

AVIS

Modalités et trajectoire diagnostiques de la coqueluche

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Modalités et trajectoire diagnostiques de la coqueluche

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda
Simon Bélanger

Collaboration

Anne Bergeron
Phuong Hua

Coordination scientifique

Éric Potvin
Cédric Jehanno

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 24 septembre 2021.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Coauteur

Simon Bélanger, M. Sc, M.B.A.

Collaboratrices internes

Anne Bergeron, Ph. D.

Phuong Hua, M. Sc.

Coordination scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-90867-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Modalités et trajectoire diagnostiques de la coqueluche. Avis rédigé par Emmanuelle Tchekanda et Simon Bélanger.

Québec, Qc : INESSS; 2021. 48 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M^{me} Caroline Baudet, coordonnatrice clinico-administrative régionale des laboratoires du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais (CISSSO)

D^r Nicholas Brousseau, médecin-conseil, Santé publique et médecine préventive, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^{re} Catherine Déry, pédiatre, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches (CISSSCA)

M. Marc-Christian Domingo, microbiologiste, INSPQ, Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)

D^{re} Judith Fafard, médecin en microbiologie médicale et infectiologie, Hôpital Pierre-Le Gardeur, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière, Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)

M. Serge Gauvreau, directeur adjoint à la Direction des services multidisciplinaires et à la communauté et codirecteur OPTILAB, CISSSO, Hôpital de Gatineau

D^r Marc Lebel, médecin en pédiatrie et maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine

D^r Jonathan Lévesque, pneumologue, médecine interne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de Montréal

D^r Pierre-Alexandre Ménard, pneumologue, Hôpital de Trois-Rivières – Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAU)

D^r Jesse Papenburg, médecin en microbiologie médicale et infectiologie, pédiatrie et maladies infectieuses, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Fabien Rallu, microbiologiste, professeur adjoint de clinique, CHU Sainte-Justine

M^{me} Annie Robitaille, directrice des services multidisciplinaires et directrice administrative d'OPTILAB, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec (CIUSSS MCQ), Hôpital du Centre-de-la-Mauricie

Comité scientifique des analyses de biologie médicale

Président

D^r François Rousseau, médecin biochimiste, directeur médical des laboratoires de biologie médicale – Capitale-Nationale et Îles-de-la-Madeleine; chef du Département de médecine de laboratoire, CHU de Québec – Université Laval; professeur titulaire, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, CHU de Québec – Université Laval

Vice-président

D^r Lambert Busque, hématologue, chef de service, diagnostic moléculaire clinique, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; professeur titulaire, Université de Montréal; directeur médical de C3i

Membres

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS); responsable du secteur d'endocrinologie et du secteur de spectrométrie de masse, CHUS – Fleurimont; professeur associé, Département de biochimie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Cédric Yansouni, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de santé McGill; directeur adjoint, Centre J.D. MacLean pour maladies tropicales; professeur adjoint, Division des maladies infectieuses, Département de microbiologie médicale, Université McGill

Membre citoyenne

M^{me} Suzanne K. Bédard

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Le contenu du plan ne reflète pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
GLOSSAIRE	XI
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	6
1.1 Question décisionnelle, question de recherche et questions clés d'évaluation	6
1.2 Stratégie de repérage et de sélection de l'information issue de la littérature scientifique et grise	8
1.3 Extraction des données issues de la littérature.....	8
1.4 Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature	9
1.5 Analyse et synthèse des données issues de la littérature	9
1.6 Données contextuelles et expérientielles	9
1.6.1 Information obtenue auprès des établissements régionaux.....	9
1.6.2 Information obtenue auprès des parties prenantes.....	9
1.7 Analyses économiques.....	10
1.8 Formulation des recommandations	10
1.9 Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs	11
2 RÉSULTATS.....	12
2.1 Sources de données.....	12
2.1.1 Description des documents repérés	12
2.1.2 Identification des différents types de cas diagnostiques de coqueluche.....	14
2.1.3 Techniques d'analyse et modalités de prélèvement recommandées pour la recherche de <i>B. pertussis</i> lors de l'établissement d'un diagnostic de coqueluche	16
2.2 Perspective des experts consultés	20
2.3 Performance diagnostique des TAAN à deux cibles et plus	21
2.3.1 Description des documents repérés	21
2.3.2 Performance de la détection distincte ou conjointe de <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i>	22
2.3.3 Détection conjointe de <i>B. pertussis</i> , de <i>B. parapertussis</i> et influence d'autres cibles bactériennes ou virales	25
2.3.4 Perspective des experts consultés	26
2.4 Utilité clinique d'un test moléculaire pour diagnostiquer la coqueluche et impact du temps de réponse.....	27
2.4.1 Impact clinique de la coqueluche chez les enfants comparativement à d'autres infections.....	27
2.4.2 Causes de la sous-détection et de la sous-déclaration des cas de coqueluche.....	28
2.4.3 Délai de réponse associé à la recherche de <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i> : normes à respecter	28

2.4.4	Perspective des experts consultés	29
2.4.5	Effets du délai de réponse associé à la détection de <i>B. pertussis</i> sur la prise en charge du patient.....	30
2.5	Impacts organisationnels d'une implantation régionale de la détection moléculaire de <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i> pour établir un diagnostic de coqueluche.....	32
2.5.1	Questionnaire destiné aux prescripteurs	32
2.5.2	Perspective du comité consultatif	33
2.6	Modifications engendrées par la crise sanitaire de la COVID-19 sur le diagnostic de la coqueluche.....	33
2.7	Analyse économique	35
2.7.1	Efficiencia : rapport entre le coût et l'efficacité.....	35
2.7.2	Analyse d'impact budgétaire	36
CONSTATS ET RECOMMANDATIONS		40
RÉFÉRENCES		44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description des différents stades de la coqueluche	2
Tableau 2	Ensemble des trousse commerciales homologuées par Santé Canada, servant à la détection qualitative de <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i> par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)	5
Tableau 3	Sommaire des sources d'information selon les questions d'évaluation	7
Tableau 4	Guides et lignes directrices qui ont abordé le diagnostic de la coqueluche	13
Tableau 5	Récapitulatif des « définitions de cas de coqueluche » : positions d'organisations d'intérêt	15
Tableau 6	Bonnes pratiques de réalisation d'un test de laboratoire servant à établir un diagnostic de coqueluche	18
Tableau 7	Mesures de performance diagnostique de la détection de <i>B. pertussis</i> et de <i>B. parapertussis</i> par TAAN : évaluation de la prévalence d'une infection chez les personnes testées.....	24
Tableau 8	Cibles génétiques détectées chez les bactéries du genre <i>Bordetella</i>	26
Tableau 9	Inconvénients liés aux délais accusés par la détection de <i>B. pertussis</i>	31
Tableau 10	Analyse coût-conséquences comparant l'analyse qui permet le diagnostic de la coqueluche à un niveau régional à l'analyse de désignation suprarégionale actuellement inscrite au <i>Répertoire</i>	35
Tableau 11	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> d'une analyse de désignation régionale pour le diagnostic de la coqueluche par TAAN – CIUSSS du SLSJ	37
Tableau 12	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> d'une analyse de désignation régionale pour le diagnostic de la coqueluche par TAAN – Québec.....	38

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Représentation des trois phases d'une infection par la coqueluche, et de la sensibilité relative des différentes méthodes de diagnostic en fonction du nombre de jours ou de semaines écoulés après le début de l'infection	2
Figure 2	Taux des cas de coqueluche signalés au Canada par 100 000 habitants, groupés par classe d'âge	3
Figure 3	Illustration des positions d'experts relatives à l'établissement d'un diagnostic de coqueluche (A) sur la seule base des critères cliniques du patient ou (B) sur la base d'un test moléculaire effectué pour confirmer un diagnostic de coqueluche	20
Figure 4	Illustration des positions d'experts relatives à la durée de l'attente (A) : Idéalement requise avant l'obtention des résultats d'un test moléculaire pour confirmer un cas de coqueluche. (B) : Moyenne en vigueur au moment du sondage dans les établissements des régions dont le laboratoire serveur n'est pas suprarégional (Bas-Saint-Laurent, Saguenay–Lac-Saint-Jean, Outaouais, Côte-Nord, Baie-James, Chaudière-Appalaches, Laval, Lanaudière, Laurentides, Montérégie-Est, Montérégie-Ouest)	30

RÉSUMÉ

Introduction

La coqueluche est une maladie grave et très contagieuse causée par la bactérie *B. pertussis*. La population pédiatrique est la plus à risque de décès ou de complications causées par cette maladie. Au Québec, elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire (MADO) qui font l'objet d'une surveillance épidémiologique. On dénombre annuellement entre 240 et 1 600 cas de coqueluche. Plusieurs pays dont le système de santé est comparable à celui du Québec rapportent des problèmes de sous-diagnostic de la coqueluche et de sous-déclaration des cas auprès des autorités compétentes de santé publique.

Au Québec, une analyse suprarégionale menée par le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine est inscrite au *Répertoire québécois et systèmes de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après le *Répertoire*). Il s'agit d'une analyse « maison » codée 45010, qui permet la détection et la différenciation de quatre cibles bactériennes, dont *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), *Bordetella parapertussis* (*B. parapertussis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) et *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), chez les patients qui pourraient être atteints de coqueluche. Cette analyse n'est disponible qu'en empruntant les corridors de service de l'un des quatre réseaux universitaires de santé et de services sociaux (RUIS) du réseau québécois de la santé, ce qui entraîne des retards dans la communication des résultats au médecin requérant. Pour remédier à cette situation, les établissements en région, notamment le CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, réclament une option régionale pour établir le diagnostic de la coqueluche. Cette nouvelle analyse moléculaire ciblerait *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche. C'est donc dans ce contexte que l'INESSS a évalué la pertinence d'inscrire ou non dans le *Répertoire* une approche moléculaire permettant la détection de *B. pertussis* et *B. parapertussis* à l'échelle régionale, sans cibler une trousse commerciale en particulier.

Méthode

La stratégie de repérage des publications pertinentes a été élaborée en collaboration avec des spécialistes en information scientifique de l'INESSS. Le repérage initial a été effectué en mars 2020, avec des mises à jour en août 2020 et en mai 2021. Les bases de données MEDLINE (*Pubmed*), EMBASE, *Evidence Based Medicine Reviews* (EBM), Cochrane et International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) ont été consultées. La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites Web de sociétés savantes, d'organismes professionnels et réglementaires du Canada, des États-Unis, du Royaume-Uni, d'Australie et de certains pays de l'Union européenne. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont également été mis à contribution. Une démarche de sélection complémentaire a permis de repérer les articles portant sur des analyses économiques relatives à l'implantation d'une détection moléculaire de *B. pertussis* et *B. parapertussis*. L'évaluation de la qualité

méthodologique des publications retenues a été effectuée à l'aide de la grille AGREE II-GRS (*Appraisal of Guidelines, for Research, and Evaluation II*). Les aspects exclus de cette revue concernaient les stratégies de prévention primaire (vaccination) et toutes les questions relatives au traitement de la coqueluche. Afin de recueillir la perspective des experts, l'INESSS a créé un comité consultatif constitué de médecins spécialisés en microbiologie médicale, en pneumologie, en pédiatrie et en santé publique, de même que d'experts en analyse et en gestion des laboratoires. Une consultation sous forme de questionnaire destiné aux cliniciens et autres professionnels de la santé du Québec susceptibles de recourir à un test moléculaire pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche a également été réalisée.

La méthodologie a été déployée autour de cinq questions d'évaluation :

- Quelles sont les meilleures pratiques préconisées pour établir le diagnostic de la coqueluche – population, signes et symptômes, analyses, cibles bactériennes, délai de réponse pour l'obtention du rapport d'analyse?
- Quelle est, pour la coqueluche, la valeur diagnostique des tests d'amplification des acides nucléiques (ci- après TAAN) multiplex à deux cibles et plus?
- Dans quelle mesure le délai de réponse pour la recherche de *B. pertussis* et *B. parapertussis* afin d'établir le diagnostic de la coqueluche affecte-t-il l'issue clinique du patient?
- Quels sont les impacts organisationnels de l'implantation régionale de la détection moléculaire de *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour établir un diagnostic de coqueluche?
- Quels sont les impacts budgétaires de l'implantation régionale de la détection moléculaire de *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour établir un diagnostic de coqueluche?

Résultats

Meilleures pratiques préconisées pour diagnostiquer la coqueluche

Les lignes directrices d'organisations d'intérêt consultées prônent l'utilisation d'un TAAN comme test de laboratoire adéquat pour confirmer un cas de coqueluche. En effet, elles s'accordent pour reconnaître que l'établissement d'un diagnostic de coqueluche sur la seule base du tableau clinique du patient ne saurait suffire, et cette position a été entérinée par la majorité des répondants au sondage. Selon les guides de pratique clinique consultés, un tiers de nourrissons infectés ne présenteront pas de reprise inspiratoire sifflante accompagnée d'un *whoop*, connue comme étant le symptôme classique de la coqueluche; ils auront plutôt des symptômes atypiques dont l'interprétation devra être corroborée par une analyse de laboratoire. À ce propos, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la détection simultanée de la bactérie *B. parapertussis* chez les patients soupçonnés d'être atteints de la coqueluche. Le Laboratoire de santé publique du Québec ne privilégie plus l'utilisation de la culture pour établir un diagnostic de coqueluche, au profit d'un TAAN. En contrepartie, les

résultats de ce test pourraient ne pas être fiables lorsque des antibiotiques ont été administrés durant deux à cinq jours avant le prélèvement des échantillons à tester.

Performance diagnostique

Les 12 études retenues pour apprécier les performances d'un TAAN pour la détection et la différenciation de *B. pertussis* et *B. parapertussis* variaient en fonction des critères d'inclusion des patients ou de la date du prélèvement, qui pouvait aller de 7 à 21 jours après l'apparition des symptômes. Dans ces études, la coqueluche était principalement détectée chez les enfants présentant des symptômes cliniques évocateurs de la maladie, et ce, à une fréquence variant entre 9 % et 94 % selon les études et les contextes cliniques. Le nombre de cas de coqueluche était généralement faible chez les patients atteints de bronchiolite ou qui présentaient uniquement une toux persistante durant plusieurs jours. Chez les patients adultes, la fréquence de détection de la coqueluche est demeurée inférieure à 3 %. Par ailleurs, l'utilisation d'un TAAN à deux cibles et plus permettait également de détecter des infections causées par *B. parapertussis* ou par un autre agent pathogène, bactérien ou viral, selon le cas. Il est toutefois à noter que la majorité des experts consultés ont jugé que la seule détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* était suffisante pour établir ou confirmer un cas de coqueluche.

Délai de réponse

Dans ses normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination, l'OMS recommande un délai de deux jours suivant la réception des échantillons pour rendre accessible le résultat à un test moléculaire qui aura permis d'établir ou de confirmer un diagnostic de coqueluche. De plus, un traitement n'est généralement pas indiqué lorsque le patient est malade depuis plus de 21 jours, d'où la nécessité d'établir rapidement un diagnostic concernant cette maladie. En outre, plusieurs études ont souligné la rapidité d'exécution d'un TAAN pour rechercher *B. pertussis* ou d'autres agents pathogènes utiles au diagnostic différentiel de la coqueluche. Selon les cliniciens consultés à travers le Québec et certains membres du comité consultatif, les retards accusés avant d'obtenir les résultats aux tests moléculaires pouvaient non seulement les dissuader de présenter une requête d'analyse liée à la coqueluche, mais aussi avoir un effet négatif sur la prise en charge du patient.

Impacts organisationnels

Les experts consultés sont en faveur de l'introduction d'un TAAN pour détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* à l'échelle régionale. L'accès à cette analyse permettrait selon eux la prise en charge rapide des patients. De plus, les ressources qui autrefois étaient affectées au transfert des échantillons vers le laboratoire suprarégional seraient libérées et pourraient être réassignées à d'autres tâches. Par ailleurs, la situation de pandémie causée par la COVID-19 a contribué au déploiement, à travers les laboratoires régionaux de la province, des appareils qui servent à réaliser des analyses moléculaires. Certains de ces équipements pourraient donc permettre d'effectuer l'analyse moléculaire pour détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis*.

Économie

L'analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS a révélé qu'un accès rapide au résultat du TAAN pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche permettrait d'optimiser la prise en charge des patients que l'on présume atteints de la coqueluche. Les éléments cliniques étaient notamment l'amorce du traitement, la durée de l'hospitalisation et la mise en application de mesures d'isolement. La valeur pondérée de l'analyse de désignation suprarégionale (36,0) est par contre moins élevée que celle de l'analyse régionale proposée (57,4).

L'analyse d'impact budgétaire se scinde en deux volets. Le premier tient compte des coûts liés au nombre d'analyses estimé par le laboratoire à l'origine de la demande d'avis, soit le laboratoire serveur du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi) pour servir les patients de la grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10), alors que le second tient compte du nombre d'analyses nécessaires pour servir l'ensemble des patients québécois advenant l'implantation du test dans toutes les régions. Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* de l'analyse régionale permettant la détection de *B. pertussis* et *B. parapertussis* à l'aide d'un TAAN pourrait générer des coûts d'environ 17 000 \$ au cours des trois premières années pour la clientèle du laboratoire serveur (Hôpital de Chicoutimi) de la grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10). Ces coûts pourraient varier de 7 000 \$ à 26 000 \$. En tenant compte des coûts de transport occasionnés par la situation de pandémie qui a cours au Québec, l'introduction de la nouvelle analyse au *Répertoire* pourrait générer des économies d'environ 114 000 \$ au cours des trois premières années dans cette grappe.

Rapportés à l'échelle de l'ensemble des patients du Québec, les coûts générés par l'introduction de cette nouvelle analyse pourraient atteindre 361 000 \$ pour les trois premières années suivant son introduction au *Répertoire*. Selon l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS, les analyses de sensibilité qui envisagent, notamment, une augmentation du volume des analyses révèlent une potentielle variation des coûts de 7 000 \$ à 26 000 \$ pour le diagnostic régional de la coqueluche des patients servis par le CIUSSS-SLSJ, alors que ces coûts pourraient varier de 121 000 \$ à 507 000 \$ pour le diagnostic régional de l'ensemble des patients du Québec.

Conclusion

La position des organisations d'intérêt, les données publiées au regard de la performance diagnostique d'un TAAN, l'opinion des experts consultés ainsi que l'information liée à la rapidité de son exécution soutiennent le constat que le TAAN demeure le test de laboratoire le plus adéquat pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche. L'implantation régionale d'un test moléculaire aiderait au renforcement de la pertinence des interventions cliniques et préventives pour lutter contre la coqueluche en permettant un isolement rapide, en optimisant le traitement et en limitant le recours à l'hospitalisation. L'implantation régionale d'un test moléculaire pour confirmer un cas de coqueluche présente plusieurs avantages cliniques en raison d'un accès plus rapide aux résultats du test par rapport à l'analyse suprarégionale actuellement disponible, mais à un coût supérieur. Toutefois, à défaut d'un modèle économique, il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité de l'analyse moléculaire régionale par rapport à l'analyse suprarégionale. Compte tenu des gains cliniques importants mis en évidence dans le cadre de la présente évaluation, l'INESSS recommande l'implantation et le suivi de la nouvelle analyse régionale pour établir et confirmer un diagnostic de coqueluche. Il recommande également le suivi de certains indicateurs associés aux délais et au volume des analyses effectuées, lesquels devraient être définis de concert avec les autorités régionales de santé publique.

SUMMARY

Pertussis: diagnostic modalities and trajectory

Introduction

Pertussis is a serious and highly contagious disease caused by the bacterium *B. pertussis*. The pediatric population is the most at risk for death or complications from this disease. In Québec, it is one of the notifiable diseases (MADO) under epidemiological surveillance. Between 240 and 1,600 cases of pertussis occur annually. A number of countries with health-care systems comparable to Québec's report problems with the underdiagnosis of pertussis and the underreporting of cases to the competent public health authorities.

In Québec, a supraregional-level test performed at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine is listed in the *Répertoire québécois et systèmes de mesure des procédures de biologie médicale* (hereafter the *Répertoire*). This is an "in-house" test (coded 45010) for detecting and differentiating four bacterial targets in patients who might have pertussis: *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), *Bordetella parapertussis* (*B. parapertussis*), *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) and *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). This test is available only through the service corridors of one of the four university health and social services networks (RUISS) in Québec's health-care system, which leads to delays in communicating the results to the requesting physician. To remedy this situation, the institutions in the regions, in particular, the CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, are calling for a regional option for diagnosing pertussis. This new molecular test would target *B. pertussis* and *B. parapertussis* to establish or confirm a diagnosis of pertussis. It was in this context that INESSS assessed the relevance of including or not including in the *Répertoire* a molecular approach for detecting *B. pertussis* and *B. parapertussis* at the regional level, without focusing on any specific commercial kit.

Method

The strategy for identifying relevant publications was developed in collaboration with INESSS's scientific information specialists. The initial search was conducted in March 2020, with updates in August 2020 and May 2021. The MEDLINE (PubMed), EMBASE, Evidence-Based Medicine Reviews (EBM), Cochrane, and International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) databases were queried. The information search was supplemented by consulting the websites of learned societies and professional and regulatory bodies in Canada, the United States, the United Kingdom, Australia, and certain European Union countries. The Google and Google Scholar search engines were used as well. A complementary selection process was used to identify articles on economic analyses of implementing the molecular detection of *B. pertussis* and *B. parapertussis*. The methodological quality of the selected publications was assessed using the AGREE II-GRS (Appraisal of Guidelines, for

Research, and Evaluation II) instrument. The aspects excluded from this review were primary prevention strategies (vaccination) and all the issues related to the treatment of pertussis. To obtain the perspectives of experts, INESSS created an advisory committee consisting of physicians specializing in medical microbiology, respirology, pediatrics and public health, and experts in laboratory tests and management. In addition, we conducted a consultation in the form of a questionnaire intended for clinicians and other health professionals in Québec who might order a molecular test to establish or confirm a diagnosis of pertussis.

The methodology was deployed for five assessment questions:

- What are the best practices recommended for establishing a diagnosis of pertussis: the population, signs and symptoms, tests, bacterial targets, and test result turnaround time?
- What is, for pertussis, the diagnostic value of a multiplex nucleic acid amplification test (NAAT) with two or more targets?
- To what extent does the turnaround time for *B. pertussis* and *B. paraptussis* tests for establishing a diagnosis of pertussis affect the patient's clinical outcome?
- What is the organizational impact of implementing, at the regional level, the molecular detection of *B. pertussis* and *B. paraptussis* for establishing a diagnosis of pertussis?
- What is the budget impact of implementing, at the regional level, the molecular detection of *B. pertussis* and *B. paraptussis* for establishing a diagnosis of pertussis?

Results

Best practices recommended for diagnosing pertussis

The guidance documents consulted from organizations of interest recommend the use of NAAT as an appropriate laboratory test for confirming a case of pertussis. Indeed, they agree in recognizing that making a diagnosis of pertussis on the basis of the patient's clinical presentation alone does not suffice. This position was endorsed by most of survey's respondents. According to the clinical practice guidelines consulted, one-third of infected infants do not present with whooping, which is known as the classic symptom of pertussis, but will instead have atypical symptoms whose interpretation will require laboratory confirmation. In this regard, the World Health Organization (WHO) recommends testing simultaneously for the bacterium *B. paraptussis* in patients suspected of having pertussis. The Laboratoire de santé publique du Québec no longer favours culturing for the purpose of diagnosing pertussis, favouring NAAT instead. However, NAAT results might not be reliable if antibiotics were administered two to five days before the test specimen is obtained.

Diagnostic performance

The 12 studies selected for the purpose of assessing the performance of NAAT in detecting and differentiating *B. pertussis* and *B. parapertussis* varied in terms of their patient inclusion criteria or when the specimens were collected, which was up to 7 to 21 days after symptom onset. In these studies, pertussis was primarily detected in children with clinical symptoms suggestive of the disease at a frequency ranging from 9% to 94%, depending on the study and clinical setting. The number of pertussis cases was generally low in patients with bronchiolitis or who presented only with a persistent cough lasting several days. In adult patients, the frequency of detection of pertussis was below 3%. In addition, an NAAT with two or more targets also detected infections caused by *B. parapertussis* and co-infections, where *B. pertussis* could be co-detected with another pathogen of bacterial or viral origin. It should be noted, however, that most of the experts consulted consider the sole detection of *B. pertussis* and *B. parapertussis* to be sufficient to establish or confirm a case of pertussis.

Turnaround time

In its standards for the surveillance of vaccine-preventable diseases, the WHO recommends, after the receipt of specimens, a two-day turnaround time for the result of a molecular test for establishing or confirming a diagnosis of pertussis. Also, treatment is generally not indicated when the patient has been sick for more than 21 days, hence the need to promptly diagnosis this disease. Furthermore, several studies have emphasized the speed of NAAT in testing for *B. pertussis* or other pathogens useful in the differential diagnosis of pertussis. According to the clinicians consulted across Québec and certain members of the advisory committee, delays in obtaining molecular test results can either discourage them from ordering a pertussis test or have a negative impact on patient management.

Organizational impact

The experts consulted endorsed the introduction of the NAAT to test for *B. pertussis* and *B. parapertussis* at the regional level. They feel that access to this test would permit prompt patient management. In addition, the resources previously assigned to transporting specimens to the supraregional laboratory would be available to be reassigned to other purposes. Moreover, the COVID-19 pandemic situation has contributed to the deployment of molecular testing equipment in the regional laboratories across the province. Some of this equipment could be used to perform molecular tests for detecting *B. pertussis* and *B. parapertussis*.

Economics

The cost-consequence analysis performed by INESSS showed that quick access to NAAT results for establishing or confirming a diagnosis of pertussis would help optimize the management of patients with suspected pertussis. The clinical data included the initiation of treatment, the length of hospital stay, and the application of isolation

measures. The weighted value of the test with supraregional designation (36.0), however, was lower than that of the proposed regional-level test (57.4).

The budget impact analysis is divided into two parts. The first part takes into account the costs related to the number of tests estimated by the laboratory that submitted the request for an opinion, i.e., the server laboratory of the CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi), to serve patients in the Saguenay-Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) and Nord-du-Québec (10) cluster, while the second one takes into account the number of tests required to serve all Québec patients if the test were to be implemented in all the regions. Based on the assumptions made, including the regional-level NAAT test for detecting *B. pertussis* and *B. parapertussis* in the *Répertoire* could generate costs of approximately \$17,000 over the first three years for the clientele of the server laboratory (Hôpital de Chicoutimi) in the Saguenay-Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) and Nord-du-Québec (10) cluster. These costs could range from \$7,000 to \$26,000. Taking into account the transportation costs incurred as a result of the current pandemic situation in Québec, including the new test in the *Répertoire* could generate savings in this region of approximately \$114,000 over the first three years.

For all patients in Québec, the costs generated by including this new test in the *Répertoire* could reach \$361,000 for the first three years. According to INESSS's budget impact analysis, the sensitivity analyses, which considers an increase in the number of tests, show a potential variation in costs of \$7,000 to \$26,000 for the regional diagnosis of pertussis in patients served by the CIUSSS-SLSJ, whereas these costs could vary from \$121,000 to \$507,000 for the regional diagnosis of all patients in Québec.

Conclusion

The positions of the organizations of interest, the published data on the diagnostic performance of NAAT, the opinions of the experts consulted, and the information regarding the speed of NAAT support the finding that NAAT is the most appropriate laboratory test for establishing or confirming a diagnosis of pertussis. Implementing a molecular test at the regional level would help strengthen the appropriateness of clinical and preventive interventions in the fight against pertussis by permitting rapid isolation, optimizing treatment, and limiting the use of hospitalization. Implementing, at the regional level, a molecular test for confirming a case of pertussis offers several clinical advantages because of quicker access to the test results compared to the turnaround time for the currently available supraregional-level test, but at a higher cost. However, in the absence of an economic model, INESSS cannot rule on the efficiency of regional versus supraregional molecular testing. Given the significant clinical benefits identified in this assessment, INESSS recommends implementing and monitoring the new regional-level test for establishing or confirming a diagnosis of pertussis. It also recommends monitoring certain indicators concerning the number of tests performed and their turnaround time, which should be defined in conjunction with the regional public health authorities.

SIGLES ET ACRONYMES

ACCP	American College of Chest Physicians
AAFP	American Academy of Family Physicians
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AMMIQ	Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec
APQ	Association des pédiatres du Québec
APPQ	Association des pneumologues de la province de Québec
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC-Santé	Comité d'excellence clinique en santé
CHU de Québec	Centre hospitalier universitaire de Québec
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CMV	Cytomégalovirus
CSABM	Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
Gouv-AB	Gouvernement de l'Alberta
Gouv-CA	Gouvernement du Canada
HSE	Health and Safety Executive
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> ou Réaction en chaîne par polymérase
PHE	Public Health England
PHO	Public Health Ontario / Santé publique Ontario
RUIS	Réseau universitaire de santé et de services sociaux
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SLSJ	Saguenay–Lac-Saint-Jean
TAAN	Tests d'amplification des acides nucléiques
UDH	Utah Department of Health
VP	Valeur pondérée
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Analyse coût-conséquence

Type d'analyse économique dans laquelle les coûts et les résultats sont présentés sous une forme désagrégée – exemples : coûts d'intervention, coûts d'hôpitaux, résultats cliniques et effets secondaires. Une analyse coût-conséquence a la particularité d'aider à la transparence et pourrait être employée pour présenter les résultats d'analyses effectuées selon différentes perspectives.

Analyse de hiérarchie régionale

Les analyses régionales sont non urgentes. Le plateau technique nécessaire pour les réaliser peut être plus spécialisé, et les laboratoires qui les réalisent nécessitent une supervision clinique sur place. Elles peuvent être réalisées par les laboratoires de hiérarchie régionale ou suprarégionale (exceptionnellement dans un laboratoire de hiérarchie locale). Certaines analyses régionales font l'objet de désignations ministérielles.

Analyses de hiérarchie suprarégionale

Les analyses suprarégionales sont non urgentes et la volumétrie est généralement moins élevée que les analyses locales ou régionales. Le plateau technique utilisé pour la réalisation de ces analyses nécessite souvent une technologie et une expertise clinique de pointe. Les analyses de hiérarchie suprarégionale font l'objet de désignations ministérielles et ne peuvent être réalisées que dans les laboratoires suprarégionaux.

Grappe

Les grappes de service (onze grappes au total) regroupent les laboratoires de biologie médicale des installations d'un ou de plusieurs établissements afin de permettre une offre de service concertée complémentaire.

Grille AGREE II

Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique.

Hiérarchie des procédures

Classement des procédures en fonction de leur degré de complexité – local, régional ou suprarégional.

Laboratoire demandeur

Laboratoire de biologie médicale du réseau public de la santé et de services sociaux qui a déposé auprès de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux une demande d'ajout d'une nouvelle analyse au *Répertoire*.

Laboratoire serveur

Site qui produit des analyses pour l'ensemble de la grappe. Le terme « laboratoire serveur » est utilisé pour désigner administrativement le laboratoire chargé de la gestion des ressources pour l'ensemble de la grappe. Habituellement, ce laboratoire est celui qui compte la plus importante volumétrie de la grappe en termes de procédures réalisées, et on y réalise des analyses de hiérarchie régionale et parfois suprarégionale.

Répertoire

Le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* est un document ministériel qui a pour but de soutenir les gestionnaires et les professionnels des laboratoires de biologie médicale du réseau de la santé et des services sociaux dans l'appropriation, l'interprétation et la gestion des procédures en ce domaine.

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule comme suit : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$.

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule comme suit : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$.

Syndrome d'allure coqueluchoïde

Tout symptôme clinique évocateur de la coqueluche.

Valeur pondérée

Valeur relative associée à chacune des procédures dans le *Répertoire* qui reflète les ressources nécessaires (ressources humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure. Le calcul de la valeur pondérée tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions devant être effectués pour la réalisation de la procédure.

Valeur prédictive négative (VPN)

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui n'ont pas la maladie parmi celles qui ont un résultat négatif à un test diagnostique; elle se calcule comme suit : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs})]$.

Note : La VPN varie selon la prévalence de la maladie dans la population étudiée.

Valeur prédictive positive (VPP)

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test diagnostique; elle se calcule comme suit : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux positifs})]$.

INTRODUCTION

Description de la maladie

La coqueluche est une maladie grave et très contagieuse causée par la bactérie *B. pertussis* [CDC-CSTE, 2019; ECDC, 2018; OMS, 2018]. Au Québec, elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire qui font l'objet d'une surveillance épidémiologique [MSSS, 2019]. Elle est transmise d'un individu infecté à un individu sain à travers les sécrétions des voies respiratoires ou par l'inhalation de gouttelettes contaminées propulsées dans les airs en parlant, toussant ou éternuant. C'est dans le but de réduire le risque de gravité de la maladie chez les nouveau-nés et les jeunes enfants qu'un programme de vaccination contre la coqueluche a été adopté par plusieurs pays. Dans cette même veine, un programme de surveillance de la coqueluche a été entrepris au Québec dans le but de réduire le risque de mortalité et de morbidité chez les personnes qui sont en contact étroit avec un cas de coqueluche et qui sont les plus à même d'avoir des complications [MSSS, 2019]. L'Organisation mondiale de la Santé souligne également que les bactéries du genre *Bordetella spp.* telles que *B. parapertussis* pourraient causer un syndrome clinique similaire à celui de la coqueluche. De ce fait, la recherche de *B. parapertussis* chez un patient susceptible de couvrir une coqueluche serait fortement recommandée.

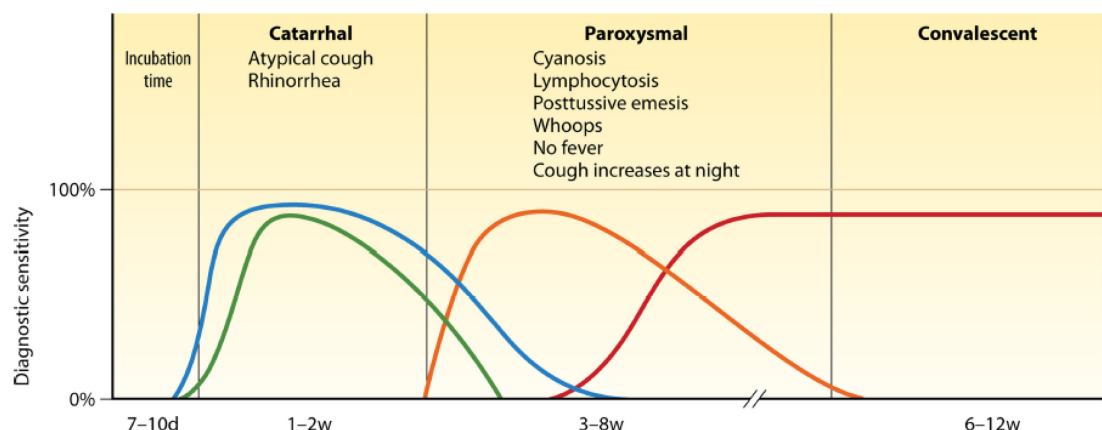
Les délais engendrés dans la trajectoire de services conduisant au diagnostic de la coqueluche font partie des facteurs qui nuisent à la prise en charge du patient et aux stratégies de contrôle de cette maladie [Heil *et al.*, 2017]. Au Québec, le Laboratoire de santé publique a rapporté une valeur médiane du délai de réponse à une analyse de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* qui s'élève à environ 7 jours [Vallée, 2018].

Les patients atteints de coqueluche peuvent cependant manifester un large éventail de symptômes en fonction de leur âge, de leur état vaccinal et des coinfections, ce qui pourrait complexifier l'établissement du diagnostic. L'Organisation mondiale de la Santé classe la manifestation des symptômes de la coqueluche en trois stades (voir [figure 1](#)) :

- le stade catarrhal;
- le stade paroxystique;
- le stade de convalescence.

Chez les nouveau-nés, les nourrissons et en général les enfants de moins de 1 an qui n'ont pas reçu au moins deux doses de vaccin, les risques de complications graves de la coqueluche sont réels. On observe en effet une plus grande morbidité et mortalité causée par cette maladie au sein de cette tranche d'âge de la population pédiatrique.

Figure 1 Représentation des trois phases d'une infection par la coqueluche, et de la sensibilité relative des différentes méthodes de diagnostic en fonction du nombre de jours ou de semaines écoulés après le début de l'infection



Légende : La culture (en vert), la réaction PCR (en bleu), le diagnostic clinique (en orange) et la sérologie (en rouge).
Source : Van der Zee *et al.*, 2015.

La période de contagiosité s'étend généralement de la phase catarrhale à la phase paroxystique. Les principales caractéristiques sont illustrées dans le [tableau 1](#) ci-après.

Tableau 1 Description des différents stades de la coqueluche

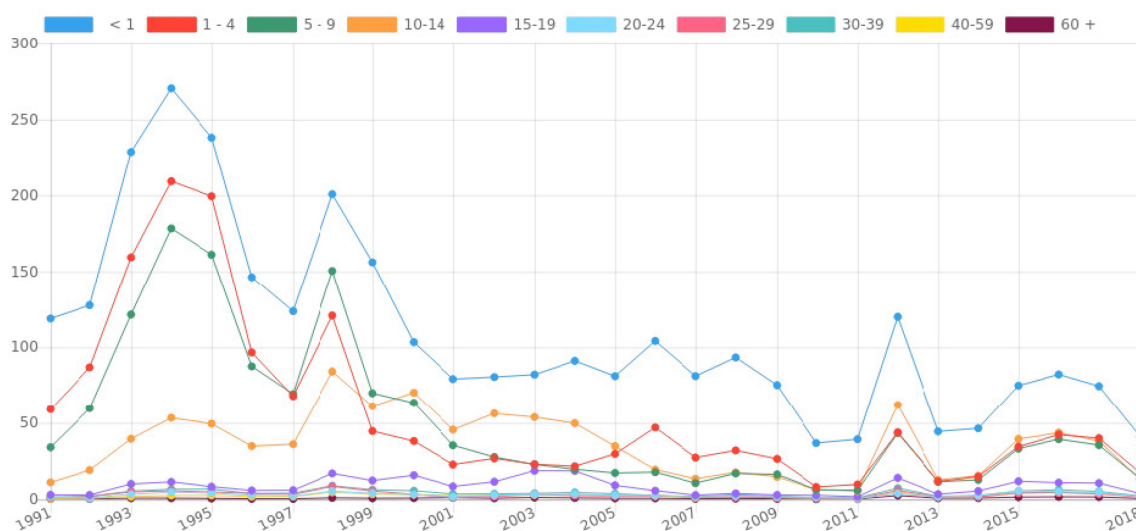
Stade	Catarrhal	Paroxystique	Convalescence
Durée	1 à 2 semaines	1 à 6 semaines	2 à 6 semaines et plus
Symptômes	Symptômes semblables à ceux d'une infection respiratoire mineure : congestion nasale, rhume (nez coulant) éternuements, peu ou pas de fièvre, léger mal de gorge, toux sèche intermittente * Note : Les nouveau-nés et les nourrissons pourraient présenter des symptômes atypiques.	- Toux paroxystique (quintes de toux) avec un chant du coq <i>whoop</i> (reprise inspiratoire). - Vomissements post-tussif	- Diminution graduelle de la toux (fréquence et intensité) - Observation possible d'une recrudescence de la toux - Toux non paroxystique persistant de 2 semaines à plus 6 semaines

Source : Tableau adapté du document *Local Health Department Guidelines for the epidemiological investigation and control of pertussis (whooping cough)*, Maryland Department of Health [MDH, 2018].

Épidémiologie de la coqueluche

Au Québec, on dénombre entre 240 et 1 600 cas de coqueluche annuellement, variant selon certains cycles d'éclosion plus importants. Les données recueillies entre 1991 et 2017 par l'entremise du Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire démontrent notamment la survenue d'éclosions de coqueluche en 1994, 1998 et 2012, avec une prépondérance des cas signalés chez les enfants de moins de 1 an (voir [figure 2](#))¹. Bien qu'il soit toujours difficile d'estimer la performance des systèmes de déclaration et de repérage des cas, plusieurs pays dont le système de santé est comparable à celui du Québec ont rapporté un état de sous-diagnostic de la coqueluche et de sous-déclaration des cas auprès des autorités compétentes de santé publique [Tozzi *et al.*, 2020; Heil *et al.*, 2017; Solano *et al.*, 2016; Vittucci *et al.*, 2016]. L'Organisation mondiale de la Santé a rapporté 4 % de cas de complications chez les enfants âgés de moins de 12 mois et 1 % de ces cas chez les enfants âgés de moins de 5 ans [OMS, 2018].

Figure 2 Taux des cas de coqueluche signalés au Canada par 100 000 habitants, groupés par classe d'âge



¹ Graphique généré par un outil du Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire à partir du site Web suivant : <https://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/declaration-obligatoire/graphiques?c=cc> (consulté le 27 novembre 2020).

Contexte de la demande et problématique

Depuis 2015, le *Répertoire québécois et systèmes de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après *Répertoire*) contient l'analyse 45010 qui permet d'établir le diagnostic moléculaire de la coqueluche en ciblant *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), *Bordetella parapertussis* (*B. parapertussis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) et *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Cette analyse, qui repose sur un test d'amplification des acides nucléiques, n'est réalisée qu'à l'échelle suprarégionale. Cela oblige donc les établissements en région à emprunter les corridors de services de l'un des quatre réseaux universitaires de santé et de services sociaux pour y avoir accès. Selon l'information disponible actuellement, le temps d'attente avant l'obtention des résultats de l'analyse 45010 varierait entre 4 et 7 jours après le moment où la requête d'analyse a été présentée. Dès lors, la prise en charge du patient s'en trouverait défaillante, notamment en ce qui concerne le choix du traitement antibiotique, la prévention des complications, la confirmation des cas avec présentation atypique et la déclaration des cas de coqueluche confirmés aux autorités de santé publique.

Bien que l'analyse 45010 constitue l'outil diagnostique préconisé pour établir le diagnostic de la coqueluche, il existe dans le *Répertoire* l'analyse 45132 basée sur la trousse commerciale BioFire^{MC} FilmArray^{MC} Respiratory Panel. Disponible à l'échelle régionale, cette analyse permet la détection de 17 virus respiratoires et de trois bactéries, y inclus *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *C. pneumoniae*. Cette trousse serait utilisée par les médecins en raison de sa disponibilité à l'échelle régionale, et donc de la rapidité avec laquelle un diagnostic de coqueluche pourrait être confirmé. Par ailleurs, le fabricant souligne que la trousse commerciale BioFire^{MC} Respiratory Panel 2.1 cible uniquement la seule copie du promoteur du gène de la toxine pertussique de la bactérie *B. pertussis*. Ainsi, d'autres tests permettant de cibler la séquence d'insertion IS481 à copies multiples seraient plus sensibles et mieux adaptés que cette trousse commerciale pour détecter *B. pertussis*. De ce fait, le fabricant ne recommande pas l'utilisation de cette trousse lorsque la coqueluche est spécifiquement soupçonnée [BioFire Diagnostics, 2021].

C'est dans ce contexte qu'une demande d'introduction au *Répertoire* d'une nouvelle analyse moléculaire de hiérarchie régionale ciblant *B. pertussis* et *B. parapertussis* a été formulée par le laboratoire serveur de la grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean–Côte-Nord–Nord-du-Québec – ci-après nommé laboratoire demandeur. Cette demande d'évaluation a été confiée à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) par l'intermédiaire du mécanisme d'introduction des nouvelles analyses.

Le laboratoire à l'origine de la demande prévoit l'utilisation d'une trousse commerciale homologuée par Santé Canada et connue sous le nom DiaSorin Molecular Simplexa^{MC} *Bordetella* Direct, dont l'utilisation est rattachée à l'appareil LIAISON^{MC} MDX – *Polymerase Chain Reaction* - Réaction en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel. Une liste de l'ensemble des trousse commerciales reposant sur l'usage d'un test d'amplification des acides nucléiques et homologuées par Santé Canada pour la détection qualitative et simultanée de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* est présentée au [tableau 2](#).

Tableau 2 Ensemble des troussees commerciales homologuées par Santé Canada, servant à la détection qualitative de *B. pertussis* et *B. parapertussis* par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

Nom de l'instrument	Fabricant	Numéro d'homologation	Cibles
Simplexa ^{MC} <i>Bordetella</i> direct mol 2750	Diasorin Molecular LLC	100608	▪ <i>Bordetella pertussis</i> (IS1001) ▪ <i>Bordetella parapertussis</i> (IS481)
Aries ^{MC} <i>Bordetella</i> assay	Luminex corporation	99498	▪ <i>Bordetella pertussis</i> (IS1001) ▪ <i>Bordetella parapertussis</i> (IS481)
Rida ^{MC} gene <i>Bordetella</i>	R-Biopharm AG	95137	▪ <i>Bordetella pertussis</i> ▪ <i>Bordetella parapertussis</i>, ▪ <i>Bordetella holmesii</i> (IS1001, IS481)
Solana ^{MC} <i>Bordetella</i> complete assay	Diagnostic hybrids, INC.	101114 101198	▪ <i>Bordetella pertussis</i> (IS481) ▪ <i>Bordetella parapertussis</i> (IS1001)

Source : Information adaptée et prélevée du site du gouvernement du Canada comportant la liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/switchlocale.do?lang=fr> (consultée le 15 décembre 2020).

Objectif des travaux

Dans le but de soutenir une trajectoire optimale et équitable de diagnostic de la coqueluche dans l'ensemble des régions du Québec, l'INESSS a évalué la pertinence d'inscrire ou non dans le *Répertoire* une approche moléculaire permettant la détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* à l'échelle régionale. Un ensemble de constats et de recommandations issus de l'analyse des avantages, risques et coûts associés à l'utilisation de la nouvelle analyse par rapport aux analyses 45010 et 45132 actuellement disponibles sont proposés.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle, question de recherche et questions clés d'évaluation

Question décisionnelle

En s'appuyant sur les meilleures modalités de diagnostic de la coqueluche, est-ce que l'implantation régionale d'une approche moléculaire permettrait d'améliorer la trajectoire diagnostique et l'issue clinique des cas soupçonnés?

Question de recherche

Dans quelle mesure l'implantation régionale d'une analyse moléculaire pour détecter *B. pertussis* et *B. paraptussis* permettrait-elle d'améliorer la trajectoire diagnostique et l'issue clinique d'un patient atteint de coqueluche?

Dans le but de répondre à la question décisionnelle, cinq questions clés d'évaluation ont été formulées (voir [tableau 3](#)). La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès des experts cliniciens susceptibles de prescrire un test de coqueluche, des directeurs ou codirecteurs OPTILAB et d'autres parties prenantes concernées.

Aspects exclus de l'évaluation

Les aspects suivants ne seront pas examinés dans la présente évaluation :

- les stratégies de prévention primaire – par exemple, le *cocooning*² ou la vaccination des femmes enceintes;
- les mesures de vaccination visant à réduire le nombre des cas de coqueluche;
- le traitement de la coqueluche.

² Stratégie de protection contre la coqueluche impliquant la vaccination des adultes en étroit contact avec des nourrissons.

Tableau 3 Sommaire des sources d'information selon les questions d'évaluation

QUESTIONS D'ÉVALUATION	SOURCES D'INFORMATION				
	GUIDES DE PRATIQUE	LITTÉRATURE GRISE	DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES	LITTÉRATURE RÉVISÉE PAR DES PAIRS	EXPERTS
Q1. Quelles sont les meilleures pratiques préconisées pour le diagnostic de la coqueluche – population, signes et symptômes, analyses, cibles bactériennes, délai de réponse pour l'obtention du rapport d'analyse? ▪ Quelles sont les modifications engendrées par la crise sanitaire de la COVID-19.	X	X			X
Q2. Quelle est pour la coqueluche la valeur diagnostique des TAAN multiplex à deux cibles et plus?				X	
Q3. Dans quelle mesure le délai de réponse pour la recherche de <i>B. pertussis</i> et de <i>B. parapertussis</i> pour établir le diagnostic de la coqueluche affecte-t-il l'issue clinique du patient? Quelles sont les normes à respecter?	X	X		X	X
Q4. Quels sont les impacts organisationnels d'une implantation régionale de la détection moléculaire de <i>B. pertussis</i> et de <i>B. parapertussis</i> pour établir un diagnostic de coqueluche?		X			X
Q5. Quels sont les impacts budgétaires d'une implantation régionale de la détection moléculaire de <i>B. pertussis</i> et de <i>B. parapertussis</i> pour établir un diagnostic de coqueluche?			X		

1.2 Stratégie de repérage et de sélection de l'information issue de la littérature scientifique et grise

Les stratégies de repérage de la littérature ont été élaborées par des conseillers en information scientifique en collaboration avec un professionnel scientifique.

Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont la coqueluche et les modalités ou trajectoire diagnostiques. Les bases de données bibliographiques MEDLINE (PubMed), Embase et EBM Reviews ont été interrogées les 2 et 3 mars 2020. Une dernière mise à jour a été effectuée les 20 et 21 août 2021. Les critères de repérage incluaient les guides de pratique clinique, les méta-analyses, les revues systématiques, les évaluations de technologies, les essais à répartition aléatoire (*randomisés*), les études prospectives et les études rétrospectives en langue anglaise et française publiés entre 2015 et 2021. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour compléter la recherche documentaire. Une représentation du processus de sélection des publications sous la forme d'un diagramme de flux est présentée à l'annexe B. Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été mis à contribution pour repérer des documents pertinents. Les autres sources d'information consultées sont les sites Web d'organisations nationales et internationales, d'agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux et d'associations ou d'ordres professionnels. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A.

La sélection des articles répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (ET, AB). Les divergences d'opinions ont été réglées en tenant compte de l'avis d'un troisième examinateur (EP). L'information issue de la littérature grise a également été sélectionnée par deux examinateurs (ET, AB).

1.3 Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été faite par trois examinateurs (ET, AB, PH) et validée par un deuxième examinateur (ET) à l'aide de tableaux préétablis en spécifiant le type d'information à retenir des articles consultés, notamment :

- 1) Pour les études primaires, les méta-analyses et revues systématiques : les données sur la validité clinique et l'utilité clinique d'un TAAN de deux cibles et plus pour établir un diagnostic de coqueluche.
- 2) Pour les guides de pratique et lignes directrices : le nom de la société savante ou du groupe d'experts, l'année de publication, le contexte du document et les positions concernant le diagnostic de la coqueluche. Lorsque disponible, l'information relative à la gradation de la preuve et à la force des recommandations a également été extraite.

Les grilles d'extraction utilisées sont présentées à l'annexe C.

1.4 Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

Deux professionnelles scientifiques (ET, PH) ont procédé individuellement à l'évaluation de la qualité des lignes directrices retenues qui présentaient d'emblée des détails méthodologiques, au moyen de la grille AGREE II-GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global Rating Scale Instrument*). Toute divergence d'opinions a été résolue entre les deux examinatrices. Les précisions concernant cet exercice d'appréciation de la qualité méthodologique sont présentées à l'annexe D.

1.5 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les résultats sont présentés sous la forme d'une synthèse narrative accompagnée de tableaux, le cas échéant. Les données ont été analysées et présentées selon les paramètres et résultats d'intérêt. Un encadré résume les principaux constats issus de l'analyse des résultats.

1.6 Données contextuelles et expérientielles

1.6.1 Information obtenue auprès des établissements régionaux

Un questionnaire a été envoyé aux directeurs des services professionnels des établissements localisés en région à travers le Québec dans le but de documenter les enjeux associés à l'accès et aux délais d'obtention d'une confirmation diagnostique de la coqueluche, de même qu'aux enjeux liés à l'implantation d'un nouveau test régional (voir annexe E). La collecte et l'analyse des données ont été effectuées par les membres de l'équipe de projet de l'INESSS à l'aide de la plateforme SurveyMonkey™ disponible en ligne (<https://fr.surveymonkey.com>). Les résultats du questionnaire ont été traités de façon anonyme et employés uniquement dans le but d'évaluer les besoins actuels relativement aux modalités de détection de *Bordetella pertussis* et de *Bordetella parapertussis* en milieu régional.

1.6.2 Information obtenue auprès des parties prenantes

Afin de compléter les données issues du questionnaire destiné au réseau, des consultations ont été réalisées auprès d'un comité consultatif d'experts. Des cliniciens exerçant dans les domaines de la microbiologie, l'infectiologie, la pneumologie et la pédiatrie de même que des professionnels des laboratoires de plusieurs régions du Québec ont été invités à s'exprimer et à échanger sur différents thèmes en lien avec le diagnostic moléculaire de la coqueluche. Le mandat du comité consultatif est détaillé à l'annexe F.

Une rencontre d'une durée approximative de deux heures a été conduite à partir d'un support visuel et enregistrée avec l'accord des participants. Les objectifs de cette rencontre étaient notamment d'examiner les preuves scientifiques contenues dans les

guides de pratique clinique et les lignes directrices des différentes organisations de santé nationales et internationales. Le comité a aussi été invité à se prononcer sur :

- l'examen du plan de réalisation à des fins d'amélioration;
- la validation et l'approbation du cadre d'analyse;
- la détermination d'enjeux qui n'avaient pas été mentionnés dans le plan de réalisation.

1.7 Analyses économiques

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée pour évaluer l'efficacité d'une analyse moléculaire permettant de détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* à un niveau régional comparativement à l'analyse de désignation suprarégionale actuellement disponible au *Répertoire*. Toutefois, aucun article à cet égard n'a été repéré et retenu.

Notons qu'aucune analyse de l'efficacité *de novo* n'a été réalisée. En effet, compte tenu, d'une part, des avantages cliniques d'ordre qualitatif, surtout quant à l'effet de l'analyse régionale sur la réduction du délai avant diagnostic, et d'autre part du déploiement déjà réalisé des appareils permettant de faire ces analyses au niveau régional, l'utilité décisionnelle d'une telle analyse semble faible. À partir de ces éléments, une analyse coût-conséquences a été réalisée par l'INESSS pour mettre en parallèle les données cliniques et économiques liées à l'introduction d'une analyse moléculaire permettant de détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* à un niveau régional par rapport à l'analyse suprarégionale. L'évaluation économique compare notamment les conséquences des deux analyses sur les délais de réponse, les traitements, les hospitalisations et l'isolement. Elle met aussi en parallèle les valeurs pondérées des analyses et les coûts du transport des échantillons.

Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* d'un test d'amplification des acides nucléiques permettant de détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* a ensuite été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective d'un système de soins de santé. Cette analyse présente le différentiel de coûts entre 1- un scénario *statu quo* dans lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*, et 2- un scénario où le test y est ajouté et intégré à la pratique clinique québécoise. L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, et notamment par l'entremise d'experts engagés dans la prise en charge de patients soupçonnés d'être atteints de la coqueluche. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées pour tenir compte des variations potentielles de la valeur pondérée du test, du nombre d'analyses projeté et des coûts de transport.

1.8 Formulation des recommandations

Les principaux résultats et constats sont présentés pour chacune des questions d'évaluation. L'ensemble de la preuve a été analysée par le Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM) en s'appuyant sur des tableaux-synthèses

regroupant les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ainsi que sur des constats préliminaires formulés par la permanence de l'INESSS. Les recommandations finales ont ensuite été formulées de manière consensuelle par les membres du Comité scientifique des analyses de biologie médicale.

1.9 Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes qui ont collaboré aux travaux relatifs à ce dossier ont dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elles ont également dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.

Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS. Les critères pris en considération ont notamment été la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion qui ont été appliquées, variables selon les situations déclarées. Parmi toutes les personnes qui ont participé au processus d'élaboration du présent avis, aucune n'a déclaré un conflit d'intérêts ou de rôles relatif à l'objet de l'évaluation.

2 RÉSULTATS

2.1 Sources de données

Les données issues de la littérature scientifique et grise de même que l'information contextuelle et expérientielle obtenue lors des rencontres des membres du comité consultatif ont permis d'élaborer, par triangulation, des constats scientifiques qui répondent aux questions d'évaluation. Un sondage a également été réalisé auprès de 116 cliniciens à travers la province, tous susceptibles de recourir à une analyse de laboratoire pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche. Les répondants étaient répartis ainsi : urgentologues et soins critiques (36,21 %), pédiatres (31,90 %), infectiologues (6,90 %), pneumologues (1,72 %) et autres spécialistes (24,14 %). L'objectif de cette approche était de se renseigner sur la pratique clinique relative au diagnostic de la coqueluche et de mieux comprendre les enjeux associés à la non-disponibilité d'un test de détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* à l'échelle régionale. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe E. Lorsque pertinente, l'information recueillie par ce sondage est présentée comme source supplémentaire de données contextuelles dans les sections prévues à cet effet.

Meilleures pratiques préconisées pour le diagnostic de la coqueluche

2.1.1 Description des documents repérés

La recherche documentaire réalisée auprès d'organisations internationales, d'autorités de santé et de sociétés savantes a permis de repérer 11 guides de pratique/lignes directrices qui ont abordé l'utilisation d'un test moléculaire pour l'établissement d'un diagnostic de coqueluche ([tableau 4](#)).

Tableau 4 Guides et lignes directrices qui ont abordé le diagnostic de la coqueluche

ORGANISATIONS	ANNÉE
Public Health England (PHE) <i>Laboratory confirmed cases of pertussis in England: July to September 2020</i> https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955190/hpr0321_ptss-q3.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2021
Public Health Ontario (PHO) https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/P/2020/pertussis-case-contact-management.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2020
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2019ps/final/19-ID-08_Pertussis_final_7.3.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2019
Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-271-07W.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2019
Government of Alberta, Ministry of Health (Gouv-AB) https://open.alberta.ca/dataset/28b7c03a-f2e1-4b61-b1cc-e2cad282522a/resource/e8812918-8318-45dd-b1d8-d325407a121d/download/guidelines-pertussis-2019-02.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2019
Organisation mondiale de la Santé (OMS) https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_16_Pertussis_R1.pdf?ua=1 , site consulté le 25 mai 2021	2018
Infectious Diseases Society of America (IDSA) [Miller <i>et al.</i> , 2018] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7108105/pdf/ciy381.pdf , site consulté le 25 mai 2021	2018
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945 , site consulté le 26 mai 2021	2018
Deux lignes directrices de la revue <i>CHEST</i> (American College of Chest Physicians) [Chang <i>et al.</i> , 2017] https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2817%2930014-4 (consulté le 26 mai 2021)	2017
<i>Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children</i> [Moore <i>et al.</i> , 2017] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859243/pdf/main.pdf (consulté le 26 mai 2021)	2017
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html , site consulté le 25 mai 2021	2017
Health and Safety Executive (HSE) du gouvernement du Royaume-Uni https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter15.pdf , site consulté le 26 mai 2021	2016

2.1.2 Identification des différents types de cas diagnostiques de coqueluche

On parle généralement de cas confirmé de coqueluche lorsqu'une analyse de laboratoire atteste la présence de *B. pertussis* chez un individu qui présente des symptômes typiques. Un cas est dit probable lorsqu'une toux durant au moins deux semaines est accompagnée d'au moins un des symptômes typiques, tandis qu'un cas est jugé suspect en contexte d'éclosion³ avec au moins une des manifestations typiques présentées au [tableau 5](#). Malgré de subtiles variations observées entre les différentes organisations nationales et internationales de santé et les diverses sociétés savantes, la description d'un cas de coqueluche est globalement confirmée à l'aide d'une analyse de laboratoire [Gouv-CA, 2020; CDC-CSTE, 2019; MSSS, 2019; ECDC, 2018; OMS, 2018]. De ce fait, le seul tableau clinique du patient ne pourrait à lui seul suffire à établir un diagnostic fiable de la coqueluche, d'autant plus que 30 % des nourrissons infectés ne présenteront pas de reprise inspiratoire accompagnée d'un *whoop* connue comme étant le symptôme classique de la coqueluche [Chang *et al.*, 2017; Moore *et al.*, 2017]. En revanche, des quintes de toux, suivies de périodes d'apnée et de cyanose, sont observées chez ce groupe de patients [HSE, 2016]. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, une infection causée par la bactérie *B. paraptussis* pourrait également être à l'origine de signes et symptômes similaires à ceux de la coqueluche causée par *B. pertussis*. De ce fait, il serait opportun de détecter la présence des deux bactéries afin de clarifier l'origine de l'infection [OMS, 2018]. De même, au Québec, le guide d'intervention sur la coqueluche, publié en octobre 2019 par le gouvernement du Québec [MSSS, 2019], mentionne que le diagnostic de la coqueluche repose sur des critères cliniques, des critères de laboratoire et des critères épidémiologiques ([tableau 5](#)).

³ Une éclosion est définie comme la présence d'au moins deux cas (au moins un des deux étant confirmé par un test de laboratoire) ou lorsque au moins deux personnes présentent des symptômes similaires ou souffrent de la même affection, y compris l'une des deux conditions suivantes : 1) Un lien épidémiologique, c.-à-d. des caractéristiques de temps, de lieu ou de personne ou 2) une ou plusieurs expositions communes [Chartrand *et al.*, 2019].

Tableau 5 Récapitulatif des « définitions de cas de coqueluche » : positions d'organisations d'intérêt

Paramètres d'évaluation	OMS	CDC ^a	ECDC	PHE	Gouv-CA	MSSS
Critères cliniques (cas suspect)						
Toux persistante durant au moins deux semaines et un des symptômes typiques	X ^b		X	X	X	X
Toux persistante de toute durée et un des symptômes typiques		X				
Symptômes typiques : • Quintes de toux • Chant du coq inspiratoire • Vomissement post-tussif • Vomissement sans autre cause apparente • Apnée (chez les enfants âgés de moins de 1 an)	X ^c	X	X ^e	X	X	X
Critères de laboratoire (cas confirmé)						
Culture : isolement de <i>B. pertussis</i>	X	X	X	X	X	X
PCR ou TAAN pour identifier l'ADN de <i>B. pertussis</i>	X	X	X	X	X	X
Sérologie : détecter la présence d'anticorps dirigés contre <i>B. pertussis</i>	X ^d		X	X		
Critères épidémiologiques						
Lien épidémiologique avec un cas confirmé de coqueluche par un test de laboratoire	X	X	X	X ^f	X	X
Individu qui fait partie d'un groupe défini à risque de contracter la coqueluche pendant l'épidémie		X				

Sigles : CDC : Centers for Disease Control and Prevention; ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control; Gouv-CA : Gouvernement du Canada; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; OMS : Organisation mondiale de la Santé; PHE : Public Health England.

Notes du tableau 5 :

a : Le document publié par le CDC a été produit par le comité de maladies infectieuses du Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE).

b : L'OMS énonce parmi les critères cliniques le fait qu'une personne est en contexte d'épidémie sans autre diagnostic plus probable et qu'elle présente l'un de symptômes typiques.

c : L'OMS considère également tout vomissement sans autre cause apparente comme étant un symptôme atypique.

d : L'OMS précise que la sérologie doit être réservée aux cas de maladie persistante durant plus de quatre semaines depuis l'apparition de la toux.

e : L'ECDC précise que tout individu, adulte, adolescent ou enfant vacciné pourrait présenter des symptômes atypiques. Les caractéristiques d'une toux devraient être recherchées pour savoir si elle est de nature paroxystique, si elle augmente pendant la nuit ou si elle survient même sans fièvre.

f : Le PHE précise que, pour définir un cas de coqueluche par lien épidémiologique, il faudrait que le cas soupçonné ait été en contact avec un cas confirmé, par test de laboratoire, au cours des 21 jours avant l'apparition des symptômes.

2.1.3 Techniques d'analyse et modalités de prélèvement recommandées pour la recherche de *B. pertussis* lors de l'établissement d'un diagnostic de coqueluche

Selon les différentes organisations d'intérêt qui ont été consultées, les tests de laboratoire reconnus comme étant adéquats pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche sont la culture bactérienne, la réaction en chaîne par polymérase et la sérologie. Les Centers for Disease Control and Prevention précisent comme critère d'admissibilité à un test de laboratoire servant à confirmer ou à infirmer un diagnostic la présence de symptômes et signes évocateurs de la coqueluche, auquel cas la réaction en chaîne par polymérase devrait être utilisée pour confirmer le résultat [CDC, 2017]. En outre, les autorités de santé telles que Public Health England recommandent d'effectuer un test de laboratoire chez les nouveau-nés, les nourrissons ou les enfants de moins de deux ans [PHE, 2021]. Par ailleurs, l'Infectious Diseases Society of America souligne que la présence de *B. pertussis* devrait être vérifiée chez un adolescent ou un jeune adulte qui présente une toux paroxystique. Pour ce faire, un test d'amplification des acides nucléiques combiné à la culture est à privilégier [Miller *et al.*, 2018]. Il est recommandé d'effectuer les tests de laboratoire à partir d'écouvillons, d'aspirations nasopharyngées ou d'un lavage bronchoalvéolaire prélevé au cours des trois premières semaines suivant l'apparition de la toux (voir [tableau 6](#)).

La culture bactérienne

La culture en milieu sélectif permet d'isoler la bactérie *B. pertussis* [Miller *et al.*, 2018]. La spécificité élevée de la culture en a fait l'analyse diagnostique de référence pour la détection de la bactérie *B. pertussis*. Toutefois, elle est moins fréquemment utilisée, en raison du temps d'attente prolongé avant l'obtention des résultats, et elle est d'une sensibilité variable [CDC-CSTE, 2019]. Selon le guide d'intervention sur la coqueluche, publié par le gouvernement du Québec, la bactérie *B. pertussis* est difficile à cultiver. Par conséquent, la sensibilité de la culture est peu élevée, soit de 12 à 60 % [MSSS, 2019]. Le Laboratoire de santé publique du Québec ne privilégie plus l'utilisation de la culture pour diagnostiquer la coqueluche [MSSS, 2019]. La position des différentes organisations de santé consultées relativement à l'utilisation de la culture bactérienne pour établir un diagnostic de coqueluche est présentée au [tableau 6](#).

Le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

À l'opposé de la culture, plusieurs sociétés savantes prônent l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques pour détecter la présence de l'ADN de la bactérie *B. pertussis* (voir [tableau 6](#)); ce test s'avère plus rapide et plus sensible que la culture [CDC-CSTE, 2019; Miller *et al.*, 2018]. À ce propos, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande de mettre en œuvre les bonnes pratiques d'utilisation d'un test moléculaire décrites par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pour établir un diagnostic de coqueluche [Miller *et al.*, 2018]. Une réaction en chaîne par polymérase pourrait demeurer positive durant une à deux semaines de plus qu'une culture positive. En effet, l'ADN de bactéries, même non viables, est détectable, tandis

que la culture n'isole que les bactéries vivantes [Van der Zee *et al.*, 2015]. Par ailleurs, les résultats de la réaction en chaîne par polymérase pourraient ne pas être fiables une fois que les antibiotiques ont été administrés durant deux à cinq jours avant le prélèvement des échantillons à tester. Il est également à noter qu'au bout de quatre semaines de toux l'ADN bactérien diminue rapidement, augmentant ainsi le risque d'obtenir un résultat faux négatif [UDH, 2019]. La confirmation du diagnostic et la distinction entre les différentes espèces de *Bordetella* peuvent également être réalisées grâce à la réaction en chaîne par polymérase. Toutefois, les résultats devraient être confirmés dans le contexte des symptômes cliniques et des renseignements épidémiologiques. Les principaux critères de bonne pratique dans la réalisation d'un test de laboratoire pour détecter *B. pertussis* ont été regroupés au [tableau 6](#). Il est à noter que les tests ciblant le gène IS481 sont plus sensibles. Malgré tout, les échantillons dont le résultat devient positif à un cycle seuil supérieur à 35 (de l'anglais *cycle threshold*) demeurent équivoques. De ce fait, il serait recommandé de les interpréter dans le contexte clinique [Desjardins *et al.*, 2018; Bolotin *et al.*, 2015; Papenburg et Fontela, 2009; Waters *et al.*, 2009].

Le test sérologique

Un test sérologique est requis pour la détection d'anticorps spécifiquement dirigés contre la bactérie *B. pertussis*. Il serait adéquat dans les cas où la toux persiste durant plus de quatre semaines [OMS, 2018]. Il sert donc à confirmer le diagnostic chez les patients qui se trouvent à un stade avancé de la maladie ou qui ont reçu des antibiotiques. Toutefois, le test sérologique présente des limites lorsqu'il est utilisé chez les enfants [HSE, 2016]. Il est à noter que, chez cette frange de la population, la production des anticorps est relativement faible et qu'elle est amenée à augmenter au fil des années. La position des différentes organisations de santé consultées relativement à l'utilisation d'un test sérologique pour établir un diagnostic de coqueluche est présentée au [tableau 6](#).

Tableau 6 Bonnes pratiques de réalisation d'un test de laboratoire servant à établir un diagnostic de coqueluche

Paramètres		OMS	CDC	ECDC	HSE	PHE	IDSA	ACCP ^g	MSSS	Gouv-AU
Analyses recommandées										
Culture		X			X ^c	X	X	X	X ^h	X
PCR ou TAAN		X ^a	X ^b	X	X	X	X	X	X	X
Sérologie					X ^d		X ^f	X		
Type d'échantillons approuvés										
Frottis <i>per nasal</i> (lavage nasal)					X	X				
Frottis du nasopharynx postérieur		X	X	X		X	X		X	X
Aspiration saline du nasopharynx		X	X	X	X	X	X		X	X
Frottis de gorge						X ^e				
Prélèvement de l'échantillon										
Période de prélèvement	Stades précoces de la maladie : 21 jours depuis le début de la toux		X	X	X	X			X	
	Durant les quatre semaines suivant le début de la toux	X								X
	Moins de 48 h après le début de la prise des antibiotiques					X				
	5 jours après le début de la prise d'antibiotiques		X						X	X

Paramètres		OMS	CDC	ECDC	HSE	PHE	IDSA	ACCP ^g	MSSS	Gouv-AU
Embouts d'écouvillons	Polyester Dacron ^{MC}	X		X						X
	Rayonne Copan ^{MC}	X		X		X				X
	Nylon	X				X				
	Coton ou alginate de calcium									

Sigles : ACCP : American College of Chest Physicians; CDC : Centers for Disease Control and Prevention; ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control; HSE : Health and Safety Executive (Royaume-Uni); IDSA : Infectious Diseases Society of America; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; OMS : Organisation mondiale de la Santé; PCR : réaction en chaîne par polymérase; PHE : Public Health England; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques.

Notes du tableau 6

a : Selon l'OMS, une combinaison de plusieurs cibles de PCR est nécessaire pour différencier les espèces de *Bordetella*, en l'occurrence *B. parapertussis*.

b : Les résultats de la PCR devraient être interprétés en tenant compte des signes et symptômes cliniques et des renseignements épidémiologiques disponibles, surtout avec une valeur élevée du cycle seuil (de l'anglais *cycle threshold*) de PCR.

c : Les enfants, plus particulièrement les groupes plus jeunes, peuvent obtenir un résultat positif de culture jusqu'à cinq ou six semaines après le début des symptômes.

e : Pour les cas de soins primaires, un écouvillon de gorge peut être utilisé si un écouvillon nasopharyngé ou un échantillon pernasal ne sont pas disponibles.

d et f : Chez les patients qui se présentent tardivement (plus de 14 jours suivant l'apparition de la toux). La sérologie n'est pas recommandée chez les nourrissons de moins de 12 mois. La sérologie est peu susceptible d'être utile chez les enfants de moins de 2 ans. De même, elle n'est pas recommandée chez les enfants qui ont reçu un vaccin contre la coqueluche au cours de l'année précédant l'analyse.

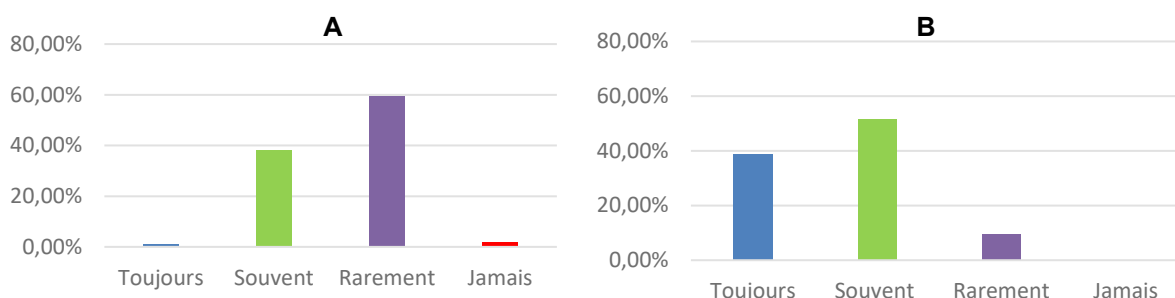
g : Un groupe d'experts en toux de l'American College of Chest Physicians recommande des tests de laboratoire pour rechercher la coqueluche chez les personnes de 14 ans et moins qui ont une toux chronique et chez qui la maladie est soupçonnée. Ils précisent que le test approprié dépend de l'âge et de la durée des symptômes (consensus d'experts, aucun grade).

h : Le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) ne privilégie plus l'utilisation de la culture pour diagnostiquer la coqueluche.

2.2 Perspective des experts consultés

Le questionnaire a révélé que 39 % des répondants soutenaient qu'un diagnostic de coqueluche pourrait être établi sur la seule base des critères cliniques, tandis que pour les 61 % restants le portrait clinique n'était pas suffisant. Toutefois, le test moléculaire demeurerait, pour 90,51 % des experts, toujours ou souvent utilisé pour confirmer un diagnostic de coqueluche comme illustré à la [figure 3](#). Le questionnaire démontre qu'établir un diagnostic de coqueluche sur la seule base du portrait clinique est rare, comparativement au test moléculaire qui est souvent utilisé pour confirmer le diagnostic.

Figure 3 Illustration des positions d'experts relatives à l'établissement d'un diagnostic de coqueluche (A) sur la seule base des critères cliniques du patient ou (B) sur la base d'un test moléculaire effectué pour confirmer un diagnostic de coqueluche



Source : Résultats issus du sondage SurveyMonkey™ qui a été élaboré par l'équipe de projet de l'INESSS.

En résumé

- Selon l'OMS, les CDC et l'ECDC, la définition d'un cas de coqueluche nécessite la réalisation d'un test de laboratoire à des fins de confirmation du diagnostic. À cet égard, l'utilisation du TAAN ou test moléculaire est privilégié pour établir un diagnostic de coqueluche.
- Les CDC recommandent de ne tester que les patients qui présentent des signes et symptômes évocateurs de la coqueluche.
- Selon l'OMS, il serait opportun de détecter la présence des bactéries *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour clarifier l'origine de l'infection et d'écarter toute erreur de diagnostic associée à une confusion des signes et symptômes causées par ces bactéries.
- L'analyse PCR n'est pas recommandée en cas de prise d'antibiotiques durant deux jours, ou cinq jours avant le prélèvement de l'échantillon à tester.
- Parmi les cliniciens du Québec susceptibles d'établir un diagnostic de coqueluche et qui ont été consultés, 61 % croient qu'il est nécessaire de réaliser un test moléculaire pour établir un diagnostic de coqueluche.

2.3 Performance diagnostique des TAAN à deux cibles et plus

2.3.1 Description des documents repérés

Aucune étude décrivant l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques à quatre cibles (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *M. pneumoniae*, et *C. pneumoniae*) semblable à l'analyse suprarégionale déjà inscrite au *Répertoire* n'a été repérée dans la littérature. De même, aucun article portant sur la performance diagnostique d'un test d'amplification des acides nucléiques uniquement à deux cibles (*B. pertussis* et *B. parapertussis*) n'a été repéré.

Les études cliniques retenues dans cette section sont celles qui ont été effectuées dans des pays où les systèmes de santé et la prise en charge des cas de coqueluche, y inclus une couverture vaccinale, sont comparables à ce qui est en vigueur au Québec. Les articles retenus présentent des données qui permettent d'apprécier la valeur diagnostique d'un test d'amplification des acides nucléiques à deux cibles bactériennes et plus, dont *B. pertussis* et *B. parapertussis*, ou à plusieurs cibles bactériennes et virales, y compris *B. pertussis*.

- La performance diagnostique des analyses repérées dans la littérature portant sur la détection moléculaire de *B. pertussis* pour établir un diagnostic de coqueluche a été étayée par les 17 articles suivants : une revue systématique [Ebell *et al.*, 2017] et des études de cohortes observationnelles rétrospectives ou prospectives [Guillot *et al.*, 2020; Tozzi *et al.*, 2020; Damouni Shalabi *et al.*, 2019; McMillen *et al.*, 2019; Valero-Rello *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2018; Heil *et al.*, 2017; Masseria *et al.*, 2017; Qin *et al.*, 2016; Sobotzki *et al.*, 2016; Solano *et al.*, 2016; Vittucci *et al.*, 2016; Bolotin *et al.*, 2015; Burgos-Rivera *et al.*, 2015; Jerris *et al.*, 2015; Teepe *et al.*, 2015].
- La performance diagnostique de la détection des autres cibles bactériennes ou virales pour établir un diagnostic de coqueluche a été présentée dans sept des articles retenus qui rapportaient des études de cohortes observationnelles rétrospectives ou prospectives [Desjardins *et al.*, 2019; Jogi *et al.*, 2018; Karalius *et al.*, 2017; Martini *et al.*, 2017; Kamachi *et al.*, 2015; Koepke *et al.*, 2015; Piedra *et al.*, 2015].

Les tableaux d'extraction des différentes études retenues dans cette section peuvent être consultés à l'annexe D.

2.3.2 Performance de la détection distincte ou conjointe de *B. pertussis* et *B. parapertussis*

Sachant qu'une infection causée par la bactérie *B. parapertussis* est également à l'origine de signes et symptômes similaires à ceux de la coqueluche causée par *B. pertussis*, il serait opportun de détecter la présence des deux bactéries pour clarifier l'origine de l'infection [Karalius *et al.*, 2017]. À cet égard, l'Organisation mondiale de la Santé a d'ailleurs suggéré d'ajouter au test de détection de la bactérie *B. pertussis* un deuxième test visant à identifier *B. parapertussis*, le cas échéant [OMS, 2018]. Par ailleurs, dans une revue systématique d'Ebell et ses collaborateurs [2017], les études cliniques sélectionnées ont démontré plusieurs écarts de diagnostic sur la seule base du portrait clinique du patient. Des incongruités pouvaient être observées en raison d'une spécificité de 85 % et d'une sensibilité de 47 % attribuées à cette méthode diagnostique. Ainsi, la moitié des patients infectés par *B. pertussis* couraient le risque de ne pas recevoir un diagnostic approprié [Ebell *et al.*, 2017].

L'appréciation des performances d'un test d'amplification des acides nucléiques visant à détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour établir un diagnostic de coqueluche repose sur 12 études dont les résultats sont synthétisés dans le [tableau 7](#). Il est important de noter que les critères d'inclusion des patients ou le nombre de jours après l'apparition des symptômes, qui peuvent varier de 7 jours à 21 jours, diffèrent d'une étude à l'autre. Les résultats sont présentés de manière à distinguer certains contextes cliniques, notamment en ce qui concerne l'âge et les symptômes des patients.

La coqueluche est principalement détectée chez les enfants qui présentent des symptômes cliniques évocateurs de la maladie, comparativement aux adultes. La fréquence de détection avec l'outil diagnostique PCR ou TAAN, varie entre ~ 9 % et 94 % selon les études et les contextes cliniques [Tozzi *et al.*, 2020; Damouni Shalabi *et al.*, 2019; Desjardins *et al.*, 2019; Qin *et al.*, 2016; Vittucci *et al.*, 2016; Kamachi *et al.*, 2015]. De ce fait, la fréquence de détection par test d'amplification des acides nucléiques pouvait considérablement décroître chez les populations pédiatriques atteintes de bronchiolite (0,2 %) ou qui présentaient uniquement une toux persistante durant plusieurs jours (7,6 %) [Jogi *et al.*, 2018; Piedra *et al.*, 2015]. En revanche, les cas de détection de la coqueluche chez les adultes demeuraient à moins de 3 % (voir [tableau 7](#)). Il est toutefois à noter que le type d'affection respiratoire ne semblait pas modifier le nombre de cas de coqueluche détectés chez les adultes [Jogi *et al.*, 2018; Sobotzki *et al.*, 2016; Teepe *et al.*, 2015]. Par ailleurs, le test d'amplification des acides nucléiques a également permis la détection des infections causées par *B. parapertussis* et des coinfections entre *B. pertussis* et une autre bactérie ou un agent viral. D'autres agents d'infection respiratoire ont également été rapportés. Cependant, ces infections touchaient particulièrement les populations qui présentaient de la toux persistante, une bronchiolite ou toute affection respiratoire autre que la coqueluche (voir [tableau 7](#)). La valeur prédictive positive du test d'amplification des acides nucléiques permettant de dépister la coqueluche dépend étroitement de la prévalence de la maladie. En contrepartie, lorsque le diagnostic est établi sur la seule suspicion clinique, une valeur prédictive positive de 15 % serait envisagée pour une prévalence de coqueluche à 5 %. Par ailleurs, elle serait de 27 % et 45 % pour des prévalences de 10 % et 20 %, respectivement. De ce fait, les auteurs soulignent l'importance, pour le clinicien, de se fier à sa suspicion clinique et de demander des tests de confirmation [Ebell *et al.*, 2017].

Tableau 7 Mesures de performance diagnostique de la détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* par TAAN : évaluation de la prévalence d'une infection chez les personnes testées

Auteurs (Suspicion diagnostique)	Population (N)	<i>B. pertussis</i> (%)	<i>B. parapertussis</i> (%)	Coinfection de <i>B. pertussis</i> (%)	Autre infection détectée
Population pédiatrique % (N)					
Kamachi <i>et al.</i> , 2015 (coqueluche)	355 enfants (de 0 à 19 ans)	26 (94)	1,1 (4)		0,6 (2) [†]
Vittucci <i>et al.</i> , 2016 (l. respiratoires)	215 enfants (≤ 3 mois)	24,7 (53)		4,65 (10)**	55,3 (119) [‡]
Piedra <i>et al.</i> , 2015 (bronchiolite)	2 207 enfants hospitalisés (< 2 ans)	0,2 (4)		30 (662)**	98 (2 163) [‡]
Qin <i>et al.</i> , 2016 (I.V. ou coqueluche)	490 enfants	5,1 (25)	0,4 (2)		
Damouni Shalabi <i>et al.</i> , 2019 (coqueluche)	168 enfants (≤ 12 mois)	28,5 (48)	0		61,3 (103) [‡]
Jogi <i>et al.</i> , 2018 (toux persistante)	145 enfants	7,6 (11)	4,1 (6)		
Desjardins <i>et al.</i> , 2019 (coqueluche)	1 244 enfants	9,3 (116)*		0,08 (1)*	4,5 (56) [†]
Tozzi <i>et al.</i> , 2020 (coqueluche)	543 enfants (< 12 mois)	29,5 (160)			49,2 (267) [‡]
Population adulte % (N)					
Teepe <i>et al.</i> , 2015 (toux aiguë)	3 074 adultes	2,4 (74)			
Jogi <i>et al.</i> , 2018 (toux persistante)	404 adultes	2,7 (11)	0,3 (1)		
Sobotzki <i>et al.</i> , 2016	948 adultes	1,16 (11)			
Population mixte (enfants et adultes % (N))					
Koepke <i>et al.</i> , 2015 (l. à <i>Bordetella</i>)	7 022 enfants et adultes	93,7 (6 579)	5,9 (417)	0,4 (26)*	
Lee <i>et al.</i> , 2018 (toux persistante)	868 tous âges	3,6 (31)	0,5 (4)		0,3 (4) [†]

Abbréviations : l. : infections; I.V : infections virales;

Notes du tableau 7

* : Il existe une coinfection de *Bordetella pertussis* et d'une autre bactérie : *Bordetella parapertussis* ou *Mycoplasma pneumoniae*.

** : Il existe une coinfection de *Bordetella pertussis* couplée à un ou deux des agents viraux suivants : virus respiratoire syncytial, rhinovirus, coronavirus, métapneumovirus, virus parainfluenza, virus de l'influenza.

† : Il existe une infection d'origine bactérienne provenant d'une ou plusieurs des souches suivantes : *Mycoplasma pneumoniae* (pouvant aller jusqu'à 4,5 % des patients soupçonnés d'avoir la coqueluche), *Bordetella holmesii*,

‡ : Il existe une infection d'origine virale provenant d'une ou plusieurs des souches suivantes : virus respiratoire syncytial, rhinovirus, coronavirus, métapneumovirus, virus parainfluenza, virus influenza.

2.3.3 Détection conjointe de *B. pertussis*, de *B. parapertussis* et influence d'autres cibles bactériennes ou virales

Contrairement à une réaction en chaîne par polymérase à plusieurs cibles (multiplex), une réaction en chaîne par polymérase à cible unique (uniplex) est plus rapide du seul fait qu'une seule séquence génétique doit être amplifiée et qu'il n'existe aucune compétition entre les amorces utilisées pour y parvenir [Guillot *et al.*, 2020; Jerris *et al.*, 2015]. En revanche, une réaction en chaîne par polymérase multiplex présente l'avantage de rendre possible une amplification simultanée de plusieurs séquences cibles dans une même réaction, permettant ainsi l'utilisation judicieuse des échantillons cliniques ainsi que la réduction des réactifs nécessaires à la réalisation de cette réaction⁴. À cet égard, une cible génétique permettant de détecter la bactérie recherchée par cette méthode pourrait être ajoutée à de nombreuses autres cibles bactériennes pour identifier plusieurs espèces du genre *Bordetella*, notamment : *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *Bordetella holmesii* (*B. holmesii*), et *Bordetella spp* dont les principales cibles génétiques sont rapportées dans le [tableau 8](#). Cependant, les cibles génétiques *ptxA-Pr* et *hIS1001*, qui sont présentes, respectivement, dans *B. pertussis* et *B. holmesii*, sont utilisées dans des réactions en chaîne par polymérase à cible unique, ce qui implique la recherche d'une seule cible génétique par tube de réaction. Kamachi et ses collaborateurs [2015] ont toutefois rapporté que l'utilisation d'une réaction en chaîne par polymérase quadriplex, qui permet de détecter *B. pertussis* (26 % : 94/355) *B. parapertussis* (1,1 % : 4/355), *M. pneumoniae* (0,6 % : 2/355) et *B. holmesii* (0 % : 0/355), n'avait dévoilé aucun cas de coinfection entre ces agents pathogènes [Kamachi *et al.*, 2015]. De plus, l'utilisation de ce quadriplex a permis non seulement de détecter des cas de coqueluche chez les nouveau-nés de trois mois et moins, mais aussi chez des enfants préadolescents et adolescents [Kamachi *et al.*, 2015]. Quant à la préoccupation qui pourrait émaner de la survenue des autres espèces du genre *Bordetella* en cas de recrudescence de la coqueluche, l'étude de Burgos-Rivera [2015] montre que moins de 1 % des cas rapportés (0,66 %) comme étant des infections causées par *B. pertussis* ont été reconnus par les Centers for Disease Control and Prevention comme étant *B. holmesii* ou *B. bronchiseptica*. En revanche les auteurs ont mentionné la possibilité que les patients infectés par les autres espèces de *Bordetella* soient difficilement dissociés de ceux qui le sont par *B. pertussis*, surtout au début de la maladie [Burgos-Rivera *et al.*, 2015]. Aussi, il demeure important de souligner la possibilité de générer des résultats faux positifs en utilisant un test d'amplification des acides nucléiques multiplex, comme démontré dans une étude de concordance entre deux tests moléculaires qui ont servi à identifier adéquatement *B. pertussis* [McMillen *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2017]. Toutefois, la possibilité de générer un résultat faux positif dépend essentiellement de la cible à détecter. Elle pourrait aussi bien être avérée en employant un test d'amplification multiplex qu'une réaction en chaîne par polymérase uniplex. *B. holmesii* pourrait être détecté dans une proportion de 3,9 % à 8,8 % chez des patients atteints de coqueluche. Toutefois, il n'existe aucune preuve scientifique qui

⁴ Information recueillie du site Web Roche Life Science, *Compare and contrast: Multiplex vs. Singleplex PCR*. Disponible à : https://lifescience.roche.com/en_ca/blog/lab-life/real-time-pcr/compare-and-contrast-multiplex-vs-singleplex-pcr.html (consulté le 25 novembre 2020).

confirme des complications ou des rechutes chez les patients qui ont reçu un traitement empirique contre la coqueluche, même s'ils ont été infectés par *B. holmesii*. De ce fait, l'utilité clinique de la détection de *B. holmesii* serait davantage limitée au développement d'un vaccin [Mir-Cros *et al.*, 2017].

Tableau 8 Cibles génétiques détectées chez les bactéries du genre *Bordetella*

Cibles bactériennes	Cibles génétiques			
	IS481	pIS1001	ptxA-Pr	hIS1001
<i>B. pertussis</i>	+	-	+	-
<i>B. parapertussis</i>	-	+	-	-
<i>B. holmesii</i>	+	-	-	+
<i>Bordetella spp.</i>	+	-	-	-

Note du tableau 8 : * : Ces cibles ont été amplifiées dans des réactions de PCR à cible unique (uniplex).

Source : Tableau adapté de Valero-Rello *et al.*, 2020.

2.3.4 Perspective des experts consultés

Les résultats du sondage réalisé auprès des professionnels pratiquant dans les différentes régions du Québec et qui sont susceptibles de recourir à un test moléculaire régional montrent que 82 % (95/116) estiment que la détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* est suffisante lorsque la coqueluche est cliniquement soupçonnée. En revanche, près de 63 % (73/116) étaient d'avis que la détection d'autres micro-organismes serait à envisager, voire qu'elle serait importante pour établir un diagnostic différentiel de la coqueluche. En effet, parmi les microorganismes indiqués comme devant être recherchés figuraient des virus (virus respiratoire syncytial, influenza, adénovirus, rhinovirus, cytomégalo virus (CMV), coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) et autres virus respiratoires) et des bactéries [*M. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *B. holmesii*, et *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), surtout en présence d'asthme, *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) et *C. pneumoniae*].

Dans le but d'évaluer si l'analyse multiplex (45132) inscrite au *Répertoire* et disponible à l'échelle régionale était utilisée comme option en guise de test de détection de *B. pertussis*, une des questions posées aux cliniciens consistait à savoir à quelle fréquence ils avaient recours à cette analyse multiplex contenant entre 8 et 20 agents pathogènes respiratoires pour diagnostiquer la coqueluche. Près de 90 % des répondants n'utilisaient que rarement ou jamais ce test à la place d'un test attitré à la détection de *B. pertussis*. En revanche, 10,2 % des répondants ont reconnu avoir eu souvent recours à cette option. Contrairement à l'anticipation d'une utilisation non optimale de l'analyse multiplex (panel de 8 à 20 agents pathogènes respiratoires) pour pallier l'absence d'une analyse régionale destinée à la confirmation d'un cas de coqueluche, l'analyse 45132 n'est que peu employée pour la détection de *B. pertussis* à l'échelle régionale. Dans les cas où elle serait utilisée, l'analyse multiplex serait

disponible dans un délai de 24 à 48 heures, tandis que celle destinée au diagnostic de la coqueluche serait disponible entre 14 et 21 jours.

En résumé

- En début de maladie, il s'avère plus difficile de dissocier les patients infectés par *B. pertussis* de ceux qui auraient des infections causées par d'autres espèces du genre *Bordetella*.
- L'interprétation des résultats du TAAN pour établir le diagnostic de la coqueluche requiert de tenir compte des symptômes cliniques, de l'âge, du statut de vaccination et de la prévalence de la maladie, entre autres facteurs.
- Les cas de coinfection entre *B. pertussis* et *B. parapertussis* peuvent être rapportés dans la population pédiatrique. Cependant, les infections à *B. parapertussis* surviennent majoritairement chez des enfants âgés de plus de 1 an.
- Les valeurs prédictives positive et négative d'une méthode diagnostique sont étroitement liées à la prévalence de la maladie dans la population testée.
- La coqueluche demeure une maladie sous-détectée et sous-déclarée, même dans les pays industrialisés.
- Selon les réponses au sondage transmis aux cliniciens exerçant en région, l'absence d'une analyse régionale, destinée à la confirmation d'un cas de coqueluche, n'est pas remplacée par l'utilisation de l'analyse multiplex 45132.

2.4 Utilité clinique d'un test moléculaire pour diagnostiquer la coqueluche et impact du temps de réponse

2.4.1 Impact clinique de la coqueluche chez les enfants comparativement à d'autres infections

Dans une étude sur le suivi clinique d'enfants âgés de moins de 1 an, les auteurs ont rapporté au sein de la cohorte d'enfants atteints de coqueluche une différence significative quant au nombre d'hospitalisations comparativement à la cohorte témoin ($p < 0,001$) [Masseria *et al.*, 2017]. En effet les nouveau-nés de cette cohorte avaient vécu au moins une hospitalisation (35,8 %), ce qui n'était pas le cas pour ceux de la cohorte témoin (3,3 %). La stratification de ces résultats en fonction de l'âge des enfants a révélé une proportion plus élevée d'hospitalisations chez les moins de 1 an, qui décroissait ensuite à 10 % et moins chez ceux qui étaient âgés de 7 à 12 mois lorsqu'ils recevaient le diagnostic de coqueluche [Masseria *et al.*, 2017]. De ce fait, les coûts

payés pour un cas de coqueluche seraient environ 2,82 fois plus élevés que ceux payés pour des enfants du groupe témoin appariés à la cohorte des enfants infectés [Masseria *et al.*, 2017].

2.4.2 Causes de la sous-détection et de la sous-déclaration des cas de coqueluche

Plusieurs études cliniques ont suggéré que, chez les enfants de moins de six mois, la présentation clinique serait le plus souvent atypique et conduirait à une sous-estimation du nombre d'enfants qui ont réellement contracté la maladie [Tozzi *et al.*, 2020; Solano *et al.*, 2016; Piedra *et al.*, 2015]. À cet égard, il est important de retenir que la coqueluche demeure une maladie sous-diagnostiquée et sous-déclarée, généralement en raison de l'absence de résultats aux tests de laboratoire requis pour sa confirmation [Heil *et al.*, 2017]. Deux études réalisées auprès de patients atteints d'infections respiratoires avec suspicion de coqueluche ont révélé la présence de cas d'infection d'étiologie virale, et jusqu'à 19,2 % de cas d'infection à *B. pertussis* sans suspicion clinique. Ainsi, seule l'ampleur des symptômes cliniques ne saurait suffire à établir un diagnostic de coqueluche [Vittucci *et al.*, 2016; Bolotin *et al.*, 2015].

De même, *B. pertussis* a été détecté chez 20 % des 49 enfants âgés de moins de 12 mois et hospitalisés en raison de symptômes d'une bronchiolite virale. Les auteurs ont observé que les cas de *B. pertussis* détectés par culture présentaient des symptômes typiques comparativement aux cas détectés par réaction en chaîne par polymérase dont les symptômes étaient généralement atypiques. Ainsi, les auteurs recommandent le diagnostic de la coqueluche chez les jeunes enfants hospitalisés et présumément atteints d'une infection respiratoire d'origine virale, et ce, même s'il n'y a pas de symptômes typiques de la coqueluche [Mihara *et al.*, 2021].

Alors que l'éventualité d'une coqueluche semble écartée en soins primaires chez un adulte qui présente une toux aigüe, il apparaît tout de même important de confirmer ou d'infirmer son diagnostic par un test de laboratoire. En effet, 3 % (93/3074) des individus potentiellement infectés par *B. pertussis* au sein de la population adulte pourraient ne pas recevoir de diagnostic [Teepe *et al.*, 2015].

2.4.3 Délai de réponse associé à la recherche de *B. pertussis* et *B. parapertussis* : normes à respecter

Dans son rapport sur les normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) souligne que le temps escompté pour rapporter un résultat de test moléculaire est de deux jours après la réception des échantillons, alors qu'il serait de sept jours pour la culture. Dans les deux cas, l'OMS précise que le pourcentage ciblé de cas rapportés devrait s'élever au moins à 80 % [OMS, 2018]. La revue de la littérature effectuée n'a permis de repérer aucune autre ligne directrice que celle de l'Organisation mondiale de la Santé et aucun guide de pratique clinique portant sur le délai de réponse requis pour transmettre les résultats du test d'amplification des acides nucléiques au médecin requérant. Toutefois, plusieurs

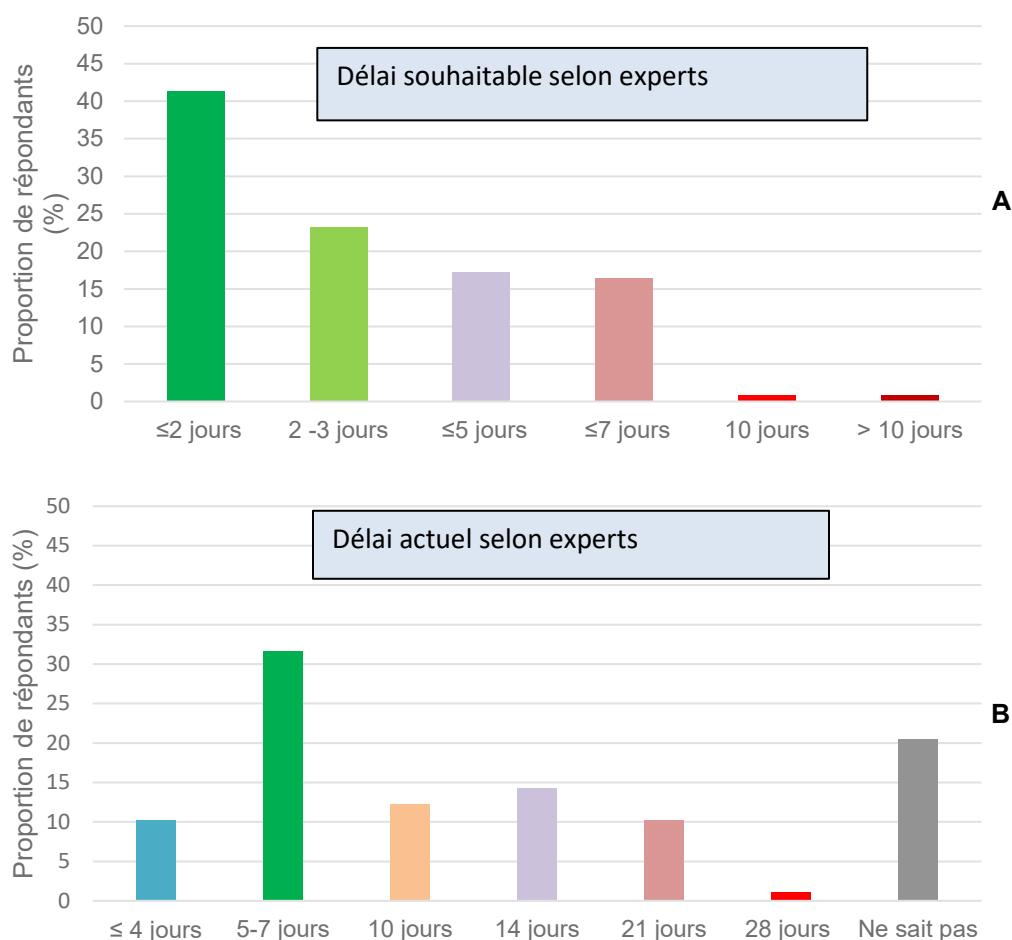
études ont souligné la rapidité d'exécution d'un test d'amplification pour rechercher *B. pertussis* ou d'autres agents pathogènes utiles au diagnostic différentiel de la coqueluche [McMillen *et al.*, 2019]. De ce fait, il faut préciser que le délai de réponse ne se rapporte pas au temps requis pour effectuer l'analyse de détection de *B. pertussis* ou de *B. parapertussis*, mais plutôt au temps relatif à l'ensemble de la trajectoire, c'est-à-dire du prélèvement au résultat.

2.4.4 Perspective des experts consultés

Délai de réponse : description du contexte actuel au Québec

Questionnés sur le délai cliniquement acceptable pour recevoir les résultats d'une analyse moléculaire se rapportant au diagnostic de la coqueluche, 41,4 % des répondants ont jugé qu'une attente de quelques heures à 2 jours serait adéquate. Pour certains, ce délai pouvait aller jusqu'à cinq jours ou sept et moins (voir [figure 4](#)). D'après les réponses recueillies, l'état clinique du patient semble jouer un rôle dans le nombre acceptable de jours pour recevoir les résultats au test diagnostique de la coqueluche (voir [figure 4](#)). Ainsi, 48 heures seraient acceptables tant que l'état du patient n'est pas très détérioré et moins de 24 heures seraient indiquées si l'état général du patient est très préoccupant. Dans le même ordre d'idées, les délais d'attente observés dans les différents établissements variaient de cinq ou sept jours à plusieurs semaines (voir [figure 4](#)).

Figure 4 Illustration des positions d'experts relatives à la durée de l'attente (A) : Idéalement requise avant l'obtention des résultats d'un test moléculaire pour confirmer un cas de coqueluche. (B) : Moyenne en vigueur au moment du sondage dans les établissements des régions dont le laboratoire serveur n'est pas suprarégional (Bas-Saint-Laurent, Saguenay–Lac-Saint-Jean, Outaouais, Côte-Nord, Baie-James, Chaudière-Appalaches, Laval, Lanaudière, Laurentides, Montérégie-Est, Montérégie-Ouest)



Source : Analyse des résultats issus du sondage SurveyMonkey™ qui a été élaboré par l'équipe de projet de l'INESSS.

2.4.5 Effets du délai de réponse associé à la détection de *B. pertussis* sur la prise en charge du patient

La revue de la littérature a permis de mettre en évidence une étude dont l'objectif était de déterminer les causes potentielles du sous-diagnostic et de la sous-déclaration des cas de coqueluche aux Pays-Bas entre 2010 et 2013. Cette étude révèle notamment que les délais engendrés dans le continuum des soins conduisant au diagnostic de la coqueluche nuisent à la prise en charge du patient et aux stratégies de contrôle de cette maladie [Heil *et al.*, 2017].

La réalité décrite au Québec par 70,41 % des cliniciens qui ont répondu au questionnaire révèle également des impacts sur la prise en charge des patients en raison du temps de réponse allongé. Ils ont jugé que les retards accusés avant d'obtenir les réponses aux tests de détection de *B. pertussis* pouvaient non seulement les dissuader de présenter une requête d'analyse relativement à la coqueluche, mais pouvaient aussi avoir des impacts négatifs sur la prise en charge et l'évolution du patient. En effet, les résultats obtenus dans les délais de 14 à 28 jours ne pourraient plus être considérés lors de la décision du traitement, bien qu'il serait utile de les déclarer aux autorités de santé. En revanche, 29,6 % des répondants n'ont pas estimé que la prise en charge du patient était affectée par ces délais. Il est à noter que le traitement est d'emblée administré au patient avant l'obtention des résultats du test pour détecter la coqueluche, sauf en cas de faible suspicion clinique pour laquelle les résultats seraient attendus [CDC, 2017; Moore *et al.*, 2017]. Parmi les inconvénients découlant de la prolongation des temps de réponse à un test de détection de la coqueluche, ceux qui ont été rapportés par la majorité des répondants (84,5 %) sont présentés au [tableau 9](#) ci-dessous.

Tableau 9 Inconvénients liés aux délais accusés par la détection de *B. pertussis*

Paramètres	Description des inconvénients
Traitement	Retard dans l'amorce du traitement
	Prise (incertaine) d'antibiotiques pour limiter la propagation de la bactérie
	Prolongation de l'hésitation dans le cas des diagnostics incertains
	Prise d'antibiotiques non nécessaire lorsque le résultat du test est négatif
	Traitement inutilement prolongé lorsque le résultat est négatif
	Hésitation thérapeutique
	Trop tard pour entreprendre un traitement lorsque les résultats du test sont disponibles
Hospitalisation	Prolongation des jours d'hospitalisation
Isolement	Isolement injustifié
	Isolement retardé avec risque de propagation de la bactérie
Santé publique	Retard dans la déclaration obligatoire (MADO)
	Mise en péril des interventions cliniques et préventives
	Défaillance dans le traçage des contacts
	Traitement à risque des contacts si le résultat du test est négatif

Acronymes : MADO : maladie à déclaration obligatoire; RUIS : réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux.

Source : Résultats au sondage SurveyMonkey™ qui a été élaboré par l'équipe de projet de l'INESSS et soumis aux cliniciens exerçant dans les établissements localisés dans les régions éloignées et ne comportant aucun RUIS.

En résumé

- La population la plus à risque de développer des complications étant les nouveau-nés et les enfants de moins de 1 an, il est recommandé de recourir à un test moléculaire pour rechercher *B. pertussis* aussitôt qu'ils présentent des symptômes évocateurs de la coqueluche.
- L'OMS recommande un délai maximal de deux jours avant l'obtention des résultats à un test moléculaire pour confirmer un cas de coqueluche.
- De l'avis des experts consultés, le délai d'attente actuel avant l'obtention du résultat au test moléculaire est de 5 à 28 jours pour plus de 70 % des analyses dans les établissements situés dans une région dont le laboratoire serveur n'est pas suprarégional.
- Le délai établi de 2 à 3 semaines pour qu'un patient demeure admissible à un traitement de la coqueluche est souvent augmenté d'une autre semaine (28 jours) lorsque les résultats au test moléculaire sont transmis au médecin, rendant ainsi caduque toute initiative de traitement après la confirmation du diagnostic.
- L'absence d'un test moléculaire pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche pourrait mettre en péril la pertinence des interventions cliniques et préventives relatives à cette maladie.
- Le délai de réponse n'est pas attribuable au temps mis par le laboratoire suprarégional pour effectuer l'analyse, mais il résulterait de la durée du transport et des mesures logistiques associées à l'acheminement des échantillons vers les centres éloignés.

2.5 Impacts organisationnels d'une implantation régionale de la détection moléculaire de *B. pertussis* et *B. parapertussis* pour établir un diagnostic de coqueluche

Afin de bien cerner les impacts organisationnels potentiels d'une implantation régionale de la détection moléculaire, une démarche de consultation a été menée par le biais d'un sondage. À ce dernier s'ajoutent les opinions des experts consultés en comité.

2.5.1 Questionnaire destiné aux prescripteurs

Un questionnaire construit à l'intention des cliniciens du Québec susceptibles de recourir à un test de laboratoire pour établir un diagnostic de coqueluche leur a été acheminé par l'intermédiaire des directeurs de services professionnels des différents centres et établissements régionaux. Selon le questionnaire, 68,5 % des résultats au test de coqueluche sont généralement obtenus en plus de trois jours tandis que, si le test était

disponible dans chaque région, les répondants estiment que la proportion de résultats en moins de trois jours serait portée à 100 % (résultats du questionnaire). Des 116 répondants à ce questionnaire qui exerçaient en régions éloignées, 98 ont répondu à la question de savoir si un test de détection de la coqueluche était disponible dans leur région respective. Pour 40,8 % (40/98), ce test était disponible tandis que 59,2 % ignoraient s'il en existait un ou estimaient qu'un test moléculaire servant à confirmer les cas de coqueluche n'était pas disponible dans leur région. Parmi les 98 répondants, près de 44 % n'étaient pas informés de l'existence d'une analyse permettant de diagnostiquer la coqueluche à l'échelle suprarégionale. De ce fait, il est donc important d'assurer et de promouvoir auprès des établissements de santé localisés en région le transfert de l'information sur l'existence d'une analyse moléculaire pour confirmer ou infirmer un cas de coqueluche. Finalement, la majorité des répondants (76,53 %) étaient en faveur de l'introduction au continuum de services d'une analyse moléculaire pour établir un diagnostic de coqueluche à l'échelle régionale.

2.5.2 Perspective du comité consultatif

Les opinions des membres du comité consultatif constitué dans le cadre des présents travaux ont également été recueillies. Certains membres de ce comité ont d'ailleurs à cet égard évoqué l'allègement des procédures de manutention si une analyse était disponible à l'échelle régionale. Plusieurs personnes généralement affectées à l'emballage, l'envoi, la réception et le tri des échantillons pourraient être libérées. Étant donné la durée prolongée de l'attente des résultats à un test de détection de la coqueluche, les médecins qui n'avaient jusqu'ici que très peu ou pas recours à une analyse moléculaire lorsqu'ils devaient établir un diagnostic de coqueluche y auraient plus rapidement accès et pourraient en exploiter les résultats. De plus, on s'attendrait à observer un nombre plus important de détections de cas de coqueluche et leur déclaration, ce qui renforcerait ainsi la pertinence des interventions cliniques et préventives pour lutter contre la coqueluche. Les membres du comité consultatif étaient unanimes à souligner l'importance d'inscrire une analyse moléculaire régionale au *Répertoire*, qui servirait à établir le diagnostic de la coqueluche.

2.6 Modifications engendrées par la crise sanitaire de la COVID-19 sur le diagnostic de la coqueluche

Les symptômes de la coqueluche peuvent dans certains cas s'apparenter à ceux de la COVID-19. De ce fait, il serait justifié d'effectuer systématiquement un test de COVID-19 chez toutes personnes qui présentent des symptômes d'allure coqueluchoïde.

Au Royaume-Uni, les services de santé publique ont rapporté seulement 35 cas de coqueluche confirmés par test de laboratoire et survenus durant le troisième quart de l'année entre les mois de juillet et septembre 2020. Ce nombre serait de 97 % moins élevé que l'ensemble des cas de coqueluche rapportés durant cette même période de l'année 2019. Ainsi, la pandémie de la COVID-19 et le respect de mesures de distanciation physique et de confinement engendré par celle-ci aurait eu au Royaume-Uni

un effet remarquable sur la propagation et la détection des autres types d'infections, y compris la coqueluche. Par ailleurs, il a été souligné que la majorité des cas confirmés concernaient des patients âgés de 15 ans et plus, sachant que la plus grande incidence de la maladie demeure substantielle chez les nouveau-nés de moins de 3 mois [PHE, 2021]. Les organisations et guides repérés n'ont pas modifié la prise en charge de la coqueluche en raison de la pandémie. Toutefois, les Centers for Disease Control and Prevention recommandent de recourir à un test de COVID-19 à toute personne qui présente des symptômes respiratoires.

Selon certains experts consultés, l'équipement destiné à la détection moléculaire du coronavirus (SARS-CoV-2) a été déployé dans plusieurs laboratoires à travers le Québec depuis le début de la pandémie en mars 2020. Selon un des experts consultés, l'instrument Simplexa de Diasorin en particulier a été acheté pour plusieurs laboratoires régionaux dans le contexte pandémique. De ce fait, l'équipement nécessaire à la détection moléculaire des bactéries *B. pertussis* et *B. parapertussis* pourrait d'ores et déjà être disponible dans les laboratoires serveur régionaux dans la province. Il est important toutefois de souligner que la compatibilité des troussees adaptées à la détection de *B. pertussis* avec les appareils disponibles dans les laboratoires demeurerait à vérifier.

En résumé

- Les experts consultés sont en faveur de l'introduction de l'analyse moléculaire pour détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* à l'échelle régionale. L'accessibilité de l'analyse permettrait selon eux une prise en charge rapide des patients. Aucun inconvénient relativement à cette démarche n'a été soulevé.
- L'implantation régionale d'une analyse moléculaire pour confirmer ou infirmer un diagnostic de coqueluche libérerait le personnel qui autrefois était affecté au transfert des échantillons vers le laboratoire suprarégional priorisé par le corridor du RUIS.
- La situation de pandémie causée par la COVID-19 a contribué au déploiement des appareils servant à réaliser des analyses moléculaires dans les laboratoires régionaux de la province. Cet équipement, s'il est adapté, pourrait servir à effectuer l'analyse moléculaire pour détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis* en cas de suspicion clinique.
- Au Royaume-Uni, les mesures sanitaires observées en contexte de pandémie ont contribué à une baisse considérable des cas de coqueluche durant le dernier quart de l'année 2020 comparativement à la même période en 2019.

2.7 Analyse économique

2.7.1 Efficience : rapport entre le coût et l'efficacité

Du point de vue économique, peu de données quantitatives issues de la documentation scientifique permettent d'apprécier les avantages cliniques anticipés avec l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la détection qualitative et la différenciation in vitro de *B. pertussis* et *B. parapertussis* par test d'amplification des acides nucléiques, et ce, comparativement à celui visé par l'analyse maison de désignation suprarégionale (45010) qui y figure actuellement. À la suite de ce constat, l'INESSS juge qu'il peut être approprié et informatif de réaliser une analyse coût-conséquences, présentée au [tableau 10](#), et qui permet de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de ces deux trajectoires d'analyses.

Tableau 10 Analyse coût-conséquences comparant l'analyse qui permet le diagnostic de la coqueluche à un niveau régional à l'analyse de désignation suprarégionale actuellement inscrite au *Répertoire*

	Analyse régionale	Analyse maison actuellement au Répertoire (45010; suprarégionale)
Données cliniques		
Délai de réponse	< 24 h (visé par le demandeur)	5 à 28 jours*
L'accès plus rapide au résultat du test grâce au déploiement d'une analyse de niveau régional pourrait permettre :		
Traitement	De limiter l'hésitation diagnostique, d'entreprendre (ou non) le traitement dans un délai raisonnable pour assurer une prise en charge adéquate et ainsi limiter la propagation de la maladie	
Hospitalisation	De réduire les jours d'hospitalisation	
Isolement	D'optimiser le moment et la durée de l'isolement et, le cas échéant, de réduire la propagation de la maladie	
Avantage pour l'analyse régionale		
Données économiques		
Valeur pondérée†	57,4	36,0
Coût en manutention et transport**	La disponibilité régionale de l'analyse permettrait de limiter les coûts liés à la manutention des échantillons et à leur transport.	
Avantage pour l'analyse suprarégionale 45010		

*Pour plus de 70 % des analyses dans les établissements situés dans une région dont le laboratoire serveur n'est pas suprarégional.

†La valeur pondérée (VP) se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. La valeur pondérée est une valeur qui reflète les ressources nécessaires pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la valeur pondérée tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions qui doivent être effectués pour la réalisation de la procédure.

** Actuellement, étant donné le contexte sociosanitaire dû à la pandémie de la COVID-19, ces coûts sont plus élevés compte tenu de la diminution de l'offre de transport.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS énonce les constats suivants :

- l'accès plus rapide au résultat du test grâce au déploiement régional de l'analyse permettrait d'optimiser la prise en charge des patients qui pourraient être atteints de la coqueluche, et ce, notamment au regard du traitement, de la durée de l'hospitalisation et de l'isolement;
- bien que les coûts liés au transport puissent être réduits après l'introduction de l'analyse proposée à un niveau régional, cela ne permettrait pas de contrebalancer le différentiel de valeur pondérée entre l'analyse proposée et l'analyse maison de désignation suprarégionale.

2.7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'introduction potentielle au *Répertoire* de l'analyse qui permet la détection qualitative et la différenciation *in vitro* de *B. pertussis* et *B. parapertussis* par test d'amplification des acides nucléiques. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel des coûts entre 1- un scénario *statu quo* dans lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire*, et 2- un scénario où le test y est ajouté et intégré à la pratique clinique québécoise. L'analyse se scinde en deux volets. Le premier tient compte des coûts liés au nombre estimé d'analyses par le laboratoire à l'origine de la demande d'évaluation, soit le laboratoire serveur du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi) pour servir les patients de la grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10), alors que le second porte sur le nombre d'analyses nécessaires pour servir l'ensemble des patients québécois advenant l'implantation régionale du test à la grandeur de la province. L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, et notamment par l'entremise d'experts engagés dans la prise en charge de patients qui pourraient être atteints de la coqueluche. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent aux tableaux 11 et 12. Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte, notamment, des variations dans la valeur pondérée du test, du nombre d'analyses projetées et des coûts de transport.

- L'analyse vise les patients qui présentent des symptômes et des signes suggestifs de la coqueluche.
- Aucun envoi hors Québec n'a été fait au cours des dernières années.
- La valeur pondérée de l'analyse régionale proposée par le laboratoire du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi) est de 57,4 alors que celle de l'analyse suprarégionale (45010) est de 36,0.
- Les coûts de transport sont ceux correspondant aux envois intergrappes – entre les laboratoires de deux grappes différentes – dont la VP est de 2,7 (code : 70002 au *Répertoire*).

Volet 1 - Introduction au Répertoire d'une analyse de désignation régionale uniquement pour les patients pris en charge par le laboratoire serveur de l'Hôpital de Chicoutimi pour la grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10)

- Au cours de chacune des trois prochaines années, 220, 335 et 335 analyses seraient réalisées par le laboratoire serveur du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi). Celui-ci précise que ces estimations sont basées sur une implantation progressive de l'analyse et sur les demandes actuelles concernant l'analyse maison de désignation suprarégionale (45010). Ainsi, à l'an 1, le volume des analyses correspond à celui des régions 02 (Saguenay–Lac-Saint-Jean) et 10 (Nord-du-Québec), alors qu'à partir de l'an 2 il concerne l'ensemble de la grappe, y compris la région 09 (Côte-Nord).

Tableau 11 Impact budgétaire de l'introduction au Répertoire d'une analyse de désignation régionale pour le diagnostic de la coqueluche par TAAN – CIUSSS du SLSJ

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre d'analyses	220	335	335	890
Coûts analyse demandeur	12 034 \$	18 325 \$	18 325 \$	48 683 \$
Impact net*	4 114 \$	6 265 \$	6 265 \$	16 643 \$
Analyse de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			6 906 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			26 380 \$

*L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

†Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée ($\pm 20\%$), du nombre d'analyses ($\pm 20\%$) et des coûts de transport.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la détection qualitative et la différenciation *in vitro* de *B. pertussis* et *B. parapertussis* par le test d'amplification des acides nucléiques pourrait générer des coûts d'environ 17 000 \$ au cours des trois premières années pour servir les patients de la grappe SLSJ (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10). Selon les analyses de sensibilité réalisées, ces coûts pourraient varier de 7 000 \$ à 26 000 \$.

Notons toutefois que, selon le laboratoire à l'origine de la demande d'évaluation, soit le laboratoire serveur du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, l'offre de transport a été significativement modifiée depuis le début de la crise sanitaire actuelle liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. En effet, l'offre de transport par autobus qui permettait d'acheminer les échantillons vers le CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil) où est actuellement réalisée l'analyse suprarégionale de diagnostic de la coqueluche a été réduite de façon importante (75 %), ce qui oblige désormais le demandeur à les envoyer par taxi à un coût plus élevé. En prenant en considération ces conséquences sur les coûts de transport, l'introduction de l'analyse au *Répertoire* pourrait générer des économies d'environ 114 000 \$ au cours des trois premières années.

Volet 2 - Introduction au Répertoire d'une analyse de désignation régionale pour servir l'ensemble des patients du Québec

- Ce volet estime que le diagnostic de la coqueluche serait effectué à un niveau régional de sorte que les analyses provenant d'envois intergroupes vers les centres de désignation suprarégionale seraient éliminées. Il prend toutefois en considération le fait que les analyses actuellement réalisées par ces centres de désignation suprarégionale pour servir les patients de leur grappe seraient toujours faites.
- Selon les données médico-administratives obtenues du MSSS et de la presque totalité des centres de désignation suprarégionale qui réalisent la majorité des analyses diagnostiques de la coqueluche, il est estimé que près de 56 % (moyenne pondérée) des analyses proviennent d'établissements hors grappe.
- En 2019-2020, environ 10 000 analyses figurant au *Répertoire* sous le code 45010 ont été effectuées par les quatre centres de désignation suprarégionale.
- Ainsi, il est prévu que 5 600 analyses pourraient être réalisées dès l'an 1 suivant l'implantation du TAAN au niveau régional.
- La valeur pondérée employée pour ce volet est celle soumise par le laboratoire serveur du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Hôpital de Chicoutimi), soit 57,4.
- Les coûts de transport intergrappe seraient éliminés (VP : 2,7).

Tableau 12 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* d'une analyse de désignation régionale pour le diagnostic de la coqueluche par TAAN – Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Nombre d'analyses	5 600	5 880	6 174	17 654
Coûts analyse / demandeur	306 320 \$	321 636 \$	337 718 \$	965 674 \$
Impact net*	104 720 \$	120 036 \$	136 118 \$	360 874 \$
Analyse de sensibilité†	Sur 3 ans, les coûts les plus faibles			121 296 \$
	Sur 3 ans, les coûts les plus élevés			507 024 \$

*L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

†Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée ($\pm 20\%$) et du nombre d'analyses (30 % à 70 % d'analyses réalisées au niveau régional).

Le déploiement d'une analyse de désignation régionale qui permettrait le diagnostic de la coqueluche pour l'ensemble des patients du Québec pourrait générer des coûts de près de 361 000 \$ pour les trois premières années suivant son introduction au *Répertoire*. Selon les analyses de sensibilité réalisées, ces coûts pourraient varier de 120 000 \$ à 507 000 \$.

En résumé

- Il ressort de cette analyse que l'implantation régionale d'un test moléculaire pour confirmer un cas de coqueluche présente plusieurs avantages cliniques en raison d'un accès plus rapide aux résultats du test par rapport à l'analyse actuellement disponible, mais à un coût supérieur. À défaut d'un modèle économique, il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité de l'analyse moléculaire régionale par rapport à l'analyse suprarégionale.
- Selon l'analyse d'impact budgétaire, l'introduction de l'analyse au *Répertoire* pourrait générer des coûts d'environ 17 000 \$ pour les trois premières années afin de servir les patients de la grappe SLSJ (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10). Advenant le déploiement régional de cette analyse à l'ensemble des patients du Québec, ces coûts seraient plutôt estimés à 361 000 \$.

CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Constats et recommandations générales relatives aux meilleures modalités diagnostiques de la coqueluche

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes, ainsi que la perspective des experts permettent d'établir les constats suivants concernant les modalités et la trajectoire diagnostiques de la coqueluche.

Au regard des bonnes pratiques cliniques pour établir le diagnostic de la coqueluche

- Le diagnostic de la coqueluche peut difficilement être établi sur la seule base des critères cliniques, dont la sensibilité diminue chez les patients qui présentent des symptômes atypiques – lesquels sont fréquemment rapportés dans la population pédiatrique, et notamment chez les nouveau-nés. Les lignes directrices, guides de pratique clinique et experts consultés sont d'avis qu'un test d'amplification des acides nucléiques ciblant *B. pertussis* doit compléter l'évaluation clinique des cas soupçonnés de coqueluche et pourrait, selon l'OMS, inclure la détection de *B. parapertussis*.
- L'interprétation des résultats des TAAN pour établir un diagnostic de coqueluche requiert la prise en considération des symptômes cliniques, de l'âge, du statut de vaccination et de la prévalence de la maladie, entre autres facteurs.
- La pertinence clinique de l'analyse suprarégionale (45010) inscrite au *Répertoire* et permettant la détection séquentielle de quatre cibles bactériennes (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae*) demeure adéquate pour établir le diagnostic de la coqueluche.

Au regard de la performance diagnostique des TAAN à deux cibles et plus

- En début de maladie, il s'avère plus difficile de dissocier les patients infectés par *B. pertussis* de ceux qui auraient des infections causées par d'autres espèces du genre *Bordetella*.
- Les cas de coinfections à *B. pertussis* et à *B. parapertussis* peuvent être rapportés dans la population pédiatrique. Cependant, les infections à *B. parapertussis* surviennent majoritairement chez des enfants âgés de plus de 1 an.
- La fréquence de détection des cas de coqueluche à partir d'un TAAN est tributaire de la condition du patient, du contexte clinique et du délai du prélèvement suivant l'apparition des symptômes.

- Les valeurs prédictives positive et négative d'une méthode diagnostique sont étroitement liées à la prévalence de la maladie dans la population chez qui on fait le test.

Au regard des impacts associés aux délais de réponse pour la recherche de *B. pertussis* et de *B. parapertussis*

- Les délais de réponse associés au test diagnostique de la coqueluche favoriseraient l'hésitation thérapeutique, la prolongation des hospitalisations, la prise inutile d'antibiotiques, le retard ou l'absence de l'isolement, une déclaration MADO tardive et la défaillance du traçage des contacts.
- Actuellement, au Québec, la recherche de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* est faite par l'entremise d'un test disponible dans quelques centres suprarégionaux. Dans les régions du Québec où le laboratoire serveur n'est pas suprarégional, les experts consultés estiment que le temps d'attente avant d'obtenir les résultats d'un test pourrait être aussi long que plusieurs semaines voire un mois. Cet aspect pourrait dissuader le clinicien de recourir à l'analyse suprarégionale pour confirmer ou infirmer un diagnostic de coqueluche.
- La sous-déclaration et la sous-détection des cas de coqueluche sont susceptibles de constituer des entraves aux interventions cliniques et préventives pour contrôler la propagation de cette maladie, voire pour l'atténuer.
- Le délai de réponse serait principalement attribuable au transport et aux mesures de logistique associées à l'acheminement des échantillons vers les centres éloignés.

Au regard des avantages cliniques et des impacts organisationnels associés à l'implantation régionale de la détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis*

- L'implantation régionale d'une analyse moléculaire pour la détection de *B. pertussis* et de *B. parapertussis* permettrait de respecter les délais et de répondre aux besoins en matière de diagnostic et de déclaration des cas de coqueluche dans la mesure où l'analyse serait priorisée localement.
- L'implantation d'un test régional permettrait de dégager du temps et du personnel qui sert présentement à la manutention des échantillons vers les laboratoires suprarégionaux.
- L'accès à l'équipement déployé pour détecter le SARS-CoV-2 dans toutes les régions du Québec dans le contexte de la pandémie de COVID-19 constituerait un atout en ce qu'il limiterait les coûts d'approvisionnement en nouveaux instruments de laboratoire.

Au regard de l'analyse économique, l'INESSS fait les constats suivants

Coût-conséquences

- L'accès plus rapide au résultat du test grâce au déploiement régional de l'analyse permettrait d'optimiser la prise en charge des patients soupçonnés d'être atteints de coqueluche.
- Bien que les coûts liés à la manutention et au transport des échantillons soient difficiles à quantifier, ceux-ci pourraient être réduits suivant l'implantation régionale de l'analyse. Cependant, cette dernière est plus onéreuse que l'analyse de désignation suprarégionale.

Analyse d'impact budgétaire

- Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* de l'analyse pourrait générer des coûts d'environ 17 000 \$ au cours des trois premières années pour servir les patients de la grappe SLSJ (02), Côte-Nord (09) et Nord-du-Québec (10), laboratoire à l'origine de la demande d'avis formulée à l'INESSS. Selon les analyses de sensibilité réalisées, ces coûts pourraient varier de 7 000 \$ à 26 000 \$.
- Le déploiement de l'analyse de désignation régionale pour l'ensemble des patients du Québec pourrait générer des coûts de près de 361 000 \$ pour les trois premières années suivant son introduction au *Répertoire*. Selon les analyses de sensibilité réalisées, ces coûts pourraient varier de 120 000 \$ à 507 000 \$.

À la lumière de ces constats, l'INESSS formule un ensemble de recommandations visant à optimiser la trajectoire diagnostique pour confirmer ou infirmer un cas de coqueluche en implantant à l'échelle régionale une analyse qui permettra de détecter *B. pertussis* et *B. parapertussis*. Ces recommandations sont accompagnées de précisions concernant la population qui serait la plus susceptible de recevoir le test. Une démarche communicationnelle auprès des cliniciens pratiquant dans les régions du Québec où le laboratoire serveur n'est pas suprarégional est également proposée, laquelle permettrait une meilleure implantation et une utilisation plus judicieuse de l'analyse à l'échelle régionale.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande qu'une nouvelle analyse moléculaire permettant de détecter les bactéries <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i> dans les laboratoires serveur régionaux soit introduite au <i>Répertoire</i> afin de ramener les délais de confirmation d'un cas soupçonné de coqueluche à un maximum de deux jours, comme le recommande l'Organisation mondiale de la Santé. L'analyse suprarégionale devrait être maintenue pour permettre à chaque région de déterminer la trajectoire optimale pour atteindre la cible de deux jours.
Précisions accompagnant la recommandation
La présente évaluation ne visait pas à recommander une trousse en particulier. La trousse utilisée dans les différents établissements devrait cibler <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i> et satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.
La population la plus à risque de développer des complications potentiellement mortelles étant les nouveau-nés et les enfants de moins de un an, il est recommandé d'effectuer une analyse moléculaire pour rechercher <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i>, et ce, aussitôt qu'ils présentent des symptômes évocateurs de la coqueluche.
L'analyse moléculaire pour détecter <i>B. pertussis</i> ou <i>B. parapertussis</i> devrait également être effectuée pour toute personne qui présente des symptômes et est jugée à haut risque de transmettre la coqueluche aux jeunes enfants ou aux nouveau-nés.
Recommandations visant à favoriser l'implantation et le suivi de la nouvelle analyse régionale pour établir ou confirmer un diagnostic de coqueluche
Le MSSS devrait assurer la transmission de l'information relative à l'implantation régionale de la détection moléculaire de <i>B. pertussis</i> et <i>B. parapertussis</i>. Cette communication servirait à informer les cliniciens, notamment ceux qui pratiquent dans les régions du Québec où le laboratoire serveur n'est pas suprarégional, de l'existence de cette analyse à l'échelle régionale et de l'importance d'y avoir recours pour raccourcir les délais de réponse. En plus de faciliter le diagnostic de cette maladie, la mesure favoriserait la déclaration des cas de coqueluche, une maladie à déclaration obligatoire (MADO).
Recommandations relatives au suivi des indicateurs qui se rapportent aux délais et aux volumes d'analyses effectuées
Advenant l'implantation d'un test permettant la détection moléculaire de <i>B. pertussis</i> et de <i>B. parapertussis</i> à l'échelle régionale, un suivi du délai médian entre le prélèvement de l'échantillon et l'envoi local du rapport d'analyse au clinicien requérant devrait être effectué. D'autres indicateurs permettant de mesurer l'impact du test sur la déclaration des cas de coqueluche devraient être définis de concert avec les autorités régionales de santé publique.

RÉFÉRENCES

- Australian Government, Department of Health (Gouv-AU). Pertussis: CDNA National Guidelines for public health units. Canberra, Australie : 2015. Disponible à : [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/3240888A0EA7E16BCA257BF000191641/\\$File/pertussis-3.0-april2015.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/3240888A0EA7E16BCA257BF000191641/$File/pertussis-3.0-april2015.pdf).
- BioFire Diagnostics. BioFire Respiratory Panel 2.1 (RP2.1). Instructions for Use. REF 423742 - BFR0000-8579-01. Salt Lake City, UT : BioFire Diagnostics, LLC; 2021. Disponible à : <https://www.biofiredx.com/support/documents/#toggle-id-3>.
- Bolotin S, Deeks SL, Marchand-Austin A, Rilkoﬀ H, Dang V, Walton R, et al. Correlation of real time PCR cycle threshold cut-oﬀ with Bordetella pertussis clinical severity. PLoS One 2015;10(7):e0133209.
- Burgos-Rivera B, Lee AD, Bowden KE, Faulkner AE, Seaton BL, Lembke BD, et al. Evaluation of level of agreement in Bordetella species identification in three U.S. laboratories during a period of increased pertussis. J Clin Microbiol 2015;53(6):1842-7.
- Centers for Disease Control and Prevention et Council of State and Territorial Epidemiologists (CDC-CSTE). Revision to the case definition for national pertussis surveillance. 19-ID-08. Atlanta, GA : CDC et CSTE; 2019. Disponible à : https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2019ps/final/19-ID-08_Pertussis_final_7.3.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Best practices for healthcare professionals on the use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing pertussis [site Web]. Pertussis (Whooping Cough). Atlanta, GA : CDC; 2017. Disponible à : <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Weir K, Grant CC, et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2017;151(4):875-83.
- Chartrand A, Dion R, Joncas D, Fiset M, Levac É, Rouleau I. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec – Définitions nosologiques – Maladies d'origine infectieuse – 12^e édition. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-268-05W.pdf>.
- Damouni Shalabi R, Sruogo I, Golan-Shany O, Kugelman A, Bamberger E. Respiratory viruses frequently mimic pertussis in young infants. Pediatr Infect Dis J 2019;38(5):e107-9.
- Desjardins M, Doyon-Plourde P, Mousseau S, Iachimov D, Rallu F, Quach C. Multiplex polymerase chain reaction panel for suspected pertussis: What about a positive Mycoplasma pneumoniae result? Pediatr Infect Dis J 2019;38(10):1015-9.

- Desjardins M, Mousseau S, Doyon-Plourde P, Brousseau N, Iachimov D, Rallu F, Quach C. Should equivocal Bordetella pertussis PCR results in children be reported to public health? Can Commun Dis Rep 2018;44(9):196-200.
- Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of Bordetella pertussis infection: A systematic review. J Am Board Fam Med 2017;30(3):308-19.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union 2018;L 170:1-74. Disponible à : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945>.
- Gouvernement du Canada (Gouv-CA). La coqueluche (toux coquelucheuse) [site Web]. Ottawa, ON : 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/maladies-pouvant-etre-prevenues-vaccination/coqueluche-toux-coquelucheuse.html>.
- Government of Alberta, Ministry of Health (Gouv-AB). Public health disease management guidelines: Pertussis. Edmonton, AB; 2019. Disponible à : <https://open.alberta.ca/dataset/28b7c03a-f2e1-4b61-b1cc-e2cad282522a/resource/e8812918-8318-45dd-b1d8-d325407a121d/download/guidelines-pertussis-2019-02.pdf>.
- Guillot S, Mizrahi A, Armatys N, Chat L, Le Monnier A, Brisse S, Toubiana J. Low detection rate of Bordetella pertussis using the BioFire FilmArray Respiratory Panel 2*plus*. Open Forum Infect Dis 2020;7(8):ofaa267.
- Heil J, Ter Waarbeek HL, Hoebe CJ, Jacobs PH, van Dam DW, Trienekens TA, et al. Pertussis surveillance and control: Exploring variations and delays in testing, laboratory diagnostics and public health service notifications, the Netherlands, 2010 to 2013. Euro Surveill 2017;22(28):30571.
- Health and Safety Executive (HSE). Pertussis: Vaccine introduced in 1952/53 (DTP) and 1996 (DTaP). Bootle, Royaume-Uni : HSE; 2016. Disponible à : <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter15.pdf>.
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018;67(6):e1-e94.
- Jerris RC, Williams SR, MacDonald HJ, Ingebrigtsen DR, Westblade LF, Rogers BB. Testing implications of varying targets for Bordetella pertussis: Comparison of the FilmArray Respiratory Panel and the Focus B. pertussis PCR assay. J Clin Pathol 2015;68(5):394-6.

- Jogi P, Oona M, Kaart T, Toompere K, Maskina T, Koort I, et al. Pertussis and parapertussis in children and adults with a persistent cough: An observational study. *Infection* 2018;46(1):83-91.
- Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: Evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. *New Microbes New Infect* 2015;8:70-4.
- Karalius VP, Rucinski SL, Mandrekar JN, Patel R. *Bordetella parapertussis* outbreak in Southeastern Minnesota and the United States, 2014. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(20):e6730.
- Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, Ayele RA, Rodd D, Kuennen J, et al. Widespread *Bordetella parapertussis* infections-Wisconsin, 2011-2012: Clinical and epidemiologic features and antibiotic use for treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2015;61(9):1421-31.
- Lee AD, Cassiday PK, Pawloski LC, Tatti KM, Martin MD, Briere EC, et al. Clinical evaluation and validation of laboratory methods for the diagnosis of *Bordetella pertussis* infection: Culture, polymerase chain reaction (PCR) and anti-pertussis toxin IgG serology (IgG-PT). *PLoS One* 2018;13(4):e0195979.
- Martini H, Detemmerman L, Soetens O, Yusuf E, Pierard D. Improving specificity of *Bordetella pertussis* detection using a four target real-time PCR. *PLoS One* 2017;12(4):e0175587.
- Maryland Department of Health (MDH). Local Health Department Guidelines for the epidemiological investigation and control of pertussis (whooping cough). Baltimore, MD : MDH; 2018. Disponible à : <https://health.maryland.gov/phpa/IDEHASSharedDocuments/Pertussis%20Investigation%20Guidelines%20Revised%20February%202018%20Final-ES.pdf>.
- Masseria C, Martin CK, Krishnarajah G, Becker LK, Buikema A, Tan TQ. Incidence and burden of pertussis among infants less than 1 year of age. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(3):e54-e61.
- McMillen T, Chow HY, Das S, Dunbar SA, Babady NE. Evaluation of the Aries *Bordetella* assay for detection and identification of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swab specimens. *J Clin Microbiol* 2019;57(5):e01966-18.
- Mihara Y, Yoshino S, Nakatani K, Nishimura T, Kan H, Yamamura Y, et al. *Bordetella pertussis* is a common pathogen in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection during the winter season. *J Infect Chemother* 2021;27(3):497-502.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guide d'intervention – La coqueluche. Mise à jour octobre 2019. Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-271-07W.pdf>.

- Mir-Cros A, Codina G, Martin-Gomez MT, Fabrega A, Martinez X, Jané M, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a causative agent of whooping cough, Barcelona, Spain. *Emerg Infect Dis* 2017;23(11):1856-9.
- Moore A, Ashdown HF, Shinkins B, Roberts NW, Grant CC, Lasserson DS, Harnden A. Clinical characteristics of pertussis-associated cough in adults and children: A diagnostic systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;152(2):353-67.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Coqueluche – Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève, Suisse : OMS; 2018. Disponible à : https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_16_Pertussis_FRENCH_R1.pdf.
- Papenburg J et Fontela P. What is the significance of a high cycle threshold positive IS481 PCR for *Bordetella pertussis*? *Pediatr Infect Dis J* 2009 28(12):1143; author reply 1143-4.
- Piedra PA, Mansbach JM, Jewell AM, Thakar SD, Grant CC, Sullivan AF, et al. *Bordetella pertussis* is an uncommon pathogen in children hospitalized with bronchiolitis during the winter season. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(6):566-70.
- Public Health England (PHE). Laboratory confirmed cases of pertussis (England): July to Septembre 2020. Health Protection Report Volume 15 Number 3. Londres, Angleterre : PHE; 2021. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/955190/hpr0321_ptss-Q3.pdf.
- Public Health Ontario (PHO). Pertussis – Public health management considerations. Toronto, ON : PHO; 2020. Disponible à : <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/P/2020/pertussis-case-contact-management.pdf>.
- Qin X, Zerr DM, Kronman MP, Adler AL, Berry JE, Rich S, et al. Comparison of molecular detection methods for pertussis in children during a state-wide outbreak. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:28.
- Sobotzki C, Riffelmann M, Kennerknecht N, Hülse C, Littmann M, White A, et al. Latent class analysis of diagnostic tests for adenovirus, *Bordetella pertussis* and influenza virus infections in German adults with longer lasting coughs. *Epidemiol Infect* 2016;144(4):840-6.
- Solano R, Crespo I, Fernandez MI, Valero C, Alvarez MI, Godoy P, et al. Underdetection and underreporting of pertussis in children attended in primary health care centers: Do surveillance systems require improvement? *Am J Infect Control* 2016;44(11):e251-6.
- Teepe J, Broekhuizen BD, Ieven M, Loens K, Huygen K, Kretzschmar M, et al. Prevalence, diagnosis, and disease course of pertussis in adults with acute cough: A prospective, observational study in primary care. *Br J Gen Pract* 2015a;65(639):e662-7.

- Tozzi AE, Gesualdo F, Rizzo C, Carloni E, Russo L, Campagna I, et al. A data driven clinical algorithm for differential diagnosis of pertussis and other respiratory infections in infants. PLoS One 2020;15(7):e0236041.
- Utah Department of Health (UDH). Pertussis (whooping cough): Utah Public Health Disease Investigation Plan. Salt Lake City, UT : UDH; 2019. Disponible à : https://epi.health.utah.gov/wp-content/uploads/2019/12/pertussis_plan.pdf.
- Valero-Rello A, Henares D, Acosta L, Jane M, Jordan I, Godoy P, Muñoz-Almagro C. Validation and implementation of a diagnostic algorithm for DNA detection of *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, and *B. holmesii* in a pediatric referral hospital in Barcelona, Spain. J Clin Microbiol 2019;57(1): e01231-18.
- Vallée M. Rapport annuel 2016 des activités scientifiques du Comité d'assurance qualité en microbiologie médicale [1.1 *Bordetella pertussis*, p. 1-2]. Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2317_activites_scientifiques_comite_assurance_qualite_microbiologie_medicale.pdf.
- Van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. Clin Microbiol Rev 2015;28(4):1005-26.
- Vittucci AC, Spuri Vennarucci V, Grandin A, Russo C, Lancella L, Tozzi AE, et al. Pertussis in infants: An underestimated disease. BMC Infect Dis 2016;16(1):414.
- Waters V, Jamieson F, Richardson SE, Finkelstein M, Wormsbecker A, Halperin SA. What is the significance of a high cycle threshold positive IS481 PCR for *Bordetella pertussis*? Pediatr Infect Dis J 2009;28(12):1143-4.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

