

---

# La coqueluche

---

I Loeckx  
Février 2008

# Historique



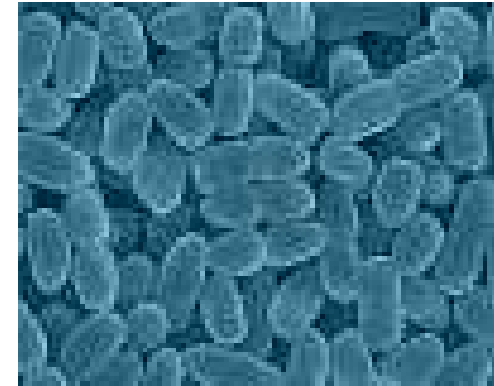
- **Moyen-âge:** Ecosse: « kink » (= paroxysme);  
Allemagne: « kindhoest »
  - **1578:** description épidémie à Paris 1578 par Guillaume de Baillou
  - **1679:** Thomas Sydenham, terme « coqueluche »
  - **1682:** Thomas Willis
  - Nbses épidémies aux **18e et 19e S** en Europe
  - **1906:** découverte du B pertussis (Jules Bordet et Octave Gengou)
  - **1925:** 1re vaccination efficace (Madsen) – whole-cell vaccine
  - **1938:** découverte du B parapertussis (Elderling et Kendrick)
  - **1981:** 1r vaccin acellulaire au Japon
  
  - **Etymologie :**
    - \* Chant du coq: inspiration bruyante après la toux
    - \* Coqueluchon: bonnet dont on recouvrait autrefois la tête des malades
-

---

# Bactériologie

- **Bordetella pertussis: 95% des cas**
  - **5 autres espèces** (génotypes proches, différences phénotypiques):
    - B parapertussis: forme plus légère de coqueluche (homologie génétique 98,5% avec pertussis)
    - B bronchiseptica:
      - \* pathogène humain
      - \* réservoir chat/chien/lapin/cochon
    - B avium: pathogène aviaire
    - B holmesii et hinzii: retrouvés dans hémocultures, pas associés à des symptômes respiratoires
-

# Bactériologie

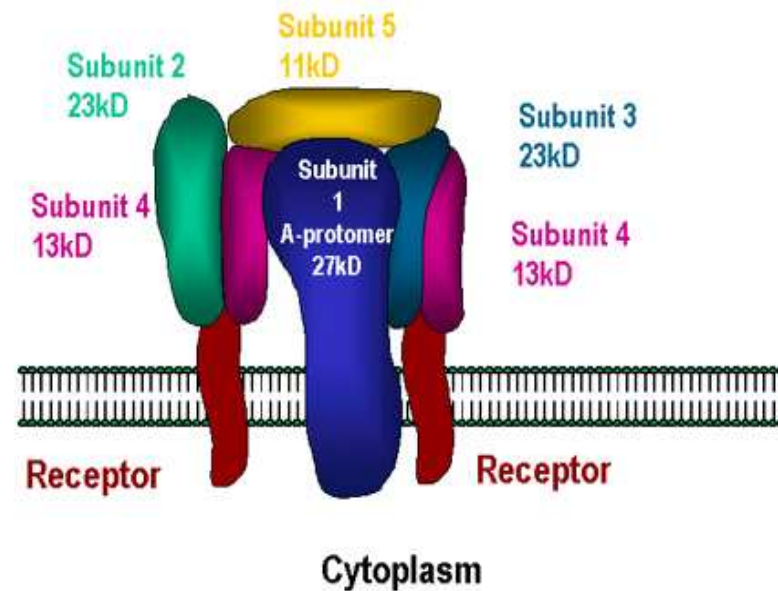


- Petit coccobacille G(-) (0,8µm sur 0,4µm)
- Aérobie obligatoire
- Non-mobile (sf bronchiseptica, avium et hinzii)
- Réservoir exclusivement humain pour le pertussis et le parapertussis, animal pour le bronchiseptica
- Pléiomorphisme avec évolution de la culture, variations de l'expression antigénique selon environnement
- Milieu de culture contenant de l'amidon de pomme de terre et du sang (Bordet-Gengou)
  
- Arsenal de facteurs de virulence impressionnant: toxine pertussique, FHA, fimbriae, adénylate cyclase, ...

# Bactériologie: facteurs de virulence

## Toxine pertussis (PT):

- = Lymphocyte-promoting factor, = Histamine-sensitizing factor
- Exotoxine, protéine d'enveloppe
- Slt B pertussis
- Hexamère:  
SsU A: activité biologique: S1  
SsU B: fixation: S2 S3 S4 S5



---

# Bactériologie: facteurs de virulence

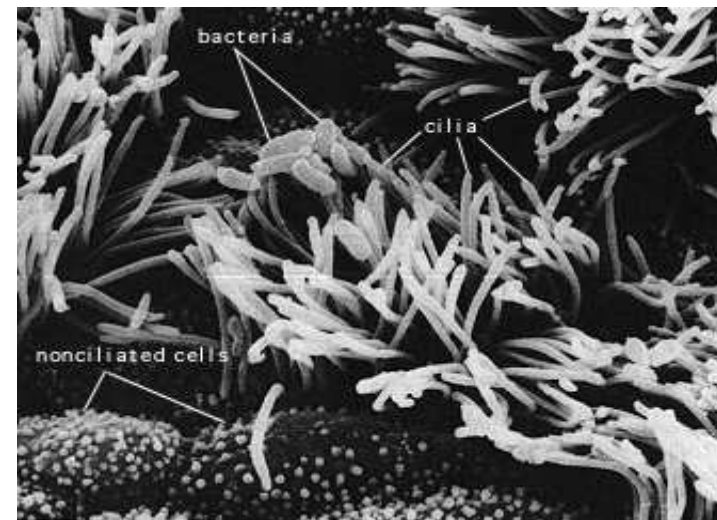
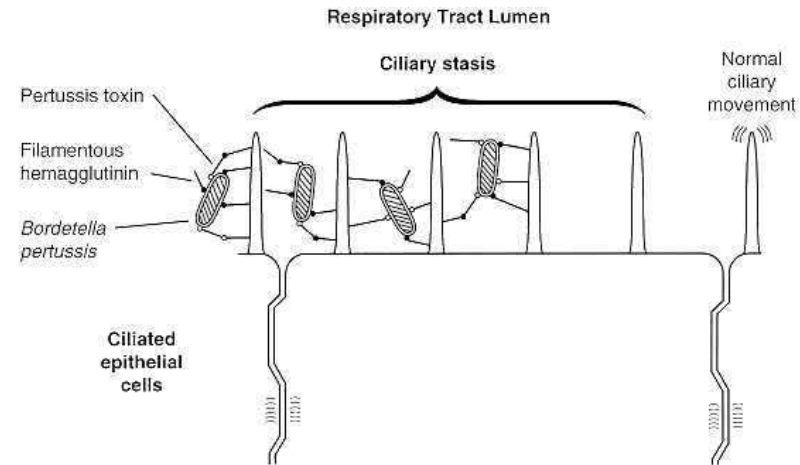
## Toxine pertussis (PT):

- Fixation au R
    - ➔ Internalisation dans le cytoplasme après passage ds le RE
    - ➔ Activité ADP-ribosyltransférase
  - Effets biologiques:
    - Lymphocytose
    - Libération histamine (bronchospasme « asthmatiforme »)
    - Activation des cellules des îlots pancréatiques (tb glycémique)
    - Perturbation de la réponse immunitaire
  - Gène se situant sur un opéron présents dans les 3 types de Bordetella mais non transcrit chez parapertussis et bronchiseptica
  - Ac contre PT jouent un rôle important dans la protection contre la maladie
-

# Bactériologie: facteurs de virulence

## FHA = hémagglutinine filamenteuse

- Fixation aux résidus galactose en surface de la mb cellulaire => formation de structures filamenteuses
- Adhésion aux cellules ciliées, en synergie avec PT
- Ac contre FHA: protection par empêchement de cette fixation



---

# Bactériologie: facteurs de virulence

## Pertactine:

- = « 69 kDa-protein »
  - Protéine se trouvant sur la face externe de la membrane cellulaire
  - Rôle dans l'attachement et l'invasion cellulaire (entre autre en synergie avec la FHA)
  - Ac réactifs jouant un grand rôle dans l'immunité (après infection naturelle et après « whole-cell vaccine »)
-



---

# Bactériologie: facteurs de virulence

## Adénylate cyclase hemolysin (ACH):

- Double activité
  - Se lie à la cellule hôte, puis y pénètre avant d'être clivée pour devenir fonctionnelle
  - Catalyse de la formation d'AMPc à partir de l'ATP
    - accumulation dans le cytoplasme
    - diminution des capacités de phagocytose et du chimiotactisme des neutrophiles
    - compromission de la réaction immunitaire
  - Contribue également aux lésions locales de l'arbre respiratoire
-

---

# Bactériologie: facteurs de virulence

## Agglutinogènes et fimbriaes:

- Ag de surfaces très immunogéniques
  - Rôle dans l'attachement aux cellules hôtes
  - Provoquent l'agglutination en présence d'Ac
  - Vaccination « whole-cell »: production d'Ac contre ces antigènes bien corrélée à l'immunisation acquis après la vaccination
  - Permettent le typage des différents Bordetella (facteur 7 commun, facteurs 1 à 6 pertussis, facteur 14 parapertussis, facteur 12 bronchiseptica)
-

---

# Bactériologie: facteurs de virulence

## Autres:

- Cytotoxine trachéale (constituée de fragments peptidoglycan de la paroi): responsable des lésions de l'E cilié et de la toux paroxystique
  - Heat-labile toxin (HLT): rôle peu connu in vivo, vasoconstriction et lésions de nécrose hémorragique en laboratoire
  - Lipopolysaccharide toxin (LPS) = endotoxin: protéine extra-membranaire, rôle peu connu
-

---

# Epidémiologie

- Contagiosité importante
  - Epidémies tous les 2 à 5 ans
  - Selon le CDC:
    - 2 cas/100 000 habitants aux USA mais large sous estimation des cas (seulement 10% d'entre eux seraient rapportés)
    - Plus de 35% des cas concernent les <6 mois et 90% des décès et ce malgré les progrès dans les techniques de support cardio-respiratoire avancées.
  - 1/4 des adultes présentant une toux > 2W ont la coqueluche
  - 1/5 des MSIN seraient attribuables à la coqueluche
-

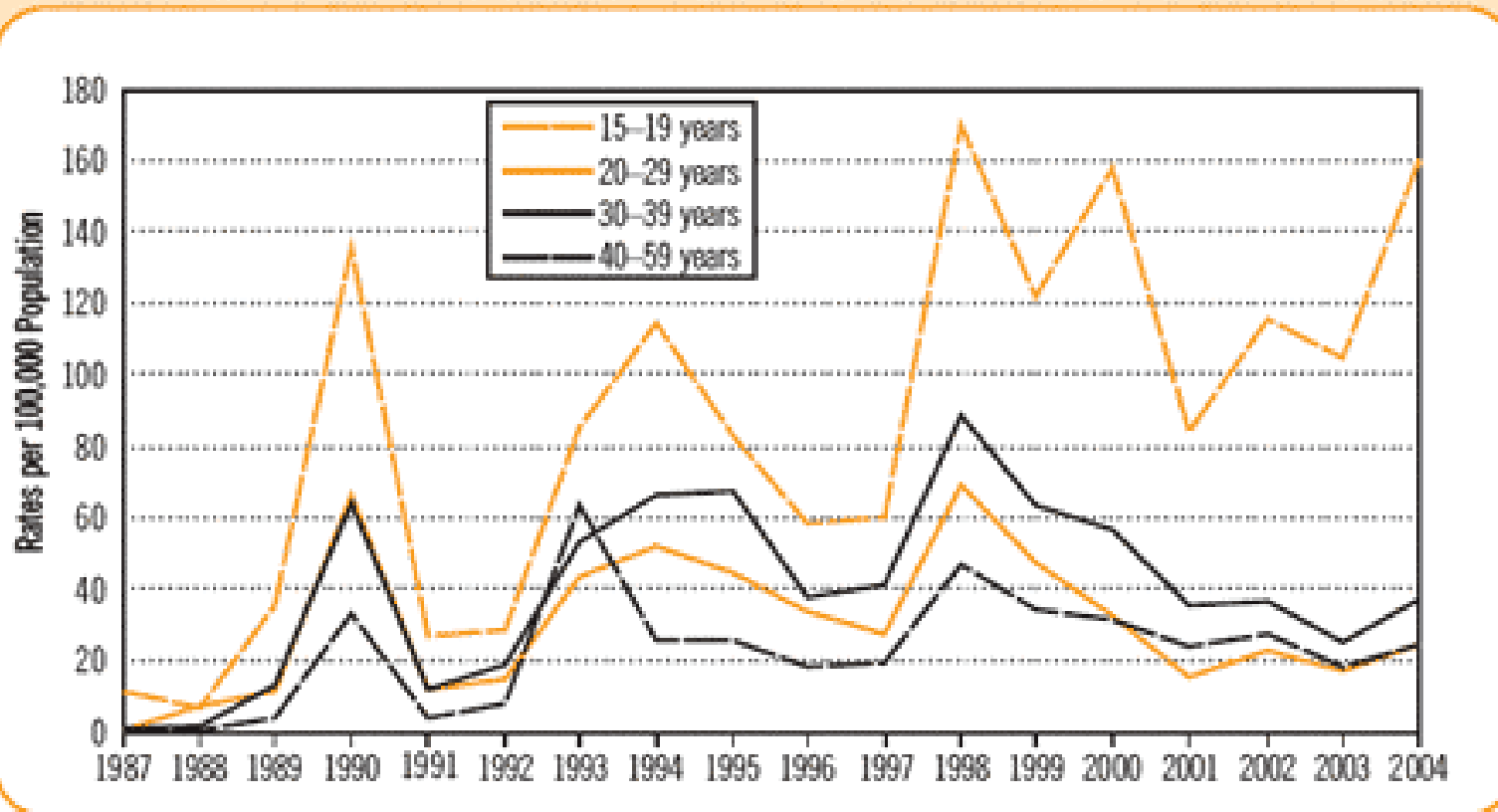
---

# Epidémiologie

- Dans les population à haut taux de couverture vaccinale: résurgence de la maladie chez les adolescents et les jeunes adultes:
    - augmentation sensible des cas en Europe et USA rapportée depuis les années 1990
    - par manque de rappel naturel, par meilleur diagnostic (maladie moins sévère si immunisé, méthodes plus sensibles)
    - coût important, à la fois en terme économique et en terme de morbi-mortalité
  - Contamination des nourrissons non-vaccinés ou incomplètement vaccinés (3 doses), principalement dans le milieu intra-familial.
  - Ere prévaccinale: 85% des cas entre 1 et 9A, contre 41% des cas maintenant
-

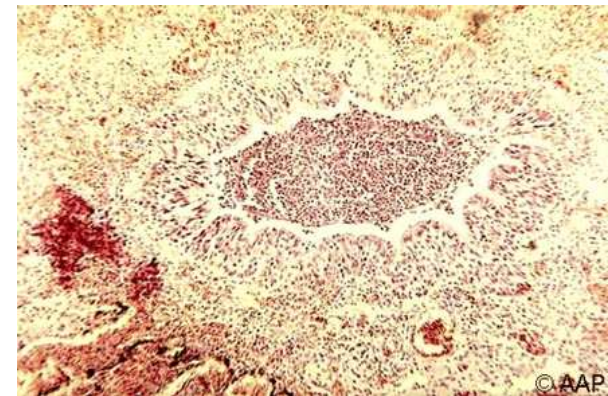
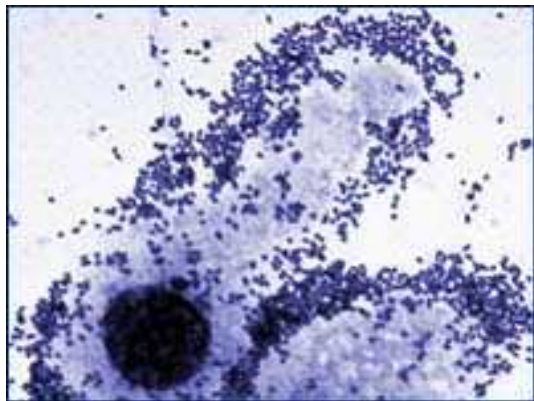
# Epidémiologie

Figure 10. Reported Incidence Rates of Pertussis in Adolescents and Adults by Age, Canada, 1987–2004



# Pathogénie

- Transmission par gouttelettes infectées (contagiosité importante dans les 3 1res W, attack rate > 90%)
- Colonisation de l'E cilié, multiplication durant 1-2W (incubation)
- Production des toxines
- Congestion et inflammation de la muqueuse
- Obstruction bronchique par du matériel nécrotico-inflammatoire
- Compromission de la réponse immunitaire



---

# Clinique: généralités

- Lésions localisées dans l'arbre respiratoire (inflammation, nécrose)
  - Effets systémiques limités (lymphocytose, peu ou pas de fièvre)
  - Effets pathogènes de la toux paroxystique (traumatique, hypo ou anoxique, hémorragique, nutritifs)
  - Différentes formes:
    - Forme classique
    - Coqueluche maligne du nourrisson
    - Formes atypiques ou modérées
-



---

# Coqueluche classique

- 1-10A, populations non-vaccinées
  - Forme plus sévère si culture positive
  
  - **Incubation:**  
7 à 10 jours en moyenne
  
  - **Phase catarrhale:**
    - Durée 1 à 2 semaines
    - Atteinte non-spécifique des VRS
    - Rhinorrhée, larmoiement, petite toux
    - Fatigue, malaise, fébricules
    - Contagiosité importante
    - Début de la leucocytose en fin de phase
-

---

# Coqueluche classique

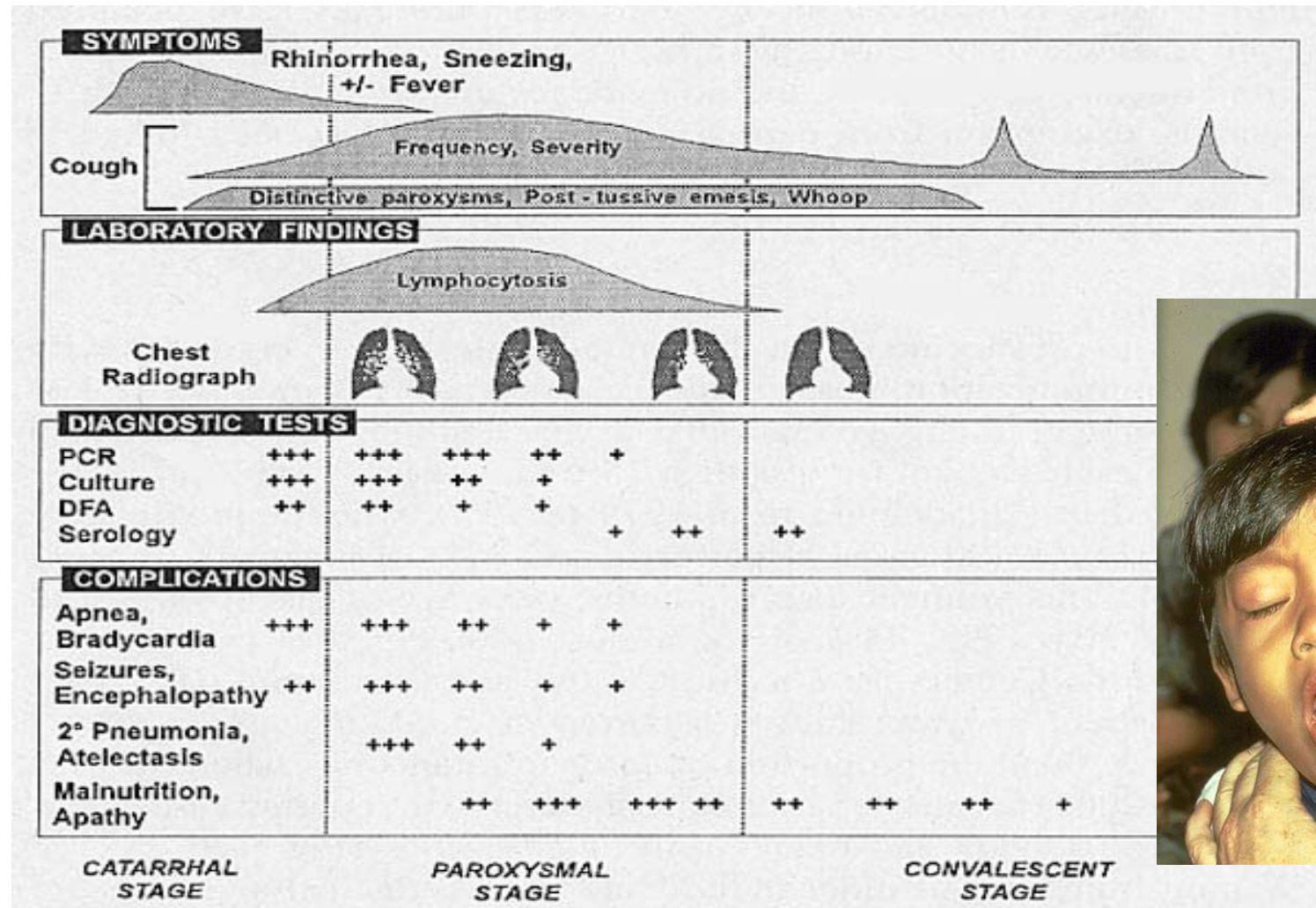
## ■ Phase spasmodique:

- Durée 4 à 6 semaines
- Toux en augmentation (fréquence et sévérité)
- AEG éventuelle (épuisement, carence alimentaire), mais en général état inter-critique normal
- Pas de fièvre
- Leucocytose/lymphocytose ( $> 100\,000/\text{mm}^3$ , 60-80% lymphocytes)
- Début de la production d'Ac

## ■ Phase de convalescence:

- Durée 1 à 3 semaines
  - Diminution de la toux et des symptômes
  - Parfois persistance toux légère pendant plusieurs mois
-

# Coqueluche classique



---

# Toux spasmodique



- Salve de 5 à 10 toux violentes en expiration (« staccato cough »)
  - Eventuellement suivie d'une reprise inspiratoire bruyante (whooping, chant du coq)
  - Eventuellement suivie de vomissements
  - +/- accompagnée de congestion, cyanose, protrusion de la langue/des yeux, salivation, larmoiement, congestion des veines du cou, pâleur, bradycardie, œdème de la face, pétéchiés
  - Plusieurs fois par heure, prédominance nocturne
-

# Coqueluche classique

## **PREDICTIVE FACTORS FOR PERTUSSIS**

### **Positive Factors**

- Coughing contact
- Incomplete immunization
- Years since immunization
- Pure or predominant cough
- Paroxysmal cough
- Well between paroxysms
- Whoop
- Post-tussive vomiting
- Apnea, bradycardia (infant)
- Choking, gasping spells
- Petechiae above the clavicles
- Lymphocytosis (normal cells)

### **Negative Factors**

- Fever
- Diarrhea
- Exanthem
- Enanthem
- Tachypnea
- Wheezes
- Rales
- Lymphadenopathy
- Neutrophilia
- Neutropenia
- Lymphocytosis (atypical cells)

---

# Coqueluche maligne du nourrisson

- ❑ **Première description** en 1983 (Petiot & al)
  
  - ❑ **Contexte:**
    - Enfant de < 2M (38 à 49 jours)
    - Non vacciné
    - Contamination essentiellement d'origine intra-familiale
  
  - ❑ **Présentation clinique:**
    - Tachycardie permanente sine materia
    - Pâleur intense
    - Dyspnée, polypnée
    - Eventuellement malaise cyanosant, apnée
    - Clinique de virose respiratoire supérieure, voire de bronchiolite
    - Hyperleucocytose, hyperlymphocytose
-

---

# Coqueluche maligne du nourrisson

- ❑ Cause de **MSIN** non négligeable: PCR positive dans 20% des cas
  
  - ❑ **Evolution:**
    - Apparition rapide d'une insuffisance respiratoire
    - Episodes répétés de bronchospasmes sévères
    - Exsudat muco-purulent important
    - ➔ obstruction VRI
    - ➔ atélectasies et foyer broncho-pneumoniques (25%)
    - Hyperleucocytose avec prédominance de LT activé, risque de thrombose leucocytaire, notamment dans la circulation veineuse pulmonaire
    - HTAP réfractaire: étiologie incertaine:
      - \* Toxinique: vasoconstriction par les taux élevés d'AMPc
      - \* Thromboses leucocytaires pulmonaires
-

---

# Coqueluche maligne du nourrisson

## ❑ Complications:

- Atteinte **neurologique**: hypotonie, convulsions, coma, parfois réaction leucocytaire dans le LCR et hyperprotéinorachie modérée. Mécanismes avancés: hypoxie, hypoglycémie, hémorragie intracérébrale.
- **SIADH**: œdème, oligurie, hyponatrémie

## ❑ Evolution fatale >75% des cas

- Rapide (en moyenne 4 jours)
  - 2<sup>re</sup> à une surinfection pulmonaire
    - une hypoxémie réfractaire
    - une défaillance hémodynamique
    - une complication respiratoire (œdème, pneumothorax)
    - une MOF
-



---

# Coqueluche maligne du nourrisson

## ❑ Facteurs péjoratifs:

- hyperleucocytose
- pneumonie
- jeune âge
- (recours à l'ECMO)

## ❑ Traitements:

- ❑ Même avec un diagnostic précoce et la mise en place de méthodes thérapeutiques avancées, les décès restent non-négligeables

➔ Rôle majeur de la **prévention**

- ➔ **Pistes de réflexion:**
- \* Vaccination rappel des ado/adultes
  - \* Vaccination de la femme enceinte
  - \* Vaccin acellulaire à la naissance
-

## « IMPACT »

Mikelova LK, Halperin SA, Scheiffle D et al. – Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case control study of 16 pertussis death in Canada. *J Pediatr*, 2003, 143, 576-81.

- = Surveillance des hospitalisations pour maladies « préventibles » par un vaccin (12 centres canadiens, > 90% des lits pédiatriques).
- Etude rétrospective des décès (16) dûs à la coqueluche de 1991 à 2001, comparés à 2 contrôles (même âge, même année d'admission, même centre) atteints de coqueluche non fatale.
- Coqueluche = identificat° de Bp par culture/PCR ou t oux paroxystique >2W.
- Tous les enfants décédés ont < 6M, 15 ont < 2M. 1 seul avait reçu le premier vaccin. Tous avaient une culture ou une PCR positive.
- Tous les enfants décédés ont été ventilés, des techniques de ventilation plus complexes ont été plus souvent employées (VC, HFOV, ECMO).
- Les complications étaient plus fréquentes dans le groupe des décès (pneumonies, atélectasies, convulsions), les enfant avaient à l'admission un taux de GB, des FR/FC plus importants et une saturation plus basse.
- Il n'y avait pas de différence dans le traitement antibiotique (délai, spectre, doses).
- Les seuls facteurs reconnus comme prédictifs sont la **pneumonie** et le **taux de GB**.

---

# Forme modérée

- **Enfant immunisé** (naturellement ou vaccinalement):  
Toux plus ou moins quinteuse, prolongée (en général, < 2 mois)  
Pas de chant du coq, pas d'hyperleucocytose
  - **Adulte et adolescents:**  
Toux atypique chronique  
Pas de chant du coq, pas d'hyperleucocytose  
Largement sous-estimée (1/5 à 1/3 dans les études recherchant systématiquement la coqueluche chez les adultes présentant une toux > 2W)
-

---

# Complications

## ■ Respiratoires:

- Rares dans les pays industrialisés
- Bronchopneumonies et surinfections:
  - 20% < 1A
  - 5% > 1A
- Apnées, quintes cyanosantes chez le petit enfant
- OMA fréquente, favorisée par les vomissements itératifs
- Hyperréactivité bronchique (asthme ultérieur controversé)

## ■ Neurologiques:

- Convulsions: 3-4% des cas < 1A
  - Encéphalopathie 0,6%
    - EDME, hémiplégie, paraplégie, ataxie, cécité, surdité, rigidité
    - 1/3 décès, 1/3 séquelles (RM, E, paralysie), 1/3 guérison
-

---

# Complications

- **Nutritionnelles:**

- Rares grâce à la prise en charge hospitalière (mais restent fréquentes dans les PVD)
- Dénutrition, déshydratation

- **Autres:**

- Ulcération du frein de langue
  - Pétéchies
  - Hémorragies sous-conjonctivales, hémorragies intra-crâniennes
  - Fracture de côte, pneumothorax, rupture diaphragmatique
  - Hernie, prolapsus rectal
-

---

# Diagnostic

- Anamnèse (voir facteurs prédictifs)
  - Éléments biologiques: leucocytose, lymphocytose
  - Rx thorax: infiltrat périhilaire, œdème en ailes de papillon, atélectasies variables
  - Culture
  - PCR
  - Sérologies
-

# Diagnostic



## Culture:

- Test le plus spécifique, gold-standard dans les 3 1res semaines de la maladie
  - Fastidieuse et peu sensible (50-60% dans labo expérimenté)
  - Surveillance de l'évolution de la population: sensibilité aux AB et évolution antigénique (éventuel risque d'échappement à la vaccination)
  - Sur aspiration naso-pharyngée
  - Inoculation dans les 2h, sur milieu spécifique à 35-36°C
    - \* Bordet-Gengou (amidon de pomme de terre et sang de cheval)
    - \* Regan-Lowe (charbon et sang de mouton), plus stable
  - Croissance lente, conserver min 7J (10J)
  - Contrôle avec Cefalexine pour éviter la croissance de G+
-

---

# Diagnostic

## Détection de l'ADN génomique par PCR:

- Plus rapide et plus sensible (93,3%), mais plus coûteux
  - Sur aspiration naso-pharyngée
  - Différentes options quant aux régions testées, ne permettant pas toutes de faire la différence entre les différentes souches de Bordetellas
  - Reste positive en moyenne jusqu'au 5ème jour de traitement
  - Attention: dans 6 à 18% des cas, présence d'un inhibiteur de l'amplification
    - ➔ nécessité de contrôle interne pour éviter les faux négatifs
-



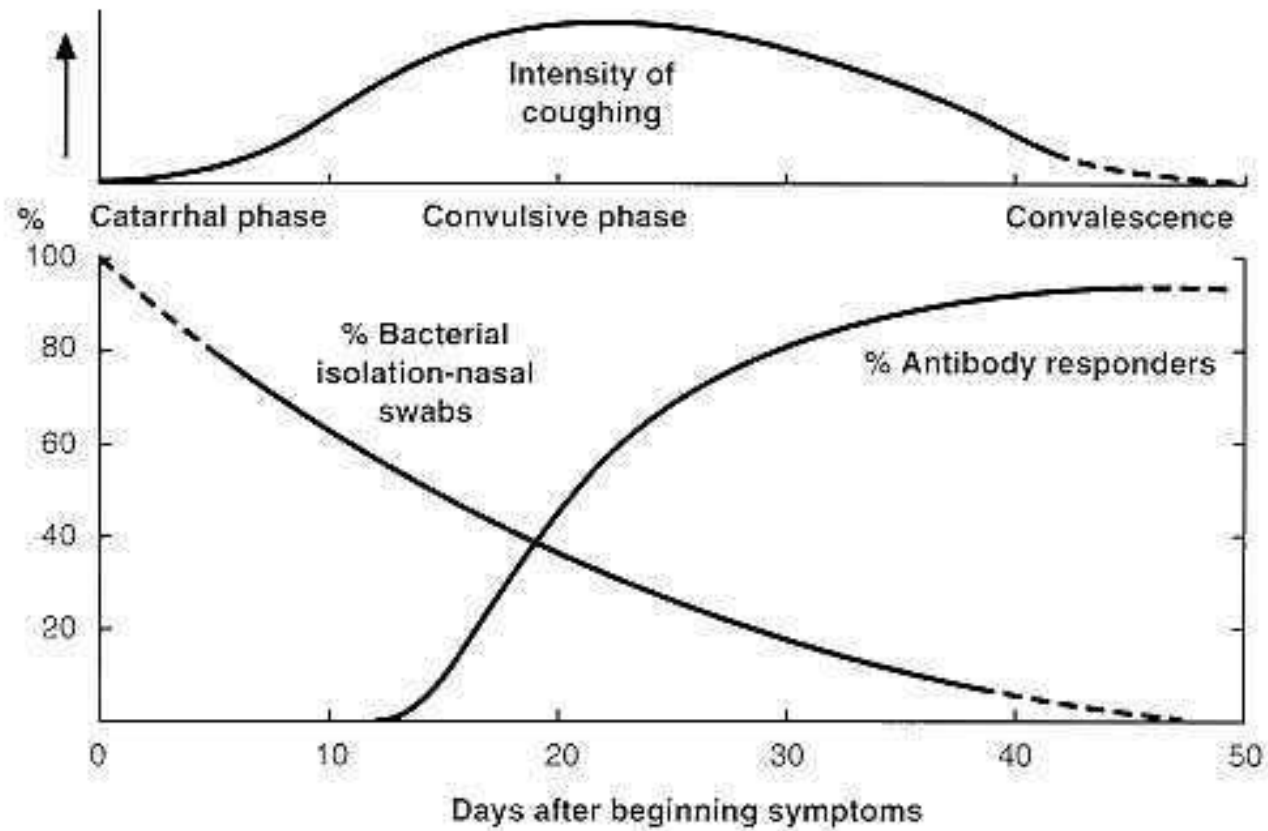
---

# Diagnostic

## Sérologie:

- Détection d'Ac spécifiques dans le sérum
  - Idéal pour la surveillance épidémiologique
  - Inutile dans les 6 à 9 mois suivant une vaccination
  - Détection rétrospective (nécessite 2 prélèvements à 1 mois d'intervalle)
  - Ac contre PT permet de différencier le pertussis des autres Bordetellas
  - Immuno-empreinte (semi-quantitatif) ou Elisa (quantitatif)
  - Inutile chez le nouveau-né (interférence des Ac maternels)
-

# Diagnostic



---

# Traitement

## ■ AB:

- Efficacité possible sur la durée et la sévérité de la maladie seulement en phase catarrhale.
  - Après, recommandés pour diminuer la contagion.
  - **Erythromycine**: moins bonne tolérance, risque de sténose hypertrophique du pylore chez les tout-petits.
  - **Clarithromycine et Azithromycine**: efficacité égale à l'Erythromycine, moins d'effets secondaires, meilleure pénétration tissulaire et  $T_{1/2}$  plus long, pas de données avant l'âge d'un mois.
  - **Trimetoprim-Sulfaméthoxazole** en cas de résistance ou d'allergie.
-

# Antibiotiques

	Recommandation			Alternative
	Azithro	Erythro	Clarithro	TMP-SMX
<1M	10mg/kg/J en 1x, pd 5J	40-50mg/kg/J en 4x, pd 14J ! Ri IHPS!	Non recommandé	C/I <2M
1-5M	Idem	Idem	15mg/kg/J en 2x, pd 7J	>2M: TMP 8 et SMX 40mg/kg/J en 2x, pd 14J
>6M	10mg/kg en 1x J1 5mg/kg J2 à 5	Idem (max 2g/J)	Idem (max 1g/J)	Idem
Ado	500mg J1 en 1x 250 mg J2 à 5	2g/J en 4x pd 14J	1g/J en 2x pd 7J	TMP 300mg et SMX 1600mg/J en 2x pd 14J

---

# Traitement

- **Salbutamol**: données limitées mais semble diminuer le nombre et la gravité des quintes.
  - **Gammaglobulines**: manque de données.
  - **Corticoïdes**: efficacité non prouvée, majoration secondaire de la leucocytose.
  
  - **Ventilation non-invasive** (syndrome brady-apnéique, insuffisance respiratoire modérée).
  - **Ventilation** conventionnelle, HFOV, ECMO selon la situation clinique.
  
  - **Exanguino-transfusion**: efficacité dans certains cas sporadiques, manque de données.
-

---

# Prévention

- **Isolement des malades:**
    - Transmission par gouttelettes
    - A maintenir jusqu'au 5ème jour d'ABthérapie
  - **Prophylaxie pour les contacts**
    - < 7A et vaccination incomplète: reprendre la vaccination
    - Enfant ayant reçu la 3ème dose > 6M avant le contact: faire la 4ème dose
    - Enfant ayant reçu la 4ème dose > 3A avant le contact: faire une 5ème dose
    - Chimio prophylaxie tous les « households » et les soignants (précoce car permet de réduire les transmissions 2res), même molécules/doses/durées que pour le traitement
    - Ecole: vérification du statut vaccinal du personnel et des condisciples, information du contact, dépistage en cas de toux
-

# Prévention: vaccination



- « Whole-cell »

- Suspension de bacilles inactivés
  - Première immunisation dans les années 20 par Madsen.
  - Premières vaccinations dans les années 40 par Pearl Kendrick, qui utilise l'Al comme adjuvant, mais aussi les toxines tétaniques et diphtériques (potentialisation des effets).
  - Effets secondaires importants, possibilités de sepsis et d'encéphalopathie
  - Toujours utilisé actuellement, principalement dans les PVD
-

---

# Prévention: vaccination

## ■ Acellulaire

- Développement dans les années 70
  - Premier vaccin au Japon en 1981 chez les enfants > 3A
  - Extension de la vaccination acellulaire chez les plus jeunes en 1989
  - Moins d'effets secondaires graves, efficacité et durée semblable
  - 4 protéines: PT, FHA, pertactine et agglutinogènes
  - relation sérologie/protection difficile à établir (de plus, grande variabilité inter-labo dans le résultat des sérologies)
-



---

# Recommandations vaccinales

- Vaccination, recommandations du **Conseil Supérieur d'Hygiène belge**:
    - « **Standard** » : 2, 3 et 4M, rappels à 15M et 5 à 7A (vaccin acellulaire). Immunité acquise correcte après 3 doses.
    - Rappel à l'âge adulte recommandé pour les **soignants** des services de pédiatrie et d'accueil de la petite enfance, pour les **jeunes parents et leurs proches**, pour les **adultes incomplètement vaccinés** (Boostrix®, GSK, DTaP).
    - **Pas de rappel systématique** pour les adolescents et les adultes.
  - **AAP**:
    - Les adolescents devraient recevoir le Boostrix® plutôt que le Tedivax® entre 11 et 18A (cohorte facilement "rattrapable")
    - Ceux ayant reçu le Tedivax® devraient être revaccinés avec le Boostrix® en respectant un délai de 5A (moins d'effets 2res, peut être plus rapproché en cas de situation à risque).
  - **France, Allemagne, Canada, USA**: rappel systématique chez les 12-17A.
  - Immunité acquise (naturellement ou après vaccination) valable durant 3 à 5A, disparition après 10 à 12A.
-

---

# Conclusions

- « On ne trouve que ce que l'on cherche ».
  - La PCR ne dispense pas de la culture qui permet une surveillance de la population de *Bordetella* (résistance, échappement au vaccin).
  - Stratégie de protection des nourrissons en âge prévaccinal à repenser.
-

---

# Bibliographie

- Pertussis in *Red Book 2006, 27th edition, Report committee on infectious diseases*. AAP.
  - *Bordetella* species in *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th edition. Koneman, Allen, Janda, Schrecken, Berger, Winn.
  - Pertussis and other *Bordetella* infections in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th edition. Feigin, Cherry.
  - Vaessen S, Anthopoulou A, Bricteux G – Coqueluche fatale chez un nourrisson de deux mois. *Rev Med Liege*; 2006; 61/3: 145-8.
  - Demaret P, Lepage Ph - Le retour de la coqueluche. *Rev Med Liege*; 2004, 59/10, 570-6.
  - Doucet-Populaire F, Bourgeois N, Charara O et al. – Utilisation en routine de l'amplification génique pour le diagnostic de la coqueluche chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2002, 9, 1145-52.
  - Guiso N – Coqueluche: diagnostics biologiques. *Arch Pediatr*, 2003, 10, 928-31.
  - Pilorget H, Montbrun A, Attali T et al. – La coqueluche maligne du petit nourrisson. *Arch Pediatr*, 2003, 10, 787-90.
  - Mikelova LK, Halperin SA, Scheiffle D et al. – Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case control study of 16 pertussis death in Canada. *J Pediatr*, 2003, 143, 576-81 Tozzi AE, Ravà L, Ciofi ML et al. – Clinical presentation of Pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six year of life. *Pediatr* 2003, 112, 1069-75.
-

---

# Bibliographie

- Ranganathan S, Tasker R, Booy R et al. – Pertussis in increasing in unimmunised infants: is a change in policy needed? *Arch Dis Child*; 1999, 80, 297-9..
  - Vaccination contre la coqueluche chez les adolescents et les adultes, in *Folia pharmacotherapeutica* septembre 2007.
  - Edwards KM, Halasa N. – Are pertussis fatalities in infants on the rise? What can be done to prevent them? *J Pediatr*; 2003, 143, 553-4.
  - Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IRB. – Pertussis death: report of 23 cases in the United States, 1993 and 1992. *Pediatr*; 1996; 97, 607-12.
  - Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. – Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatr*; 2003, 112, 1274-78.
  - Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. – Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child*; 2002, 86, 336-8.
  - Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J et al. – Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoid for adolescent. *Pediatr*; 2006, 117, 1084-93.
  - Englund JA, Decker MD, Edwards KM et al. – Acellular and whole-cell pertussis vaccine as booster doses: a multicenter study. *Pediatr*; 1994, 93, 37-43.
  - Vaccin anticoquelucheux, note d'information de l'OMS, in *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, janvier 2005, n°4.
-