vaccination contre la coqueluche est recommandée par un rappel à l'âge de 25 ans (rattrapage possible jusqu'à 40 ans) et dans le cadre de la stratégie de cocooning pour l'entourage du nourrisson au cours de ses 6 premiers mois de vie. Une revaccination coquelucheuse est ainsi indiquée si la personne en situation de cocooning a reçu à l'âge adulte une dose de vaccin coquelucheux depuis plus de 10 ans.

Cependant, la stratégie de cocooning n'a pas permis d'obtenir une couverture vaccinale suffisamment élevée pour assurer une protection des petits nourrissons.

Chez la femme enceinte, afin d'augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né, la vaccination de la coqueluche est recommandée depuis le 12 avril 2022. Elle est préconisée à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, en privilégiant la période allant du 5^{ème} au 8^{ème} mois de grossesse (20-36 SA).

Dans le cas où la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, ou a été vaccinée moins d'un mois avant l'accouchement, la vaccination des personnes de l'entourage proche du nourrisson doit être réalisée.

Chez les professionnels de santé et de la petite enfance, les rappels de 25, 45 et 65 ans doivent désormais comporter la valence coquelucheuse (dTPca) [83,84].

Tableau 1. Vaccins acellulaires disponibles en France, type et quantité d'antigènes vaccinaux

Vaccins acellulaires	Infanrix Tetra®, Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac acellulaire® Pentavac®	Vaxelis®	Hexyon®	Repevax®	Boostrix Tetra®
Population cible	Nourrisson / Enfant	Nourrisson / Enfant	Nourrisson	Nourrisson	Adolescent/adulte	Adolescent/adulte
Toxine de pertussis (PT)	25 µg	25 µg	20 µg	25 µg	2,5 µg	8 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	25 µg	25 µg	20 µg	25 µg	5 µg	8 µg
Pertactine (PRN)	8 µg	-	3 µg	-	3 µg	2,5 µg
Fimbriae type 2 et 3 (FIM)	-	-	5 µg	-	5 µg	-

6.2 Couverture vaccinale

En France, les dernières données du Système national des données de santé (SNDS-DCIR) publiées dans le bulletin Santé publique Vaccination d'avril 2022 indiquent que 99,5 % des nourrissons nés entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2021 (cohorte 2021), ont reçu leur première vaccination par un vaccin hexavalent (incluant l'hépatite B), contre 99,4 % de ceux nés entre 1^{er} janvier et le 31 mars 2020 (cohorte 2020) et 99,1 % de ceux nés entre 1^{er} janvier et le 31 mars 2019 (cohorte 2019). Dans l'ensemble des régions, la couverture vaccinale est supérieure à 99 % [85].

Chez les nourrissons nés entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2020 (cohorte 2020), 90,9 % avaient reçu 3 doses (estimation à 21 mois) en utilisant les vaccins hexavalents contre 90,5 % pour ceux nés entre 1^{er} janvier et le 31 mars 2019 (cohorte 2019) et 90,3 % pour ceux nés entre 1^{er} janvier et le 31 mars 2018 (cohorte 2018)[85]

6.3 Efficacité vaccinale

6.3.1 Efficacité vaccinale contre *B. pertussis*

De nombreuses publications rapportent une efficacité vaccinale (EV) satisfaisante des vaccins acellulaires vis-à-vis de la coqueluche. Certaines études précisent si la coqueluche est due à *B. pertussis*, d'autres ne précisent pas la confirmation biologique.

Dans une étude cas-témoins australienne, l'EV est estimée à 83,5 % (IC 95 % : 79,1–87,8 %) après 3 doses chez des nourrissons de 6 à 11 mois de vie [86].

En Nouvelle-Zélande, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte rapporte une EV contre l'hospitalisation due à la coqueluche de 93 % (IC 95 % : 87-96 %) après l'administration de 3 doses chez les nourrissons âgés de 5 à 11 mois. La protection contre la coqueluche ne conduisant pas à une hospitalisation est également maintenue après 3 doses, entre 86 % (IC 95 % : 80-90 %) chez les enfants de 5 à 11 mois et 84 % (IC 95 % : 80-88 %) chez les enfants âgés de 3 ans [87].

De même, une étude américaine, révèle une EV de 81 % après 2 ou 3 doses chez des enfants entre 3 mois et 6 ans [88].

Une revue systématique de la littérature et méta-analyse américaine [89] a estimé la protection absolue offerte par les vaccins anticoquelucheux acellulaires. Les EV après la série de cinq doses chez l'enfant et après la sixième dose chez l'adolescent ont été extraites. L'EV absolue (estimée par rapport à une population naïve de vaccin contre la coqueluche) de la série initiale dans l'enfance était de 91 % (IC 95 % : 87-95 %) et diminuait de 9,6 % par an. L'EV relative (estimée par rapport par rapport à une population ayant reçu des doses antérieures de vaccin) initiale après un rappel chez l'adolescent était de 70 % (IC 95 % : 54-86 %) et diminuait de 45,3 % par an. L'EV absolue initiale après un rappel chez l'adolescent était de 85 % (IC 95 % : 84-86 %) et diminuait de 11,7 % (IC 95 % : 11,1-12,3 %) par an.

En revanche, plusieurs études ont montré une durée de protection plus courte après la vaccination avec un vaccin acellulaire, en comparaison à celle suivant la vaccination par un vaccin à germe entier. C'est tout particulièrement le cas chez les enfants ayant reçu des vaccins acellulaires en primovaccination [90–92]. Cette durée de protection plus courte avec les vaccins acellulaires pourrait être liée à leur incapacité à induire des réponses immunitaires Th1 appropriées [93].

Les vaccins acellulaires, s'ils protègent contre la maladie, semblent avoir moins d'efficacité sur la colonisation, le portage et la transmission de *B. pertussis*. Des données expérimentales chez le babouin rapportent en effet une transmission moindre si le babouin est vacciné avec le vaccin à germe entier par rapport au vaccin acellulaire. L'explication est que les vaccins acellulaires engagent une réponse immunitaire de type Th2 avec une très faible réponse Th1 alors que les vaccins à germe entier induisent une réponse immunitaire de type Th1 et Th17 plus efficace vis-à-vis du portage [94].

Cependant, l'effet protecteur du vaccin acellulaire vis-à-vis de la maladie implique indirectement à l'échelle de la population une diminution de la transmission [95].

Il est possible que le type de schéma vaccinal, sans influencer l'EV, puisse avoir un effet sur la durée de protection. En 2013, une modification du calendrier vaccinal a été effectuée en France : on est passé d'un schéma de primovaccination 3+1 (2, 3 et 4 mois, rappel à 16-18 mois) à un schéma 2+1 (2 et 4 mois, rappel à 11 mois). L'impact potentiel de cette diminution du nombre de doses a été publié en 2022 [96]. En utilisant les données collectées entre 2012 et 2019, le modèle a estimé que trois ans après qu'un enfant a reçu sa dernière dose de vaccin (schéma vaccinal complet de primovaccination), le risque de contracter la coqueluche est 1,7 [IC 95 % : 1,4-2,0] fois plus élevé avec un schéma 2+1, en comparaison un schéma 3+1. Il est difficile d'évaluer le rôle

respectif de la réduction du nombre de doses ou de l'avancement du rappel à 11 mois, dans cette baisse d'efficacité.

Rôle potentiel de la modification des souches circulantes

Par ailleurs, certaines souches de *B. pertussis* ne produisent pas de pertactine (PRN), antigène contenu dans les vaccins acellulaires (voir également 2.6).

Une étude française du CNR a montré, dans un modèle murin *in vivo* d'immunisation contre la coqueluche par le vaccin acellulaire, que les isolats de *B. pertussis* ne produisant pas de PRN sont capables rester plus longtemps dans le tractus respiratoire que les isolats produisant la PRN [97].

Une étude américaine a montré que les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin acellulaire contenant l'antigène PRN avaient un risque plus élevé de développer une coqueluche causée par un isolat de *B. pertussis* ne produisant pas la PRN (OR ajusté = 2.2; IC 95 % : 1,3-4,0) [98].

Une autre étude américaine cas-témoin mesurant l'efficacité du vaccin acellulaire (5 antigènes) contre la coqueluche en situation de forte circulation de *B. pertussis* PRN négatif (>90 %), montre une EV de 84 % (IC 95 % : 58 -94 %), soit équivalente aux EV décrites en situation de circulation majoritaire d'isolats PRN positif [99].

Ces données suggèrent une sélection des isolats de *B. pertussis* ne produisant pas la PRN sous pression vaccinale acellulaire. Ces isolats pourraient avoir une transmission plus importante. L'efficacité vaccinale vis-à-vis de ces souches ne serait cependant pas réduite, en raison de la présence d'autres antigènes dans le vaccin, la toxine de pertussis en particulier.

Efficacité de la vaccination durant la grossesse

L'efficacité de la vaccination pendant la grossesse a été étudiée dans les pays qui l'avaient déjà mise en place. On y a observé une réduction de l'incidence et de la mortalité liée à la coqueluche chez les enfants de 0 à 3 mois [100–103]. Aucun des programmes en place n'a été interrompu. Très peu d'événements indésirables ont été rapportés et ils sont en très grande majorité attendus (rougeur au site d'injection, céphalée, fatigue...).

6.3.2 Efficacité vaccinale contre *B. parapertussis*

B. parapertussis n'exprime pas la PT qui représente l'antigène majeur des vaccins coquelucheux acellulaires (voir 1.2). En revanche, *B. parapertussis* exprime d'autres antigènes contenus dans ces vaccins, notamment la FHA, ce qui pourrait induire une immunité croisée avec *B. pertussis*.

La plupart des études concernant l'EV vis-à-vis de l'infection par *B. parapertussis* sont issues de modèles animaux. Dans un modèle murin, la clairance bactérienne pulmonaire au cours d'une infection à *B. parapertussis* était significativement altérée chez les rongeurs vaccinés par le vaccin acellulaire comparée aux non vaccinés [104], suggérant une susceptibilité accrue à *B. parapertussis* chez les animaux vaccinés. Une autre étude sur modèle murin a montré que l'immunisation avec les différents antigènes de *B. pertussis* n'induisaient aucune protection contre *B. parapertussis* [29]. Enfin, une étude animale a montré que les vaccins acellulaires ne conféraient pas de protection vis-à-vis de *B. parapertussis* et augmentaient significativement la colonisation des souris à *B. parapertussis* [105].

Les études concernant l'EV vis-à-vis de la coqueluche à *B. parapertussis* spécifiquement sont plus rares et parfois contradictoires.

Une étude italienne a détecté 76 infections à *B. parapertussis* parmi une population testée de 15 601 enfants suspects de coqueluche. Même si elle n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité des vaccins anticoquelucheux, elle montre que l'incidence des infections à *B. parapertussis* n'était pas

significativement différente dans les groupes vaccinés et non vaccinés après l'administration de trois doses de vaccin. En effet, l'incidence d'infections à *B. parapertussis* était de 0,7 cas/1 000 personnes-années chez les enfants non vaccinés (4 cas), comparativement à 1,3/1 000 personnes-années chez les enfants vaccinés avec un vaccin à germe entier (23 cas), 1,0/1 000 personnes-années chez les enfants vaccinés avec le vaccin acellulaire de Chiron Biocine (22 cas) et 1,9 /1 000 personnes-années chez les enfants vaccinés avec le vaccin acellulaire de GSK (27 cas) [54]. Ces données, sur une taille d'échantillon modeste, suggère une inefficacité du vaccin vis-à-vis de la coqueluche à *B. parapertussis*.

Dans un essai allemand, une analyse post-hoc a montré que le vaccin acellulaire était faiblement efficace contre *B. parapertussis*, avec des EV du vaccin à germe entier de 21 % (IC 95 % : 45-56 %) et du vaccin acellulaire de 50 % (IC 95 % : 5-74 %) [31].

Enfin, une étude plus récente aux Etats-Unis a évalué l'EV vis-à-vis de *B. parapertussis* à 66 % (IC 95 % : 59-75 %) [106]. Cependant, parmi les 104 enfants infectés à *B. parapertussis*, une grande majorité (70 %) étaient à jour de leur vaccination, 15 % étaient non-vaccinés, et 15 % partiellement vaccinés.

Concernant le potentiel impact des schémas vaccinaux sur l'incidence de la coqueluche, une étude allemande a montré une légère recrudescence des coqueluches à *B. parapertussis* après l'introduction des vaccins acellulaires, avec une incidence passant de 1,6 cas/1 000 personnes-années dans la période de 1993 à 1995, à 2,8 cas/ 1 000 personnes-années entre 1997 et 1999, malgré une couverture élevée du vaccin contre la coqueluche [55]. Par ailleurs, les données du CNR révèlent l'absence de modification évidente du nombre d'isolats reçus chaque année suite aux modifications des schémas vaccinaux, incluant le changement de vaccin à germe entier vers un vaccin acellulaire, puis les ajouts de rappel à l'adolescence et à l'âge adulte (cocooning). Les cas groupés de *B. parapertussis* récemment notifiés à SpF étaient également à jour de leur vaccination coquelucheuse. Ces éléments sont en faveur d'une inefficacité ou bien d'une efficacité partielle des vaccins acellulaires vis-à-vis de *B. parapertussis*.

Au total,

La protection contre la coqueluche conférée par les vaccins acellulaires est satisfaisante mais décroît avec le temps.

Il est possible que ces vaccins acellulaires, à la différence des vaccins à germe entier, induisent une immunité croisée contre *B. pertussis* et *B. parapertussis*.

Cependant le constat que la grande majorité des cas rapportés d'infection à *B. parapertussis* survient chez des personnes à jour de leur vaccination, incite à penser que la protection induite par les vaccins acellulaires sur *B. parapertussis* n'est pas optimale.

Recommandations du HCSP

Le HCSP recommande

1. En cas de coqueluche (infection symptomatique à *B. pertussis*) :

Il n'y a pas lieu de modifier la conduite à tenir autour d'un cas de coqueluche à *B. pertussis* telle que proposée dans le rapport du HCSP de 2014, à savoir :

- la mise en place de mesures barrières autour du ou des cas : lavage des mains, port de masques (si possible) ;
- la vérification et la mise à jour de la vaccination coqueluche des personnes exposées ;
- l'antibiothérapie des sujets infectés dans les 3 premières semaines d'évolution, en privilégiant l'azithromycine, la clarithromycine ou (en alternative) le cotrimoxazole, dans le but de réduire la transmission ;
- la recherche de *Bordetella* par test PCR chez les sujets contacts symptomatiques. Les tests PCR multiplex ne doivent pas être utilisés dans cette indication ;
- l'antibiothérapie des sujets contacts proches suivants :
 - tous les enfants non ou mal vaccinés (ayant reçu moins de 2 ou 3 doses selon l'âge)
 - enfants dont la dernière vaccination date de plus de 5 ans
 - tous les adultes non vaccinés ou dont la dernière vaccination contre la coqueluche remonte à plus de 5 ans
- l'antibiothérapie des sujets contacts occasionnels à risque de forme grave et non protégés par la vaccination ;
- dans les établissements de santé, les Ehpad et les établissements médico-sociaux (ESMS), la mise en œuvre des Précautions Complémentaires Gouttelettes (PCG) – donc isolement en chambre seule – dès la manifestation de signes respiratoires, en particulier de la toux, sans attendre le diagnostic de coqueluche ni l'identification bactérienne [107]. Les PCG sont levées après 3 à 5 jours à partir de la première prise d'antibiotiques, en fonction du traitement choisi. Quelle que soit l'espèce bactérienne de *Bordetella* identifiée et l'intensité des signes cliniques de coqueluche, le signalement interne doit être systématique et immédiat. Dans les établissements de santé, il doit être effectué à l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) et à la médecine du travail. L'EOH doit effectuer un signalement externe au Centre de prévention des infections associées aux soins (CPIas) et à l'Agence régionale de santé (ARS) *via* e-sin dans le cadre du signalement des infections nosocomiales pour les établissements de santé. Dans les Ehpad et les autres ESMS, il doit être effectué à l'Infirmière Mobile d'Hygiène (IMH) lorsque l'établissement en dispose. Le signalement externe doit être effectué via le Portail de signalement des événements sanitaires indésirables du Ministère chargé de la santé (signalement-sante.gouv.fr).
- en milieu scolaire, l'éviction des cas suspects tant que le diagnostic n'aura pas été infirmé et, s'il est confirmé, tant que le malade n'aura pas reçu 3 ou 5 jours de traitement antibiotique (selon la molécule). De même, les membres de la famille d'un cas confirmé qui sont symptomatiques (toux) doivent éviter l'accès à la collectivité tant qu'ils n'auront pas été traités par 3 ou 5 jours d'antibiotiques. L'information de la population exposée et sa surveillance pendant 3 semaines après la fin de la période de contagiosité du cas index permet de repérer des cas secondaires.

2. En cas d'infection, symptomatique ou non, à *B. parapertussis* :

Prenant en considération que :

- *B. parapertussis* peut être responsable de formes graves de coqueluche,
- le signalement récent de cas groupés d'infection à *B. parapertussis* est un argument en faveur de la transmissibilité de *B. parapertussis*,
- les sujets les plus à risque de développer une forme grave de coqueluche sont les nourrissons de moins de 6 mois non vaccinés, les sujets immunodéprimés ou souffrant d'une pathologie respiratoire chronique, les nourrissons ayant des antécédents de prématurité,
- les tests PCR multiplex ont une spécificité élevée,
- il n'y a pas de signal concernant le développement d'une résistance de *B. parapertussis* aux macrolides,
- l'efficacité du vaccin coqueluche acellulaire est moindre vis-à-vis de *B. parapertussis* que de *B. pertussis*,
- les réseaux en place en France et le CNR des *Bordetella* permettent d'avoir des informations précises et fiables de l'épidémiologie des infections à *Bordetella*.

Il est recommandé :

- devant une suspicion de coqueluche :
 - de rechercher à la fois *B. pertussis* et *B. parapertussis*, par les tests PCR ciblant ces pathogènes, selon les modalités recommandées
 - de ne pas réaliser de test PCR multiplex syndromique, mais d'effectuer des tests PCR spécifiques des *Bordetella*
- chez les sujets contacts asymptomatiques :
 - de ne pas effectuer de recherche de *Bordetella* par test PCR
- dans les infections confirmées à *B. parapertussis*
 - de traiter les sujets symptomatiques (toux), selon les mêmes modalités que ceux infectés par *B. pertussis*
 - de ne traiter les sujets a- ou pauci-symptomatique (rhinite isolée) que lorsqu'il y a dans leur entourage, des sujets à risque de coqueluche grave, et selon les mêmes modalités que pour les sujets infectés par *B. pertussis*.
 - de ne traiter les sujets asymptomatiques contacts proches d'un cas confirmé, que s'il existe dans leur entourage un sujet à risque de forme grave. Dans cette situation, tous ces sujets contacts, quels que soient leurs antécédents de vaccination contre la coqueluche et leurs facteurs de risque, doivent recevoir une antibioprophylaxie, selon les mêmes modalités que pour les infections à *B. pertussis*
- dans les écoles, les établissements de santé, les Ehpad et les établissements médico-sociaux (ESMS), de mettre en œuvre, en cas de détection de *B. parapertussis* chez un sujet, les mêmes mesures que pour la détection de *B. pertussis*.
- de continuer de suivre l'épidémiologie des infections à *B. parapertussis*, avec les outils déjà en place à SpF et au CNR.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » le 18 novembre 2022 par 18 membres qualifiés présents sur 22 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du HCSP du 10 juillet 2014 relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=461>
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.* avr 2005;18(2):326-82.
3. Gordon JE, Hood RI. Whooping cough and its epidemiological anomalies. *Am J Med Sci.* sept 1951;222(3):333-61.
4. Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Lorenz C, Rost R, Christenson PD, et al. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J.* avr 1994;13(4):306-9.
5. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2012;54(4):534-7.
6. Eldering G, Kendrick P. *Bacillus para-pertussis*: a species resembling both *Bacillus pertussis* and *Bacillus bronchisepticus* but identical with neither. *J Bacteriol.* juin 1938;35(6):561-72.
7. Porter JF, Connor K, Donachie W. Isolation and characterization of *Bordetella parapertussis*-like bacteria from ovine lungs. *Microbiology (Reading).* févr 1994;140 (Pt 2):255-61.
8. Toubiana J, Azarnoush S, Bouchez V, Landier A, Guillot S, Matczak S, et al. *Bordetella parapertussis* Bacteremia: Clinical Expression and Bacterial Genomics. *Open Forum Infect Dis.* avr 2019;6(4):ofz122.
9. Stefanelli P, Mastrantonio P, Hausman SZ, Giuliano M, Burns DL. Molecular characterization of two *Bordetella bronchiseptica* strains isolated from children with coughs. *J Clin Microbiol.* juin 1997;35(6):1550-5.
10. Tamion F, Girault C, Chevron V, Pestel M, Bonmarchand G. *Bordetella bronchiseptica* pneumonia with shock in an immunocompetent patient. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(2):197-8.
11. Woolfrey BF, Moody JA. Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clin Microbiol Rev.* juill 1991;4(3):243-55.
12. Bauwens JE, Spach DH, Schacker TW, Mustafa MM, Bowden RA. *Bordetella bronchiseptica* pneumonia and bacteremia following bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol.* sept 1992;30(9):2474-5.
13. Gueirard P, Weber C, Le Coustumier A, Guiso N. Human *Bordetella bronchiseptica* infection related to contact with infected animals: persistence of bacteria in host. *J Clin Microbiol.* août 1995;33(8):2002-6.
14. Kontor EJ, Wegrzyn RJ, Goodnow RA. Canine infectious tracheobronchitis: effects of an intranasal live canine parainfluenza-*Bordetella bronchiseptica* vaccine on viral shedding and clinical tracheobronchitis (kennel cough). *Am J Vet Res.* oct 1981;42(10):1694-8.
15. Magyar T, Chanter N, Lax AJ, Rutter JM, Hall GA. The pathogenesis of turbinate atrophy in pigs caused by *Bordetella bronchiseptica*. *Vet Microbiol.* oct 1988;18(2):135-46.

16. Ner Z, Ross LA, Horn MV, Keens TG, MacLaughlin EF, Starnes VA, et al. *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant*. oct 2003;7(5):413-7.
17. Yih WK, Silva EA, Ida J, Harrington N, Lett SM, George H. *Bordetella holmesii*-like organisms isolated from Massachusetts patients with pertussis-like symptoms. *Emerg Infect Dis*. juin 1999;5(3):441-3.
18. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, Timperi R, George H. Recovery of *Bordetella holmesii* from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J Clin Microbiol*. juin 2000;38(6):2330-3.
19. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, Gibaud SA, Guillot S, Guiso N. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J Clin Microbiol*. déc 2011;49(12):4347-8.
20. Parkhill J, Sebahia M, Preston A, Murphy LD, Thomson N, Harris DE, et al. Comparative analysis of the genome sequences of *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica*. *Nat Genet*. sept 2003;35(1):32-40.
21. Brinig MM, Register KB, Ackermann MR, Relman DA. Genomic features of *Bordetella parapertussis* clades with distinct host species specificity. *Genome Biol*. 2006;7(9):R81.
22. Bouchez V, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guiso N. *Bordetella parapertussis* isolates not expressing pertactin circulating in France. *Clin Microbiol Infect*. mai 2011;17(5):675-82.
23. Caroff M, Aussel L, Zarrouk H, Martin A, Richards JC, Thérissod H, et al. Structural variability and originality of the *Bordetella* endotoxins. *J Endotoxin Res*. 2001;7(1):63-8.
24. Wolfe DN, Buboltz AM, Harvill ET. Inefficient Toll-like receptor-4 stimulation enables *Bordetella parapertussis* to avoid host immunity. *PLoS One*. 2009;4(1):e4280.
25. Novotny P. Pathogenesis in *Bordetella* species. *J Infect Dis*. mars 1990;161(3):581-3.
26. Goebel EM, Wolfe DN, Elder K, Stibitz S, Harvill ET. O antigen protects *Bordetella parapertussis* from complement. *Infect Immun*. avr 2008;76(4):1774-80.
27. Zhang X, Rodríguez ME, Harvill ET. O antigen allows *B. parapertussis* to evade *B. pertussis* vaccine-induced immunity by blocking binding and functions of cross-reactive antibodies. *PLoS One*. 14 sept 2009;4(9):e6989.
28. Fedele G, Nasso M, Spensieri F, Palazzo R, Frasca L, Watanabe M, et al. Lipopolysaccharides from *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* differently modulate human dendritic cell functions resulting in divergent prevalence of Th17-polarized responses. *J Immunol*. 1 juill 2008;181(1):208-16.
29. Khelef N, Danve B, Quentin-Millet MJ, Guiso N. *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*: two immunologically distinct species. *Infect Immun*. févr 1993;61(2):486-90.
30. Donchev D, Stoyanova M. The epidemiological significance of the differentiation of pertussis and parapertussis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1961;5:294-7.
31. Heininger U, Stehr K, Christenson P, Cherry JD. Evidence of efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine but not the Lederle whole-cell component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine against *Bordetella parapertussis* infection. *Clin Infect Dis*. mars 1999;28(3):602-4.

32. Réseau Sentinelles,. Sentinelles, surveillance de la coqueluche [Internet]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=maladies&mal=20>
33. Centre national de référence de la coqueluche et autres bordetellose. Rapports d'activité du CNR de la coqueluche et autres bordetelloses. [Internet]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/coqueluche-et-autres-bordetelloses/rapports-d-activite>
34. Santé publique France. Coqueluche, notre action [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
35. Santé publique France. Coqueluche, nos données [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche>
36. Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Levy-Bruhl D. Monitoring the impact of vaccination on pertussis in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network. Results from 17 years' experience, 1996-2012, France. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):814–20.
37. Merdrignac L, Aït El Belghiti F, Pandolfi E, Jané M, Murphy J, Fabiánová K, et al. Incidence and severity of pertussis hospitalisations in infants aged less than 1 year in 37 hospitals of six EU/EEA countries, results of PERTINENT sentinel pilot surveillance system, December 2015 to December 2018. *Euro Surveill.* janv 2021;26(4).
38. De Greeff SC, Dekkers ALM, Teunis P, Rahamat-Langendoen JC, Mooi FR, De Melker HE. Seasonal patterns in time series of pertussis. *Epidemiol Infect.* oct 2009;137(10):1388-95.
39. Wang Y, Xu C, Wang Z, Zhang S, Zhu Y, Yuan J. Time series modeling of pertussis incidence in China from 2004 to 2018 with a novel wavelet based SARIMA-NAR hybrid model. *PLOS ONE.* 26 déc 2018;13(12):e0208404.
40. Debin M, Launay T, Rossignol L, Ait El Belghiti F, Brisse S, Guillot S, et al. Pertussis surveillance results from a French general practitioner network, France, 2017 to 2020. *Euro Surveill.* avr 2022;27(17).
41. Matczak S, Levy C, Fortas C, Cohen JF, Béchet S, Aït El Belghiti F, et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. *Euro Surveill.* juin 2022;27(25).
42. Santé publique France. Recrudescence de cas de coqueluche à Mayotte [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/38851/759826>
43. Gill CJ, Gunning CE, MacLeod WB, Mwananyanda L, Thea DM, Pieciak RC, et al. Asymptomatic *Bordetella pertussis* infections in a longitudinal cohort of young African infants and their mothers. *Elife.* 7 juin 2021;10:e65663.
44. Zhang Q, Yin Z, Li Y, Luo H, Shao Z, Gao Y, et al. Prevalence of asymptomatic *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections among school children in China as determined by pooled real-time PCR: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis.* avr 2014;46(4):280-7.
45. Palmu AA, Ware RS, Lambert SB, Sarna M, Bialasiewicz S, Seib KL, et al. Nasal swab bacteriology by PCR during the first 24-months of life: A prospective birth cohort study. *Pediatr Pulmonol.* mars 2019;54(3):289-96.

46. de Graaf H, Ibrahim M, Hill AR, Gbesemete D, Vaughan AT, Gorringer A, et al. Controlled Human Infection With *Bordetella pertussis* Induces Asymptomatic, Immunizing Colonization. *Clin Infect Dis.* 11 juill 2020;71(2):403-11.
47. Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *F1000Res.* 2017;6:1568.
48. Locht C. Live pertussis vaccines: will they protect against carriage and spread of pertussis? *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2016;22 Suppl 5:S96-102.
49. Grogan JA, Logan C, O'Leary J, Rush R, O'Sullivan N. Real-time PCR-based detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an Irish paediatric population. *J Med Microbiol.* juin 2011;60(Pt 6):722-9.
50. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. *New Microbes New Infect.* nov 2015;8:70-4.
51. Desjardins M, Iachimov D, Mousseau S, Doyon-Plourde P, Brousseau N, Rallu F, et al. Clinical characteristics of pediatric pertussis cases, Quebec 2015-2017. *Can Commun Dis Rep.* 6 sept 2018;44(9):190-5.
52. Jōgi P, Oona M, Kaart T, Toompere K, Maskina T, Koort I, et al. Pertussis and parapertussis in children and adults with a persistent cough: an observational study. *Infection.* févr 2018;46(1):83-91.
53. Ben Fraj I, Kechrid A, Guillot S, Bouchez V, Brisse S, Guiso N, et al. Pertussis epidemiology in Tunisian infants and children and characterization of *Bordetella pertussis* isolates: results of a 9-year surveillance study, 2007 to 2016. *J Med Microbiol.* févr 2019;68(2):241-7.
54. Mastrantonio P, Stefanelli P, Giuliano M, Herrera Rojas Y, Ciofi degli Atti M, Anemona A, et al. *Bordetella parapertussis* infection in children: epidemiology, clinical symptoms, and molecular characteristics of isolates. *J Clin Microbiol.* avr 1998;36(4):999-1002.
55. Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH, Munich Vaccine Study Group. Clinical and epidemiological picture of *B pertussis* and *B parapertussis* infections after introduction of acellular pertussis vaccines. *Arch Dis Child.* août 2003;88(8):684-7.
56. Tomialoic R, Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz I, Zasada A, Sadkowska-Todys M. Incidence and factors predicting whooping cough due to parapertussis diagnosis among patients referred to general practitioners, Poland, 2009-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2015;34(1):101-7.
57. Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, Ayele RA, Rodd D, Kuennen J, et al. Widespread *Bordetella parapertussis* Infections-Wisconsin, 2011-2012: Clinical and Epidemiologic Features and Antibiotic Use for Treatment and Prevention. *Clin Infect Dis.* 1 nov 2015;61(9):1421-31.
58. Theofiles AG, Cunningham SA, Chia N, Jeraldo PR, Quest DJ, Mandrekar JN, et al. Pertussis outbreak, southeastern Minnesota, 2012. *Mayo Clin Proc.* oct 2014;89(10):1378-88.
59. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*-Ohio, 2010-2011. *Clin Infect Dis.* févr 2013;56(3):322-31.

60. Spicer KB, Salamon D, Cummins C, Leber A, Rodgers LE, Marcon MJ. Occurrence of 3 *Bordetella* species during an outbreak of cough illness in Ohio: epidemiology, clinical features, laboratory findings and antimicrobial susceptibility. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2014;33(7):e162-167.
61. Katfy K, Guiso N, Diawara I, Zerouali K, Slaoui B, Jouhadi Z, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect Dis.* 16 mai 2017;17(1):348.
62. Valero-Rello A, Henares D, Acosta L, Jane M, Jordan I, Godoy P, et al. Validation and Implementation of a Diagnostic Algorithm for DNA Detection of *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, and *B. holmesii* in a Pediatric Referral Hospital in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* janv 2019;57(1):e01231-18.
63. Bouchez V, Guglielmini J, Dazas M, Landier A, Toubiana J, Guillot S, et al. Genomic Sequencing of *Bordetella pertussis* for Epidemiology and Global Surveillance of Whooping Cough. *Emerg Infect Dis.* juin 2018;24(6):988-94.
64. Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerg Infect Dis.* juin 2012;18(6):966-8.
65. Guillot S, Mizrahi A, Armatys N, Chat L, Le Monnier A, Brisse S, et al. Low Detection Rate of *Bordetella pertussis* Using the BioFire FilmArray Respiratory Panel 2plus. *Open Forum Infect Dis.* août 2020;7(8):ofaa267.
66. Guiso N, Wirsing von König CH. Surveillance of pertussis: methods and implementation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juill 2016;14(7):657-67.
67. Guiso N, Gaillat J. Coqueluche. *La revue du Praticien*; 2015.
68. Guiso N, Bassinet L, Reinert P. Coqueluche du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte. *EMC - Pédiatrie.* 1 févr 2004;1(1):33-44.
69. Guiso N, Hegerle N. Other *Bordetellas*, lessons for and from pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* sept 2014;13(9):1125-33.
70. Guiso N. Pertussis vaccination and whooping cough: and now what? *Expert Rev Vaccines.* oct 2014;13(10):1163-5.
71. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiol Spectr.* avr 2016;4(2).
72. Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol.* oct 2005;43(10):4925-9.
73. van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev.* oct 2015;28(4):1005-26.
74. Lewis S, Erickson B, Cage G, et al. Erythromycin-resistant *Bordetella pertussis*—Yuma County, Arizona, May-October 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 11 nov 1994;43(44):807-10.
75. Bartkus JM, Juni BA, Ehresmann K, Miller CA, Sanden GN, Cassidy PK, et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *J Clin Microbiol.* mars 2003;41(3):1167-72.

76. Q Z, M L, L W, T X, Q H. High-resolution melting analysis for the detection of two erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* strains carried by healthy schoolchildren in China. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. juin 2013 [cité 5 oct 2022];19(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480481/>
77. Zhang J, Zhang D, Wang X, Wei X, Li H. Macrolide susceptibility and molecular characteristics of *Bordetella pertussis*. *J Int Med Res*. févr 2022;50(2):3000605221078782.
78. Lin X, Zou J, Yao K, Li L, Zhong L. Analysis of antibiotic sensitivity and resistance genes of *Bordetella pertussis* in Chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 15 janv 2021;100(2):e24090.
79. Kamachi K, Duong HT, Dang AD, Hai T, Do D, Koide K, et al. Macrolide-Resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*. oct 2020;26(10):2511-3.
80. Yamaguchi T, Kawasaki Y, Katsukawa C, Kawahara R, Kawatsu K. The First Report of Macrolide-Resistant *Bordetella pertussis* Isolation in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 30 sept 2020;73(5):361-2.
81. Feng Y, Chiu CH, Heining U, Hozbor DF, Tan TQ, von König CHW. Emerging macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in mainland China: Findings and warning from the global pertussis initiative. *Lancet Reg Health West Pac*. mars 2021;8:100098.
82. Mi YM, Hua CZ, Fang C, Liu JJ, Xie YP, Lin LN, et al. Effect of Macrolides and β -lactams on Clearance of *Bordetella pertussis* in the Nasopharynx in Children With Whooping Cough. *Pediatr Infect Dis J*. 1 févr 2021;40(2):87-90.
83. ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022 [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
84. Vaccination info service. Coqueluche [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche>
85. Santé publique France. Données de couverture vaccinale diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2019. [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: antepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche-par-groupe-d-age
86. Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. mars 2014;133(3):e513-519.
87. Radke S, Petousi-Harris H, Watson D, Gentles D, Turner N. Age-specific effectiveness following each dose of acellular pertussis vaccine among infants and children in New Zealand - PubMed [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866766/>
88. Goldstein ND, Newbern EC, Evans AA, Drezner K, Welles SL. Choice of measures of vaccination and estimates of risk of pediatric pertussis. *Vaccine*. 31 juill 2015;33(32):3970-5.
89. Chit A, Zivaripiran H, Shin T, Lee JKH, Tomovici A, Macina D, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: A systematic review, meta-analysis and modeling study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197970.
90. Lavine JS, King AA, Bjørnstad ON. Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 avr 2011;108(17):7259-64.

91. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. févr 2015;135(2):331-43.
92. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, Jamieson FB, Marchand-Austin A, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ*. 1 nov 2016;188(16):E399-406.
93. Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol*. août 2019;59:72-8.
94. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 janv 2014;111(2):787-92.
95. Carlsson RM, von Segebaden K, Bergstrom J, Kling AM, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *Euro Surveill*. 12 févr 2015;20(6):21032.
96. Paireau J, Guillot S, Aït El Belghiti F, Matczak S, Trombert-Paolantoni S, Jacomo V, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *Lancet Infect Dis*. févr 2022;22(2):265-73.
97. Hegerle N, Dore G, Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 20 nov 2014;32(49):6597-600.
98. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2015;60(2):223-7.
99. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics*. mai 2016;137(5):e20153973.
100. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 25 oct 2014;384(9953):1521-8.
101. Carrasquilla G, Porras A, Martinez S, DeAntonio R, Devadiga R, Caceres DC, et al. Incidence and mortality of pertussis disease in infants <12 months of age following introduction of pertussis maternal universal mass vaccination in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 27 oct 2020;38(46):7384-92.
102. Nguyen HS, Vo NP, Chen SY, Tam KW. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2022;226(1):52-67.e10.
103. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*. 7 déc 2016;34(50):6223-8.
104. Long GH, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ. Acellular pertussis vaccination facilitates *Bordetella parapertussis* infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci*. 7 juill 2010;277(1690):2017-25.
105. David S, van Furth R, Mooi FR. Efficacies of whole cell and acellular pertussis vaccines against *Bordetella parapertussis* in a mouse model. *Vaccine*. 7 mai 2004;22(15-16):1892-8.

106. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Do Pertussis Vaccines Protect Against Bordetella parapertussis? Clin Infect Dis. 15 juin 2017;64(12):1795-7.
107. SF2H. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes [Internet]. No Blog Title Set. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DE LA PRÉVENTION

Direction générale de la santé

SOUS-DIRECTION VEILLE ET SÉCURITÉ SANITAIRE
BUREAU DES RISQUES INFECTIEUX ÉMERGENTS
ET DES VIGILANCES
Affaire suivie par : Bruno Vion
Tél. : 01.40.56.60.24
Mél. : bruno.vion@sante.gouv.fr

parts, le **3 AOÛT 2022**

réf, 0-22-036149

Le Directeur général adjoint de la

Monsieur Didier
LEPELLETIER Président
du Haut Conseil de la
santé publique

Objet : actualisation des recommandations relatives à conduite devant un ou plusieurs cas de coqueluche

Réf. : Instruction OGS/Rit/2014/310 du 7 novembre 2014 relative la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche ;

Décision du 19 octobre 2010 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) relative la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie (JO du 15 février 2011).

La conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche est fixée par l'instruction DGS/RI 1/2014/310 du 7 novembre 2014, fondée sur le rapport du Haut conseil de la santé publique en date du 10 juillet 2014, une éviction et un traitement antibiotique sont recommandés pour les cas, une antibioprofylaxie pour les sujets contacts non protégés par la vaccination ainsi qu'une mise à jour de la vaccination de la population exposée, Par ailleurs, la décision de l'UNCAM citée en référence limite les indications de la PCR diagnostique à des toux depuis moins de trois semaines chez des individus vaccinés depuis plus de 3 ans.

Dans l'instruction et le rapport de 2014, la coqueluche est présentée comme une infection à Bordetella pertussis ou Bordetella parapertussis. Il paraît cependant exister des différences dans la présentation clinique de la maladie et l'évolution de l'infection selon l'espèce bactérienne en cause ; la vaccination serait moins efficace contre B parapertussis et les infections par cette espèce seraient pauci symptomatiques et plus souvent bénignes,

Dans le cadre du dépistage de la Covid-19, des PCR sont de plus en plus utilisées et peuvent être à l'origine de la détection d'une infection coquelucheuse à Bordetella pertussis ou à Bordetella parapertussis, La détection de B. parapertussis est souvent fortuite car les infections qui lui sont liées ne sont pas d'emblée évocatrices de coqueluche du fait d'un tableau clinique atypique sans caractère de gravité, Ainsi, depuis fin juin 2022, plusieurs cas groupés de coqueluche à B. parapertussis ont été signalés dans au moins trois régions en France. au sein de collectivités (écoles maternelles et primaires, assistantes maternelles, crèche), plus précisément en Occitanie, en PACA ainsi qu'en Bretagne chez des enfants en

F

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

C

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

majorité complètement à jour de leur vaccination. En application de l'instruction, ces situations conduisent à de nombreuses prescriptions antibiotiques pour le traitement ou en chimioprophylaxie, dont le caractère indispensable est souvent questionné, chez des enfants par ailleurs jour de leur vaccination.

Dans ces circonstances, je souhaiterais que vous actualisiez les recommandations relatives la conduite tenir face un ou plusieurs des cas de coqueluche en précisant notamment s'il convient de distinguer les infections à *B. Pertussis* et les infections à B, parapertussis.

Vous pourrez vous entourer des avis des experts des savantes compétentes, vous appuyer sur les recommandations internationales déjà publiées et sur les équipes de Santé publique France et du Centre National de Référence (CNR) en charge de la surveillance de la coqueluche.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis pour le 24 octobre 2022.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous remercie pour votre mobilisation.



Grégory EMERY

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Ludwig Serge AHO-GLÉLÉ, HCSP, Cs-3SP

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME, copilote du groupe de travail

Stéphane CHADAPAUD, Cs3SP

Antoine CHÉRET, Cs3SP

Daniel FLORET, HAS

Sabine HENRY, HCSP, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, président de la Cs-MIME

Didier LECOINTE, Cs3SP

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME, pilote du groupe de travail

Dominique PLOIN, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Nadia SAÏDANI, HCSP, Cs MIME

Julie TOUBIANA, Centre national de référence (CNR) de la Coqueluche et autres bordetelloses

Personne auditionnée

Fatima BELGHITI, SpF

SG HCSP

Sylvie FLOREANI

Avis produit par le HCSP

Le 18 novembre 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr