

## Diphtérie

### Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte mis à jour le 30/08/2017

#### 1. Généralités

La diphtérie est une maladie oubliée dans de nombreuses parties du monde. C'est une toxi-infection bactérienne hautement contagieuse, due à *Corynebacterium diphtheriae*, bacille qui produit une exotoxine, entraînant morbidité et mortalité. La diphtérie est une urgence diagnostique et thérapeutique.

#### 2. Epidémiologie

Il y a eu des épidémies dévastatrices de diphtérie dans le monde jusqu'à la mise en place du Programme Elargi de Vaccinations (PEV) en 1974 avec la vaccination par l'anatoxine diphtérique. Le nombre de cas notifiés a chuté de plus de 90% entre 1980 et 2000. Actuellement, 86% des enfants du monde reçoivent les 3 doses du vaccin DTC (anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique et vaccin anticoquelucheux), les 14% non vaccinés ou partiellement vaccinés sont à risque de contracter la diphtérie avec un taux de létalité supérieur à 10%.

La plus grande flambée enregistrée ces dernières années est celle survenue des les pays de l'ex-URSS dans les années 1990. Plus de 175 000 cas, dont 5 000 mortels, ont été signalés au cours de la période 1990-1998. Cette flambée a amené l'OMS à déclarer, en 1994, la diphtérie «urgence sanitaire internationale». Pendant la période 2011-2015, les trois pays qui ont déclaré le plus de cas de diphtérie sont l'Inde (18 350 cas), l'Indonésie (3 203 cas) et Madagascar (1 603 cas). Mais, des cas sont observés partout dans le monde, comme en Algérie (1993-1996), en Thaïlande (1994), en Equateur (1994), à Djibouti (2000), en Afghanistan (2003) dans un camp de réfugiés à Kandahar, en Lettonie (entre 2009 et 2014). Quatre cas ont été rapportés en France métropolitaine entre 2002 et 2010, importés de zones d'endémie chez des sujets incomplètement ou non vaccinés. Un cas a été diagnostiqué en France métropolitaine en 2011 : isolement de *C. diphtheriae* dans une angine à fausses membranes chez un sujet non vacciné et ne revenant pas d'une zone d'endémie, la partenaire du patient étant porteuse asymptomatique.

L'OMS/UNICEF considèrent que les progrès réalisés pour diminuer l'incidence de la diphtérie dans le monde, stagnent depuis 5 ans avec environ 5 000 cas notifiés chaque année

Les cas surviennent toute l'année dans les climats chauds, durant la saison froide dans les pays tempérés.

La majorité des cas de diphtérie surviennent chez des adolescents et des adultes : 40% ont plus de 15 ans dans les pays à forte incidence ( $\geq 10$  cas par an pendant  $\geq 3$  ans dans la période 2000-2015), 66% dans les pays à faible incidence ( $<10$  cas/an). Ceci est du à l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants.

#### 3. Agent pathogène

L'homme est le seul hôte habituel de *Corynebacterium diphtheriae*. La transmission se fait uniquement par les gouttelettes respiratoires et un contact physique proche. *C. diphtheriae* est un bacille Gram positif. Le facteur de virulence le plus important est son exotoxine : la toxine diphtérique. Dans la plupart des cas, la transmission de *C. diphtheriae* à des sujets sensibles entraîne son portage pharyngé transitoire plutôt que la maladie.

Le corynephage  $\beta$  peut infecter des souches non toxigènes de deux autres espèces de *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, conduisant à la production de toxine diphtérique et rendant ces souches toxigènes. Il s'agit dans les deux cas d'agents zoonotiques sans transmission interhumaine.

### 3. Clinique

**3.1. L'angine à fausses membranes** est la forme classique de l'angine diphtérique. La transmission se fait par gouttelettes de salive infectées. Après une incubation de 1 à 5 jours, la période d'invasion associe fièvre, malaise général et dysphagie et la période d'état est caractérisée par le maître symptôme : l'existence de fausses membranes blanches ou blanc jaunâtre, épaisses, adhérentes. Les amygdales sont tuméfiées, recouvertes d'un enduit blanchâtre, les fausses membranes sont bilatérales, extensives. Il y a un coryza avec un jetage muco-purulent et des adénopathies rétro et sous-angulo-maxillaires. Les fausses membranes peuvent s'étendre vers le bas, réalisant *le croup*. Il associe dysphonie, puis toux et voix rauques, puis éteintes, et s'accompagne de dyspnée intermittente puis permanente avec cornage et tirage et d'accès de suffocation nécessitant une trachéotomie en urgence.

### 3.2. Les définitions des cas de diphtérie (OMS, 1995)

**Cas suspect** : naso-pharyngite, amygdalite ou laryngite pseudo-membraneuse.

**Cas probable** : cas suspect associé à au moins l'un des 9 éléments suivants : contact récent avec un cas confirmé (< 2 semaines), épidémie de diphtérie dans la zone géographiquement considérée, stridor, oedème du cou, insuffisance rénale, pétéchies, choc toxique, myocardite ou paralysie motrice dans les 6 semaines suivantes, décès.

**Cas confirmé** : cas probable avec isolement d'une souche de *Corynebacterium diphtheriae* toxigène à partir d'un site habituel de la maladie ou augmentation d'au moins quatre dilutions du titre d'anticorps anti-diphtériques en l'absence de vaccination.

**3.3. Des autres localisations initiales de la diphtérie, il faut retenir la localisation cutanée.** Elle complique souvent des lésions traumatiques sous-jacentes et réalise une ulcération cutanée recouverte de fausses membranes grisâtres.

**3.4. Les manifestations toxiques** ne s'observent que si le bacille diphtérique est porteur de l'exotoxine. Trois atteintes sont à retenir :

- la myocardite, complication majeure de la diphtérie. Elle débute avant le 10<sup>ème</sup> jour. Elle se révèle par une tachycardie, une bradycardie, des palpitations, des lipothymies. L'électrocardiogramme systématique montre des troubles de conduction ou du rythme.
- les paralysies périphériques : paralysies vélo-palatines, les plus fréquentes, avant le 20<sup>ème</sup> jour, paralysie des muscles respiratoires avec risque de détresse respiratoire, paralysies des membres tardives (après le 30<sup>ème</sup> jour) réalisant un tableau de polyradiculonévrite bilatérale et symétrique.
- l'atteinte rénale avec protéinurie, hématurie et oligurie.

### 4. Diagnostic

Le diagnostic clinique repose généralement sur la présence d'une pharyngite pseudomembraneuse. Le traitement des cas suspects doit être démarré immédiatement, sans attendre les résultats des examens de laboratoire qui reposent sur l'isolement du germe et la recherche du pouvoir toxinique.

**4.1. Isolement de la bactérie** : prélèvement à l'aide d'un écouvillon au niveau du pharynx, ensemencement sur milieux classiques (milieu de Tinsdale ou milieu de Loeffler) ou sur gélose au sang enrichi, identification à l'aide de la galerie biochimique API Coryné-BioMérieux.

**4.2. Recherche du pouvoir toxinique** : test d'Elek modifié d'immunoprécipitation visant à détecter la toxine (cette épreuve prend 24-48 heures) et détection du gène de la toxine au moyen des techniques d'amplification en chaîne par polymérase (PCR).

L'obtention d'une culture positive de *C. diphtherae* productrice de toxine confirma le diagnostic étiologique.

### 5. Traitement.

Toute suspicion de diphtérie est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le malade suspect est isolé, il est pratiqué un prélèvement de gorge et le traitement est immédiatement institué.

#### 5.1. Traitement antibiotique

Les antibiotiques (pénicilline ou érythromycine) n'ont aucun effet sur les lésions exotoxiques existantes, mais limitent la croissance bactérienne ultérieure et la durée du portage de la bactérie, qui persiste souvent, même après la guérison clinique.

La pénicilline G est prescrite à la dose de 20 à 50 000 U/kg/j chez l'enfant, 1,2 MU/j chez l'adulte en injection intra musculaire, puis le relais est pris par la Pénicilline V orale, pendant 14 jours. En cas d'allergie, recourir à l'érythromycine : 2 à 3 g/j chez l'adulte, 50 mg/kg/j chez l'enfant.

### 5.2. Sérothérapie pour neutraliser la toxine

Elle est pratiquée selon le schéma thérapeutique recommandé par l'OMS.

Type de diphtérie	Dosage (UI)	Voie d'administration
Atteinte nasale	10 000-20 000	IM
Atteinte amygdalienne	15 000-25 000	IM ou IV
Atteinte pharyngo-laryngée	20 000-40 000	IM ou IV
Atteinte plus complexe	40 000-60 000	IV
Diphtérie sévère*	40 000-100 000	IV ou IV et IM
Atteinte cutanée	20 000-40 000	IM

\*Membranes extensives, oedème important

### 5.3. Traitement symptomatique des complications en milieu de réanimation.

- Croup : intubation naso-trachéale ou trachéotomie, ventilation.
- Paralysies des muscles respiratoires : assistance respiratoire.

## 6. Prévention

**La vaccination antidiphtérique** (anatoxine diphtérique) est actuellement presque exclusivement disponible en association avec l'anatoxine tétanique sous forme de DT ou d'association avec les vaccins antitétanique et anticoquelucheux sous forme de DTC. Elle peut être associée ou non à d'autres antigènes vaccinaux : HepB, Hib, VPI.

La dose vaccinale des vaccins à base d'anatoxine diphtérique est de 0,5 ml, administrée exclusivement par injection intramusculaire. La série complète de primo-vaccination comporte 3 doses à partir de l'âge de 6-8 semaines, espacées de 4 semaines. L'administration de 3 doses de rappel est nécessaire pour pérenniser la protection. En France, la vaccination par le DTCaP est recommandée à 2 mois, 4 mois, 11 mois, avec rappels à 6 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans, et tous les 10 ans après 65 ans.

Les manifestations indésirables sont limitées en pratique à des réactions locales au point d'injection. Les réactions systémiques sont rares : fièvre > 40,5°C, convulsions fébriles, survenant après l'administration de DTC.

**Les mesures concernant les contacts** comprennent une surveillance clinique pendant 7 jours après le dernier contact avec le malade, une antibioprophylaxie par benzathine-pénicilline en dose unique (600 000 U. intramusculaire avant 6 ans, 1 200 000 après 6 ans), L'administration d'anatoxine diphtérique n'est pas recommandée systématiquement à titre de prophylaxie post-exposition. En situation de flambée, il faut si possible examiner les carnets de vaccination des contacts, vacciner ceux qui n'ont jamais été vaccinés (série complète) et compléter la série chez ceux qui n'ont été que partiellement vaccinés.

La protection des nouveau-nés contre la diphtérie n'exige pas de vaccination de la femme enceinte, mais le vaccin DTC est employé pendant la grossesse pour conférer aux nourrissons une protection contre le tétanos et la coqueluche.

Les enfants infectés par le VIH (VIH-1) ont des titres protecteurs d'anticorps après administration d'anatoxine diphtérique de 70,8% contre 98,5% chez les enfants négatifs pour le VIH. Il en est de même chez les femmes infectées par le VIH qui présentent des taux d'anticorps antidiphtériques plus faibles que les femmes non infectées.

Il y a actuellement des stocks limités d'anatoxine diphtérique dans le monde.

## Références

- Mouton Y., Bissagene E., Deboscker Y. Diphtérie. Encycl. Med. Chir (Paris, France). Maladies infectieuses, 8017-P-10, 4-1986, 14 p
- Patey O., Dellion S. La diphtérie et les infections liées à *Corynebacterium diphtheriae* en 1997. *Rev. Med. Interne*, 1999, 20, 39-49.

- Baron S. Binet F., Lequellec-Nathan M., Patey O., Rebière I. , Vachon F. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. *Bull. Epidemio. Hebdo*, 1998, 23, 97-101.
- Koeck J.L., Merle C., Bimet F., Kiredjian M., Goullin B., Teyssou R. Premier cas confirmé d'angine diphtérique à Djibouti. *Med. Trop.*, 2000, 60, 273-274
- OMS. Vaccin antidiphtérique. *REH*, 2006, 81, 24-32.
- OMS. Diphtérie. *REH 2017 ; 92 : 320-321*.
- OMS. Vaccin antidiphtérique : note de synthèse de l'OMS – août 2017. *REH 2017 ; 92 : 417-435*.