



Reçu le :
21 août 2014
Accepté le :
15 octobre 2014
Disponible en ligne
4 novembre 2014



Coqueluche maligne et exsanguino-transfusion

Malignant pertussis and exchange transfusion

J. Chantreuil^{a,*}, N. Fakhri^{a,e}, F. Labarthe^{b,c}, E. Saliba^{a,d}, G. Favrais^{a,d}

^a Réanimation pédiatrique et néonatalogie, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37000 Tours, France

^b Médecine pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

^c Inserm U1069, faculté de médecine de Tours, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^d Inserm U930, faculté de médecine de Tours, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^e Faculté de médecine de Tours, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Case report. Malignant pertussis is a critical clinical state associated with fatal outcome in 70% of cases. The severity criteria are a lung infection with pulmonary hypertension and hyperleukocytosis usually above 50 G/L. We report the case of a 2.5-month-old girl hospitalized with critical pertussis in a pediatric intensive care unit. She had acute respiratory distress syndrome with pulmonary hypertension complicated by a bacterial secondary infection with *Enterobacter cloacae* managed by high-frequency oscillatory ventilation associated with pulmonary vasodilatation therapy. In the absence of clinical improvement and before considering extracorporeal life support, exchange transfusion was performed at day 9 to reduce hyperleukocytosis at 70 G/L. Exchange transfusion was successfully performed with a reduction of leukocytes to under 40 G/L followed by steady improvement of pulmonary function. Weaning from mechanical ventilation and discharge took place at day 23 and 38, respectively.

Comments. Exchange transfusion should be considered in infants suffering from malignant pertussis with extreme leukocytosis before hemodynamic failure to improve the survival prognosis.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Introduction. La coqueluche maligne se complique de **décès dans 70 % des cas**. Les facteurs associés au risque de mortalité sont une atteinte pulmonaire avec **hypertension artérielle pulmonaire** et une hyperleucocytose classiquement à **plus de 50 G/L**.

Observation. Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 2 mois et demi hospitalisé en unité de réanimation pédiatrique pour coqueluche maligne. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec hypertension artérielle pulmonaire est rapidement apparu, compliqué par une **surinfection pulmonaire** à *Enterobacter cloacae* nécessitant une ventilation mécanique par oscillation haute fréquence et l'utilisation de traitements vasodilatateurs pulmonaires. Toutes ces thérapeutiques se sont révélées sans effet sur l'hypoxémie réfractaire. Avant d'envisager l'assistance circulatoire extra-corporelle, une exsanguino-transfusion a été réalisée au 9^e jour d'évolution permettant une réduction de l'hyperleucocytose de 70 G/L à 32 G/L suivie d'une amélioration progressive des paramètres ventilatoires. L'extubation a été possible au 23^e jour d'évolution en réanimation et la sortie de réanimation au 38^e jour.

Commentaires. Le recours à **l'exsanguino-transfusion** devant une hyperleucocytose majeure au cours d'une coqueluche maligne est une option thérapeutique qu'il faut connaître et envisager avant l'apparition d'une défaillance hémodynamique pour réduire l'hypertension artérielle pulmonaire et tenter d'améliorer le pronostic.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

e-mail : j.chantreuil@chu-tours.fr (J. Chantreuil).

1. Introduction

La coqueluche due au bacille Gram négatif *Bordetella pertussis* peut évoluer chez le nourrisson vers une forme maligne nécessitant une prise en charge en unité de réanimation. La coqueluche **maligne survient préférentiellement chez les enfants de moins de 3 mois** [1–3]. Les signes cliniques et biologiques associés de manière variable à cette forme sont une hyperleucocytose mixte avec hyperlymphocytose fréquemment supérieure à 50 G/L, une **hyponatrémie avec oligurie par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**, une **atteinte neurologique sévère avec convulsions** et coma et une **atteinte respiratoire caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** qui conditionne le pronostic vital notamment lorsqu'une défaillance cardiovasculaire apparaît [4]. Le pronostic est sévère avec un pourcentage de mortalité supérieur à 70 % [1,2,5]. Ainsi, toutes les options thérapeutiques pouvant permettre une amélioration sont à envisager. L'exsanguino-transfusion (EST), par sa capacité de renouvellement de la masse sanguine, peut se révéler intéressante pour réduire l'hyperleucocytose qui contribue à l'HTAP.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson ayant présenté au cours d'une coqueluche, un SDRA réfractaire associé à une hyperleucocytose majeure qui se sont améliorés après exsanguino-transfusion.

2. Observation

Cette petite fille de 2 mois et demi avait été hospitalisée en unité de réanimation pédiatrique pour une insuffisance respiratoire aiguë apparue après 8 jours d'évolution d'une coqueluche. Elle était issue d'une grossesse triple et était née à 32 semaines d'aménorrhée, avec un poids de naissance de 1860 grammes (50^e percentile). La période néonatale avait été marquée par une détresse respiratoire nécessitant une ventilation non invasive pendant 24 heures. L'évolution avait été rapidement favorable avec un retour à domicile à 29 jours de vie. Au 64^e jour de vie, elle avait été hospitalisée pour une gêne respiratoire qui avait évolué en quelques jours vers une insuffisance respiratoire aiguë caractérisée par une hypercapnie, des pauses respiratoires et une tachycardie à 180 battements par minute nécessitant un transfert en unité de réanimation et l'instauration d'une ventilation mécanique. Le diagnostic de coqueluche avait alors été confirmé par une analyse des sécrétions nasopharyngées qui avait révélé en amplification génique (PCR) la présence de *B. pertussis*. Un traitement par macrolides avait alors été instauré et une antibioprophylaxie ainsi qu'une vaccination anti-coqueluche avaient été prescrites à toutes les personnes vivant dans le même foyer. L'enfant avait une insuffisance respiratoire d'emblée sévère avec une oxygénodépendance à 70 % malgré une ventilation conventionnelle optimisée. La numération for-

mule sanguine avait révélé une hyperleucocytose à 40,5 G/L dont 25,52 G/L de lymphocytes et 10,94 G/L de polynucléaires neutrophiles avec une thrombocytose à 699 G/L. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique (C-réactive protéine [CRP] < 1 mg/L et procalcitonine [PCT] = 0,11 µg/L), ni d'hyponatémie, ni de défaillance multiviscérale. L'évolution avait été marquée par l'apparition, au 2^e jour de son hospitalisation en réanimation, d'un SDRA avec un rapport saturation en oxygène (SatO₂) sur fraction inspirée d'oxygène (FiO₂) à 88, associé à une HTAP à l'échographie cardiaque. Une ventilation par oscillation à haute fréquence avait alors été mise en place, associée à une sédation et à une curarisation en continu pendant plusieurs jours et à l'utilisation de monoxyde d'azote par voie inhalée. La survenue d'une surinfection bactérienne pulmonaire à *Enterobacter cloacae* au 4^e jour d'évolution en réanimation avait aggravé l'état respiratoire de l'enfant, la plaçant aux limites maximales des thérapeutiques instaurées malgré l'adjonction d'une antibiothérapie efficace (FiO₂ entre 80 et 100 %, capnies capillaires entre 55 et 70 mmHg et rapport SatO₂/FiO₂ à 74–86). L'échographie cardiaque avait montré une HTAP iso-systémique sans défaillance cardiaque gauche avec un septum interventriculaire bombant dans le ventricule gauche et une insuffisance tricuspide. En parallèle, une majoration de l'hyperleucocytose jusqu'à 70 G/L sans thrombocytose avait été constatée. Avant la mise en place de l'assistance circulatoire extracorporelle, une EST avait été réalisée au 9^e jour d'hospitalisation en réanimation, dans l'objectif de réduire le phénomène de leucostase. L'EST avait consisté à l'échange de 2 masses sanguines, soit 140 mL/kg sur une durée totale de 2 heures, à raison de cycles successifs d'échanges de 5 mL/kg, avec du sang total reconstitué à un hémato-crite de 45 %, sur une voie veineuse centrale déjà en place et sous surveillance rapprochée de la calcémie et de la glycémie. L'EST avait permis la réduction du nombre des globules blancs à 32,2 G/L. Dans les suites immédiates, une aggravation de l'HTAP avait été constatée, en partie liée à l'hypothermie (perte de 1 °C de température corporelle) et à la polyglobulie (hémato-crite à 42,8 % en post-transfusionnel vs 25,8 % en pré-transfusionnel) induites par la transfusion massive. Cependant, une amélioration progressive des paramètres ventilatoires était apparue dans les heures suivantes. L'échographie cardiaque réalisée dans les 24 heures après l'EST avait montré une réduction de l'HTAP avec diminution des pressions ventriculaires droites et aplatissement du septum interventriculaire. L'extubation avait été possible après 23 jours d'évolution en réanimation et la sortie au 38^e jour. Aucune autre complication associée à l'EST n'avait été observée.

3. Discussion

Cette observation illustre la gravité de la coqueluche chez le nourrisson et l'apport possible de l'EST qui, dans notre cas, avait permis de réduire l'hyperleucocytose et d'améliorer le pronostic de cette forme maligne. Le pronostic de la coqueluche maligne

est étroitement lié à la sévérité de l'atteinte pulmonaire susceptible de se compliquer d'une défaillance cardiovasculaire et multiviscérale d'issue le plus souvent fatale [1,2]. La physiopathologie du SDRA associé à la coqueluche maligne est d'origine multifactorielle comprenant une atteinte parenchymateuse avec **nécrose des cellules épithéliales** ciliées et une atteinte vasculaire responsable d'une HTAP pré-capillaire. L'HTAP résulte de l'hypoxémie, d'une **atteinte endothéliale avec vasoconstriction**, d'infiltrats de macrophages et **d'agrégats de leucocytes immatures** dans les artères et artéioles pulmonaires avec formation de **microthrombi**, et de **l'hyperviscosité** san-

guine due à l'hyperleucocytose [6]. Ainsi, bien que l'HTAP et l'hyperleucocytose soient 2 facteurs indépendants associés à la mortalité dans la littérature, la réduction du nombre des globules blancs sanguins pourrait permettre de lutter contre l'HTAP, soulignant son intérêt thérapeutique et pronostique double [1,2,5,7]. L'utilisation de techniques d'échanges transfusionnels pour réduire l'hyperleucocytose majeure a été initialement décrite pour le traitement de la leucostase associée aux leucémies aiguës. La déplétion spécifique des leucocytes par leucocytaphérèse automatisée est la solution de choix mais elle nécessite un matériel spécifique peu disponible et une

Tableau I
Études rapportant l'utilisation d'échanges transfusionnels pour le traitement de l'hyperleucocytose associée à la coqueluche maligne.

| Références | Type d'étude, nombre et âge des patients, (HTAP +/-) | Type d'échange transfusionnel, (nombre) | GB (G/L) avant échange | GB (G/L) après échange | Survie % (n) |
|-----------------------------------|--|---|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Romano et al., 2004 [10] | Cas clinique, n = 1, 3 mois, (+) | EST double volume (1), Hte = 45 % | 104 | 15,2 | 100 (1/1) |
| Grzeszczak et al., 2006 [9] | Cas clinique, n = 1, 5 semaines, (+) | Leucocytaphérèse sur circuit ass. extra-corp. (1) | 72 | 14,4 | 100 (1/1) |
| Donoso et al., 2006 [12] | Cas cliniques, n = 3, 2 à 4 mois (+) | EST double volume, (2), Hte = 37 % (2), Hte = 30 % (1), Ht = 40 % | 45 78,8 106 | 12,1 16 17 | 100 (3/3) |
| Berthomieu et al., 2010 [13] | Cas cliniques, n = 3, 31 à 53 jours (+) | NR NR EST double volume (1) | 86 123 90 | - - 40 | 0 (0/3) |
| Rowlands et al., 2010 [10] | Étude historique (A : 2001-2004, n = 9 vs B : 2005-2009, n = 10), < 90 jours | A : NR B : EST double volume, Hte = 40-45 % (n = 3) Leucocytaphérèse sur circuit ass. extra-corp. (n = 5) | A : 52 B : 83 | - - | A : 55 (5/9) B : 90 (9/10) |
| Martinez et al., 2011 [14] | Cas clinique, n = 1, 2 mois, (+) | EST simple volume (1) | 119,4 | 36,5 | 100 (1/1) |
| Onoro et al., 2012 [8] | Cas cliniques, n = 3, 2 mois (n = 2) et 17 mois, (+, n = 2) | Leucocytaphérèse (1) EST double volume (1), Hte = 39 % EST simple volume (2), Hte = 35 % | 107 95,88 135,4 | 77,12 14,94 33,94 | 66 (2/3) |
| Taffarel et al., 2012 [15] | Étude rétrospective, 2003-2011, n = 41 | EST double volume, < 2011 (n = 4) : « Rescue », DCV+ 2011 (n = 5) : précoce, SDRA- et HTAP-, GB > 95 G/L | 105 | 48 | < 2011 : 0 (0/4) 2011 : 80 (4/5) |
| Nieves et al., 2013 [16] | Étude rétrospective, 2005-2011 n = 10, < 90 jours | EST (1) Surv (HTAP+, n = 2/5) DC (HTAP-/DCV+, n = 5/5) | Surv : 82 DC : 76 | - - | 50 (5/10) |
| Kuperman et al., 2014 [17] | Cas clinique, n = 1, 2 mois, (+) | EST 1,5 volume (1) | 106 | 35 | 100 (1/1) |
| Berger et al., 2013 [7] | Étude de cohorte, âge médian 49 jours, n = 127, (+, n = 16) | EST n = 13 Leucocytaphérèse n = 2 (HTAP+, n = 8) | 72,4 | 37,8 | 64 (9/14) |

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; GB : globules blancs ; G/L : giga/litre ; EST : exsanguino-transfusion ; Hte : hématoците du sang total reconstitué pour l'exsanguino-transfusion ; ass. extra-corp : assistance extra-corporelle ; NR : non réalisé ; DCV : défaillance cardiovasculaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; Surv : patients survivants ; DC : patients décédés à la phase aiguë.

anticoagulation du circuit qui est susceptible d'induire des troubles de l'hémostase chez l'enfant de faible poids [8]. Cependant, la leucocytaphérèse est une option intéressante chez l'enfant déjà sous assistance extra-corporelle [9,10]. Le principe de l'EST repose sur l'échange manuel d'une (simple volume) à 2 (double volume) masses sanguines avec du sang total reconstitué à partir de concentrés de globules rouges appauvris en leucocytes et de plasma frais congelé ou d'albumine pour une hémotocrite cible généralement à 45 %. Elle peut être réalisée chez le nouveau-né et le nourrisson dans tous les centres de soins intensifs en urgence relative. Les complications associées à la transfusion massive chez ces patients en HTAP comme l'hypothermie et l'hyperviscosité, illustrées par notre cas clinique, pourraient être limitées par le réchauffement du sang avant son administration, la reconstitution avec un taux d'hématocrite plus faible à 35 % en l'absence d'anémie ou la réalisation de 2 échanges simple volume à quelques heures d'intervalle. Plusieurs études de faibles niveaux de preuve ont rapporté un lien chronologique entre la réalisation de l'échange transfusionnel, la réduction de l'hyperleucocytose et l'amélioration clinique de l'enfant, argumentant pour une imputabilité possible (tableau 1) [7–17]. Le succès de l'échange semblait dépendre de la sévérité clinique de l'enfant au moment de la réalisation de celui-ci. La plupart des enfants étaient intubés, ventilés, avec une atteinte respiratoire sévère compliquée d'HTAP sans défaillance cardiaque gauche au moment de l'échange transfusionnel, comme dans notre cas clinique. Le taux de survie de cette population a pu être estimé à 90 % (10/11 des enfants suffisamment décrits dans les articles), probablement surévalué compte tenu de la publication préférentielle des succès thérapeutiques (tableau 1) [8,10–14,16,17]. Cependant, l'apparition d'un état de choc cardiogénique réfractaire aux inotropes avant la réalisation de l'échange était constamment associé au décès de l'enfant (65 % des cas, 11/17 enfants correctement décrits), rejoignant le pronostic sévère établi sur de plus larges cohortes de la coqueluche maligne sans recours à cette technique [9,10,15,16]. L'EST semble la technique d'échange transfusionnel la mieux adaptée à l'âge du patient et au contexte d'urgence. Compte tenu de la progression rapide de la coqueluche maligne et de la faible morbidité et mortalité associées à l'EST, elle devrait être envisagée précocement dès l'admission de l'enfant en unité de réanimation pédiatrique, avant que la défaillance hémodynamique ne survienne, même si son efficacité sur le pronostic n'est pas clairement démontrée.

4. Conclusion

Ainsi, même s'il n'existe pas d'étude randomisée, l'exsanguino-transfusion est un traitement à envisager devant une coqueluche maligne avec hyperleucocytose évoluant vers l'insuffisance respiratoire aiguë et l'HTAP. Elle doit être évoquée précocement du fait de la mortalité élevée de cette

pathologie même si le meilleur traitement reste la prévention reposant sur une amélioration de la couverture vaccinale aussi bien des enfants que des adultes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:207–11.
- [2] Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003;143:576–81.
- [3] Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, et al. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628–34.
- [4] Pilorget H, Montbrun A, Attali T, et al. Malignant pertussis in the young infant. *Arch Pediatr* 2003;10:787–90.
- [5] Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000;26:1512–4.
- [6] Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008;47:328–38.
- [7] Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:356–65.
- [8] Onoro G, Salido AG, Martinez IM, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:873–6.
- [9] Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, et al. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:580–2.
- [10] Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010;126:816–27.
- [11] Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, et al. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004;114:e264–6.
- [12] Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, et al. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:846–8.
- [13] Berthomieu L, Boumahni B, Jamal Bey K, et al. Coqueluche maligne : à propos de 3 cas. *Arch Pediatr* 2010;17:144–8.
- [14] Martinez M, Rochat I, Corbelli R, et al. Early blood exchange transfusion in malignant pertussis: a case report. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:107–9.
- [15] Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. Severe pertussis, progression and exchange transfusion as an alternative treatment. Case reports. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:327–30.
- [16] Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:698–9.
- [17] Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, et al. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? *Transfusion* 2014;54:1630–3.