

La coqueluche maligne : une maladie sous diagnostiquée

Bouziri A¹, Hamdi A¹, Khaldi A¹, Smaoui H², Kechrid A², Menif K¹, Ben Jaballah N¹

1. Service de réanimation pédiatrique, 2. Service de microbiologie, Hôpital d'enfants, Tunis, Tunisie

Med Trop 2010; **70** : 245-248

RÉSUMÉ • *Objectif*. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la coqueluche maligne chez des jeunes nourrissons hospitalisés en réanimation pédiatrique pour insuffisance respiratoire grave avec hyperleucocytose majeure. *Méthodes*. Etude rétrospective des patients âgés de moins de 3 mois admis en réanimation pédiatrique de 2006 à 2008 pour insuffisance respiratoire aiguë grave nécessitant le recours à la ventilation mécanique et présentant une leucocytose supérieure à 50 000/mm³. Les données cliniques et paracliniques de ces patients ont été précisées. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la détection de *Bordetella pertussis* a été réalisée sur les aspirations nasopharyngées de ces nourrissons, conservées à -70°C. *Résultats*. Dix patients d'âge médian 2,1 mois (extrêmes: 0,6-3) ont été inclus. Aucun d'entre eux n'avait encore été vacciné contre la coqueluche. Tous les prélèvements nasopharyngés étaient positifs pour *B. pertussis*. Pourtant, le diagnostic de coqueluche n'a été évoqué durant l'hospitalisation que chez 3 patients parmi les 10. Neuf patients sont décédés 4,7 ± 3,3 jours après leur admission dans un tableau d'hypoxémie et de choc réfractaires. Seul un patient a survécu. *Conclusion*. La coqueluche maligne, pathologie grave pourvoyeuse d'une mortalité très élevée, est sous-diagnostiquée. Une leucocytose supérieure à 50 000/mm³ doit faire évoquer ce diagnostic. La PCR de la coqueluche, méthode diagnostique de référence, doit être développée dans les pays en voie de développement.

MOTS-CLÉS • Coqueluche. Insuffisance respiratoire aiguë. Hyperleucocytose. PCR. Tunisie.

MALIGNANT PERTUSSIS: AN UNDERDIAGNOSED ILLNESS

ABSTRACT • *Purpose*. Malignant pertussis is a rare life-threatening illness characterized by severe respiratory failure, severe leukocytosis, and pulmonary hypertension. The purpose of this study was to determine the prevalence of malignant pertussis in infants admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) for severe acute respiratory failure associated with severe leukocytosis. *Methods*. This retrospective study was based on review of the medical charts of infants aged less than 3 months admitted to the PICU between 2006 and 2008 for severe acute respiratory failure requiring mechanical ventilation with leukocytosis greater than 50,000/mm³. Clinical and laboratory data were collected. Polymerase chain reaction (PCR) for detection of *Bordetella pertussis* was performed on nasopharyngeal washes (NPW) stored at -70°C. *Results*. Ten patients meeting inclusion criteria were identified. Median age was 2.1 months (range, 0.6 - 3). None of the infants had been vaccinated against pertussis. Although PCR for pertussis was positive in all ten cases, presumptive diagnosis was made in only 3 patients during hospitalization. Nine patients died within a mean of 4.7 ± 3.3 days after admission. The cause of death was refractory shock and hypoxemia in all cases. Only one patient survived. *Conclusion*. Malignant pertussis is a severe disease that is almost always fatal. It was underdiagnosed in our PICU. Use of PCR for detection of *B. pertussis*, i.e., the reference method, should be promoted in developing countries.

KEY WORDS • Pertussis. Acute respiratory failure. Leukocytosis. PCR. Tunisia.

La coqueluche est une infection respiratoire très contagieuse qui touche l'homme à tout âge. Selon les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé, la coqueluche atteint 60 millions de personnes et provoque 400 000 décès par an dans le monde, en particulier dans les pays en développement (1). La majorité des formes graves et des décès sont rapportés chez les jeunes nourrissons âgés de moins de 3 mois non encore immunisés ou dont l'immunisation est incomplète (2). Ces nourrissons sont souvent admis en réanimation pédiatrique pour insuffisance respiratoire aiguë (IRA) (3-5). Une proportion d'entre eux va présenter une forme très sévère, appelée encore coqueluche maligne, d'évolution souvent fatale, et caractérisée par une IRA sévère avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et hyperleucocytose majeure (6, 7). L'une des causes les plus fréquentes de décès dans ces formes malignes est l'HTAP avec hypoxémie sévère voire réfractaire et choc cardiogénique (8, 9). L'objectif de cette étude, menée dans le service

de réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Tunis, était de déterminer la prévalence de la coqueluche maligne chez des jeunes patients de moins de 3 mois hospitalisés en réanimation pédiatrique pour IRA grave et présentant une hyperleucocytose majeure, supérieure à 50 000/mm³, et de discuter, à travers une revue de la littérature, la pathogénie ainsi que les modalités thérapeutiques de la coqueluche maligne.

Patients et méthodes

Lieu de l'étude

L'étude a été réalisée dans le service de réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Tunis. L'hôpital d'enfants de Tunis, ayant une capacité de 339 lits et recevant environ 16 000 admissions par an, représente la plus large structure pédiatrique universitaire dans toute la Tunisie. L'hôpital est doté d'un service de réanimation pédiatrique ayant une capacité de 14 lits et accueillant des enfants de la naissance à l'âge de 15 ans avec un nombre moyen d'admissions de 500/an.

• Correspondance : asma.bouziri@yahoo.fr

• Article reçu le 26/09/2009, définitivement accepté le 12/03/2010

Collecte des données

Nous avons revu rétrospectivement les observations des enfants âgés de moins de 3 mois, admis dans le service de janvier 2006 à décembre 2008 pour une IRA grave ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique (VM), et présentant une hyperleucocytose majeure, définie par un taux supérieur à 50 000/mm³. Les données recueillies à partir des observations médicales étaient : l'âge, le sexe, la symptomatologie clinique (présence ou non de toux, ancienneté, description des accès de toux, vomissements accompagnant les accès de toux, survenue d'apnées ou de convulsions), la notion d'un contage dans l'entourage, le statut vaccinal contre la coqueluche, les données paracliniques (radiographie du thorax, numération formule sanguine (NFS), échographie cardiaque, résultats des différents prélèvements microbiologiques réalisés) et les modalités thérapeutiques (modalités de la VM en particulier le recours à la ventilation par oscillation à haute fréquence (VOHF), recours au monoxyde d'azote inhalé (NOi), recours à l'antibiothérapie et ses modalités). Ont été également précisés le devenir et le diagnostic retenu à la sortie ou avant le décès.

Durant la période de l'étude, tous les nourrissons ventilés pour IRA ont bénéficié à leur admission en plus des prélèvements microbiologiques de routine (hémocultures, prélèvement trachéal non protégé), de la sérologie des germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydiae pneumoniae*) ainsi que de deux prélèvements des aspirations nasopharyngées et trachéales qui ont été acheminés aussitôt au laboratoire de microbiologie : un premier prélèvement réalisé sur milieu de transport viral et testé par immunofluorescence directe pour la présence des virus respiratoires (virus respiratoire syncytial (VRS), virus influenza A et B, virus parainfluenza types 1, 2 et 3 et adénovirus) et un deuxième prélèvement réalisé sur un milieu de transport saccharose-phosphate enrichi de 5 % de sérum bovin foetal, sans antibiotique, qui a été testé selon la technique de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) à la recherche de *M. pneumoniae*. Ces prélèvements ont été réalisés dans le cadre d'une étude prospective sur la prévalence des infections respiratoires à *M. pneumoniae* chez l'enfant. Après analyse, les aspirations nasopharyngées ont été conservées à -70°C pour une éventuelle analyse ultérieure.

PCR de *Bordetella pertussis* dans les sécrétions nasopharyngées

La culture ainsi que la PCR *Bordetella pertussis* n'étaient pas réalisables dans le service durant la période de l'étude. A partir de janvier 2009, la PCR de *B. pertussis* est devenue réalisable

au laboratoire de microbiologie de l'hôpital d'enfants. Les aspirations nasopharyngées conservées des nourrissons inclus dans l'étude citée ci dessus ont été alors récupérées et analysées par PCR en temps réel à la recherche de *B. pertussis*.

Les prélèvements ont été fluidifiés par un volume équivalent de solution Mucomyst. L'ADN a été extrait à partir d'une aliquote de 200 µL de chaque prélèvement en utilisant un automate MagNa Pure LC et un kit MagNa Pure LC DNA (Roche Diagnostics, Meylan, France) avec un volume final de 100 µL. La PCR *B. pertussis* en temps réel s'est basée sur deux amorces: les séquences d'insertion répétées (IS481) et la région promotrice du gène de structure de la toxine de *B. pertussis*. Un cas d'infection à *B. pertussis* a été défini par la positivité de la PCR pour les 2 amorces. Les mesures de contrôle ont inclus pour la sensibilité la titration d'un contrôle positif et pour la spécificité, un échantillon factice (Tampon phosphate salin) à la place de l'échantillon clinique.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital.

Résultats

Durant la période de l'étude, 10 patients (6 filles et 4 garçons) répondaient aux critères d'inclusion. Les aspirations nasopharyngées conservées de tous ces patients étaient disponibles. Après analyse par PCR, les dix prélèvements nasopharyngés étaient positifs à *B. pertussis*. Pourtant, le diagnostic de coqueluche n'avait été évoqué que chez 3 patients parmi les 10 durant l'hospitalisation.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que le devenir des nourrissons inclus sont précisés sur le tableau 1. L'âge médian était de 2,1 mois (18 jours-3 mois). Aucun d'entre eux n'avait encore débuté la vaccination anti coqueluche. La notion de contage dans l'entourage a été retrouvée dans la moitié des cas. La toux a été rapportée chez neuf patients sur les 10. Elle était paroxystique et cyanogène dans 4 cas. Elle était prolongée, évoluant depuis plus de 15 jours, chez 3 patients. Des vomissements accompagnaient la toux chez 3 patients. Des apnées itératives ont été rapportées chez 3 patients. Quatre nourrissons ont présenté des convulsions non fébriles avant ou au cours de leur hospitalisation. La radiographie du thorax, réalisée à l'admission, a montré un syndrome alvéolaire bilatéral chez 4 patients et une distension thoracique chez 5 patients, associée à une atelectasie apicale droite dans 1 cas et à un pneumo-médiastin dans un autre cas. Elle était normale chez un patient. L'échographie cardiaque, réalisée chez 5 patients, a permis d'objectiver dans tous les cas une HTAP. La médiane du taux maximal de leucocytes atteint au cours de l'hospitalisation était de 70 750/mm³ (50 700 - 134 200).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques, paracliniques et devenir des patients présentant une coqueluche maligne inclus dans l'étude.

N°	Age mois	Sexe	Tousseur entourage	Apnée	GB/mm ³ *	Lc (%)	Plaquettes/mm ³ *	Prélèvement NP et/ou trachéal (+)	Durée hosp. Réa.	Devenir
1	2	F	oui	-	134 200	65	693 000	VRS <i>H. Influenzae</i>	1 j	Décès
2	3	F	-	-	99 800	71	277 000	(-)	4 j	Décès
3	1	F	-	-	65 000	56	407 000	(-)	9 j	Décès
4	2,3	F	oui	oui	50 700	45	564 000	Adénovirus	2 h	Décès
5	0,7	M	-	-	57 000	58	454 000	<i>M. Pneumoniae</i> (PCR)	3 j	Décès
6	0,6	M	oui	oui	53 600	63	75 000	VRS <i>H. Influenzae</i>	7 j	Décès
7	3	M	-	-	51 700	40	532 000	(-)	4 j	Décès
8	2,3	F	oui	oui	97 480	80	520 000	<i>M. Pneumoniae</i> (PCR)	2 j	Décès
9	2,3	M	oui	-	76 500	77	426 000	(-)	10 j	Survie
10	1	F	-	-	93 350	39	325 000	(-)	7 j	Décès

F : féminin ; M : masculin ; GB : globules blancs ; Lc : lymphocytes ; * : valeur la plus pathologique au cours de l'hospitalisation ; NP : nasopharyngé

L'hyperleucocytose était à prédominance lymphocytaire chez 7 patients avec, au frottis sanguin réalisé chez tous les patients, une myélocytose importante. Une hyperplaquettose supérieure à 400 000/mm³ a été notée chez 7 patients et une thrombopénie inférieure à 150 000/mm³ a été retrouvée chez un seul patient. Le prélèvement trachéal, réalisé à l'admission, était positif à *Haemophilus influenzae* chez 2 patients et négatif chez les autres patients. Tous les patients avaient des hémocultures négatives à l'admission ou dans le service d'origine, avant toute antibiothérapie. La virologie des aspirations nasopharyngées était positive à VRS chez 2 patients et à adénovirus chez un patient. Les sérologies *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* étaient négatives chez tous les patients. La PCR à la recherche de *M. pneumoniae* était positive chez 2 patients.

Concernant les modalités thérapeutiques, trois patients ont nécessité le recours à la VOHF. Le NOi a été utilisé chez 6 patients. Tous les patients ont été mis à l'admission sous antibiothérapie par une céphalosporine de 3^e génération administrée seule chez 3 patients et en association avec l'érythromycine chez les 7 autres.

Chez 3 patients sur 10, le diagnostic retenu était celui d'une infection virale respiratoire devant la positivité de l'immunofluorescence virale des aspirations nasopharyngées. Une co-infection bactérienne a été suspectée devant le choc et l'hyperleucocytose majeure; la bactériologie de la trachée était positive à *H. influenzae* chez 2 patients sur les 3 qui présentaient une infection virale, mais les hémocultures étaient stériles. Chez 2 patients, le diagnostic retenu devant la positivité de la PCR était celui d'infection à *M. pneumoniae*. Chez 5 patients, aucun pathogène respiratoire n'a pu être identifié. Trois parmi ces 5 patients étaient suspects de coqueluche devant les accès de toux coqueluchoïde très évocateurs, mais ce diagnostic n'a pas pu être confirmé devant l'impossibilité de réaliser la culture et la PCR de *B. pertussis* durant la période de l'étude. Neuf patients sur les 10 sont décédés. Le décès est survenu 4,7 ± 3,3 jours après l'admission. Il était dans tous les cas secondaire à un état de choc avec hypoxémie réfractaire.

Discussion

Toutes les études récentes indiquent que la coqueluche reste un problème d'actualité chez les jeunes nourrissons, notamment dans les pays en développement. Les taux les plus élevés d'hospitalisation, de complications et de décès ont été rapportés chez les nourrissons de moins de 6 mois non encore immunisés ou dont l'immunisation est incomplète (2-4). Dans cette étude, nous avons trouvé que tous les nourrissons de moins de 3 mois hospitalisés en réanimation pédiatrique pour IRA grave et hyperleucocytose majeure avaient une PCR de la coqueluche positive. Pourtant, le diagnostic de coqueluche maligne n'a été suspecté que chez 3 patients parmi les 10, sans pouvoir être confirmé en l'absence de PCR de la coqueluche réalisable lors de la période étudiée. La coqueluche maligne était ainsi sous diagnostiquée dans notre population. Le diagnostic d'infection respiratoire virale ou à *M. pneumoniae*, retenu chez 5 de nos patients devant la positivité des prélèvements microbiologiques pour ces pathogènes, ne devait pas faire exclure le diagnostic de coqueluche. En effet, chez les patients infectés par *B. pertussis*, une co-infection par un autre pathogène respiratoire est fréquemment retrouvée (11 - 14) et peut contribuer à l'aggravation des symptômes (15). Les pathogènes en cause sont représentés essentiellement par les virus (VRS, adénovirus et virus influenzae et parainfluenzae) et les germes atypiques (13, 14). Chez le nourrisson présentant une symptomatologie respiratoire, l'hy-

perleucocytose majeure notamment à prédominance lymphocytaire est un argument de grande valeur mais non spécifique pour le diagnostic de coqueluche et suffit pour instaurer un traitement par macrolides même en l'absence de PCR. Toutefois, une hyperleucocytose extrême a été rapportée au cours d'autres infections bactériennes ou virales chez l'enfant (16). La méthode de choix pour détecter *B. pertussis* est la PCR des aspirations nasopharyngées (17, 18). Cette technique, qui détecte des quantités minimales de matériel génétique, est en effet plus sensible que la culture pour le diagnostic de coqueluche (19).

Notre population présente une forme maligne de coqueluche, caractérisée par une IRA grave associée à une hyperleucocytose majeure et à une HTAP (8, 9, 20). Une cinquantaine d'observations a été rapportée dans la littérature internationale, sous forme de séries ou de cas isolés. La quasi-totalité des cas rapportés concernait des jeunes nourrissons de moins de 3 mois ou des nouveau-nés avec une évolution fatale pour la majorité d'entre eux. Le décès était souvent secondaire à une hypoxémie réfractaire par HTAP avec choc cardiogénique (8, 9). Dans notre série, une HTAP a été documentée chez tous les patients qui ont bénéficié d'une échographie cardiaque.

Le seul traitement curatif de la coqueluche est l'antibiothérapie. Il repose sur les macrolides qui n'ont pas d'effet sur le pronostic de la maladie une fois déclarée, mais qui peuvent réduire la durée de l'évolution (lorsqu'ils sont prescrits tôt lors de la phase catarrhale d'un cas secondaire), voire prévenir la maladie chez les sujets contacts (en phase d'incubation). Le traitement de référence était l'érythromycine, à la dose de 40 à 60 mg/kg par jour en trois à quatre prises par jour mais sa tolérance digestive est médiocre. La josacine aux doses recommandées par son AMM pendant 14 jours est une alternative. Les autres macrolides (azithromycine, clarithromycine) sont désormais préférés car mieux tolérés et ayant démontré une efficacité comparable (10). En plus de l'antibiothérapie, plusieurs options thérapeutiques ont été tentées chez les nourrissons ayant une forme maligne de coqueluche sans toutefois améliorer leur pronostic. Les traitements vasodilatateurs pulmonaires par NOi, sildénafil, milrinone, prostaglandine E1, dipyridamol, tolazoline et l'alcalinisation n'ont pas permis d'améliorer la survie de ces patients (9, 20-22). L'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) non plus n'a pas permis d'améliorer leur pronostic (9). Cette technique n'est pas disponible dans notre pays et n'a donc pas pu être tentée. La pathogénie de l'HTAP réfractaire au cours de la coqueluche maligne n'est pas bien connue. Plusieurs études ont suggéré que l'HTAP est secondaire à l'obstruction des vaisseaux pulmonaires par les leucocytes (23, 24). En se basant sur l'hypothèse que la leucostase au niveau du lit vasculaire pulmonaire est responsable de l'HTAP et de l'insuffisance respiratoire, certains auteurs ont opté pour la leucoréduction comme alternative thérapeutique en s'aidant soit d'une exsanguino-transfusion (25), soit d'une leuco-phèrese (26). Cette alternative thérapeutique a permis, chaque fois qu'elle a été essayée, d'éviter l'évolution fatale.

La prévention de ces formes malignes de coqueluche, nécessitant une prise en charge lourde et coûteuse en milieu de réanimation, repose sur la vaccination qui est préconisée, selon le programme national de vaccination dans notre pays, pour tous les nourrissons. Elle doit être également conseillée chez les adultes à risque de transmission au jeune nourrisson, qu'il s'agisse de couples jeunes désirant une grossesse, de parents ou de professionnels au contact de nourrissons (10). En France, ces recommandations de rappel à l'âge adulte ont été officiellement publiées dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire en avril 2008.

Conclusion

La coqueluche maligne continue à poser des problèmes de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Son diagnostic doit être systématiquement évoqué chez tout nourrisson âgé de moins de 3 mois qui présente une IRA grave associée à une hyperleucocytose majeure associée ou non à une HTAP, même si les prélèvements microbiologiques sont positifs à d'autres pathogènes. Tout nourrisson suspect de coqueluche maligne doit être traité par macrolides. La PCR, méthode diagnostique de référence, doit être développée dans les pays en voie de développement. Le meilleur moyen pour réduire la fréquence de ces formes sévères, pourvoyeuses d'une mortalité et d'un coût élevés en milieu de réanimation, est la prévention par la vaccination. Celle-ci doit concerner tous les nourrissons mais aussi être étendue aux adultes à risque de transmission au jeune nourrisson non encore immunisé.

Références

- Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication; [homepage on the internet]. World Health Organization. Pertussis: immunization surveillance, assessment and monitoring. [Updated June 2008] Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.htm
- Gordon M, Davies HD, Gold R. Clinical and microbiologic features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven-year period. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 : 617-22.
- Greenberg D, Bamberger E, Ben-Shimol S, Gershtein R, Golan D, Srugo I. Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit* 2007; 13 : CR475-480.
- Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q *et al*. Severe and unrecognized: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88 : 802-6.
- Deeks S, De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Déry P *et al*. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis* 1999; 28 : 840-6.
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000; 26 : 1512-4.
- Mikelova L, Halperin S, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W *et al*. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143 : 576-81.
- Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 : 628-34.
- Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 2003; 112 : 1274-8.
- Grimprel E. La coqueluche en pratique en 2007. *Arch Pediatr* 2007; 14 : 306-9.
- Aoyama T, Ide Y, Watanabe J, Takeuchi Y, Imaizumi A. Respiratory failure caused by dual infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38 : 282-5.
- Moshal KL, Hodinka RL, McGowan KL. Concomitant viral and *Bordetella pertussis* infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 : 353-4.
- Versteegh FG, Mooi-Kokenberg EA, Schellekens JF, Roord JJ. Bordetella Pertussis and mixed infections. *Minerva Pediatr* 2006; 58 : 131-7.
- Jackson LA, Cherry JD, Wang SP, Grayston JT. Frequency of serological evidence of Bordetella infections and mixed infections with other respiratory pathogens in university students with cough illnesses. *Clin Infect Dis* 2000; 31 : 3-6.
- Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N *et al*. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2008; 167 : 1017-9.
- Shah SS, Shofer FS, Seidel JS, Baren JM. Significance of extreme leukocytosis in the evaluation of febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 : 627-30.
- He Q, Mertsola J, Soini H, Viljanen MK. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal specimens. *J Pediatr* 1994; 124 : 421-6.
- Bamberger E, Lahat N, Gershtein V, Gershtein R, Benilevi D, Shapiro S *et al*. Diagnosing pertussis: the role of polymerase chain reaction. *Isr Med Assoc J* 2005; 7 : 351-4.
- Schmidt-Schläpfer G, Liese JG, Porter F, Stojanov S, Just M, Belohradsky BH. Polymerase chain reaction (PCR) compared with conventional identification in culture for detection of *Bordetella pertussis* in 7153 children. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 : 462-7.
- Goulin GD, Kaya KM, Bradley JS. Severe pulmonary hypertension associated with shock and death in infants infected with *Bordetella pertussis*. *Crit Care Med* 1993; 21 : 1791-4.
- Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, Killer H, Pandya HC *et al*. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36 : 310-5.
- Donoso A, Leon J, Ramirez M, Rojas G, Oberpaur B. Pertussis and fatal pulmonary hypertension: a discouraged entity. *Scand J Infect Dis* 2005; 37 : 145-8.
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000; 26 : 1512-4.
- Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM *et al*. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47 : 328-38.
- Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, Siu BL. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004; 114 : e264-6.
- Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 : 580-2.