HAL open science

Évaluation de la tolérance de la leucoréduction chez les patients atteints de coqueluche maligne admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Caroline Caula

To cite this version:

Caroline Caula. Évaluation de la tolérance de la leucoréduction chez les patients atteints de coqueluche maligne admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03129841

HAL Id: dumas-03129841

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03129841v1

Submitted on 3 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N° 212

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la tolérance de la leucoréduction chez les patients atteints de coqueluche maligne admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Présentée et soutenue publiquement
le 15 octobre 2019

Par

Caroline CAULA
Née le 1er novembre 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Pierre Tissières, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Denis Devictor, PU-PH …….. Président

Mme Le Docteur Julie Toubiana, MCU-PH

Mme Le Docteur Camille Aupiais, PATT

BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

REMERCIEMENTS

A mon président de Jury, Monsieur le Professeur Denis DEVICTOR, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond respect,

A mon directeur de thèse, Monsieur de Professeur Pierre TISSIERES, qui a accepté de diriger ce travail, pour tout le temps qu'il m'a accordé, pour sa patience, ses précieux conseils et son enseignement, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude,

A Madame le Docteur Julie TOUBIANA, qui a bien voulu accepter de faire partie de ce jury, en témoignage de ma respectueuse gratitude,

A Madame le Docteur Camille AUPIAIS, qui a accepté de faire partie de ce jury, pour sa gentillesse, sa disponibilité, et ses précieux conseils les soirs de garde, en témoignage de toute ma reconnaissance,

Je tiens à adresser des remerciements particuliers à Madame Sophie GUILLOT et au CNR des coqueluches et autres Bordetelloses pour avoir accepté que j'utilise les schémas de son cours.

REMERCIEMENTS

A Julien, pour ton soutien inconditionnel, ta patience, ton amour et nos fous rire, pour me comprendre à demi mot, pour m'avoir fait voir le monde et pour être mon chez moi,

A Olga,

A mes parents, parce que je vous dois tout, pour votre patience, pour être toujours là pour moi, pour vos petits plats réconfortants, pour les week-end thalasso, avec ma très grande admiration et mon immense amour,

A mon frère, mon modèle et mon ami, toujours là pour les moments importants et les bons diners ! merci pour tout,

A Jackie et Hervé, pour leur soutien et nos incroyables souvenir d'Italie !

A Linda, pour nos fous rires, nos journées de stage, ton soutien, ton accent marseillais et ton vocabulaire italien, pour la pédiatrie, et pour tout le reste !

A Ines, ma fiole, pour ton amitié de toujours, avec tout mon affection et mon admiration

A Anne Charlotte, parce que sans toi tout ça n'aurait jamais commencé et je n'y serai jamais arrivé

A Mathilde, pour sa patience, nos débats sur la vie et l'hopital, pour nos diner aux trois garçons !

A Anne et Lise, pour tout ! pour vos sourires, vos petits mots, vos bons diners et vos douces pensées, milles merci !

A Vanessa, pour m'avoir toujours soutenue, pour ton amitié inconditionnelle,

A ma Dédé, pour nos cafés, pour nos débats, pour ton incroyable amitié

A Azir et Anne So, mon incroyable sous-colleuse, pour leur amitié sans faille,

A toutes mes vielles copines sans qui je ne serai rien,

A mes co-internes adorés,
A Agathe, Charlotte, Sophie, Alice, et mes super co-urgentistes !
A la CHIC team Marion, Claire, Yvan, Louis et Julien, pour cet incroyable stage et ces doux moments,
A la team de réa KB, Anne, Maya, Elisa et Manon, pour cette super rencontre et ces joyeuses visites !
A Vladimir, pour son aide précieuse,
A tous les services et les médecins qui m'ont si bien accueilli et qui m'ont tant appris

A tous ceux que je n'ai pas cité, mais que je n'oublie pas.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Alignement des séquences codantes pour l'ARN 16s du genre Bordetella

Figure 2 : Etapes de l'infection du tractus respiratoire par *B. pertussis* et facteurs de virulence impliqués

Figure 3 : Méthode diagnostique en fonction du moment de prise en charge

Figure 4 : Nombre d'isolats de *B. pertussis* et *B. parapertussis* reçus ou isolés au CNR depuis 1995

Figure 5 : Nombre de PCR positives IS481 issus des données du laboratoire Cerba entre janvier 2016 et janvier 2018

Figure 6 : Nombre de cas de coqueluche en France après l'introduction des vaccins à germe entier Ce

Figure 7 : Pourcentage des isolats de *B. pertussis* analysés qui ne produisent pas la pertactine (PRN-)

Figure 8 : Flow chat de la cohorte de patients atteints de coqueluche de la réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Figure 9 : Schéma de répartition des 9 patients exsanguino-transfusés et des 8 patients décédés de la cohorte de la réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Figure 10 : Variation des 6 variables statistiquement significatives avant/après chacune des 16 exsanguino-transfusions pour les 9 patients traités

Figure 10.A : Variation de la saturation/FiO2

Figure 10.B : Variation de la capnie (PvCO2)

Figure 10.C : Variation du taux de leucocytes

Figure 10.D : Variation du taux de plaquettes

Figure 10.E : Variation du taux d'hémoglobine

Figure 10.F : Variation de la calcémie

Figure 11 : Algorithme de leucoréduction proposé par Rowlands et al. pour les enfants de moins de 90 jours présentant une coqueluche nécessitant une hospitalisation en réanimation (58)

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques démographiques des 60 patients atteints de coqueluche admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Tableau II : Comparaison des patients survivants (N=52) et décédés (N=8) atteints de coqueluche, à l'admission et pendant l'hospitalisation en réanimation au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Tableau III : Caractéristiques des 9 patients atteints de coqueluche grave ayant bénéficiés d'une exsanguino-transfusion

Tableau IV : Données avant/après les 16 échanges transfusionnels parmi les 9 patients en ayant bénéficié entre 2001 et 2018

Tableau V : Variations pré/post échange transfusionnel pour les 9 patients échangés de la cohorte de réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Tableau annexe : Caractéristiques des patients ayant été éxsanguino-transfusés

ABREVIATIONS

AC-Hly : Adenylcyclase hémolysine

Bpm : battements par minute

CERBA : laboratoire d'analyse médicale

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, ventilation en pression positive continue

DTP3 : 3 eme rappel du vaccin diphtérie/tétanos/pertussis pour l'OMS

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

ET : exsanguino-transfusion

FIM : protéine fimbriale

FHA : hémagglutinine filamenteuse

HFO : ventilation par oscillation haute fréquence

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IQR : interquartile

LPS : endotoxine lipopolysaccharide

NO : monoxyde d'azote

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : Odd ratio

PCR : polymerase chain reaction

PELOD : Pediatric Logistic Organ Dysfunction

PRISM : Pediatric Risk of Mortality

PRN : la pertactine

PT : toxine de Bordetella pertussis

Q1-Q3 : 1er et 3ème quartile

RENACOQ : réseau hospitalier de surveillance des coqueluches

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

TCT : toxine cytotrachéale

TRC : temps de recoloration cutané

USI : unité de soins intensifs

UK : United Kingdom, Royaume Unis

USA : Etats-Unis

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2

TABLE DES FIGURES 4

TABLE DES TABLEAUX 5

ABREVIATIONS 6

TABLE DES MATIERES 7

LA COQUELUCHE 9

A. GENERALITES SUR LA COQUELUCHE 9

1. Histoire de la découverte de cette maladie infectieuse 9
2. Bactériologie 9
   a. Morphologie et culture 9
3. Etude génétique 10
4. Physiopathologie 11
   a. Les facteurs de virulence 11
   b. Echappement à l'immunité de l'hôte 13
5. Les formes cliniques 14
6. Diagnostic positif 15
7. La coqueluche reste un enjeu de santé publique 16
   a. Epidémiologie 16
   b. Immunité et vaccination 19
8. Traitement le la coqueluche 22
   a. Antibiothérapie 22
   b. Mesures associées 23

B. LA COQUELUCHE GRAVE ET LA COQUELUCHE MALIGNE 24

1. Définition et facteurs de risques 24
   a. Facteurs de risque de coqueluche grave ou de décès 24
      i. Le terrain 24
      ii. Critères cliniques 25
      iii. Critères paracliniques 26
      iv. Critères de gravité liés au traitement 26
   b. La difficile définition de la malignité 27
2. Traitement des coqueluches graves 28
   a. Traitement symptomatique 28
   b. L'extracorporel membrane oxygenation ou assistance extra-corporelle (ECMO) 29

c. Immunoglobulines 29
d. La leucoréduction 29
i. Définition 29
ii. Les effets indésirables 31
iii. La leucoréduction dans la coqueluche grave 31
iv. L'hydroxyurée 33

OBJECTIF **34**

MATERIEL ET METHODE **35**

A. RECUEIL DES DONNEES 35

B. ANALYSE STATISTIQUE 36

RESULTATS **38**

A. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE DECES DANS LA COHORTE DU KREMLIN BICETRE DE 2001 A 2018 38

1. Caractéristiques de ces 60 patients atteints de coqueluche 38
2. Facteurs de risque de décès dans cette population 40

B. ETUDE DE LA TOLERANCE DE LA PROCEDURE DE LEUCOREDUCTION CHEZ LES NEUF PATIENTS AYANT BENEFICIES D'UN ECHANGE TRANSFUSIONNEL 44

1. Caractéristiques des 9 patients atteints de coqueluche ayant bénéficié d'une exsanguino-transfusion 45
2. Evaluation de la tolérance des procédures d'exsanguino-transfusion 48

DISCUSSION **53**

CONCLUSION **60**

ANNEXES **61**

BIBLIOGRAPHIE **63**

RESUME **67**

LA COQUELUCHE

A. GENERALITES SUR LA COQUELUCHE

1. Histoire de la découverte de cette maladie infectieuse

Il est difficile de dater exactement la première description de la coqueluche. Elle n'a jamais été décrite chez les Romains ou chez les Grecs même si des descriptions de toux épidémiques ont été faites notamment par Hippocrate dans son livre 7.
La première description de la coqueluche a été faite par G. de Baillou en 1578 lors d'une épidémie à Paris (1). Elle est définie comme touchant principalement les enfants. Au XVIIe siècle, Sydenham décrit également la maladie lors d'une épidémie en Suède en 1679 notant les complications nerveuses qui peuvent y être liées. S'en suivent de nombreuses épidémies en Europe au XVIIIème et XIXème siècle, en lien probablement avec le développement des échanges et des transports.

Jules Bordet en 1900 parvient à identifier le pathogène responsable de la coqueluche à partir des sécrétions d'un enfant de 5 mois sans parvenir à l'isoler en raison de son caractère fragile. C'est grâce à Octave Gengou et à son milieu particulier, riche en amidon et en sang defibriné de cheval, que les deux hommes parviennent à isoler le bacille (milieu Bordet-Gengou).

2. Bactériologie

Les bactéries du genre *Bordetella* appartiennent à la famille des Alcaligenaceae. Ce genre comprend actuellement 9 espèces dont *B.pertussis* et *B.parapertussis* les agents de la coqueluche, issus d'un ancêtre commun *B. bronchiseptica*. De ce même genre *Bordetella,* on peut citer *B. holmesii*, dont le réservoir est inconnu. Il est pathogène chez le sujet immunodéprimé (sepsis, endocardite, pathologies respiratoires). On peut également citer *B. avium* (responsable du coryza du dindon), *B. hinzii* (infection respiratoire chez l'oiseau) ou *B. petrii,* seule espèce de l'environnement.

a. Morphologie et culture

Ces bactéries du genre *Bordetella* sont de petit cocobacilles Gram négatifs, aérobie strict, avec un métabolisme respiratoire.

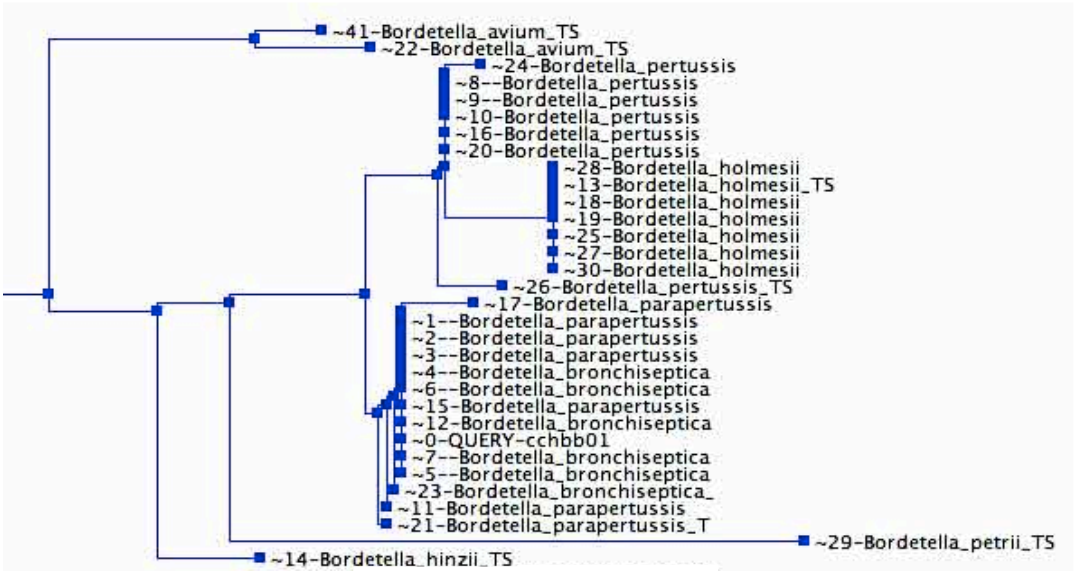
Elles sont cultivées en milieu de Bordet et Gengou, élaboré à partir d'infusion de pomme de terre, de 10% de glycérol et de la gélose contenant du sang défibriné de mouton ou de cheval. Les colonies apparaissent en 3 à 7 jours à 37°C. Les colonies sont initialement en « gouttelette de mercure » entourée d'un halo d'hémolyse, dite en phase I. Selon les conditions de culture, la morphologie des colonies peut changer de la phase I à IV, et les bactéries deviennent capables de croître en milieu ordinaire.

3. Etude génétique

L'analyse du génome d'un isolat de cinq espèces du genre *Bordetella* a permis de mettre en évidence que *Bordetella pertussis* est issus, avec *B. parapertussis,* d'un ancêtre commun pathogène chez l'animal *B. bronchiseptica.* La dissémination de B. *pertussis* et B. p*arapertussis* est strictement interhumaine alors que B. *bronchiseptica* est responsable d'infections respiratoires chez un grand nombre de mammifères comme le porc, le chien et aussi l'homme.

La taille du génome des espèces se trouvant dans l'environnement ou capable d'infecter différents hôtes (tel *B. petrii* ou *B. bronchiseptica*) est plus importante que pour les espèces qui ne sont capables d'infecter que l'homme suggérant une adaptation à l'hôte avec perte de matériel génétique mais acquisition de facteurs de virulence.

Figure 1 : Alignement des séquences codantes pour l'ARN 16s du genre Bordetella.



source : http://www.microbes-edu.org/etudiant/bordet.html

4. Physiopathologie

Après inhalation des particules issues d'un sujet infecté, la bactérie se multiplie au niveau de l'épithélium cilié sans que les poumons ne soient impliqués à ce stade. Afin de persister, de se multiplier, et d'échapper au système immunitaire de l'hôte, la bactérie sécrète plusieurs protéines, des toxines et des adhésines (2).

a. Les facteurs de virulence

Afin d'adhérer et de se maintenir au sein de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire, la bactérie à besoin (2) :

- de fer pour survivre
- de protéines spécifiques que sont les adhésines. On en compte trois principales :
    - la protéine fimbriale (FIM) :
      Elle permet l'adhésion aux cellules respiratoires et aux cellules phagocytaires. *B. pertussis* n'en exprime que deux types : Fim2 et Fim3. Elles induisent la production d'anticorps spécifiques pendant l'infection ou la vaccination.
    - l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) :
      Elle permet l'adhésion aux cellules épithéliales ciliées et non ciliées et aux macrophages. L'interaction de la FHA avec les macrophages supprime l'action de la cytokine pro-inflammatoire IL12 via l'IL10 et permet la persistance de la bactérie en freinant la réponse des cellules TH1. Tout comme la protéine fimbriale, la FHA induit la production d'anticorps spécifiques pendant l'infection ou la vaccination.
    - la pertactine (PRN) :
      Elle a un rôle important dans l'adhésion de la bactérie aux cellules phagocytaires. Elle induit la production d'anticorps spécifiques pendant l'infection ou la vaccination.

Les Bordetelles sécrètent également plusieurs toxines ayant différents rôles (2):

- la toxine cytotrachéale (TCT) :

Elle est secrétée par *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica.* En stimulant la production de monoxyde d'azote (NO), elle inhibe la mobilité des cellules ciliées et leur régénération.

- la toxine de *Bordetella pertussis* (PT):

Elle n'est secrétée que par *Bordetella pertussis.* Elle est responsable de l'hyperleucocytose constatée dans la coqueluche. Malgré de nombreux travaux, le reste de ses fonctions n'a pas encore été déterminé. Elle conduit à la synthèse d'anticorps après infection ou vaccination.

- l'Adenylcyclase hémolysine (AC-Hly) :

Elle induit l'apoptose des macrophages alvéolaires et inhibe la phagocytose des bactéries par les neutrophiles.

- Les endotoxine ou lipopolysaccharide (LPS) :

Elles sont l'un des composants majeur de la membrane externe des bactéries Gram négatif.
Les variabilités de structure des Lipides A (composant responsable de la majorité des activités des LPS) des lipopolysaccharides de *B. pertussis* ne permettent pas d'activer le complexe MD2-TLR4 de façon optimale et donc la mise en place des effecteurs de l'immunité innée.

Toxines et adhésines interagissent afin de permettre la persistance de la bactéries chez l'hôte (3) : FHA, FIM et PRN permettent la liaison à la surface des cellules épithéliales, puis TCT et LPS entrainent la destruction et empêchent la régénération des cellules épithéliales ciliées empêchant la clairance de la bactérie. La perte de fonction des cils entraine également une accumulation de mucus qui provoque l'apparition de la toux caractéristique de la maladie. Les adhésines et toxines agissent en synergie pour permettre l'adhésion, la multiplication et la survie de la bactérie.
La toxine pertussis est également responsable de plusieurs autres manifestations cliniques de la coqueluche : chez le chien, PT altère le contrôle vagal de la fréquence cardiaque. Ainsi, l'augmentation de la fréquence respiratoire et cardiaque (tachycardie *sine materia*) évoquée dans de multiples études pourrait être expliquée par cette toxine (4). Par ailleurs, l'HTAP compliqué de cœur pulmonaire aigu semble être l'un des éléments prédominant lors du décès de ces patients. L'analyse histologique des poumons de 15 patients âgé de moins de 4 mois décédés des suites d'une coqueluche a montré la présence d'un nombre important de leucocytes et notamment des agrégats dans de petites veines pulmonaires, artères et lymphatiques (5). Plusieurs études ont montrées que cette hyperleucocytose est liée à la

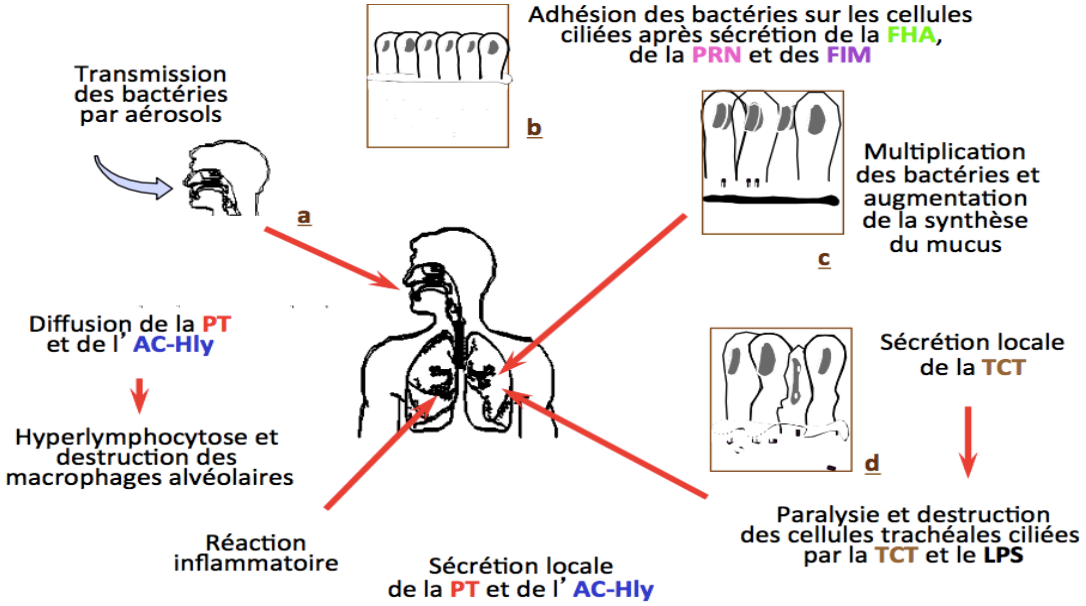
présence de cette toxine pertussis (PT), mais le mode d'action conduisant à cette hyperleucocytose n'est pas encore totalement connu. On sait cependant que la toxine pertussis produite par les bactéries qui se multiplient au sein de l'épithélium cilié respiratoire passe dans la circulation générale, inhibe les voies de signalisation permettant l'extravasation des leucocytes (LFA1 et CD62L), et inhibe le signal des récepteurs aux chemokines diminuant ainsi la rétention de leucocytes dans la moelle osseuse et dans la rate. Par ailleurs, l'analyse phénotypique des leucocytes montre qu'il s'agit de la multiplication d'une population naïve plutôt que de la multiplication de cellules activées (6). Concernant les mécanismes responsables de l'HTAP, plusieurs auteurs suspectent que l'hyperleucocytose responsable de la formation de ces micro-thombi capillaires et d'une hyperviscosité, conduirait à une diminution de la circulation pulmonaire avec augmentation des résistances pulmonaires donc à une augmentation de l'hypoxémie conduisant à une vasoconstriction pulmonaire, responsable d'une HTAP réfractaire constatée chez ces enfants (7,8).
Enfin, le mécanisme conduisant aux manifestations neurologiques de la coqueluche n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, des anticorps anti PT et FHA retrouvés dans le LCR d'un patient suggère l'atteinte du système nerveux central pendant l'infection (9).

b. Echappement à l'immunité de l'hôte

Lorsqu'elle contamine son hôte, *B. pertussis* entre d'abord en contact avec les effecteurs de l'immunité innée puis avec les lymphocytes B et T qui devront éliminer le pathogène et induire la production d'anticorps permettant de maintenir une mémoire immunitaire. Plusieurs éléments permettent à la bactérie d'échapper à l'immunité de l'hôte : tout d'abord, les variabilités de structure du lipide A de pertussis ne permettent pas une activation optimale du complexe MD2-TLR4 (Toll like recepteur) et donc de l'immunité innée. Par ailleurs, la structure particulière du LPS de *B. pertussis,* notamment les variabilités de son lipide A, ne permettent pas une liaison efficace des protéines A du surfactant à la bactérie. Or celui-ci a un rôle important dans les défenses immunitaires innées en déstabilisant les membranes bactériennes et en favorisant la phagocytose. *B. pertussis* échappe ainsi à la phagocytose. De plus, la toxine de pertussis est également capable de se fixer au TLR4 empêchant ainsi la fixation de celui-ci au LPS et ainsi l'activation de l'immunité innée. Les toxines pertussis et cytotrachéales participent également à l'échappement à la réponse immunitaire en diminuant le recrutement des PNN et des lymphocytes empêchant la phagocytose des bactéries. Enfin,

l'adenylcyclase hémolysine en provoquant l'apoptose des macrophages alvéolaire participe à l'échappement au système immunitaire de l'hôte (10).

Figure 2 : Etapes de l'infection du tractus respiratoire par *B. pertussis* et facteurs de virulence impliqués



D'après le cours de Madame Sophie GUILLOT, master II *Microbiologie : Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques anti- infectieuses, université Paris-Sud*

Schéma utilisé avec l'aimable autorisation du CNR de la coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur Paris.

5. Les formes cliniques

Cliniquement, la coqueluche se définie en quatre phases (11).

Il y a d'abord une phase d'incubation de 7 à 10 jours, puis une phase catarrhale caractérisée par des signes non spécifiques d'infection des voies aériennes supérieures avec toux modérée, fébricule, rhinorrhée, qui dure une à deux semaines également. Puis s'engage une phase d'état de trois à six semaines appelée « période paroxystique des quintes ». Le patient est alors apyrétique, la toux devient paroxystique à recrudescence nocturne, avec classiquement une série de secousse de toux dans la même expiration, suivi d'une reprise inspiratoire longue et bruyante appelée « chant de coq ». La quinte est composée de 3 à parfois 15 paroxysmes qui s'achèvent par une expectoration mousseuse terminale inconstante puisqu'il s'agit parfois d'un vomissement, permettant de qualifier cette toux d'émétisante. Le patient peut avoir jusqu'à 20 et même parfois 80 quintes par jour dans les formes sévères, qui peuvent être déclenchées par différents stimuli (colère, alimentation, aspiration…) ce qui explique la

possible dénutrition des jeunes enfants atteins de coqueluche, incapable de s'alimenter sous peine de recrudescence des quintes. Pendant les quintes, le patient peut devenir cyanosé avec dilatation des veines de la face et du cou et même apparition de pétéchies peri-orbitaires. Chez le jeune nourrisson, elles peuvent être responsable d'épuisement voir d'apnées prolongées avec risque de perte de connaissance voir de convulsion anoxiques, nécessitant une stimulation respiratoire importante. Elles peuvent également se compliquer d'hypoventilation alvéolaire d'origine centrale, avec possibilité d'encombrement, d'atélectasie, de surinfection mais aussi de syncope voir d'arrêt cardio-respiratoire brusque. Enfin, le tableau clinique s'achève par une phase de convalescence de trois à douze semaines avec diminution de la fréquence et de l'intensité des quintes. Différents tableaux cliniques sont décrits selon l'âge et le terrain touché par la coqueluche avec notamment une forme plus abâtardie, atypique chez l'adolescent et l'adulte. Elle se traduit alors par une toux prolongée sans chant de coq qui peut être associée à des douleurs musculaires thoracique. En cas de toux prolongée de l'adulte, la coqueluche doit être systématiquement recherchée.

Les complications de la coqueluche peuvent être de plusieurs types. Elles peuvent être tout d'abord mécaniques liées à l'intensité de la toux : hernie de la paroi abdominale, emphysème médiatisnal et cervical, pneumothorax, fractures de côtes, mais plus fréquemment ulcération du frein de la langue ou hémorragie conjonctivales. Les complications peuvent également être infectieuses avec l'apparition de fièvre (otite, surinfection broncho-pulmonaire, surinfection d'atélectasie, pleurésie), ou neurologiques avec l'apparition de convulsions chez le jeune nourrisson. Enfin, elle peut se compliquer de coqueluche maligne chez le jeune nourrisson dont nous reparlerons plus loin.

6. Diagnostic positif

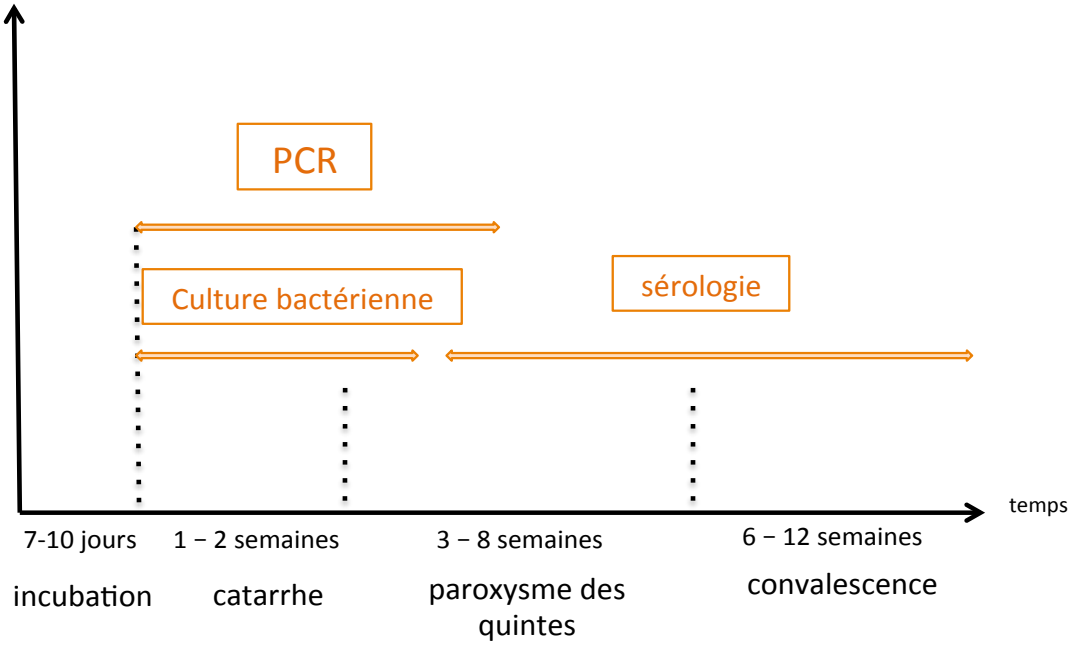
Les différentes méthodes diagnostiques dépendent du délais depuis l'apparition des symptômes (10) :

- la culture bactérienne peut être utilisée durant la phase catarrhale et pendant les deux à trois premières semaines de toux. Elle reste indispensable notamment pour étudier les caractéristiques de la souche isolée à visée épidémiologique et thérapeutique (souche vaccinale ou pas, facteurs de virulence présents, sensibilité aux antibiotiques,…). Elle reste la méthode diagnostique de référence.

- La PCR (polymerase chain reaction) est à présent la méthode diagnostique la plus utilisée, plus sensible et plus rapide que la culture, elle permet de faire le diagnostic de coqueluche même après 15 jours à 3 semaines de toux, très utile en particulier chez les adolescents et jeunes adultes qui ne consultent souvent leur médecin qu'après plusieurs semaines de symptômes peu invalidants. Par ailleurs, cette technique n'est pas spécifique de *B. pertussis* et une PCR positive peut être due à la présence d'une autre Bordetelle comme *B. holmesii* ou *B. parapertussis.*
- la sérologie par méthode Elisa peut être utilisée après 3 semaines de toux : les Anticorps anti PT sont spécifiques de *B. pertussis.*

Les cas secondaires seront quand à eux dépistés par PCR ou culture.

Figure 3 : Méthode diagnostique en fonction du moment de prise en charge



D'après Guiso N. Bordetella pertussis. In: Molecular Medical Microbiology. Elsevier; 2015. p. 1507–27. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000858

7. La coqueluche reste un enjeu de santé publique

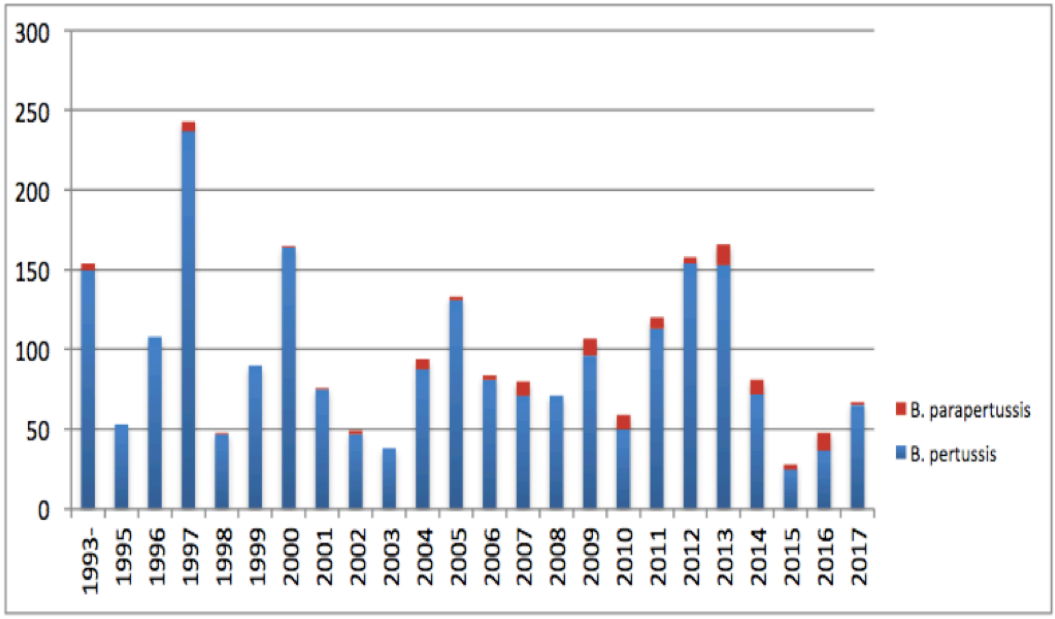
a. Epidémiologie

La coqueluche reste un problème de santé publique dans le monde avec environs 143 963 cas rapportés en 2017 et 151 074 cas en 2018 selon l'OMS, avec environs 89 000 décès estimés

en 2008 malgré une couverture vaccinale de 86% par le DTP3 (diphtérie-tétanos-pertussis) (12). Pour estimer le poids de la coqueluche au niveau mondial, KHT Yeung et al. (13) ont construit un modèle mathématique afin d'estimer le nombre de cas et de décès liés à la coqueluche chez les enfants de moins de 5 ans : ils estiment à 24,1 millions le nombre de cas de coqueluche en 2014 contre 30,6 millions en 1999 et 160 700 décès contre 390 000. Malgré cette baisse importante, la coqueluche reste une cause non négligeable de mortalité notamment en Afrique qui concentre 33% des cas et 58% des décès.
En Europe, selon l'OMS, on compte une recrudescence du nombre de cas de coqueluche depuis 2015 avec 63 037 cas en 2017 contre 43 615 cas en 2015, et ceci malgré une couverture vaccinale en 2017 pour le DTP1 (1eme dose de DTP contenant le vaccin contre la coqueluche) de 97% (14). Cette augmentation du nombre de cas a également été constatée en Australie ou aux Etats-Unis.

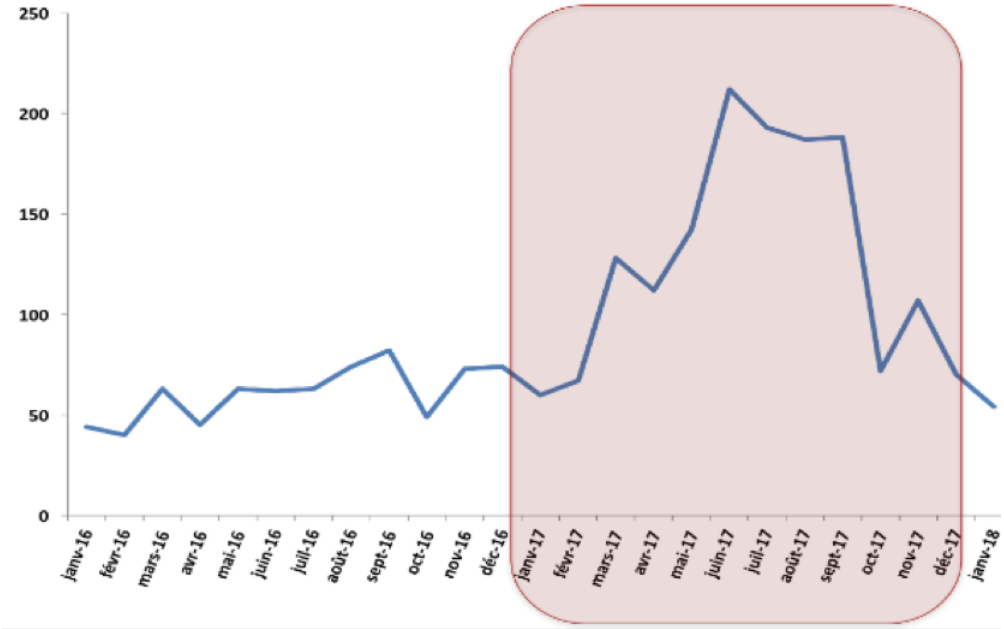
En France, la coqueluche n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1986, seuls les cas groupés sont à déclarer à l'ARS. Depuis 1996, le réseau RENACOQ regroupant 42 services hospitaliers de pédiatrie recense les cas de coqueluche chez les enfants de moins de 17 ans, en lien avec le Centre National de Référence de la coqueluche (CNR) de l'institut Pasteur et l'institut de veille sanitaire (InVS). Ainsi, conformément aux modifications de l'épidémiologie de la maladie liées à la généralisation de la vaccination des enfants, le réseau RENACOQ rapporte qu'en 2015 sur les 128 cas de coqueluches de moins de 17 ans, 32% avaient moins de 3 mois, 38% ont été hospitalisés en réanimation et 64% n'avaient reçu aucune dose de vaccin. Plus largement, entre 1996 et 2012, on recense environ 10.000 cas chez l'enfant de moins de 6 mois, dont 18% hospitalisés en réanimation. La coqueluche reste une des premières causes de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de 3 mois (15).
On constate par ailleurs que des épidémies de coqueluche réapparaissent selon des cycles de 3 à 5 ans, avec une diminution du nombre de cas entre 2005 et 2011 puis une ré-augmentation entre 2012 et 2013 (dernier pic épidémique), et à nouveau une baisse de 2014 à 2016 mais une nouvelle augmentation en 2017 (figure 4). Depuis mars 2017 en particulier, on constate une augmentation importante du nombre de PCR coqueluches positives rapportées au CNR, comme le montre la figure 5 issus du rapport annuel d'activité 2018 du CNR (collaboration étroite avec le laboratoire Cerba recevant un grand nombre de PCR).

Figure 4 : Nombre d'isolats de *B. pertussis* et *B. parapertussis* reçus ou isolés au CNR depuis 1995



D'après le rapport annuel d'activité 2018 du Centre National de Référence de la coqueluche et autres bordetelloses, année d'exercice 2017
https://www.pasteur.fr/fr/file/20174/download

Figure 5 : Nombre de PCR positives IS481 issus des données du laboratoire Cerba entre janvier 2016 et janvier 2018



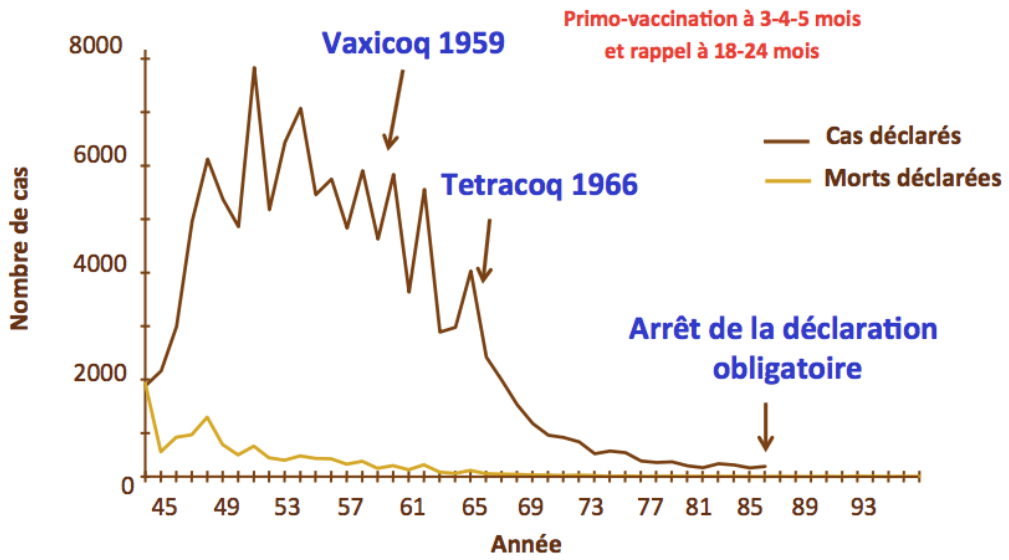
D'après le rapport annuel d'activité 2018 du Centre National de Référence de la coqueluche et autres bordetelloses, année d'exercice 2017
https://www.pasteur.fr/fr/file/20174/download

b. Immunité et vaccination

L'immunité contre la coqueluche est à la fois humorale et cellulaire. Elle est tout d'abord humorale avec la production d'anticorps anti-FIM2, FIM3, PRN et PT. Ainsi les vaccins à germe entier contiennent un mélange de souches exprimant FIM2 et 3. Il existe également une immunité humorale locale avec production d'IgA anti-FHA dans les secrétions nasales des patients. En plus de cette immunité humorale, Mills montre dans son article (9) que des souris *nude* sans lymphocytes T développent des infections chroniques à *B. pertussis* alors que lorsqu'elles reçoivent avant l'infection des LT CD4 de souris ayant déjà eu la maladie, elles guérissent complètement. Ceci signe l'importance de l'immunité cellulaire dans la protection contre la coqueluche. Cette immunité cellulaire est liée à l'orientation TH1 et TH17 des cellules T.

Il existe deux types de vaccin contre la coqueluche : un vaccin Ce contenant une suspension bactérienne inactivée par la chaleur et un vaccin Ca composé de protéines bactériennes purifiées et inactivées. Les vaccins Ce ont été utilisés pendant plus de 50 ans chez les nourrissons et les jeunes enfants. Ils ont permis une diminution drastique du nombre de cas de coqueluche.

Figure 6 : Nombre de cas de coqueluche en France après l'introduction des vaccins à germe entier Ce



D'après le cours de Madame Sophie GUILLOT, master II *Microbiologie : Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques anti- infectieuses, université Paris-Sud*

Schéma utilisé avec l'aimable autorisation du CNR de la coqueluche et autres bordetelloses, Institut Pasteur Paris.

Mais, en raison de la mauvaise tolérance de ces vaccins Ce à germe entier (qui créent rougeur, induration, fièvre…) et les difficultés de reproductibilité de leur production, les vaccin Ca ont été développés. Le vaccin Ce n'est plus commercialisé depuis 2015. Ces vaccins sous unitaires Ca sont plus faiblement dosés en antigènes depuis 2004 : ils contiennent au maximum 4 protéines bactériennes (une toxine PT et 3 adhésines FHA-PRN-FIM) et sont combinés au DTP.

Ainsi, dans une population d'enfants largement vaccinée, on a observé en une vingtaine d'années une diminution forte de l'incidence de la maladie (figure 6). Cependant, l'immunité contre la coqueluche n'est pas définitive et s'affaiblit au cours de la vie (16). Ainsi, on estime que l'immunité induite par la maladie dure entre 8 et 15 ans et celle induite par la vaccination 7 à 9 ans (17). Actuellement, la couverture vaccinale du tout petit en France est de 96% à 2 ans (15). Cependant, elle diminue progressivement avec le temps et surtout avec l'oubli du rappel vaccinal de 11-13 ans (en 2009 : seulement 70% des enfants de 15 ans avaient reçu ce rappel).

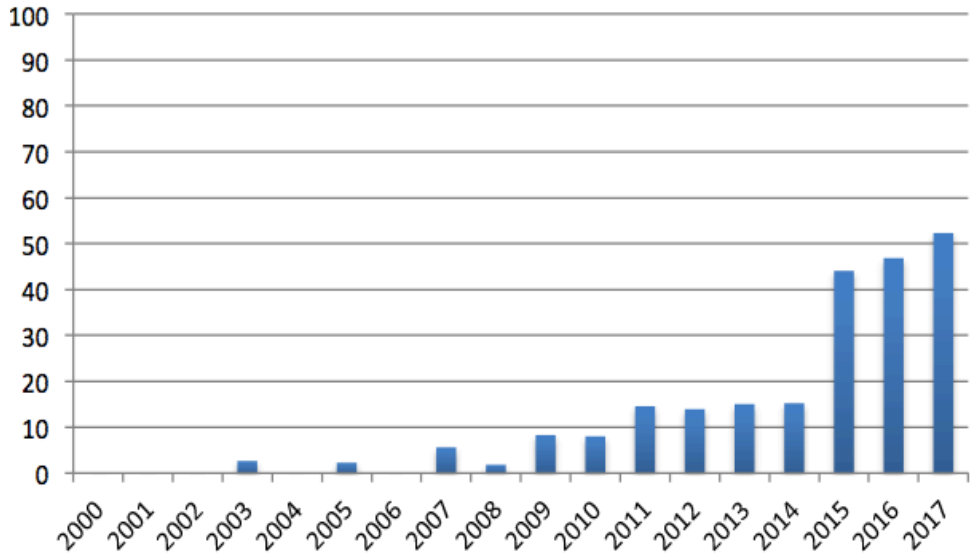
Ainsi, du fait de la perte de l'immunité induite par le vaccin, et de la faible circulation de la maladie rendant impossible le rappel « naturel », on observe une recrudescence de la maladie chez les adolescents et les jeunes adultes ayant perdu leur immunité vaccinale alors que les enfant de 2 à 10 ans sont protégés efficacement par la vaccination. C'est donc cette population de jeunes adultes qui transmet la maladie aux nourrissons qui ne sont pas encore complètement couverts par la vaccination : en 2015, les contaminateurs des nouveau-nés sont les parents dans 56% des cas et la fratrie dans 40% des cas (18).

On a donc assisté à un changement de transmission de la maladie. Pour lutter contre ce nouveau mode de transmission et grâce à l'apparition du vaccin Ca, des rappels vaccinaux ont pu être mis en place : la France a été la première à mettre en place un rappel chez les adolescents en 1998, puis pour tous les adultes en contact avec des nourrissons à partir de 2004, et enfin un rappel tous les 10 ans puis tous les 20 ans. La stratégie du « cocooning » a également été mise en place auprès des adultes de l'entourage des jeunes nourrissons. En effet le meilleur moyen de prévention de la coqueluche grave chez les enfants de moins de 3 mois reste la vaccination de leur famille, permettant qu'ils ne rencontrent pas la bactérie avant d'être eux-mêmes protégés. Afin de maintenir une immunité vaccinale efficace, la France a donc mis en place cette stratégie de « cocooning » à travers le calendrier vaccinal 2004 qui recommande la vaccination des adultes en contact professionnel avec des nourrissons non encore vaccinés ou ayant le projet de devenir parents. En effet, une modélisation de l'institut de veille sanitaire a permis de montrer, avant la mise en place de cette stratégie, qu'avec une

couverture vaccinale de 80% de l'entourage des nourrissons, cette politique vaccinale permettrait d'éviter un maximum d'hospitalisations et de décès (19). Il existe peu d'évaluation de l'efficacité de cette stratégie en France mais on estime que la couverture vaccinale des jeunes parents avant la naissance ne serait encore que de 50%. Cependant, des études menées dans les maternités françaises montrent que les stratégies mises en place par les équipes, notamment de gynécologie-obstétrique, fonctionnent et améliorent la vaccination des familles (20). Certains pays préfèrent la vaccination des mères pendant la grossesse afin d'induire une immunité passive par passage transplacentaire des anticorps comme au Royaume Unis, aux Etats-Unis ou en Australie.

Enfin, l'analyse des souches de *B. pertussis* circulantes montre que la bactérie s'adapte à la pression de son environnement et notamment à la pression vaccinale. Ainsi, Guiso et al. constatent en 2009 (16) que les souches de *B. pertussis* circulantes ne sont plus identiques à celles décrites dans l'ère pré-vaccinale, et donc contenue dans le vaccin. En effet, on constate une augmentation de la circulation des isolats de *B. pertussis* n'exprimant pas les protéines vaccinales et notamment ne produisant pas la Pertactine (PRN) : de 15% en 2012-2013, le nombre de souches circulantes n'exprimant pas la PRN est passé à 52,3% en 2017. Ces isolats n'exprimant pas la Pertactine semblent induire les mêmes symptômes que les isolats PRN+, et les enfants vaccinés présentent des signes cliniques moins sévères, que l'on ait isolé chez eux une souche PRN+ ou PRN- (21). Les autres caractéristiques des souches sont stables (22).

Figure 7 : Pourcentage des isolats de *B. pertussis* analysés qui ne produisent pas la pertactine (PRN-)



D'après le rapport annuel d'activité 2018 du Centre National de Référence de la coqueluche et autres bordetelloses, année d'exercice 2017
https://www.pasteur.fr/fr/file/20174/download

8. Traitement le la coqueluche

a. Antibiothérapie

Le traitement antibiotique de référence permettant l'élimination de *Bordetella pertussis* de la muqueuse respiratoire consiste en un traitement par macrolide (azithromycine 3 jours ou clarythromycine 7 jours). Pendant la phase de quinte, l'antibiothérapie ne modifie pas le cours de la maladie mais permet de diminuer sa transmission qui peut être de 3 semaines après le début de la toux en l'absence de traitement. *B. pertussis* présente une résistance naturelle à la cefalexine in vitro, utilisée dans les milieux de culture afin de ne sélectionner que des Bordetelles.

A ce jour, une seule souche de *B.pertussis* résistante aux macrolides a été isolée en France en 2011 à Lyon (23) chez une petite fille de 18 jours, celle-ci présentant les mêmes caractéristiques génétiques qu'une souche retrouvée aux Etats-Unis. Cette enfant a présenté une évolution clinique défavorable avec une aggravation progressive ayant conduit à son hospitalisation en réanimation. Trois prélèvements sur aspiration nasopharyngés ont été réalisés, les deux premiers retrouvant des souches sensibles de *B. pertussis*, le dernier retrouvant la souche résistante à tous les macrolides testés (erythromycine, clarythromycine et azithromycine). L'enfant avait été traité par azythromycine pendant 3 jours et par clarithromycine pendant 7 jours. L'évolution clinique défavorable n'est probablement pas en lien avec la résistance aux macrolides, cependant malgré un traitement approprié, l'éradication de *B. pertussis* a été impossible et ce portage prolongé a probablement favorisé l'acquisition de résistance par cette souche. Cet article de Guillot et al. souligne l'importance de la culture des souches de *B. pertussis* afin de continuer à en analyser les caractéristiques microbiologiques.

Le rapport d'activité 2018 du CNR des coqueluches confirme qu'aucun autre cas de coqueluche résistante au macrolide n'a été rapporté en France depuis. Cependant, des cas ont été décrits en Chine et en Iran. Lui et al. dans un article de 2018 décrit une épidémie de coqueluche dans une école primaire de Chine survenue en mars 2016 (24). Tous les isolats (17 au total) de *B. pertussis* étaient résistants aux macrolides et 12 présentaient le même type de mutation que celle retrouvée chez le nourrisson de Lyon.

b. Mesures associées

L'isolement respiratoire est la première étape du traitement. En effet, la coqueluche est une maladie à transmission inter-humaine et respiratoire avec un taux d'attaque qui peut atteindre 80%.

Ainsi, il est également indispensable de mettre en place un traitement prophylactique des cas contacts s'ils ont été exposés dans les 3 semaines qui suivent le début de la toux du cas index, période pendant laquelle, en dehors de toute antibiothérapie, les patients atteints sont contagieux. Cette prophylaxie consiste en une antibiothérapie par macrolide pendant 5 jours. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est mise en place précocement et le plus largement possible autour du cas index, en particulier chez les nourrissons non vaccinés et les sujets âgés. La mise à jour du calendrier vaccinal chez les cas contacts est également indispensable, en particulier la famille et les membres d'une collectivité (11). En cas de cas groupé de coqueluche (plus de deux) survenant dans une collectivité (école, internat, crèche), une notification au médecin inspecteur de santé publique de l'ARS doit être faite par tout médecin en ayant connaissance.

B. LA COQUELUCHE GRAVE ET LA COQUELUCHE MALIGNE

1. Définition et facteurs de risques

a. Facteurs de risque de coqueluche grave ou de décès

Plusieurs études ont pour but de définir les facteurs de risque de coqueluche grave ou de décès des patients atteints de coqueluche. En effet, selon les auteurs, les critères de jugements principaux pouvaient être: 1) le décès, 2) l'évolution vers la sévérité définie selon les articles comme l'hospitalisation, l'hospitalisation en réanimation, le besoin d'une ventilation assistée, le décès, l'apparition ultérieure d'une invalidité respiratoire ou neuro- développementale, l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), la nécessité d'une hydratation entérale ou parentérale, l'apparition de complications, la réadmission 3) l'évolution vers la malignité (qui est définie chez Ganeshalingham et al.(17) par l'apparition d'une pneumopathie, d'une HTAP, la nécessité de drogues vaso-actives) 4) le devenir des coqueluches sévères.

On constate tout d'abord que les taux de mortalité de ces coqueluches sont très différents selon les études (de 1%- 33%), probablement en lien avec l'hétérogénéité des cohortes de ces différents articles avec des niveaux de gravité variables (patients hospitalisés en secteur conventionnel de pédiatrie ou en réanimation).

Dans les principaux facteurs de risque de coqueluche grave ou de décès, on retrouve :

i. Le terrain

Le jeune âge semble être un facteur de risque important de mauvaise évolution de la coqueluche : plusieurs études montrent que les patients de moins de 3 mois sont plus à risque de décès. Ainsi, Marshall et al. montre que les patients de moins de 2 mois ont un Odd Ratio (OR) de 3,22 [IC95% 1,27-8,17], p=0,047) de faire une coqueluche sévère comparé aux autres tranches d'âge étudiées (de 2 à 11 mois et de plus de 12 mois) (25). Palvo et al. et Winter et al. montrent que l'âge médian des sujets décédés est inferieur aux survivants (respectivement 37 jours chez les décédés contre 64 jours chez les survivants, p= 0,04 (26), et 29 jours chez les décédés contre 47 jours chez les survivants, p<0,001(4)).

D'autres critères liés au terrain ne sont retrouvés que dans certains articles : le petit poids de naissance (4), la prématurité (25,27) (le risque de décès est plus important chez les enfants née avant 36 SA (OR= 3,8[2,0-7,0] (28)), et le petit poids au moment du diagnostic (3,5 kg

pour les coqueluches malignes contre 4,95 kg pour les coqueluche non sévères, p=0,002) (29).

ii. Critères cliniques

La tachycardie semble être un critère de gravité de la coqueluche largement retrouvé dans la littérature. Ainsi, la fréquence cardiaque est plus élevée chez les patients décédés : selon les auteurs, 170 Bpm contre 155 Bpm chez les survivants, p=0,024(30), 208 Bpm contre 170 Bpm, p<0,001 (4) et 200 Bpm contre 175 Bpm p=0,001,(26).

Les patients les plus sévères présentent également des signes de défaillance cardio-circulatoire : hypoperfusion périphérique (chez 92% des décédés contre 20% des survivants p<0,001(31)), hypotension (pour 100% des décédés contre 29% des survivants en réanimation pédiatrique, p<0,001(31)) ou un état de choc (32,33). L'utilisation d'amines est également un facteur de risque de gravité : pour Kazantzi and al. 100% des patients décédés ont nécessité des drogues vaso-actives contre 8% des survivants (p<0,001) (34). D'autres critères cliniques sont également retrouvés chez les coqueluches sévères telles l'arythmie qui est présente chez 50% des patients décédés (p=0,006) et l'arrêt cardiaque(31).

Enfin, la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est également associée à un pronostic plus sombre puisqu'elle est retrouvée dans 4 études (4,31,35,36) chez 57% (35) à 100% (36) des patients décédés.

Sur le plan des défaillances respiratoires, la présence d'une polypnée est significativement associée à un tableau plus sévère avec des fréquences respiratoires de 57/min chez les patients décédés (30) voir 104,5/min chez les patients les plus sévères, p< 0,001 (33) ou supérieur à 70/min chez 100% des coqueluches graves (p=0,01)(33).

Les patients décédés présentent également davantage d'atélectasies (63% contre 19% p=0,004 (30)) et de pneumothorax (42%, p<0,001(31)) avec un risque relatif de mortalité de 10,6 (IC 95%[4,3- 26,1]). Par ailleurs, les saturations sont significativement plus basses chez les coqueluches décédées (67% contre 86% p<0,001 (4)). Enfin, l'arrêt respiratoire (RR 10,5 [IC 95% 3,8-28,8] (31)) et la présence de signes de détresse respiratoire à l'admission (OR 2,54 [IC95% 1,18-5,44] p=0,017 (25)) sont des facteurs de risque respectivement de décès et de coqueluche sévère.

La présence d'une pneumopathie est également un élément de gravité : elle est présente chez 100% des patients sévères (p=0,01) (33), et se retrouve davantage chez les patients décédés (94% contre 19% des survivants p<0,0001(30), et chez 96% contre 36%, p<0,001 (4)).

Les signes de défaillance neurologiques constituent également un facteur de gravité des coqueluches, principalement les convulsions retrouvées chez 38% des coqueluches sévères (p= 0 ,04 (33)) et chez 21% à 33% des coqueluches décédées pour trois auteurs (respectivement, p =0,01 (30), p<0,001 (4) et p=0,03 (31)). En présence de convulsions, le risque relatif de décès va de 4 [IC95% 1,4-11,7] (31) à 5,38 [IC95% 1,54-8,44] (32).
Enfin, on peut citer deux scores cliniques associés à un moins bon pronostic : un score PIM ≥ 1% est associé à un risque relatif de décès de 5,34 [IC95% 1,08-20,99] (32), et le score PRISM est plus élevé chez les patients décédés (p=0,007) (37).

iii. Critères paracliniques

Parmi les critères paracliniques, l'hyperleucocytose est constamment retrouvée chez les coqueluches graves avec des seuils au-delà desquels les patients ont plus de risque de décès ou de développer une maladie sévère : ce seuil varie de 30 G/L (4,33,36) à 50 G/L (chez 73% des patients décédés avec un risque relatif de décès au delà de ce seuil de 9,8 [IC95% 2,8-34,3](31)). Ce seuil peut même être de 100 G/L (38,39) pour certains auteurs. Par ailleurs, plusieurs études retrouvent une valeur médiane des leucocytes autour de 70 G/L chez les patients les plus sévères (74,1 G/L contre 24,2 G/L, p< 0,001 (33), ou 66,9 G/L à l'admission en réanimation chez les coqueluches malignes, p= 0,001 (29)). Chez les patients décédés, cette valeur médiane s'étend de 66,3 G/L (p< 0,001 (31)) à 84,9 G/L (p< 0,001 (4)). Cette hyperleucocytose est à prédominance lymphocytaire pour plusieurs auteurs (4,25,26,29,32).
Kazantzi et al. souligne qu'il existe une hyponatrémie plus prononcée chez les patients décédés : 125 mmol/l contre 133 mmol/l, p= 0,002 (34).

iv. Critères de gravité liés au traitement

Enfin, le traitement utilisé ressort également dans plusieurs articles comme un facteur de risque de décès ou de coqueluche sévère. Les coqueluches sévères sont davantage intubées : selon les auteurs, 75% des coqueluches sévères ont été intubées contre 9% des non sévères (p<0,001) (33) ainsi que plus de 90% des coqueluches décédées (entre 92%, p< 0,001 (31) et 98% (p< 0,001)(4)).
L'échange transfusionnel ou la leucoréduction semble également être statistiquement lié à la sévérité de la coqueluche : ainsi pour Murray et al., 75% des patients du groupe sévère ont été échangés contre 0% chez les moins sévères (p<0,001) (33), pour Berger et al. se sont 42% des

patients décédés contre 8% des survivants qui ont eu un échange transfusionnel ou une leucoréduction (p= 0,004) (31). Enfin pour Winter et al., 21% des patients décédés ont été échangés contre 0% des survivants (p< 0,001) (4).

b. La difficile définition de la malignité

Le concept de malignité est ancien, déjà évoqué par Hippocrate. Différents éléments semblent se dégager des définitions trouvées à travers les siècles notamment le caractère insidieux, grave, insolite par rapport à la présentation habituelle de la maladie, l'atteinte neurologique notamment la présence de convulsions.
Différents travaux ont tenté de proposer une définition de la coqueluche maligne : Ladet en 1937 décrit la forme maligne de la coqueluche comme une forme maligne convulsive : « dès lors, la coqueluche a pris ses caractères de malignité, le danger est imminent, les premiers symptômes de l'accès apparaissent. Les yeux se révulsent, le regard se fixe, la tête se rejette en arrière, l'enfant se raidit sous la tension des contractures toniques (…) la survie n'excède pas d'ordinaire 24h. »

En 1983, Petiot et ses collaborateurs publient leurs observations de 34 cas de coqueluches malignes en 15 ans (40). Il s'agit de patients dont la majorité sont âgés de moins de trois mois avec cependant 5 cas d'enfants entre 8 et 19 mois. Ils se présentent en réanimation entre 13 et 15 jours après le début des symptômes soit à la fin de la deuxième semaine d'évolution de la maladie. Cliniquement, les auteurs décrivent ces cas de coqueluche maligne comme présentant une tachycardie permanente et prononcée, une pâleur des téguments sans anémie véritable, un ballonnement abdominal, des oedèmes, des troubles vaso-moteurs. Les patients sont dyspnéiques dans les trois quarts des cas et 80% présentent des signes neurologiques (coma, convulsion, troubles du tonus, mouvements anormaux). Sur le plan paraclinique, ils présentent une hyponatrémie et une hyperleucocytose à prédominance de lymphocytes. Le taux de mortalité dans cette cohorte est de 74% soit 25 enfants.

En 1984, Stassen dans son mémoire de médecine développe la cohorte de Petiot et décrit ainsi une cohorte de 57 patients hospitalisés en réanimation entre le 1er janvier 1966 et le 1er décembre 1984 dont 24 coqueluches malignes et 24 cas grave et tente de distinguer les critères cliniques et paracliniques capables de les différentier (1). Elle retient : la tachycardie

supérieure ou égale à 180 Bpm, l'hyperleucocytose supérieure ou égale à 50 G/L, les troubles vaso-moteur, une insuffisance rénale, les troubles neurologiques (convulsions, coma), et les troubles métaboliques en général.

Guillois dans une étude du groupe francophone de réanimation pédiatrique menée sur 105 enfants hospitalisés de 1990 à 1994 pour coqueluche, rapporte 9 cas de coqueluche maligne parmi les coqueluches graves observées (41). Il décrit la coqueluche maligne comme apparaissant chez les nouveau-nés ou les nourrissons avec détresse respiratoire majeure, hypoxie réfractaire, défaillance multiviscérale (cardiaque, neurologique, rénale…), hyponatrémie, hyperlymphocytose et thrombocytose.

Plus récemment et selon les auteurs, la malignité se présente comme étant :

- une forme atteignant les nourrissons de moins de 6 mois, caractérisée par « une détresse respiratoire suivie d'une défaillance polyviscérale, accompagnée d'une lymphocytose majeure » (2)
- un syndrome d'évolution rapidement progressif caractérisé par un ou plusieurs des points suivantes : pneumopathie, hypertension artérielle pulmonaire, choc cardiogénique, dans un contexte d'hyperleucocytose (29)
- pour E. Grimprel, elle est une complication chez le nourrisson de moins de trois mois qui fait *« toute la gravité de la maladie »,* au même titre que les *« quintes apneisantes ou apnées silencieuses, bradycardies, bronchopneumonies, pneumocoqueluches alvéolaires sévères », « les complications neurologiques : convulsions, encephalopathies »* (19).

2. Traitement des coqueluches graves

Dans ces cas particuliers de coqueluches sévères et malignes du nourrisson de moins de 3 mois, la coqueluche peut mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge en réanimation pédiatrique est donc particulièrement active.

a. Traitement symptomatique

La mise en place d'un support respiratoire par VNI ou ventilation mécanique est souvent nécessaire afin de pallier à la détresse respiratoire et à l'hypoxémie. Par ailleurs, ces coqueluches graves comme nous l'avons vu souffrent d'HTAP. Divers traitements peuvent

être mis en place lors de la prise en charge de ces coqueluches sévères comme le NO ou de sildenafil, dont le bénéfice, vue de la physiopathologie de l'HTAP dans la coqueluche, reste modeste.

b. L'extracorporel membrane oxygenation ou assistance extra-corporelle (ECMO)

Des traitements permettant de pallier à la défaillance cardiaque et respiratoire engendrée par la coqueluche peuvent être mis en place dans des cas particulièrement sévères hospitalisés en réanimation telle l'ECMO. Cependant, le taux de mortalité des patients présentant une coqueluche nécessitant une mise en ECMO reste très élevé comme le montre Halasa et al. qui présente dans son article un taux de succès relativement faible avec un taux de mortalité de 70% (42). Pooboni et al. retrouve également un taux de mortalité élevé (juste sous les 70%) parmi ces 12 cas de coqueluche sévère de moins de 3 mois présentant une défaillance multi viscérale mis en ECMO (43). Plus récemment, Domico et al. retrouve également un taux de survie faible (28%) chez ces patients de moins de 1 ans mis en ECMO pour coqueluche (44).

c. Immunoglobulines

Une autre possibilité de traitement de ces coqueluches sévères dont les symptômes sont liés à la présence de la toxine pertussis serait de réduire la quantité de toxine circulante grâce à des anticorps spécifiques anti-PT via des immunoglobuline pertussis : dans son article, Bruss et al montre que l'administration intraveineuse d'immunoglobuline pertussis permet de réduire l'hyperleucocytose, la toux et les bradycardies (45). Cependant, l'article d'Halperin et al. en 2007 n'a pas trouvé de bénéfice de ce traitement sur les symptômes de la coqueluche (46).

d. La leucoréduction

i. Définition

Les processus d'aphérèse permettent la diminution d'un composé du sang ou du plasma par extraction de celui-ci. Ils regroupent l'échange plasmatique thérapeutique, la cytaphérèse et la photophérèse. Au sein de la cytaphérèse, on retrouve l'érythrocytaphérèse (extraction des globules rouges), la leucaphérèse (pour les leucocyte) et la thrombocytaphérèse (pour les plaquettes) (47).

Ainsi la leucoréduction peut se faire via deux techniques que sont la leucaphérèse ou l'échange transfusionnel : la leucaphérèse consiste à prélever spécifiquement les leucocytes

dans le sang circulant puis de re-transfuser le patients avec son propre sang déleucocyté, et l'échange transfusionnel consiste en une saignée du patients qui est en parallèle transfusé avec des culots globulaires et du plasma afin de renouveler sa masse sanguine avec un sang contenant une quantité habituelle de leucocytes. Une supplémentation en plaquettes peut également être mise en place lorsque cette procédure est utilisée.

L'échange transfusionnel peut être utilisé dans différentes pathologies comme les hyperbilirubinémie néonatales résistantes à la photothérapie afin de faire diminuer rapidement le taux de bilirubine sanguine et donc d'éviter l'ictère nucléaire ou chez les patients drépanocytaire afin de faire baisser le taux d'HbS et ainsi les complications liées à la présence de globules rouge falciformes. Dans les procédures visant à réduire le taux de leucocytes circulant en cas de leucémie par exemple, les volumes recommandés sont de 70 à 150 ml/kg. Runco et al. le fait à une vitesse variant de 13,5 à 85 ml/kg/h, avec des volumes saignés de 10 à 30 ml à intervalles réguliers (48). Bien qu'il n'existe pas de données précises concernant la durée optimale d'un échange transfusionnel, il est généralement recommandé de ne pas dépasser une vitesse de saignée/transfusion de 3 ml/kg/min (lorsque celle ci se fait selon un schéma de type « push and pull » qui consiste à réinjecter dans la foulée de ce que l'on vient de retirer).

La leucaphérèse est le plus souvent utilisée dans le traitement des hyperleucocytoses dans le cadre de pathologies hématologiques telle les leucémies (leucémie aigüe myéloïde ou leucémie lymphoblastique), lorsque les leucocytes dépassent les 100 G/L ou qu'il existe des signes cliniques de leucostase (détresse respiratoire, encéphalopathie). Cette indication constitue une recommandation de catégorie I de l'ASFA (Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis) (49). La dégradation de la fonction rénale (50) le priapisme, ou encore le syndrome de lyse (en particulier quand il se produit pendant une thérapie cytoreductrice) sont d'autres indications de la leucoréduction en cas de leucémie. Selon les recommandations de l'ASFA, la leucoréduction doit se faire sur au moins 1,5 à 2 masses sanguines pour permettre une épuration suffisante. L'opération peut être renouvelée en cas de persistance des symptômes.

Ces deux procédures réduisent de façon équivalente le taux de leucocytes circulant de 50 à 60% (51).

ii. Les effets indésirables

Les effets indésirables décrits de la leucaphérèse sont principalement liés à l'anticoagulation nécessaire à la procédure, susceptible d'induire des troubles de l'hémostase notamment chez les enfants de faible poids, c'est pourquoi certains auteurs recommandent un échange transfusionnel manuel pour des raisons techniques chez les enfants de moins de 10kg (48).Par ailleurs, elle nécessite un matériel spécifique pas toujours disponible et des équipes formées à cette procédure, mais reste une option lorsque les enfants sont ou vont être mis sous assistance extra corporelle (52). Parra Salinas et al. note que pendant les procédures de leucaphérèse, aucun effet indésirable majeur n'a été constaté dans sa cohorte de 13 patients (53).

L'échange transfusionnel quant à lui est plus facile à mettre en place, ne nécessitant pas de matériel spécifique, seul la mise en place d'une voie centrale peut rendre la procédure plus aisée mais n'est pas indispensable. Les principaux effets indésirables sont la thrombopénie, nécessitant parfois une transfusion de plaquettes associée, l'hypocalcémie (54), l'hypotension (55), l'hypothermie, l'hyperviscosité liée à la transfusion (52), l'acidose métabolique (56) et les difficultés liées aux voies d'abord veineuses (50). Cette procédure est donc associée à une faible morbi-mortalité, puisque la plupart du temps ces effets indésirables restent asymptomatiques et traitables.

iii. La leucoréduction dans la coqueluche grave

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperleucocytose est responsable dans la coqueluche sévère d'une HTAP conduisant à un cœur pulmonaire aigu. Ainsi, on peut supposer qu'une réduction rapide de ces leucocytes circulants pourrait permettre d'améliorer ces patients souffrant de coqueluches sévères.

Dans une publication de 2004, Romano et al. est le premier à montrer qu'un échange transfusionnel de 160ml/kg permet d'améliorer considérablement un patient de 3 mois présentant une pneumopathie à *B. pertussis* associée à une HTAP et une hypoxémie (57). Après l'échange et malgré une ré-ascension (bien que plus lente) des leucocytes circulants (qui ont initialement baissé de 104 à 15,2 G/L), l'enfant présente une amélioration de son oxygénation avec un ratio PaO2/FiO2 qui passe de 120 avant l'échange a presque 280 plus de 25 heures après l'échange. Dans une étude de 2010, Rowlands et al. décrivent le traitement de 19 patients admis dans une réanimation constituant un centre de référence pour l'ECMO au

Royaume-Uni, entre 2001 et 2004 puis entre 2005 et 2009 (58). Pendant la première période, les patients ne bénéficient pas de procédure de leucoréduction, mais sont adressés pour la mise en place d'une ECMO. Pendant la deuxième période, cinq patients bénéficient d'une leucaphérèse sur l'ECMO et 3 patients d'un échange transfusionnel. Durant la première période, la mise en place de l'ECMO est associée à une baisse rapide du taux de leucocytes (55% en 10 heures, p<0,001), cette diminution se révèle plus efficace durant la deuxième période, lorsque une procédure de leucoréduction est associée (baisse de 83% en 10 heures, p=0,017). Il observe par ailleurs un taux de mortalité bien plus bas que celui attendu dans la cohorte de patients traités par leucoréduction (10%), avec un taux de mortalité pour les patients traités par ECMO stable (44%). Ainsi, la leucoréduction améliorerait le pronostic de ces patients sévères. Donoso et al.(59) et Oñoro et al.(60) rapportent également les cas de trois enfants de moins de 17 mois dont respectivement 2 et 3 ont survécu après une leucoréduction. Chez Oñoro et al.(60), deux patients ont bénéficié d'un échange transfusionnel et un d'une leucoréduction. Ils recommandent une mise en place précoce de ces traitements avant que n'apparaissent des défaillances d'organes (et notamment cardiaque). Dans son article, Nieves et al. décrit par ailleurs l'évolution de 10 patients atteints de coqueluche sévère et traités par échange transfusionnel : parmi eux, 5 ont survécu et tous les survivants ont bénéficié de l'exsanguino-transfusion avant que n'apparaissent des défaillances d'organe (61). Il souligne ainsi l'importance de la précocité de la mise en place de ce traitement, notamment en cas d'hyperleucocytose de plus de 30 G/L ou d'augmentation rapide de la fréquence cardiaque ou respiratoire. De même, Taffarel et al. souligne l'importance d'une mise en place précoce des échanges transfusionnels : il étudie les cas de 41 coqueluches hospitalisées en réanimation en Argentine entre janvier 2003 et mars 2011 (62). Il rapporte que 9 d'entre elles sont échangées dont 4 avant 2011 chez des patients très sévèrement atteints en traitement de dernière intention (tous sont décédés) et 5 après 2011 traités de façon préemptive si les leucocytes étaient supérieur à 95 x 10^9/L avant l'apparition de défaillance cardio-pulmonaire. Quatre de ces cinq patients ont survécu. Dans un article plus récent de 2015, il rapporte que sur 18 publications soit 288 patients atteints de coqueluche, 68 ont bénéficié d'une leucoréduction, avec un taux de mortalité de 28% (63). Enfin, Chantreuil et al. met également l'accent, à travers l'étude d'un cas puis une revue de la littérature, sur l'importance d'une mise en place précoce de l'échange transfusionnel : en effet, lorsque celui-ci est mis en place après l'apparition d'un choc cardiogénique réfractaire aux inotropes, il est constamment associé au décès de l'enfant (52). Kuperman et al. rapporte également le cas d'une enfant d'un mois dont l'évolution est favorable après un échange transfusionnel de 1,5 masse sanguine

permettant une baisse rapide des leucocyte et de l'HTAP, mais aussi de la fréquence cardiaque avec une tension artérielle restant stable (64). Après une revue de la littérature, comportant bon nombre des articles cités précédemment, il montre que sur les 47 cas rapportés de coqueluches sévères traitées par échange transfusionnel, 30 ont survécu soit 64%. Les séries étudiées lors de cette revue de la littérature vont de 1 à 14 patients, de 18 jours à 17 mois, avec des taux de leucocytes allant de 45 G/l à 135 G/l. Il faut par ailleurs préciser que dans l'ensemble de ces articles et quelque soit la procédure utilisée (leucaphérèse ou échange transfusionnel), les leucocytes baissent de façon significative chez les patients traités.

Il n'existe pas actuellement de recommandation sur les aspects techniques de l'échange transfusionnel, sont énoncés plus haut les éléments de procédures recommandés par l'ASFA. Dans le cadre de la coqueluche, la plupart des échanges transfusionnels décrits dans les études se font sur 2h, par aliquote de 20 ml, pour un volume de 1 à 2 masses sanguines, et le sang transfusé est le plus souvent du sang total reconstitué (57,59,60). Dans certains cas, les cycles successifs de saignée/transfusion sont de 5ml/kg (52). Enfin, pour Rowlands et al, l'échange transfusionnel s'effectue sur 4 heures, pour un volume total de 200 ml/kg (58). Les produits transfusés sont une combinaison d'albumine humaine 4,5%, de plasma frais congelé et des culots globulaires pour atteindre une valeur d'hématocrite finale de 0,40 à 0,45 (52,58).

iv. L'hydroxyurée

Toujours dans l'idée de réduire rapidement le taux de leucocytes circulants, un traitement par hydroxyurée a également été essayé avec succès chez un nourrisson de 73 jours de vie co-infecté par le VRS et la coqueluche (65). Ce traitement, administré pendant 5 jours, a permis une diminution du taux de leucocyte et n'a pas induit de complication chez cet enfant.

OBJECTIF

Avec la recrudescence du nombre de cas de coqueluches en Europe et dans le monde, quelques études se sont intéressées aux facteurs de risque de décès ou d'évolution vers la sévérité de ces coqueluches, comme vu précédemment (30,31). La coqueluche de l'enfant de moins de 3 mois reste une maladie grave, conduisant à une défaillance cardiaque et respiratoire et nécessite la mise en place de thérapeutique lourde de réanimation telle l'ECMO. Le pronostic de ces patients reste sévère avec un taux de mortalité des coqueluches mises en ECMO proche de 70%. Or, l'étude d'autres thérapeutiques telle la leucoréduction montre une diminution de ce taux de mortalité jusqu'à environ 30%.

Cependant, une évaluation des critères de tolérance de cette procédure chez les patients atteints de coqueluche grave n'a été que peu étudiée. Après une étude de la cohorte de patients atteints de coqueluche hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018, nous étudierons la tolérance de la leucoréduction par échange transfusionnel des 9 patients atteints de coqueluches graves hospitalisés en réanimation sur la même période.

MATERIEL ET METHODE

Les critères de la liste de recommandations STOBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) de l'Equator network pour la qualité des études observationnelles ont été utilisés.

A. RECUEIL DES DONNEES

L'analyse des dossiers s'est faite de façon rétrospective, monocentrique, pour les nourrissons âgés de moins de 3 mois, admis dans le service de réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018 pour coqueluche.

Rétrospectivement, les cas de coqueluches ont été identifiés à partir du codage de leur dossier en tant que « coqueluche ». Le diagnostic de coqueluche était posé grâce à une PCR positive, ou une clinique compatible avec le diagnostic de coqueluche défini par une toux paroxystique cyanogène depuis au moins deux semaines, reprise inspiratoire en « chant de coq », associé à des vomissements sur efforts de toux, des épisodes répétés d'apnée, sans aucune autre cause identifiée chez des enfants de moins de 3 mois. Le consentement des patients a été recueilli a priori par un formulaire standardisé signé à l'entrée en réanimation. Les informations recueillies dans les dossiers des patients concernaient des données démographiques (âge, sexe, terme et poids de naissance), sur l'histoire de la maladie (nombre de jours de toux, hospitalisation avant l'arrivée en réanimation, passage aux urgences ou en service de pédiatrie générale), les données cliniques à l'arrivée en réanimation ou pendant l'hospitalisation (symptomatologie respiratoire, neurologiques, données hémodynamiques), les données paracliniques, sur les traitements reçus pendant l'hospitalisation en réanimation et le devenir des patients. Concernant les échanges transfusionnels, ceux-ci ont été identifiés sur les prescriptions et les feuilles de surveillances des patients, permettant d'obtenir l'heure de l'intervention. Les données cliniques (fréquence cardiaque, tension artérielle, utilisation d'amines, paramètres de ventilation) et paracliniques (lactate, urée, créatininémie, pH, PCO2, leucocytes, hémoglobine, plaquettes, calcémie, hémostase) ont été considérées comme étant des données avant/après l'échange si elles étaient les premières données disponibles tout de suite avant ou après la procédure.

La procédure d'exsanguino transfusion a été décrite dans le tableau en annexe lorsque celle-ci était détaillée dans le dossier du patient. Les saignées/transfusions ont été réalisées sur des

voies centrales, sur une à deux heures, pour un volume total de 1 à 2 masses sanguines. Les transfusions ont été faites avec du sang total reconstitué (culot globulaire associé à de l'albumine 4% ou du plasma).

Par ailleurs, on a considéré qu'il y avait une hypoperfusion périphérique en présence des signes cliniques suivants : pouls filants, extrémités froides, marbrures, TRC allongé (>3sec). Le Score VIS a été calculé selon la formule : VIS = (epinephrine + norepi-nephrine μg/kg/min) × 100 + (dobutamine + dopa-mine μg/kg/min) + (vasopressin μg/kg/min) × 10,000 + (milrinone μg/kg/min) × 20] (66). Ont été regroupés sous le terme de vaso-inotropes : l'adrénaline, la noradrénaline, la dobutamine, la dopamine, ou la milrinone, quelles que soient les doses utilisées. Par ailleurs, les patients ont été considérés comme présentant une co-infection en cas d'infection virale ou bactérienne autre que *B. pertussis* documentée, quelle que soit la localisation de l'infection. Ont été regroupées sous le terme de convulsion les crises toniques ou cloniques quelle que soit leur durée. Enfin, ont été identifiées comme pneumopathies les images radiologiques telles que les infiltrats, la présence d'un bronchogramme, d'un foyer ou d'une condensation alvéolaire unilaterale. Les atélectasies et les infiltrats peri-hilaires bilatéraux sont exclus. La mesure de la PvCO2 s'est faite sur des prélèvements de gaz du sang veineux.

Les échographies cardiaques ont été réalisées par un membre de l'équipe de réanimation, avec un échographe Philips EnVisor (Philips Medical system DA Best, The Netherland), puis General Electric depuis 2010 (GE Medical systems Ultrasound and Primary Care Diagnostic, LOGIQ E9), la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) étant estimée grâce à la mesure de la fuite tricuspide. Une PAPs estimée > 30 mmHg permettait le diagnostic d'HTAP.

B. ANALYSE STATISTIQUE

Les valeurs étudiées dans cette cohorte sont exprimées en valeur absolue ou en valeur médiane, avec leurs valeurs maximales et minimales ou leurs inter-quartiles. Pour les variables discrètes, les tests de Chi2 ou de Fisher ont été utilisés selon le nombre d'évènements, afin de déterminer les différences entre patients survivants et décédés. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour les variables continues. Une régression logistique a permis de quantifier l'association entre un facteur de risque et le décès, cette association étant exprimée grâce à un odd ratio (OR) avec son intervalle de confiance (IC) à 95%. Les variances des variables quantitatives disponibles avant et après les échanges transfusionnels

ont été calculées pour chaque patient, ainsi que les moyennes de ces variances.

Le Wilcoxon signed rank test a été utilisé pour comparer les variables avant/après un échange transfusionnel.

Une valeur de $p<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les données ont été analysées à partir du logiciel Stata 12.2 statacorp et BiostaTGV.

RESULTATS

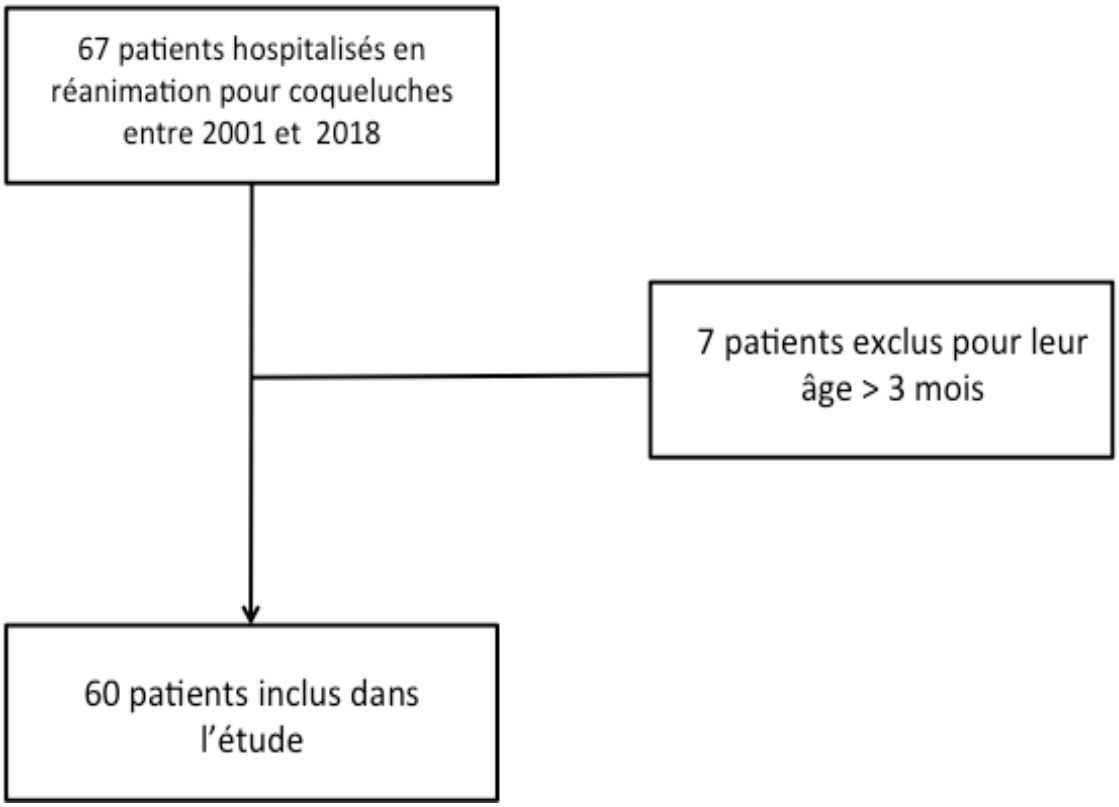
Entre 2001 et 2018, 60 enfants de moins de 3 mois ont été admis pour coqueluche dans le service de réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre (figure 8). Les caractéristiques des patients se trouvent dans le tableau I.

A. ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE DECES DANS LA COHORTE DU KREMLIN BICETRE DE 2001 A 2018

1. Caractéristiques de ces 60 patients atteints de coqueluche

Cette population est composée d'un nombre équivalent de filles et de garçons, dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 39 jours (allant de 13 à 90 jours), pour un poids médian au moment du diagnostic de 4kg (de 2,8 à 7,7 kg). Seuls 7 patients soit 12% de la population étaient nés avant 37 SA. Le poids de naissance médian était de 3,1kg. Ces patients provenaient majoritairement de services de pédiatrie générale (61,6%) alors que seulement 38% provenaient directement des urgences. Les enfants présentaient en moyenne 6 jours de toux avant l'hospitalisation en réanimation (ce nombre de jours pouvant aller de 2 à 22). La majorité des diagnostics de notre cohorte ont été faits par PCR (95%).

Figure 8 : Flow chat de la cohorte de patients atteints de coqueluche de la réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018



2. Facteurs de risque de décès dans cette population

Le jeune âge était statistiquement associé à une plus grande mortalité : en effet l'âge médian des patients décédés était de 19,5 jours (allant de 13 à 80 jours) alors que celui des patients survivants était de 42 jours (entre 20 et 90 jours), p=0,006. En lien direct avec cette constatation, le poids au moment du diagnostic était également statistiquement plus bas chez les patients décédés que chez les survivants (3,5 kg contre 4,08 kg, p = 0,025). Par ailleurs, les patients décédés provenaient majoritairement des urgences pédiatriques (pour 75% d'entre eux) alors que les survivants provenaient surtout des services de pédiatrie générale (67,3%), p=0,045. En revanche la prématurité, le sexe, le poids de naissance ou le nombre de jours de toux avant l'admission n'étaient pas statistiquement associés à une plus grande mortalité. Enfin, le taux de mortalité dans cette cohorte était de 13,3%.

Tableau I : Caractéristiques démographiques des 60 patients atteints de coqueluche admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Caractéristiques	Total (n = 60)		Survivants (n total = 52)		Décédés (n total = 8)		p
	n(%)/ médiane (min-max)	N° de patients	n(%)/ médiane (min-max)	N° de patients	n(%)/ médiane (min-max)	N° de patients	
Sexe féminin	30 (50%)	60	27 (51,9%)	52	3 (37,5%)	8	0,7
Poids de naissance (kg)	3,1 (1,5 - 4,3)	58	3,1 (1,5 - 4,3)	50	3,105 (2,7 - 3,51)	8	0,84
Prématurité : âge gestationnel < 37 SA	7 (12%)	58	7 (14%)	50	0	8	0,57
Poids ou moment du diagnostic (kg)	4 (2,8 - 7,7)	59	4,08 (2,9 - 7,7)	51	3,5 (2,8 - 4,7)	8	0,025
Age au moment du diagnostic (jours)	39 (13 - 90)	60	42 (20 - 90)	52	19,5 (13 - 80)	8	0,006
Méthode diagnostique							
PCR	57 (95%)	60					
clinique	3 (5%)	60					
Nombre de jours de toux avant l'admission	6 (2 - 22)	59	6 (2 - 22)	51	5,5 (4 - 22)	8	0,8

PCR : polymerase chain reaction

Les autres facteurs de risque de décès des coqueluches admises en réanimation sont résumés dans le tableau II. Ils pouvaient être classés selon plusieurs catégories : tout d'abord les facteurs de risque de défaillance cardio-circulatoire. En effet, les patients décédés étaient plus tachycardes (178 Bpm contre 166 Bpm, p = 0,024), présentaient davantage de signes d'hypoperfusion périphérique (chez 50% des patients décédés contre 1,9% des patients survivants, p<0,001), ont présenté davantage d'arrêt cardio-respiratoire (25% contre 0% chez les survivants, p=0,015), davantage d'hypertension artérielle pulmonaire (chez 100% des patients décédés contre 7,7% des survivants, p<0,001), et ont nécessité davantage de traitement par vaso-inotrope (100% des patients décédés contre 3,8% des survivants p<0,001). Par ailleurs, sur le plan des défaillances respiratoires, 100% des patients décédés présentaient des signes de lutte à l'arrivée en réanimation contre seulement 48% des patients survivants (p=0,006). Les patients survivants présentaient davantage de quintes (96% contre 62,5%, p=0,014). En revanche, l'oxygéno-dépendance à l'admission n'était pas un facteur de risque de décès dans notre cohorte (p=0,17). De même, sur le plan des défaillances neurologiques, les patients présentant une hypotonie (p=0,15) ou des convulsions (p=0,52) n'avaient pas plus de risque de décès dans notre cohorte.

Concernant les éléments paracliniques, l'acidose était un facteur de risque de décès avec un pH médian chez les enfants décédés à 7,22 contre 7,34 chez les patients survivants (p=0,0039). Par ailleurs, l'hyperleucocytose était plus importante chez les sujets décédés que chez les survivants aussi bien pour le taux de leucocyte à l'admission (68,65 G/L contre 20,5 G/L p= 0,001) que pour le taux de leucocyte maximum pendant l'hospitalisation (69,055 G/L contre 22 G/l chez les survivants, p=0,0001). De même, les patients décédés présentaient davantage de co-infection virale ou bactérienne que les patients survivants (50% contre 13,5%, p=0,03). Les germes qui ont été retrouvés dans notre population de patients décédés sont un rhinovirus, un *enterobacter cloacae*, un *candida lusitaniae* et un *echerichia coli*. En revanche, la présence d'une hyponatrémie (p=0,76) ou d'une pneumopathie radiologique (p=0,2) n'était pas associée à une plus grande mortalité.

Enfin concernant les traitements utilisés, les patients décédés ont été plus souvent intubés (100% des patients décédés, p<0,001) et plus souvent exsanguino-transfusés que les patients survivants (75% des patients décédés contre 5,8% des survivants, p<0,001). Cette dernière donnée étant en lien avec l'hyperleucocytose, qui était plus présente chez les patients les plus graves.

Tableau II : Comparaison des patients survivants (N=52) et décédés (N=8) atteints de coqueluche, à l'admission et pendant l'hospitalisation en réanimation au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

Caractéristiques	Survivants (n total= 52)		Décédés (n total= 8)		p
	n (%)/ médiane(Q1-Q3)	N° de patients	n(%)/ médiane(Q1-Q3)	N° de patients	
CLINIQUE :					
défaillance cardio-circulatoire :					
fréquence cardiaque	166 (152 - 180)	51	178 (173 - 191)	8	0,024
hypoperfusion periphérique	1 (1,9%)	52	4 (50%)	8	0,00067
vaso-inotrope	2 (3,8%)	52	8 (100%)	8	<0,001
HTAP	1 (7,7%)	13	8 (100%)	8	<0,001
arrêt cardio-respiratoire	0	52	2 (25%)	8	0,015
défaillance respiratoire :					
quintes	50 (96%)	52	5 (62,5%)	8	0,014
oxygène à l'admission	38 (73%)	52	8 (100%)	8	0,17
signes de lutte respiratoire	25 (48%)	52	8 (100%)	8	0,006
défaillance neurologique :					
convulsion	4 (7,7%)	52	1 (12,5%)	8	0,52
hypotonie	4 (8%)	50	2 (28%)	7	O,15
PARACLINIQUE :					
Co-infection	7 (13,5%)	52	4 (50%)	8	0,03
natrémie	137,5 (136 - 140)	48	137 (136,7 - 138,2)	8	0,76
taux de leucocytes à l'admission	20,5 (12,2 - 25,06)	48	68,65 (28,75 - 72,36)	8	0,001
taux de leucocyte max	22 (14,3 - 28,85)	47	69,055 (64,85 - 76,125)	8	0,0001
pneumopathie radiologique	6 (15,4%)	39	2 (33,3%)	6	0,28
pH	7,34 (7,29 - 7,39)	27	7,22 (7,21 - 7,28)	7	0,0039
PvCO2	46 (42 - 56,5)	27	72 (65,05 - 81,5)	7	<0,001
TRAITEMENT :					
intubation	7 (13,5%)	52	8 (100%)	8	<0,001
échange transfusionnel	3 (5,8%)	52	6 (75%)	8	<0,001

hypoperfusion périphérique : pouls filants, extrémités froides, marbrures, TRC allongé(>3sec)
vaso-inotropes : adrénaline, noradrénaline, dobutamine, dopamine, milrinone, quelle que soit la dose
HTAP définie par une estimation échographique de la PAPs > 30 mmHg
convulsion : crise tonique ou clonique quelle que soit la durée
co-infection: virale ou bactérienne documentée, quelque soit la localisation de l'infection
Pneumopathie radiologique : infiltrat, présence d'un bronchogramme, foyer ou condensation alvéolaire unilatéral / les atélectasies et les infiltrats peri-hilaires bilatéraux sont exclus
PvCO2 : valeur de PCO2 obtenue sur gaz du sang veineux

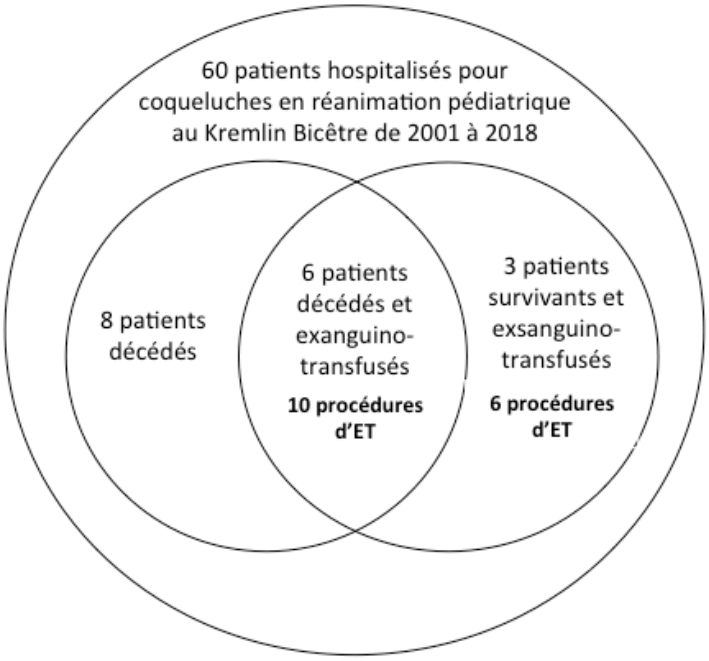
B. ETUDE DE LA TOLERANCE DE LA PROCEDURE DE LEUCOREDUCTION CHEZ LES NEUF PATIENTS AYANT BENEFICIES D'UN ECHANGE TRANSFUSIONNEL

Ainsi, l'hyperleucocytose tout comme l'échange transfusionnel représentaient des facteurs de risque de décès dans cette population de coqueluches hospitalisée en réanimation.

Le tableau en annexe résume l'évolution clinique et paraclinique de ces 9 patients échangés de 2001 à 2018. Chacun de ces patients a bénéficié de 1 à 3 échanges transfusionnels (3 patients ont eu un échange, 5 patients en ont eu deux, 1 patients en a eu trois), ce qui a permis de considérer qu'il y a eu dans cette population de 9 patients atteints de coqueluche grave 16 échanges transfusionnels en tout.

Parmi ces 9 patients, trois ont survécus. En effet, dans notre population, toutes les coqueluches décédées n'ont pas été exsanguinées (2 patients décédés n'avaient pas bénéficié de cette procédure) et toutes les coqueluches exsanguinées ne sont pas décédées (figure 9).

Figure 9 : Schéma de répartition des 9 patients exsanguino-transfusés et des 8 patients décédés de la cohorte de la réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018



ET : exsanguino-transfusion

Sur les 60 patients hospitalisés pour coqueluches en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018, 9 patients ont été exsanguino-transfusés une ou plusieurs fois, ce qui représente en tout 16 procédures. Parmi les 9 patients échangés, 6 patients sont décédés et 3 ont survécu.

1. Caractéristiques des 9 patients atteints de coqueluche ayant bénéficié d'une exsanguino-transfusion

Le tableau III résume les caractéristiques de ces 9 patients. Il s'agissait majoritairement de garçons (55,6%) dont l'âge médian est de 43 jours, et le poids médian de 3,5 kg. Ils provenaient majoritairement de services d'urgence (77,8%). A l'admission en réanimation, ils présentaient une tachycardie avec une fréquence cardiaque médiane de 189 Bpm, des signes de lutte pour 100% d'entre eux et une oxygéno-dépendance pour 88,9%. Seul un tiers présentait des signes d'hypoperfusion périphérique et moins d'un quart présentait des convulsions. Le taux médian de leucocyte à l'admission était de 66,8 G/l. 77,8% présentait une HTAP. Pendant l'hospitalisation, 88,9% ont reçu des vaso-inotropes et 100% ont eu une ventilation mécanique dont 55,5% en oscillation haute fréquence. Par ailleurs, 44,4% ont été mis en ECMO. Concernant les échanges transfusionnels, 66,6% en ont eu deux, avec un délai médian entre l'arrivée et le premier échange de 18 heures. Le taux de mortalité dans cette population était de 66,6%.

Les caractéristiques de ces patients avant et après échange transfusionnel sont indiquées dans le tableau IV. Si chaque procédure est considérée indépendamment des autres y compris pour un même patient, les patients avant chaque procédure sont tachycarde, présentent une acidose respiratoire et une hyperleucocytose majeure.

Tableau III : Caractéristiques des 9 patients atteints de coqueluche grave ayant bénéficiés d'une exsanguino-transfusion

Caractéristiques	Total (n=9)	
	n(%)/ médiane (min-max)	N° de patients
TERRAIN		
Sexe féminin	4 (44,4%)	9
Poids de naissance (kg)	3,06 (2,51 - 3,51)	9
Terme de naissance (SA)	38 (35 - 40)	9
Poids ou moment du diagnostic(kg)	3,5 (2,9 - 5,3)	9
Age au moment du diagnostic (jours)	43 (13 - 80)	9
Service d'origine		
urgences	7 (77,8%)	9
pédiatrie générale	2 (22,2%)	9
CARACTERISTIQUES A L'ADMISSION :		
fréquence cardiaque (Bpm)	189 (165 - 210)	9
hypoperfusion periphérique	3 (33,3%)	9
signes de lutte	9 (100%)	9
Oxygène	8 (88,9%)	9
hypotonie	1 (12,5%)	8
convulsion	2 (22,2%)	9
taux de leucocytes (G/L)	66,8 (23 - 109,1)	9
CARACTERISTIQUES PENDANT L'HOSPITALISATION		
taux de leucocytes maximum (G/L)	75,19 (59 - 109,1)	9
arrêt cardio-respiratoire	2 (22,2%)	9
vaso-inotropes	8 (88,9%)	9
HTAP	7 (77,8%)	9
Co-infection	5 (55,5%)	9
ventilation mécanique	9 (100%)	9
nombre de jour de ventilation	6 (2 - 38)	9
nombre de patient en HFO	5 (55,5%)	9
nombre de patient en ECMO	4 (44,4%)	9
ECHANGE TRANSFUSIONNEL		
délais médian avant le premier échange transfusionnel	18 heures	8
nombre de patients ayant eu au moins deux échanges	6 (66,6%)	9
délais médian avant le deuxième échange transfusionnel	38 heures	5/6
nombre total d'echanges transfusionnels réalisés sur cette période	16	
NOMBRE DE JOUR DE REANIMATION	8,5 (6h - 52 jours)	9
PATIENTS DECEDES	6 (66,6%)	9

hypoperfusion périphérique : pouls filants, extrémités froides, marbrures, TRC allongé(>3sec)

vaso-inotropes : adrénaline, noradrénaline, dobutamine, dopamine, milrinone, quelle que soit la dose (VIS non mentionné)

HTAP définie par une estimation échographique de la PAPs > 30 mmHg

convulsion : crise tonique ou clonique quelle que soit la durée

co-infection: virale ou bactérienne documentée, quelque soit la localisation de l'infection

Pneumopathie radiologique : infiltrat, présence d'un bronchogramme, foyer ou condensation alvéolaire unilatéral / les atélectasies et les infiltrats peri-hilaires bilatéraux sont exclus

HFO : ventilation par oscillation haute fréquence

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

Tableau IV : Données avant/après les 16 échanges transfusionnels parmi les 9 patients en ayant bénéficié entre 2001 et 2018

	avant exsanguino-transfusion		après exsanguino-transfusion	
	n (%)/ médiane (Q1-Q3)	**N° de procédures**	**n(%)/ médiane (Q1-Q3)**	**N° de procédures**
HEMODYNAMIQUE				
fréquence cardiaque	183,5 (162 - 194,3)	14	167,5 (144 - 190,3)	14
PAM	63 (55,5 - 71)	14	63 (54,5 - 73,5)	14
lactate	1,6 (1- 3,4)	14	1,5 (1,2 - 2,4)	14
amines	4 (28,6%)	14	6 (42,8%)	14
VIS (moyenne)	67,4 (0 - 145,5)	14	116,1 (0 - 52,5)	14
RESPIRATOIRE				
sat/ FiO2	190 (106 - 200)	14	242 (149 - 250)	14
PCO2	66,2 (60,7 - 86,5)	14	63,5 (48 - 70)	14
pH	7,21 (7,14 - 7,29)	14	7,29 (7,21 - 7,36)	14
HEMATOLOGIQUE				
leucocytes	61,8 (55,785 - 74,79)	15	19,4 (17,685 - 24,155)	12
Hb	10,9 (10,25 - 13)	15	12,7 (12,3 - 14,2)	13
plaquette	411 (166,5 - 563,5)	15	66 (46 - 82,5)	12
HEMOSTASE				
TP	72,5 (56,7 - 79,2)	6	80 (71,7 - 80,7)	6
Fibrinogène	2,8 (2,2 - 5,2)	9	2,3 (2,2 - 2,65)	8
RENALE				
urée	4,2 (2,53 - 6,35)	14	3,5 (2,45 - 4,45)	11
créatininémie	24 (19,5 - 30,5)	14	22 (20,5 - 27)	11
METABOLIQUE				
calcémie ionisée	1,3 (1,22 - 1,37)	14	1,25 (1,18 - 1,32)	14

2. Evaluation de la tolérance des procédures d'exsanguino-transfusion

La comparaison un à un de chaque procédure avant/après exsanguino-transfusion grâce au Wilcoxon signed rank test est répertoriée dans le tableau V. Les variances ont été calculées lorsque les données avant et après l'échange transfusionnel étaient disponibles. Ces comparaisons permettait de constater que la saturation/FiO2 augmentait significativement avant et après l'échange avec une augmentation moyenne de 26,9% (p=0,035) (figure 10.A). Par ailleurs, la moyenne des variances de la PvCO2 de chaque échange étant négative, l'échange transfusionnel permettait de baisser la PvCO2 de 14,6% en moyenne (p=0,014) (figure 10.B). De même, l'échange permettait aussi une réduction du taux de leucocyte de 62,1% en moyenne (p<0,001) (figure 10.C). Concernant les effets indésirables de la procédure, les plaquettes baissaient de façon significative après un échange transfusionnel de 76,5% en moyenne (p<0,001) (figure 10.D) ainsi que la calcémie de 7,34% en moyenne (p=0,035) (figure 10.F), peut-être en lien avec les quantités importantes de produit sanguin transfusé. En revanche, le taux d'hémoglobine augmentait de 14,1% en moyenne, en lien avec le sang total reconstitué transfusé pendant l'échange (p=0,02) (figure 10.E). On constate qu'il existe par ailleurs une tendance à la baisse de la fréquence cardiaque sans que celle-ci ne soit statistiquement significative. Les valeurs de pression artérielle moyenne, du lactate et du score VIS ne sont pas modifiées par la procédure, tout comme l'hémostase et la fonction rénale. Par ailleurs, nous n'avions pas la puissance suffisante pour décrire les variations pré et post échange chez les survivants et les décédés, notre nombre de patients exsanguinés n'étant que de 9.

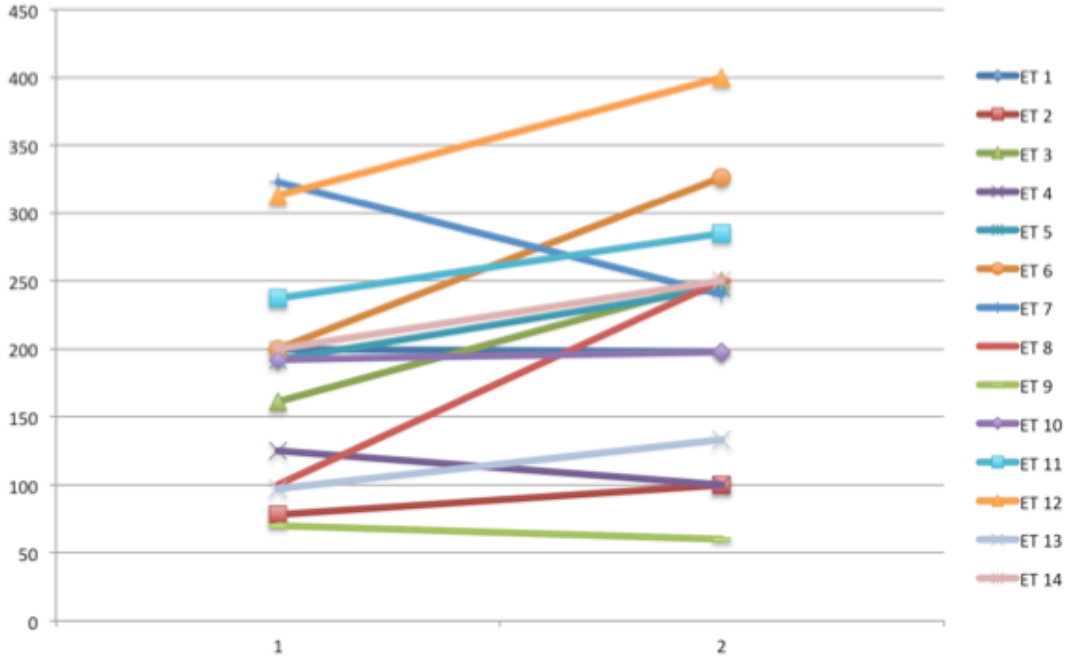
Tableau V : Variations pré/post échange transfusionnel pour les 9 patients échangés de la cohorte de réanimation pédiatrique du Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018

	variation moyenne pré/post ET (Q1-Q3)	p*
HEMODYNAMIQUE		
fréquence cardiaque	-6,86 % (-14,21 - 1,96)	0,078
PAM	1,38 % (-11,57 - 12,01)	0,82
lactate	27,7% (-18,06 - 51,01)	0,36
VIS (moyenne)	77,7% (-84,48 - 141,73)	1
RESPIRATOIRE		
sat/ FiO2	26,9% (0,03 - 34,88)	0,035
PCO2	-14,6% (-29,07 - -2,44)	0,014
pH	0,56 % (-0,88 - 1,13)	0,55
HEMATOLOGIQUE		
leucocytes	-62,1% (-67,09 - -60,29)	< 0,001
Hb	14,1 % (0 - 23,65)	0,02
plaquette	-76,5% (-83,47 - -75)	0,00048
HEMOSTASE		
TP	-2,3% (-2,81 - 8,24)	1
Fibrinogène	-31,7% (-41,02 - -15,38)	0,12
RENALE		
urée	-2,3% (-10,61 - 9,20)	1
créatininémie	20,8% (-6,27 - 29,05)	0,18
METABOLIQUE		
calcémie	-7,34% (-15,46 - -3,49)	0,035

*résultats obtenu grâce au Wilcoxon signed rank test
ET : Exsanguino-transfusion
Q1 : 1er quartile - Q3 : 3eme quartile

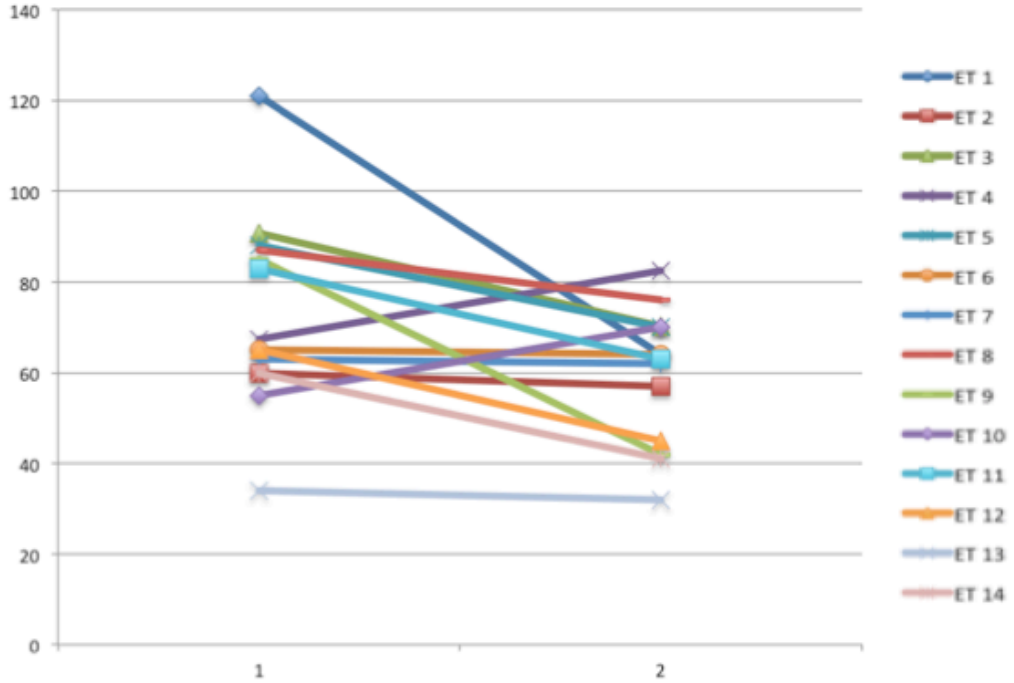
Figure 10 : Variation des 6 variables statistiquement significatives avant/après chacune des 16 exsanguino-transfusions pour les 9 patients traités.

Figure 10.A : Variation de la saturation/FiO2



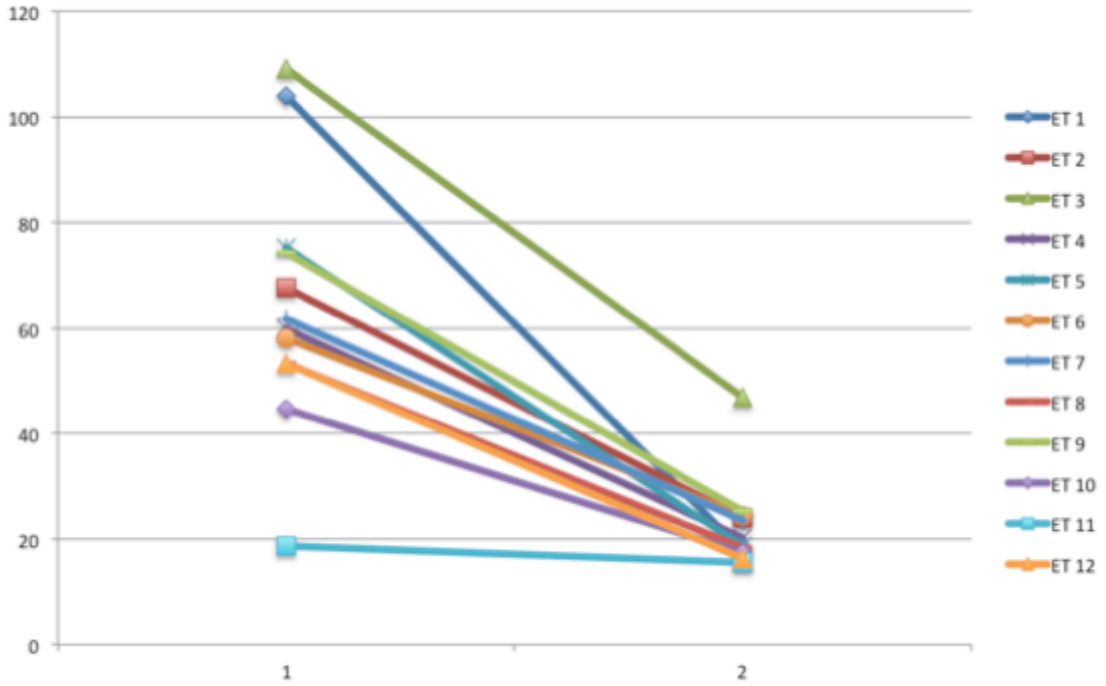
ET : exsanguino-transfusion

Figure 10.B : Variation de la capnie (PvCO2)



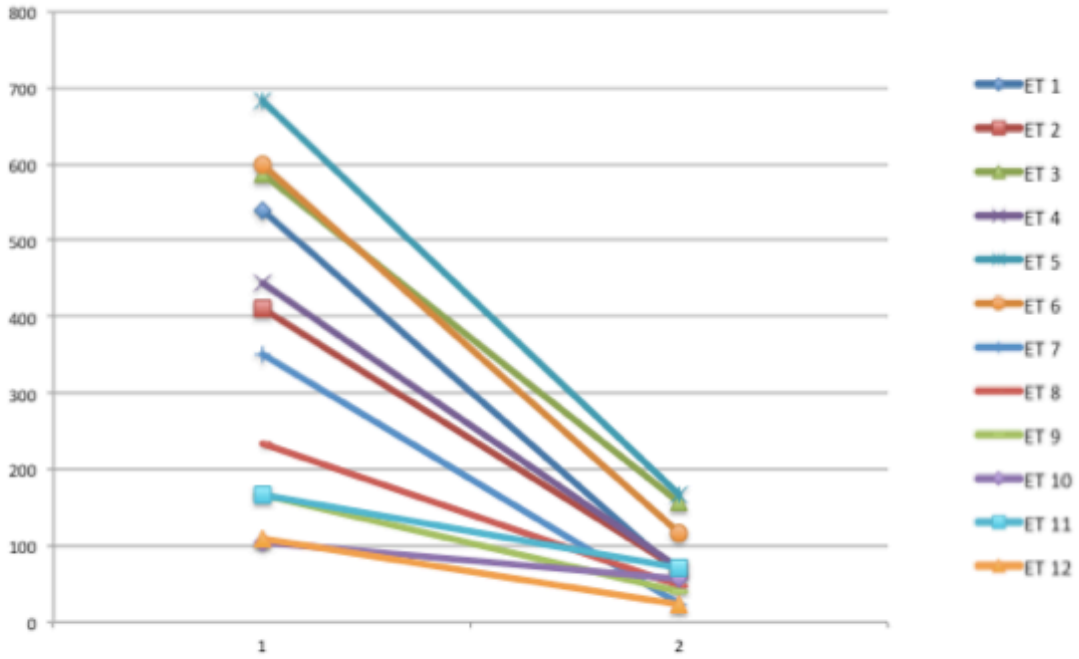
ET : exsanguino-transfusion

Figure 10.C : Variation du taux de leucocytes



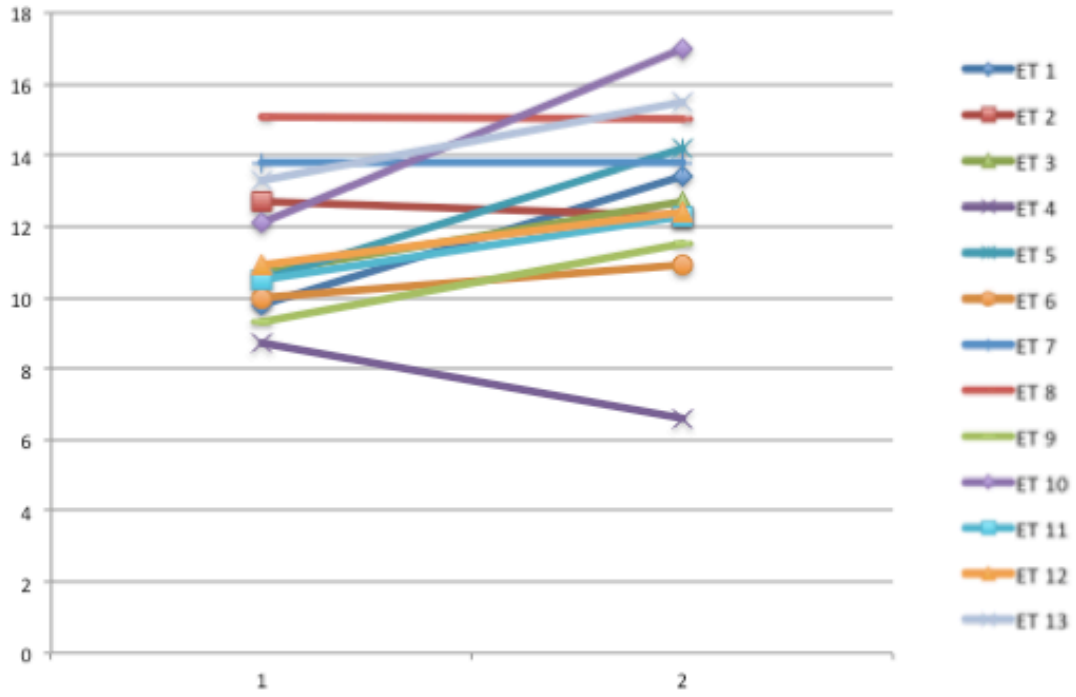
ET : exsanguino-transfusion

Figure 10.D : Variation du taux de plaquettes



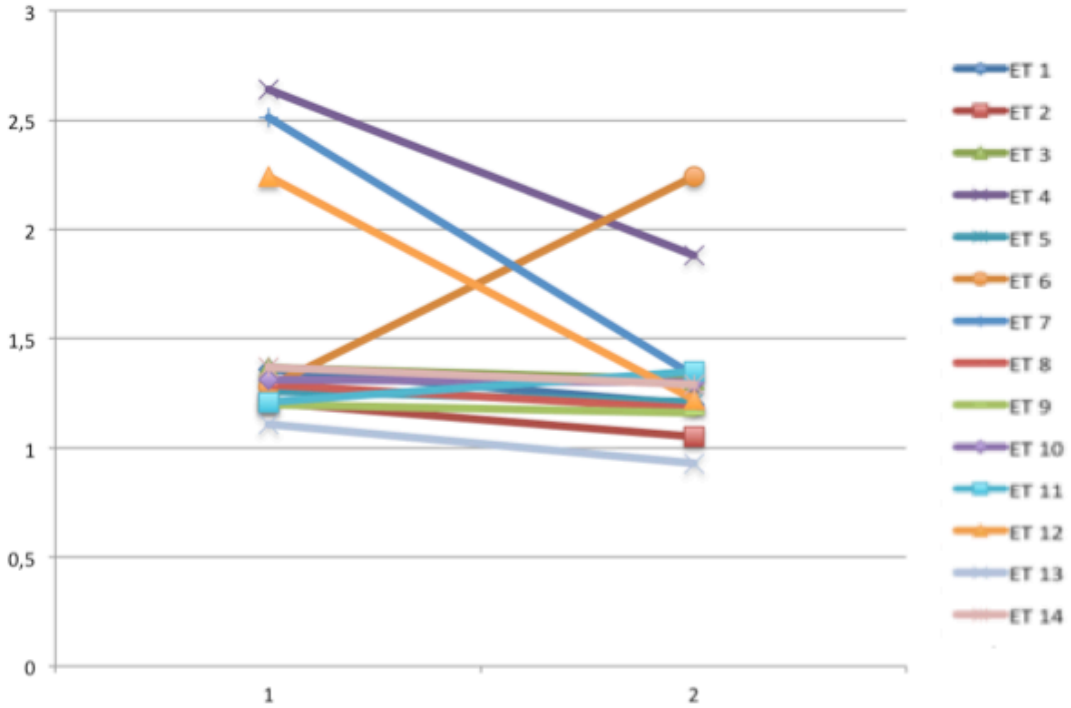
ET : exsanguino-transfusion

Figure 10.E : Variation du taux d'hémoglobine



ET : exsanguino-transfusion

Figure 10.F : Variation de la calcémie



ET : exsanguino-transfusion

DISCUSSION

Le but de cette étude était l'évaluation de la tolérance de la leucoréduction chez les enfants de moins de trois mois hospitalisés pour coqueluche grave en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018. Nous avons pu montrer que, outre la diminution significative du taux de leucocytes après la procédure, une amélioration significative de l'oxygénation des patients a été observée avec toutefois l'apparition d'une baisse de la calcémie.

Concernant la procédure de leucoréduction, seuls des échanges transfusionnels ont été réalisés en raison des moyens techniques disponibles dans la réanimation. Cette procédure semble avoir été bien tolérée dans cette population. En effet, ont été constatés dans cette cohorte uniquement les effets indésirables fréquemment retrouvés dans la littérature (baisse de la calcémie, thrombopénie), et qui peuvent être anticipés ou corrigés. Aucun autre effet secondaire n'a été noté dans cette population : les paramètres hémodynamiques (score VIS, lactate), la fonction rénale et l'hémostase n'étaient pas significativement modifiés avant et après la procédure. Le but était principalement ici d'étudier la tolérance de la leucoréduction, cependant dans cette cohorte, un certain nombre de paramètres ont été améliorés par cette procédure : ont été constatés non seulement une baisse significative du taux de leucocytes circulant passant de 61,8 G/L à 19,4 G/L (retrouvé également dans la littérature), mais aussi une amélioration du rapport saturation/FiO2 (retrouvé chez Romano et al. (57)) témoin d'une amélioration du rapport ventilation/perfusion, et une baisse significative de la PvCO2 avant et après la procédure. Par ailleurs, l'absence d'anémie après la leucoréduction témoignait d'une surveillance adaptée. La bonne tolérance hémodynamique et respiratoire constatée dans notre population serait à confirmer avec un effectif plus important, le faible nombre de patients dans notre cohorte ne rendant les résultats que peu généralisables.

En accord avec la physiopathologie de la coqueluche maligne selon laquelle l'hypertension artérielle pulmonaire est liée à un syndrome d'hyperviscosité et à des microthrombi artériolaires dus à l'accumulation dans les vaisseaux pulmonaires de globules blancs dont la présence est liée à la toxine pertussis, le traitement par leucoréduction semble être intellectuellement un bon moyen de lutter contre les conséquences de la maladie. De plus, comparé à la leucaphérèse, l'exsanguino-transfusion semble être une procédure plus facile d'accès, peu couteuse, ne nécessitant pas de matériel spécifique, présentant peu de complication et faisable sur les enfants de faibles poids ce qui est le cas des enfants atteints de

coqueluche grave de moins de 3 mois (63). Par ailleurs, contrairement à la leucaphérèse, l'exsanguino-transfusion permet également une clairance de la toxine pertussis (61). Ainsi l'échange transfusionnel pourrait être efficace non seulement grâce à la réduction du taux de leucocytes mais aussi ou surtout grâce à l'élimination de la toxine comme le souligne Murray et al. (33). Il ajoute que la toxine pertussis inhibe les protéines G au niveau du cœur et des poumons ce qui pourrait être la cause de l'augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire. Ainsi, si l'exsanguino-transfusion permet effectivement la clairance de la toxine elle pourrait se révéler être une meilleur thérapeutique que la leucaphérèse. Cependant, la procédure d'exsanguino-transfusion entraine par définition une perte d'immunoglobuline lié à l'échange en lui même, ce qui est évité dans la leucaphérèse. Cet élément est a prendre en compte en particulier chez des enfants présentant une infection bacterienne par *B. pertussis*. Il serait intéressant d'évaluer plus précisément le risque infectieux dans cette population de patients échangés.

Toutefois, en raison du nombre limité de patients ayant bénéficié d'une leucoréduction (seulement neuf), il n'est pas possible de généraliser les résultats obtenus. Cette étude exploratoire permet donc d'apprécier des tendances qui devront être vérifiées dans une cohorte plus grande, éventuellement multicentrique ou prospective. Cette étude permet cependant de souligner certaines des complications auxquelles le clinicien doit s'attendre pendant ou après une procédure d'exsanguino-transfusion. Elle permet également de mettre en exergue certain des critères qui pourraient être considérés comme des critères de réussite d'un échange, en plus de la baisse des globules blancs, pour évaluer plus précisément quels patients sont répondeurs. Par ailleurs, un des biais possible serait que, chez la plupart de ces patients, la réalisation d'un échange transfusionnel s'est fait en même temps ou peu de temps avant ou après des modifications des paramètres de ventilation ou le passage en ECMO, comme c'est le cas chez Rowlands et al. pour cinq de ses patients sur la période 2005-2009 (58). Ceci peut jouer comme un biais sur la baisse de la PvCO2 ou l'amélioration de l'oxygénation. La combinaison de ces différentes thérapeutiques peut également jouer comme un biais sur l'amélioration hémodynamique des patients, ce qui sera éventuellement à prendre en compte même si ces paramètres ne sont pas significativement modifiés dans notre cohorte.

Dans la littérature, le taux de mortalité des patients présentant une coqueluche nécessitant une mise en ECMO reste très élevé, autour de 70% (42–44). Pour Domico et al., en analyse multivariée sur un nombre plus restreint de patients, la leucodéplétion avant la mise en ECMO était associée à une meilleure chance de survie (OR 3,36 [IC95% 1,13-11,68], p=0,03) (44). La réalisation d'un échange transfusionnel semble améliorer significativement la survie

des patients dans la littérature (63), y compris lorsqu'une assistance extra corporelle est mise en place en parallèle (58). Dans notre groupe de patients qui a bénéficié d'une leucoréduction, le taux de mortalité restait élevé (66,6%), possiblement en lien avec le fait que, a posteriori, les patients échangés étaient parmi les plus sévères. Par ailleurs, les taux de mortalité dans les articles étudiants les facteurs de risque d'évolution vers une coqueluche sévère ou vers le décès varient de 1 à 33% (4,25,31,33,36), probablement en lien avec la grande disparité des population auxquelles ils font référence puisque les patients peuvent être hospitalisés en pédiatrie générale ou en réanimation selon les articles. Le taux de mortalité de la cohorte du Kremlin Bicêtre étudiée ici était de 13,3%, ce qui reste en lien avec les données de la littérature.

Plusieurs questions restent cependant en suspend concernant la mise en place de l'exsanguino-transfusion : Tout d'abord à quels patients doit s'adresser cette procédure ? L'analyse de la cohorte de l'ensemble des coqueluches admises en réanimation pédiatrique sur cette période a permis d'étudier les facteurs de risque de décès de ces patients qui pourraient être autant d'élément d'indication de la mise en place d'un échange transfusionnel. En accord avec la littérature, différents critères ont été retrouvés : le jeune âge (4,25,26), le petit poids au moment du diagnostic (4), la tachycardie (4,26,30), l'hypoperfusion périphérique (31), l'utilisation de vaso-inotrope (34–36), l'HTAP (4,31,35,36), l'arrêt cardio respiratoire (31), la présence de signes de lutte respiratoire (25), et l'hyperleucocytose (30,31,33,35,38). Certain facteurs liés au traitement ont également été retrouvés dans notre cohorte comme l'intubation (4,27,30,31,33,34) et l'échange transfusionnel (4,31,33). Cependant, contrairement aux données de la littérature, la pneumopathie ou la présence de convulsions n'ont pas été retrouvés comme facteur de risque significatif de mortalité. Ceci peut être lié au fait que ces données ont été relevées rétrospectivement : ainsi, n'ont été considérées que les convulsions à l'admission et non pas pendant le reste de l'hospitalisation, et seules les pneumopathies radiologiques à l'admission ont été retenues, ce qui a pu sous estimer le nombre de cas dans la cohorte.

La deuxième question concerne les modalités de mise en place de l'échange : la procédure de leucoréduction en elle même n'est pas clairement définie dans la littérature, comme vu précédemment. Tout d'abord, sur des petits poids, il semble que l'échange transfusionnel soit à préférer à la leucaphérèse en raison des effets indésirables liés à l'anticoaglation, notamment les troubles de l'hemostase, chez les enfants de faible poids (48). Pour la coqueluche, la plupart des échanges transfusionnels se font sur 2 heures, par aliquots de 20 ml, pour un volume de 1 à 2 masses sanguines et avec du sang total reconstitué. Les modalités de la

procédure notamment le volume, la vitesse, la composition du sang transfusé mais aussi le caractère réchauffé du sang et la voie d'abord utilisée sont autant de facteurs qui pourraient influer sur la tolérance de la procédure. Il n'existait pas de protocole standardisé d'échange transfusionnel au moment des premières procédures dans notre cohorte et, pour certains patients, les données sur le déroulement précis de la procédure n'ont pas pu être retrouvées. Nous n'avons donc pas pu prendre en compte ces paramètres dans l'évaluation de la tolérance de la leucoréduction. Il serait intéressant de pouvoir les évaluer dans une nouvelle étude.

Se pose par ailleurs la question du moment de la mise en place de l'échange-transfusionnel : doit- il être fonction du taux de leucocyte ? de la vitesse de progression de ceux-ci ? de la présence de défaillance d'organes associés ? Rowlands et al. propose dans son article un diagramme de prise en charge des coqueluches sévères de moins de 3 mois admises en réanimation pédiatrique (figure 11) (58). Il permet, selon le taux de leucocytes et la présence ou non de défaillance cardiaque et respiratoire ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles, une mise en place rapide d'un traitement par ECMO associé à une leucaphérèse. Un échange transfusionnel est réalisé en urgence en cas de défaillance cardiaque et respiratoire répondant aux traitements habituels et d'une hyperleucocytose dépassant les 100 G/L. Cette procédure est mise en place à partir de 70G/L en cas de défaillance cardiaque et respiratoire ou en présence de l'une de ces deux défaillances et d'une HTAP. La limite de 50 G/L permet la mise en place d'un échange sans urgence lorsqu'il est associé à une altération de la fonction cardiaque ou respiratoire. En dehors de ces critères, il propose une surveillance du taux de leucocytes. Une analyse multivariée de ces différents critères permettrait de mieux définir les seuils et les associations significatives permettant ainsi une approche structurée pour la mise en place de la leucoréduction.

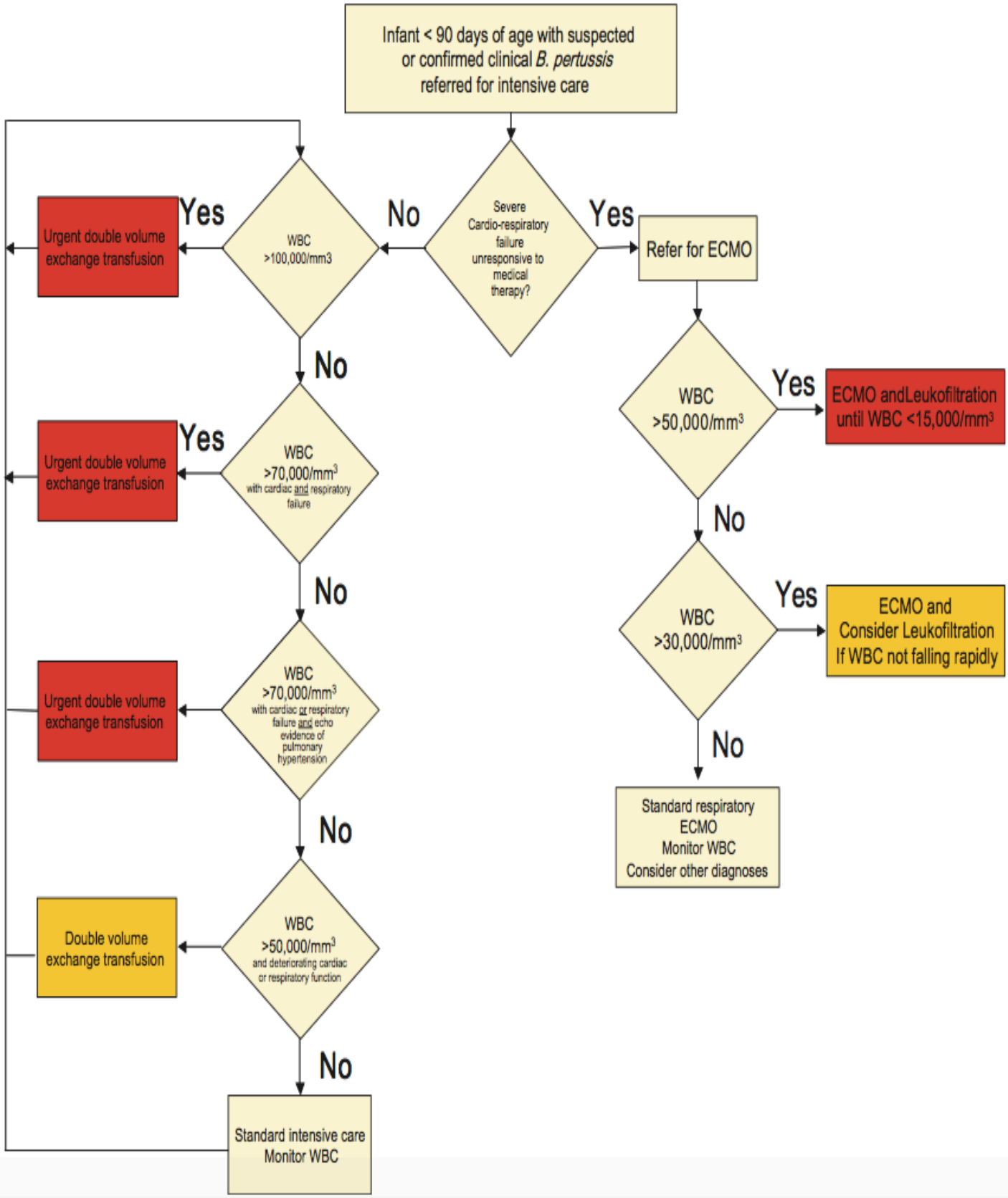
Se pose enfin la question de la mise en place d'une stratégie thérapeutique plus préemptive, avant l'apparition d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, chez des patients présentant déjà des signes de coqueluche grave. Pour Nieves et al., la mise en place de l'échange transfusionnel doit se faire avant l'apparition de défaillances d'organes chez les enfants présentant une pneumopathie et une HTAP d'apparition précoce et une augmentation rapide des leucocytes (61). Il recommande donc une surveillance du taux de leucocytes toutes les 12 à 24 heures avec la mise en place d'un échange quand ceux ci atteignent 30 G/L. L'augmentation rapide de la fréquence cardiaque ou respiratoire doit également être une indication à la mise en place du traitement.

L'étude réalisée ici donne un argument de plus pour la mise en place de cette procédure qui semble améliorer le pronostic des patients dans la littérature et qui est bien tolérée dans cette

population de coqueluches sévères. Le but de cette étude était également d'évaluer, afin de pouvoir les anticiper, les répercussions cliniques et paracliniques de l'échange transfusionnel pour pouvoir prévenir les éventuelles complications et mieux repérer les patients répondeurs et non répondeurs sans se baser uniquement sur la baisse des leucocytes mais aussi sur l'évolution respiratoire et hémodynamique des patients. De même, cette étude présente plusieurs points forts : la cohorte de patients atteints de coqueluche présentée ici a été maintenue prospectivement sur 18 années et permet donc l'étude d'un nombre important de patients. De plus, 16 échanges transfusionnels ont été étudiés ce qui, par rapport aux autres études sur le sujet, représente un grand nombre de procédures. Mais elle présente également des points faibles : elle est monocentrique et a été réalisée rétrospectivement ce qui implique certaines données manquantes notamment lors du décès des patients ou pour un certain nombres de marqueurs qui n'ont pas été dosés systématiquement avant/après la procédure (urée, créatinine, TP…). Pour les mêmes raisons, certains patients jugés probablement moins sévères à l'admission n'ont pas eu d'échographie cardiaque ou de mesure du pH. De même, certains élément de tolérance et d'efficacité de la procédure n'ont pas pu être étudiés ici comme l'évolution des paramètres d'échographie cardiaque avant/après puisqu'elles n'étaient pas réalisée de façon systématique après l'échange. Ensuite, l'accès aux données des hôpitaux d'origine des patients notamment le taux de leucocytes n'était pas toujours disponible, afin d'en étudier la cinétique. De plus, l'heure de recueil des données avant/après les échanges transfusionnel n'a pas pu être standardisé à un moment reproductible chez tous les patients. Ces différents biais (de recrutement, d'information, d'indication thérapeutique, liés aux données manquantes) sont autant d'éléments à prendre en compte. Enfin, le trop petit effectif de patients ayant bénéficiés d'un échange transfusionnel ne nous a pas permis d'effectuer une analyse multivariée. Une étude prospective, multicentrique avec une plus grande puissance permettrait une meilleure évaluation non seulement des facteurs de risque de coqueluche grave ou de coqueluche maligne permettant de déterminer à quel moment de la prise en charge doit être débutée la leucoréduction, mais aussi une évaluation de certains facteurs pouvant représenter des biais dans notre cohorte notamment la mise en place de l'ECMO ou la modification des paramètres de ventilation ou des modes ventilatoires. De même, chez ces patients présentant des défaillances multiples (cardiaques, respiratoires, hématologiques) et des complications fréquentes (infections, voies d'abord), une prise en charge multimodale est nécessaire. La meilleure stratégie de prise en charge respiratoire ou hémodynamique de ces coqueluches sévères n'est pas bien définie : quelle type de ventilation utiliser ? A quel moment débuter l'ECMO ? Quelle stratégie de réanimation volémique mettre en place ?

Aucun de ces traitements de support n'a montré d'impact sur le devenir de ces patients. Seul l'échange transfusionnel semble améliorer le pronostic de ces enfants même si les questions du moment et des critères cliniques et paracliniques de la mise en place de la leucoréduction restent en suspend. Ainsi, la stratégie thérapeutique optimale n'a pas encore été trouvée chez ces coqueluches graves. Une étude multicentrique avec une plus grande puissance intégrant l'ensemble de ces paramètres serait nécessaire pour déterminer les éléments pronostiques et thérapeutiques. Dans cette perspective, cette analyse sur une première cohorte nous a permis de faire des hypothèses et de déterminer les items pertinents à la fois pour les facteurs de risque de décès et pour la tolérance de la leucoréduction. Une analyse multicentrique et éventuellement prospective permettrait de vérifier ces items et éventuellement d'établir un score permettant d'identifier les coqueluches graves nécessitant donc une prise en charge précoce en réanimation et un échange transfusionnel.

Figure 11 : Algorithme de leucoréduction proposé par Rowlands et al. pour les enfants de moins de 90 jours présentant une coqueluche nécessitant une hospitalisation en réanimation (58)



CONCLUSION

Ont été rapportés ici les cas de 60 coqueluches de moins de 3 mois hospitalisés en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018 dont 9 ont bénéficié d'un échange transfusionnel. Cette procédure a été bien tolérée dans cette cohorte avec la présence de seulement deux effets secondaires biologiques (baisse de la calcémie et thrombopénie). Au regard de ces observations, du fait que cette procédure semble améliorer considérablement la survie de ces patients dans la littérature, et qu'elle est par ailleurs peu contraignante à mettre en place, elle semble représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients sévères. Une étude prospective multicentrique avec un plus grand effectif de patients serait cependant nécessaire pour évaluer précisément l'impact de cette procédure comparée aux autres traitements mis en place chez ces patients présentant des défaillances respiratoires et cardiaques majeures à un stade avancé.

ANNEXES

Tableau Annexe : Caractéristiques des patients ayant été éxsanguino-transfusés

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Caractéristiques du patient age/ sexe	43j/M	59j/ M	17j/ F	80j/ M	13j/ M	75j/ M	56j/ F	18j/F	24j/F
Histoire de la maladie	toux depuis 15j, gene respiratoire depuis la veille, malaise avec cyanose dans la nuit-->urgences : dégradation respiratoire et transfert en réanimation	Une semaine de toux, émétisante, dégradation respiratoire et baisse de la prise alimentaire, survenue d'une quinte hypoxemiante chez le médecin traitant-> urgences : fc 210/min, sat 88% AA, signes de lutte, acidose respiratoire-> réanimation	contexte de toux febrile maternelle. Difficulté respiratoire puis hypothermie avec détresse respiratoire et hypotonie. SAMU->réa.	hospitalisé 48h pour bronchiolite. Consulte aux urgences à J3 de la sortie pour détresse respiratoire. A l'arrivée aux urgences : marbré et tachycarde	Hospitalisé 3j pour toux et gêne respiratoire; RAD à J3. détresse respiratoire -> urgences : hyperleucocytose et hyponatrémie : remplissage, VNI, antibiothérapie probabiliste.	Hospitalisation en PG pour rhinite febrile avec majoration de la détresse respiratoire puis oxygenodependance. Tranf-sfert en réanimation pour VNI. Contage avec le papa	toux évoluant depuis 15jours. Une quinte apneisante ->Urgence : polypnée 50/min, signes de lutte, ronchis bilatéraux, sat 88% en AA. Accès de pâleur avec cyanose répétés -> réanimation.	Toux depuis 48h sans fièvre. Notion de contage avec la mère. Hospitalisation en PG avec majoration des signes de lutte et acidose respiratoire--> transfert en réanimation	48h d'hospitalisation pour toux et difficultés alimentaires. Polypnée et quinte et PCR + à J7 de la sortie : ré-hospitalisation. Quintes hypoxemiante et fc 200/min, acidose respiratoire : H en réa.
Nombre de jours de toux avant admission	15	7	6	5	5	10	14	4	22
Statut vaccinal	0 doses	0 dose	0 dose	0 dose	0 doses	0 doses	0 doses	0 doses	0 doses
Données cliniques à l'admission en réanimation	hyperplaquetose, hyperleucocytose, polypnée 50/min, crépitants diffus, sat100% sous 1,5L/min, Fc 165/min, hémodynamique stable.	Fr 53/min, sat 100% sous 2L O2, quintes hypoxemiantes, signes de lutte, fc 210/min, reste de l'hémodynamique stable, agité. Acidose respiratoire	T°34. tirage, polypnée 100/min, crépitants bilatéraux. Fc 165/min. trc 3 sec. Pâle. marbrée	déshydraté. Fc 205/min, PA 121/77. T° 38,2, fr 29/min sat 99% AA. Signes de lutte marqué. Crépitants bilatéraux. Marbré. TRC 3 sec. Agité.	Fc 170/min. extrémités froides, TRC 3 sec, PA 60/22. CPAP +8 avec 100% FiO2, polypnée 50/min, signes de lutte, hypotonique, balloné.	Fr 57/min, sous 0,7 L/min O2 sat 100%.Signes de lutte. MV diminué, crépitants des deux bases. Acidose respiratoire. Crise convulsive membre sup D.	T° 38,2. sous Optiflow 5L/min, sat 94% en AA, fr 40/min, signes de lutte, Fc 196/min. Tonique.	En VNI sous 40% de FiO2, crépitants bilatéraux, tirage, Fc 176/min. pâle, asthénique.	convulsions pendant le transport. A l'arrivée : quintes avec desaturation et bradycardie, crépitants bilatéraux. Fc 189/min. hemodynamique stable.
Données paraclinique									
radiographie de thorax	syndrome alveolaire bilatéral, opacités interstitielles	foyer en base droite	épaississement peri hilaire	distention. Atelectasie du LSD		NF en réanimation. Normale en PG	distention thoracque.	infiltrat perihilaire bilatéral, foyer base droite.	infiltrat peri hilaire bilatéral.
méthode diagnostique de la coqueluche	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR
ETT	cavités droites non dilatées, HTAP infra-systémique, HTAP infra systemique 40-45mmHg, IM et IT.	à l'arrivée : HTAP isosystemique	à J1 : HTAP	à l'admission : pas d'anomalie morphologique. FEVG 43%. Pas de signe d'HTAP	défaillance cardiaque droite, epanchement péricardique,	normale.	à J2 : normale.	à l'arrivée : bonne fonction ventriculaire, pas de dilatation des cavités droites.	à J1 : cœur pulmonaire aigu avec HTAP
Evolution dans le service	hypercapnie, HTAP, passage en HFO, NO, poussée d'HTAP avec hypotension artérielle réfractaire, adrenaline, exsanguino-transfusion, cavité guches virtuelle, hypokinésie, nouvelle échange transfusionnel, noradrenaline, hémofiltration, profil de sepsis mit sous claforan, hypotension réfractaire.	SDRA avec défaillance circulatoire, HTAP, hyponatrémie, hyperleucocytose. Intubation à J1. HFO. Hypoxémie réfractaire et défaillance ventriculaire droite, ECMO veino artérielle au moment du 2e échange. Hémorragie pulmonaire à J8 d'ECMO. Ultra filtration. stabilisation et décanulation à J29 (J26 d'ECMO). relais HFO puis NAVA vni. sevrage définitif J42.	SDRA+ HTAP avec CPA : intubation+ HFO. Échange transfusionnel, adrenaline et noradrenaline. Défaillance respiratoire et circulatoire persistante : ECMO veino-arterielle. Co-infection à rhinovirus et BGN en trachéal : claforan. Ischémie myocardique. Convulsion généralisée. defaillance multiviscérale.	Intubation à l'arrivée. HFO à j2, HTAP à l'ETT. ECMO veino-arterielle à J8. HTAP persistante. surinfection à C. lusitanité. Défaillance circulatoire avec choc distributif réfractaire au remplissage et à la noradrenaline. Défaillance multiviscérale. Choc septique probable.	acidose mixte à predominance respiratoire, arrêt cardio-respiratoire récupéré, défaillance cardiaque droite sévère, fibrillation ventriculaire avec choc électrique externe, pas de réponses hémodynamiques à l'augmentation des doses d'adrenaline, acidose réfractaire avec lactate à 16 mmol/l à H5 de PEC.	VNI. Quintes avec desaturation et bradycardie. Acidose respiratoire : intubation. Extubation à J6.24H de support par noradrenaline. Co infection à rhinovirus. Hyponatrémie probablement responsable de la convulsion. Pas de récidive.	Dégradation hémodynamique et respiratoire avec AL 7. Intubation et 2 échanges transfusionnels à 10h d'intervalle. Baisse du lactate à 0,7. Extubation à J5. VS à J9.	Détresse respiratoire majeure avec bradycardie sur quinte de toux : intubation pour 1er échange transfusionnel. Nouvelle intubation à J3 pour persistance de la détresse respiratoire avec HTAP et cœur pulmonaire aigu. SDRA. Hypoxémie réfractaire, acidose respiratoire, défaillance VD : ECMO veino-arterielle. Instabilité hémodynamique, vasoplégie, volodependance, hyperperméabilité capillaire avec serite diffuse. acidose métabolique avec hémofiltration. chute progressive du débit cardiaque malgré l'ECMO. Arrêt cardiaque à J7 de PEC.	SDRA à J1, HFO, HTAP, cœur pulmonaire aigu, hypotension artérielle, noradrenaline, hypoxémie réfractaire. Épanchement péricardique avec tamponnade lors d la procédure de canulation pour l'ECMO. Arrêt cardiaque non récupéré.
Antibiotherapie contre la coqueluche	Josacine	Clarythromicine	Clarythromycine 2j	Clarythromycine 5j	Azithromycine	Azithromycine 5j	Azithromycine 4j	Azithromycine 5j	Azithromycine 5j
autre TT de la coqueluche		immunoglobuline					immunoglobuline	Immunoglobuline	Immunoglobuline
Ventilation mécanique	oui J1 à J 4	oui J1 à J36.	oui. J2 à J3	oui. J1 à J38	oui. À l'admission	oui J1 àJ6	oui J2 à J5	oui. J3 puis de J4 à J7.	oui. J1 à J3
ECMO	non	oui	oui	oui	non	non	non	oui	non
délais entre arrivée en réanimation/ exsanguino-transfusion	48h	24 heures	40,5 heures	4 heures	2 heures 30	12 heures	32 heures	89 heures	3 heures 50
Exsanguino transfusion									
pré-therapeutique :									
leucocytes	75 890	103 950	67 610	109 100	71 000	59 940	75 190	58 190	61 810
Hb	14,7	9,8	12,7	10,7	8,7	10,5	10	13,8	15,1
plaquette	668 000	539	411 000	588	433 000	445 000	682	600 000	351 000
Masse sanguine	1 masse sanguine	800 ml soit 2 masses sanguines	500 ml soit 2 mases sanguines. Sang total.	380 ml dont 240 ml de CGR et 140 ml de PFC. Environs 1 masse sanguine.	300 ml dont 200 ml de sang total et 100 ml de plasmion soit 1 masse sanguine	800 ml de sang total soit 270 ml de PFC et 530 ml de CGR soit 2 masses sanguines	300 ml de sang total soit 250ml de CGR et 150 ml de PFC soit 1 masse sanguine	500 ml de sang total soit 1,8 masses sanguine	600 ml de sang total (400 ml CGR et 200 ml PFC) soit 1,5 masse sanguine
post-therapeutique :									
leucocytes		17 790	24 050	46 820	NF, patient décédé	20 190	18 660	24 470	23 560
Hb		13,4	12,3	12,7	6,6	14,2	10,9	13,8	15
plaquette		63 000	69 000	156	NF, patient décédé	70 000	167	117 000	24 000
2e exsanguino-transfusion									
leucocytes pré-procédure		53 250		74 390		44 620	18 660		61490
leucocytes post-procédure		18 260		25 310		17 370	15 550		NF
masse sanguine	1 masse sanguine	780 ml de sang reconstitué soit 2 masses sanguines		800 ml soit 2 masses sanguines. Sang total		800 ml de sang total soit 550 ml de CGR et 250 ml de plasma soit 2 masses sanguines	300 ml de sang total soit 250ml de CGR et 150 ml de PFC soit 1 masse sanguine		600 ml sang total, soit 1,5 masse sanguine
3e exsanguino-transfusion									
leucocytes pré-procédure				53380					
leucocytes post-procédure				16 320					
masse sanguine				600 ml soit 1,5 masses sanguines. Sang total.					
survie/ décès	décès à J3 de PEC	survie. Sortie à J 50 de PEC	Décès à J3 PEC	décès à J38 de PEC	décés à H6 de PEC	survie. Sortie à J11	survie. Sortie à J10	décès à J7 de PEC	décès à J3 de PEC
procédure d'exsanguino-transfusion	non détaillée. Saignée-transfusion	Saignée-transfusion de 800 ml soit deux masses sanguines	Saignée-transfusion de 500 ml soit 2 masses sanguines de sang total.	Saignée/transfusion de 380 ml dont 240 ml de CGR et 140 ml de PFC soit environs 1 masse sanguine.	saignée- transfusion de 200 ml de sang total et 100 ml de plasmion soit environs 1 masse sanguine.	1 er echange : retrait de 60 ml de sang et transfusion pour chaque aliquot de 40 ml de CGR et 20 ml de plasma. Durée de la procédure : 1h20/ 2eme échange : retrait de 30 ml de sang et transfusion de 20 ml de CGR et 10 ml de plasma. Durée de la procédure : 1h15.	prelevement de 20 ml sur 2 min puis réinjection de 20 ml de CGR ou de plasma. Durée de chaque échange 2h.	saignée de 20 ml toutes les 2 min sur 1H15/ transfusion parallèle sur l'autre voie de 500 ml de sang total sur 2h. Contrôle de l'hemoglobine en milieu de procédure.	saignée puis transfusion d'aliquot de 20 ml toutes les 5 min, 2/3 de CGR et 1/3 de PFC. Contrôle de l'Hb en milieu de procédure. Durée de la procédure : 1h40 et 1h55

PCR : polymerase chain reaction/ PEC : prise en charge/ NF : non fait/ CGR : culot globulaire/ Hb : hémoglobine/ PG : pédiatrie générale
M : masculin/ F : féminin
Fc : fréquence cardiaque/T° : température/sat : saturation
VNI : ventilation non invasive/ SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë/
HTAP : hypertention artérielle pulmonaire/ FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche/ HFO : oscillation haute fréquence/ ECMO : extracorporeal membrane oxygenation/

BIBLIOGRAPHIE

1. STASSEN M,. La coqueluche maligne. 1984.
2. Guiso N. Coqueluche : physiopathologie, diagnostic et prévention. EMC - Mal Infect. févr 2013;10(1):1-10.
3. Hewlett EL. A Commentary on the Pathogenesis of Pertussis. Clin Infect Dis. juin 1999;28(s2):S94-8.
4. Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ, et al. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. Clin Infect Dis. 1 oct 2015;61(7):1099-106.
5. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and Pathogenesis of Fatal *Bordetella pertussis* Infection in Infants. Clin Infect Dis. août 2008;47(3):328-38.
6. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. Bavoil P, éditeur. Pathog Dis. oct 2016;74(7):ftw087.
7. Pierce et al. - 2000 - Is leukocytosis a predictor of mortality in severe.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: https://link-springer-com.frodon.univ-paris5.fr/content/pdf/10.1007%2Fs001340000587.pdf
8. Sawal et al. - 2009 - Fulminant pertussis A multi-center study with new.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: https://api-istex-fr.frodon.univ-paris5.fr/document/187A0E9A699C61E8F6E93F1F969FDDD447F6DCC5/fulltext/pdf?auth=ip,fede&sid=ebsco,istex-view
9. Mills K. Immunity to Bordetella pertussis. Microbes Infect. juill 2001;3(8):655-77.
10. Guiso N. Bordetella pertussis. In: Molecular Medical Microbiology [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 24 avr 2019]. p. 1507-27. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000858
11. CMIT. E. Pilly, maladie infectieuses et tropicales. 25e édition. 2016.
12. World Health Organisation. Pertussis : Immunization, Vaccines and Biologicals [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/
13. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis. sept 2017;17(9):974-80.
14. WHO vaccine-preventable disease monitoring system, 2019 global summary [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_eurprofile.pdf?ua=1
15. vaccination info service espace professionnel. Données de couverture vaccinale [Internet]. 2018. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale
16. Guiso N. *Bordetella pertussis* and Pertussis Vaccines. Clin Infect Dis. 15 nov 2009;49(10):1565-9.
17. Guiso N, Njamkepo E, Vié le Sage F, Zepp F, Meyer CU, Abitbol V, et al. Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. Vaccine. févr 2007;25(8):1390-7.

18. INVS. Donnée RENACOQ 1997 2015 [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/31035/158002/version/7/file/Tableau_cas_coqueluche_+1996-2015.pdf
19. Grimprel E. La coqueluche en pratique en 2007>. Arch Pédiatrie. 2007;4.
20. Beaufils E, Dommergues M-A, Gaillat J, Guiso N, Knezovic-Daniel N, Pinquier D, et al. Coqueluche : où en est-on en France 10ans après la mise en place de la stratégie vaccinale du cocooning ? Gynécologie Obstétrique Fertil. oct 2016;44(10):591-7.
21. Bodilis H, Guiso N. Virulence of Pertactin- Negative Bordetella pertussis Isolates from Infants, France. Emerg Infect Dis. 2013;19(3):4.
22. rapport_cnrcoq2017_public.pdf.
23. Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Infection in Newborn Girl, France. Emerg Infect Dis. 2012;18(6):3.
24. Xiaoguai Liu. Pertussis Outbreak in a Primary School in China Infection and Transmission of the Macrolide-resistant Bordetella pertussis. The Pediatric Infectious Disease Journal. juin 2018;
25. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of Disease Severity in Children Hospitalized for Pertussis During an Epidemic. Pediatr Infect Dis J. avr 2015;34(4):339-45.
26. Palvo F, Fabro AT, Cervi MC, Aragon DC, Ramalho FS, Carlotti AP de CP. Severe pertussis infection: A clinicopathological study. Medicine (Baltimore). déc 2017;96(48):e8823.
27. Chong C-Y, Yung C-F, Tan NW-H, Acharyya S, Thoon K-C. Risk factors of ICU or high dependency requirements amongst hospitalized pediatric pertussis cases: A 10 year retrospective series, Singapore. Vaccine. nov 2017;35(47):6422-8.
28. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and Maternal Risk Factors for Pertussis-Related Infant Mortality in the United States, 1999 to 2004. Pediatr Infect Dis J. mars 2009;28(3):194-8.
29. Ganeshalingham A, McSharry B, Anderson B, Grant C, Beca J. Identifying Children at Risk of Malignant Bordetella pertussis Infection: Pediatr Crit Care Med. janv 2017;18(1):e42-7.
30. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. J Pediatr. nov 2003;143(5):576-81.
31. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical Pertussis Illness in Children: A Multicenter Prospective Cohort Study*. Pediatr Crit Care Med. mai 2013;14(4):356-65.
32. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child. 22 mars 2007;92(11):970-5.
33. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of Severe Bordetella pertussis Infection Among Infants <=90 Days of Age Admitted to Pediatric Intensive Care Units - Southern California, September 2009-June 2011. J Pediatr Infect Dis Soc. 1 mars 2013;2(1):1-6.
34. Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalamitsou SN, Ilia S, Kalabalikis PK, Papadatos J, et al. Characteristics of Bordetella pertussis infection among infantsand children admitted to paediatric intensive care units in Greece: A multicentre, 11-year study. J Paediatr Child Health. 2017;53(3):257-62.
35. Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: Severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome*: Pediatr Crit Care Med. mai 2007;8(3):207-11.

36. Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, Lehman D, Nieves D, Bradley JS, et al. An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants ≤120 Days of Age: Pediatr Infect Dis J. mars 2018;37(3):202-5.
37. Borgi A. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low income country: new resurgence in 2013. Mediterr J Hematol Infect Dis. 1 sept 2014;6(1):2014059.
38. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Intensive Care Med. oct 2000;26(10):1512-4.
39. Rocha G, Flôr-de-Lima F, Soares P, Soares H, Pissarra S, Proença E, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants. Pediatr Infect Dis J. oct 2013;32(10):1152-4.
40. A. Petiot, D. Devictor, G. Huault. coqueluche maligne. Arch Fr E Pediatr. 1983;175-84.
41. Guillois B. Aspects épidémiologiques et cliniques des coqueluches graves hospitalisées en Réanimation de 1990 à 1994. Médecine Mal Infect. 1 janv 1995;25:1272-80.
42. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal Pulmonary Hypertension Associated With Pertussis in Infants: Does Extracorporeal Membrane Oxygenation Have a Role? PEDIATRICS. 1 déc 2003;112(6):1274-8.
43. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, Killer H, Pandya HC, et al. Extracorporeal life support in pertussis. Pediatr Pulmonol. 2003;36(4):310-5.
44. Domico M, Ridout D, MacLaren G, Barbaro R, Annich G, Schlapbach L, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pertussis: Predictors of Outcome Including Pulmonary Hypertension and Leukodepletion. Pediatr Crit Care Med. 1 mars 2018;19(3):254-61.
45. Bruss JB, Malley R, Halperin S, Dobson S, Dhalla M, Mciver J, et al. Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J. juin 1999;18(6):505-11.
46. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, Mackintosh K, Waggener TB, Smith B, et al. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. Pediatr Infect Dis J. janv 2007;26(1):79-81.
47. Dre Katerina Pavenski, MD, FRCPC. Guide de la pratique transfusionnelle, Aphérèse Thérapeutique, Société canadienne du sang [Internet]. 2018. Disponible sur: https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/apherese-therapeutique#3
48. Runco DV, Josephson CD, Raikar SS, Goldsmith KC, Lew G, Pauly M, et al. Hyperleukocytosis in infant acute leukemia: a role for manual exchange transfusion for leukoreduction. Transfusion (Paris). 2018;58(5):1149-56.
49. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice–Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue [Internet]. Journal of Clinical Apheresis. 2016 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://onlinelibrary-wiley-com.gate2.inist.fr/doi/abs/10.1002/jca.21470
50. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. Blood Rev. mai 2012;26(3):117-22.
51. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: Emergency Management. Indian J Pediatr. févr 2013;80(2):144-8.

52. Chantreuil J, Fakhri N, Labarthe F, Saliba E, Favrais G. Coqueluche maligne et exsanguino-transfusion. Arch Pédiatrie. janv 2015;22(1):84-7.
53. Parra Salinas IM, González Rodriguez VP, García-Erce JA. Therapeutic leukapheresis: 9-year experience in a University Hospital. Blood Transfus. janv 2015;13(1):46-52.
54. al MR et. Therapeutic leukapheresis in a tertiary care hospital: A case series. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/?term=makroo+leukapheresis
55. Pham HP, Schwartz J. How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. Transfusion (Paris). 2015;55(10):2306-11.
56. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. J Pediatr. 1 mai 2004;144(5):626-31.
57. Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, Siu BL. Pertussis Pneumonia, Hypoxemia, Hyperleukocytosis, and Pulmonary Hypertension: Improvement in Oxygenation After a Double Volume Exchange Transfusion. PEDIATRICS. 1 août 2004;114(2):e264-6.
58. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of Rapid Leukodepletion on the Outcome of Severe Clinical Pertussis in Young Infants. PEDIATRICS. 1 oct 2010;126(4):816-27.
59. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA. EXCHANGE TRANSFUSION TO REVERSE SEVERE PERTUSSIS-INDUCED CARDIOGENIC SHOCK. Pediatr Infect Dis J. sept 2006;25(9):846.
60. Oñoro G, Salido AG, Martínez IM, Cabeza B, Gillén M, de Azagra AM. Leukoreduction in Patients With Severe Pertussis With Hyperleukocytosis: Pediatr Infect Dis J. août 2012;31(8):873-6.
61. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, Lehman SM, et al. Exchange Blood Transfusion In The Management Of Severe Pertussis In Young Infants: Pediatr Infect Dis J. juin 2013;32(6):698-9.
62. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. [Severe pertussis, progression and exchange transfusion as an alternative treatment. Case reports]. Arch Argent Pediatr. août 2012;110(4):327-30.
63. Taffarel P, Jorro Barón F, Bonetto G. Actualización en terapias de leucorreducción como alternativas para el tratamiento de coqueluche grave. Arch Argent Pediatr [Internet]. 1 oct 2015 [cité 21 mai 2019];113(5). Disponible sur: http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n5a13.pdf
64. Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, Zonis Z. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? Transfusion (Paris). 2014;54(6):1630-3.
65. Maitre G, Schaffner D, Natterer J, Longchamp D, Ferry T, Diezi M, et al. Leukemoid Reaction in Infant Pertussis: Is There a Place for Hydroxyurea? A Case Report. Front Pediatr. 26 sept 2018;6.
66. ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC, Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. Intensive Care Med. déc 2016;42(12):1948-57.

RESUME

Titre de la thèse en français

Evaluation de la tolérance de la leucoréduction chez les patients atteints de coqueluche maligne admis en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018.

Résumé en français

La coqueluche reste une maladie potentiellement mortelle chez l'enfant de moins de 3 mois non vacciné. Les défaillances cardio-respiratoires ainsi que l'HTAP constatées dans les coqueluches sévères seraient dues à des microthrombi vasculaires pulmonaires de globules blancs liés à l'hyperleucocytose induite par la toxine pertussis. La leucoréduction, en luttant contre cette accumulation, semble montrer dans la littérature un bénéfice sur la survie de ces patients. Cette étude monocentrique rétrospective a pour but d'évaluer la tolérance de la leucoréduction après une étude des facteurs de risque de décès de la cohorte des coqueluches hospitalisées en réanimation pédiatrique au Kremlin Bicêtre de 2001 à 2018.

60 enfants ont été hospitalisés pour coqueluche sur cette période. 8 sont décédés soit un taux de mortalité de 13,3%. Les principaux facteurs de risque de décès retrouvés sont le jeune âge (p=0,006), le petit poids (p=0,025), la tachycardie (p=0,024), l'hypoperfusion périphérique (p<0,001), la présence de signes de lutte (p=0,006), d'une acidose (p=0,039) respiratoire, et d'une HTAP (p<0,001). Sur le plan thérapeutique, l'utilisation de vaso-inotrope (p<0,001), l'intubation (p<0,001) et l'échange transfusionnel (p<0,001) sont également des facteurs de risque de décès. Parmi les 9 patients exsanguinés dans cette population, on compte 16 échanges en tout. Le taux de mortalité est de 66,6%. On constate avant/après la procédure une augmentation significative du rapport saturation/FiO2 (p=0,035) et une baisse de la PvCO2 (p=0,014) ainsi que du taux de leucocytes (de 62,1% en moyenne, p<0,001). Les effets secondaires observés sont une baisse de la calcémie (p=0,035) et des plaquettes (p<0,001).

Face à une procédure ne nécessitant pas de matériel spécifique, qui semble bien tolérée et qui améliore le pronostic des patients dans la littérature, l'échange transfusionnel semble être une option thérapeutique nécessaire dans la prise en charge des coqueluches graves.

Mots clés en français

coqueluche – maligne - sévère - facteurs de risque – décès – leucoréduction – tolérance – pédiatrique - réanimation

Titre de la thèse en anglais

Evaluation of leukodepletion tolerance in malignant pertussis admitted to pediatric reanimation in kremlin bicetre from 2001 to 2018.

Résumé en anglais

Pertussis remains a life-threatening disease in children under 3 months of age without vaccination. Cardio-respiratory failures and pulmonary hypertention in severe pertussis are believed to be linked to white blood cell aggregates in lung microvasculature. Leukodepletion, by fighting against this accumulation, seems to improve those patients survival rate in various publications. The purpose of this retrospective monocentric study is to assess the tolerance of leukodepletion and the risk factor of death among patients hospitalized in Kremlin Bicêtre ICU for pertussis from 2001 to 2018.

60 children were hospitalized for pertussis during this period. 8 died, representing a mortality rate of 13.3%. The main risk factors for deaths were young age (p=0.006), small weight (p=0.025), tachycardia (p=0.024), peripheral hypoperfusion (p<0.001), respiratory distress (p=0.006), acidosis (p=0.039), and pulmonary hypertention (p<0.001). The use of vasoactive drips (p<0.001), mecanical ventilation (p<0.001) and exchange transfusion (p<0.001) are associated with death. Among the 9 exsanguinated patients, the mortality rate is 66.6%. Before/after the procedure, there was a significant increase in the saturation/Fio2 ratio (p=0.035) and a decrease in PvCO2 (p=0.014) as well as the rate of leukocytes (62.1% on average, p<0.001). The side effects of this procedure are a decrease in calcemia (p=0.035) and platelets (p<0.001). Given the fact that this procedure does not require specific equipment, seems well tolerated and improves the prognosis of theses patients in various publications, exchange transfusion seems to be a necessary option in the management of severe pertussis.

Mots clés en anglais

Pertussis - risk factor – malignant – death - leukodepletion – tolerance – children - ICU

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06