

Diphthérie

La diphthérie est une toxi-infection bactérienne à déclaration obligatoire, devenue très rare en France depuis l'instauration d'une prévention vaccinale en 1938. La persistance de cette infection dans certaines zones du globe et la réémergence dans d'autres régions (Russie ou Algérie) incitent à surveiller le statut vaccinal des sujets adultes, et plus particulièrement celui des voyageurs.

Agent causal

Corynebacterium diphtheriae (bacille de Klebs-Löffler) est un bacille à Gram positif, droit ou légèrement incurvé avec des extrémités arrondies ou renflées et qui présente à l'examen direct un groupement en paquet de lettres ou en palissade très évocateur. Il existe 4 biotypes (*gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius*). Cette bactérie produit une exotoxine après lysogénéisation par un bactériophage β porteur du gène *tox*. La toxine protéique de 62 kDa est une proenzyme avec trois domaines : un domaine de fixation aux récepteurs, un domaine de translocation à travers la membrane endosomale et un domaine enzymatique avec une activité ADP ribosylante qui tue la cellule par inhibition de la synthèse des protéines cellulaires. Elle manifeste une affinité particulière pour les cellules nerveuses, myocardiques et rénales. Ainsi toutes les souches de *Corynebacterium diphtheriae* ne sont-elles pas productrices de toxine, même si elles peuvent produire des infections systémiques et des angines à fausses membranes localisées.

Il existe une autre espèce *Corynebacterium ulcerans* capable de produire la toxine diphthérique et responsable de zoonoses. Il s'agit de bactéries d'origine animale dont la transmission interhumaine est exceptionnelle.

Épidémiologie

Corynebacterium diphtheriae est une bactérie strictement humaine qui colonise essentiellement le rhinopharynx, mais aussi la peau et parfois les conjonctives. Le bacille pénètre dans l'organisme au niveau des voies aériennes supérieures véhiculé par des gouttelettes de salive.

En France, la vaccination a permis de voir diminuer le nombre de cas déclarés de plus de 45 000 (dont 3 000 décès) en 1945 à 1 000 cas (36 décès) en 1960, 50 cas (3 décès) en 1970 et moins de 5 cas annuels (aucun décès) depuis 1982.

La dernière épidémie autochtone remonte à 1989 dans l'Ariège (3 cas). Depuis, deux cas ont été rapportés à Paris, l'un d'importation en 2002 et l'autre autochtone en 2003 lié à *Corynebacterium ulcerans*.

Dans les nouveaux États indépendants de l'ex-Union soviétique, de nombreux cas ont été recensés à partir de 1990. En 1995, au pic de l'épidémie, 50 425 cas ont été rapportés. Depuis 2001, le nombre de cas déclarés diminue progressivement à la suite d'une politique de vaccination massive.

En France, la couverture vaccinale des enfants est supérieure à 90 % ; celle des adultes de moins de 40 ans est de 73 % ; elle descend à 46 % pour les adultes de 40 à 65 ans, à 33 % au-delà. La diphthérie est ainsi devenue une maladie de l'adulte vivant dans des conditions socioéconomiques précaires.

Clinique

— Angine diphthérique commune

Après une incubation silencieuse de 2 à 5 jours, elle débute de façon insidieuse par un malaise, une fièvre, une dysphagie avec des amygdales rouges, tuméfiées, recouvertes d'un enduit blanc. En 24 à 48 heures se forment de fausses membranes blanches, nacrées ou grisâtres, fortement adhérentes, qui envahissent les amygdales, les piliers du voile et la luette. Des adénopathies parfois importantes sont observées.

— Angine diphthérique maligne

Elle se caractérise par l'association de signes locaux (fausses membranes confluentes, muqueuses hémorragiques, haleine fétide), de signes régionaux (adénopathies cervicales donnant un aspect du cou proconsulaire) et des signes généraux. La mort peut survenir en quelques heures ou plus tardivement avec des signes cardiovasculaires, rénaux, digestifs.

— Formes cutanées

Les formes à localisations cutanée, oculaire, auriculaire se voient dans les conditions d'hygiène précaire par surinfection secondaire de plaies préexistantes déjà infectées par le staphylocoque ou le streptocoque.

— Manifestations toxiniques

Elles ne s'observent que si le bacille diphthérique est porteur du gène *tox* et l'exprime. La toxine peut se fixer aux cellules de presque tous les organes, mais le cœur et les nerfs sont principalement touchés. Les complications peuvent survenir plus ou moins tardivement dans l'évolution de la diphthérie. Elles se traduisent par des

myocardites et des paralysies périphériques (voile du palais, atteinte de l'accommodation, membres, nerfs crâniens...).

Diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic repose sur l'isolement et l'identification de la bactérie ainsi que sur la recherche du pouvoir toxinogène.

— Diagnostic bactériologique

Le prélèvement doit être effectué à partir des fausses membranes détachées à l'aide de pinces et par écouvillonnage.

La mise en culture est réalisée rapidement à la fois :

- sur des milieux riches (milieu de Loeffler ou à défaut Mueller-Hinton ou encore gélose au sang) incubés 12 à 18 heures ;
- sur des milieux sélectifs comme les milieux au sang telluré (Clauberg, Hoyle) ou agar-cystine-tellurite sur lesquels *C. diphtheriae* donne des colonies noires.

Après incubation, les colonies suspectes sont identifiées soit en galerie d'identification (nitrase-réductase, attaque des sucres, hydrolyse de l'urée), soit à l'aide de galerie commercialisée.

— Recherche du pouvoir toxinogène

Il est indispensable de prouver que la souche isolée est capable de produire la toxine.

Cette recherche peut être réalisée selon deux méthodes :

- *in vivo* :
 - par la mise en évidence du pouvoir léthal par inoculation au cobaye (technique de référence) ;
 - par l'étude du pouvoir dermonécrotique sur les flancs rasés d'un cobaye.
- *in vitro* :
 - par immunoprécipitation en gel (test d'Elek) : longtemps utilisée en routine, cette méthode permet de détecter la sécrétion de toxine par *C. diphtheriae* à partir du milieu d'Elek contenant des antitoxines ;
 - par amplification génique (PCR) : il est possible de mettre en évidence le gène *tox* à l'aide de couples de primers permettant de rechercher les sous-unités A et B de la toxine sur la souche isolée.

— Immunité antidiphthérique

La surveillance de l'immunité antidiphthérique n'a aucun intérêt dans le diagnostic de la diphthérie. Elle permet cependant d'établir des calendriers vaccinaux et de prévenir les épidémies.

La technique de référence pour le titrage des anticorps est la neutralisation de l'effet cytopathogène de la toxine sur des cultures cellulaires (cellules Véro).

La technique ELISA, plus récente, permet un dosage simple, rapide et utilisable à grande échelle. Cependant, si on la compare avec la séroneutralisation, elle semble surestimer le titre d'anticorps protecteurs.

Les critères d'interprétation établis par l'OMS sont :

- pour des titres d'anticorps antitoxines inférieurs à 0,01 UI/ml : absence de protection ;
- pour des titres supérieurs ou égaux à 0,1 UI/ml : pleinement protecteurs ;
- entre les deux valeurs, la protection est incertaine ;
- des concentrations d'anticorps d'au moins 1 UI/ml sont associées à une immunité protectrice à long terme.

L'antitoxine qui a traversé le placenta confère une immunité passive au nouveau-né au cours des premiers mois de la vie.

Traitement

— Antibiothérapie

La pénicilline G est le traitement de première intention : 100 000 U/kg/j. L'alternative est l'amoxicilline (50 mg/kg/j).

En cas d'allergie, l'érythromycine à 50 mg/kg par jour est recommandée.

Le traitement des sujets en contact est identique.

— Sérothérapie

L'administration d'anticorps antitoxines antidiphthériques purifiés de cheval permet de neutraliser la toxine libre. Mais elle est sans action sur la toxine fixée dans les tissus. Cela explique l'importance d'une administration précoce.

— Prévention

Elle repose sur la vaccination par l'anatoxine diphthérique. Le schéma vaccinal français comprend trois injections à 1 mois d'intervalle, dès l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel à 16–18 mois, 6 ans, 11–13 ans et 16–18 ans.

Le calendrier vaccinal français recommande pour les adultes au-delà de 21 ans un rappel décennal à l'aide d'un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphthérique afin de conserver une protection à vie.

Pour les professions de santé, cette vaccination antidiphthérique est obligatoire tous les 10 ans.



Lai S, Efstratiou A.

Compte-rendu du sixième Congrès international du Groupe de Travail
Européen sur la Diphtérie à Bruxelles, Belgique.
Eurosurveillance 2002 ; 7/1 : 8-12.

OMS.

Vaccin antidiphtérique.

Wkly Epidemiol Rec 2006 ; 81/3 : 24-32.