

Vaccination contre la diphtérie

La diphtérie est une maladie toxi-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, et parfois la peau, produite par deux grandes catégories de *Corynebacterium* toxinogènes : le *Corynebacterium diphtheriae* ou le *Corynebacterium non diphtheriae*, essentiellement le *Corynebacterium ulcerans*.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Quelle que soit l'espèce, la diphtérie revêt les mêmes tableaux cliniques qui sont habituellement ceux d'une angine à fausses membranes qui peuvent obstruer le larynx ou d'ulcérations cutanées. La toxine produite par le bacille diphtérique peut provoquer des paralysies et des myocardites. L'incubation dure de deux à dix jours ; la contagion se fait par les gouttelettes de Pflüger, et plus rarement par contact avec des objets souillés.

La contamination se fait d'homme à homme pour le *Corynebacterium diphtheriae* alors qu'elle se fait de l'animal à l'homme pour le *Corynebacterium ulcerans*.

Le diagnostic repose sur l'isolement de *Corynebacterium* dans le prélèvement rhinopharyngé ou cutané par culture sur milieux riches, voire sélectifs, suivi de l'identification de l'espèce. La recherche de la toxinogénèse est une urgence : la PCR permet de détecter en quelques heures le gène *tox*, et la production de toxine est décelée par le test d'Elek.

Rappel épidémiologique et surveillance

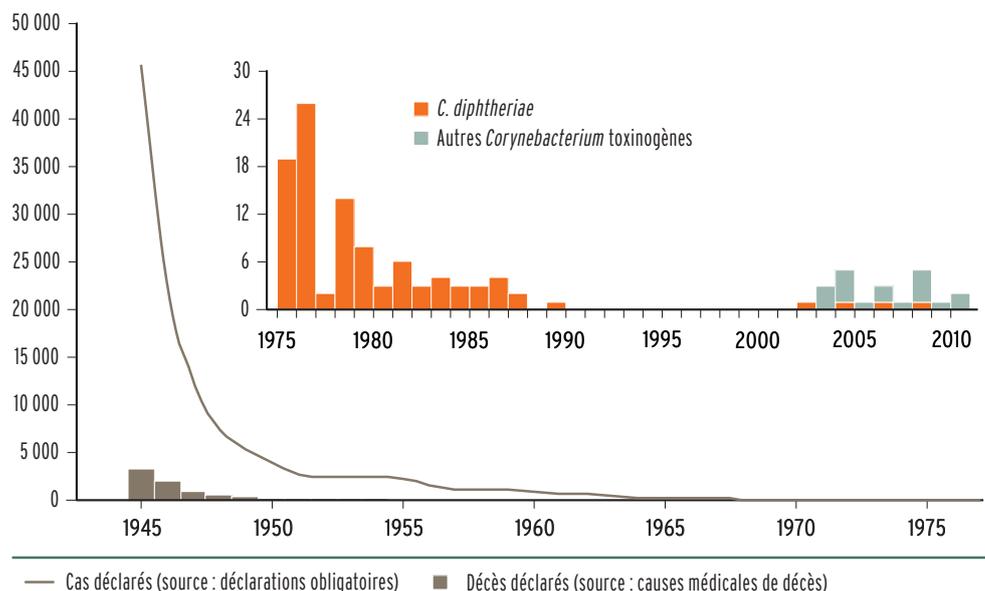
Au niveau international, des épidémies dues à *C. diphtheriae* se sont déclarées dans les pays de l'ex-URSS dans les années quatre-vingt-dix. La situation a été bien contrôlée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine ou Lettonie. D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique (notamment Madagascar).

En France, la surveillance de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire des cas. La définition des cas, jusqu'alors restreinte à l'identification de *C. diphtheriae* toxinogènes, a été élargie en 2003 aux *C. ulcerans* toxinogènes. Elle ne concerne pas les souches non productrices de toxines.

La dernière grande épidémie française due à *C. diphtheriae* remonte aux années quarante, à la fin de la Seconde Guerre mondiale. La généralisation de la vaccination, effective à partir de 1945, a permis de voir chuter le nombre de cas et de décès de plus de 45 000 cas et plus de 3 000 décès enregistrés en 1945 à moins de 5 cas annuels (aucun décès) depuis 1982 [figure 1]. Le dernier cas autochtone déclaré date de 1989. Après plus de dix ans sans aucun cas notifié, 4 cas ont été rapportés entre 2002 et 2010. Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés, liés à des voyages en Chine, Russie et Madagascar. Hormis un patient présentant une diphtérie cutanée, les trois autres patients souffraient d'une angine de gravité très variable : d'angine simple pour un enfant de 6 ans qui devait recevoir un rappel vaccinal à angine avec envahissement massif nécessitant une assistance ventilatoire pendant plusieurs jours. Aucun des patients n'est décédé.

FIGURE 1

Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010



Par ailleurs, 18 cas de diphtérie à *C. ulcerans* toxinogènes ont été également signalés en France. L'âge moyen était de 66 ans (28-89 ans) et 67 % des cas étaient des femmes. Parmi ces 18 personnes, 12 avaient un animal domestique, une nourrissait des chats, une vivait près d'un troupeau de chèvres sans contact direct, deux n'avaient pas d'animaux domestiques et l'information était inconnue pour deux autres. Il a été possible de prélever cinq animaux et pour deux d'entre eux, une même souche de *C. ulcerans* a été retrouvée chez l'animal et chez le patient en contact avec lui. Parmi ces 18 cas, 12 présentaient des ulcérations ou suppurations cutanées, 6 présentaient des angines pseudomembraneuses avec, dans 2 cas, des atteintes toxiques. Enfin, une patiente présentait une hémoculture positive sans signe d'appel retrouvé. Un décès est survenu mais n'était pas imputable à la diphtérie. Parmi ces 18 cas, seuls 4 rapportaient une vaccination contre la diphtérie. La date du dernier rappel, connue pour trois d'entre eux, remontait à trente ans pour l'un et à un an pour les deux autres. Les prélèvements effectués dans l'entourage des cas de *C. diphtheriae* ou *C. non diphtheriae* n'ont identifié aucune transmission secondaire de la bactérie.

La dernière étude de séroprévalence, menée en 1998 dans la population française, montre que 30 % des patients âgés de 50 ans et plus ont un titre d'anticorps non détectable ou inférieur au seuil considéré protecteur de 0,01 UI/ml.

Critères de déclaration des cas

Isolement de *Corynebacterium diphtheriae* ou *Corynebacterium ulcerans* ou *pseudotuberculosis*, et mise en évidence de la toxine.

Toute suspicion de diphtérie doit être déclarée par téléphone à l'agence régionale de santé (ARS) qui en avisera aussitôt l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la direction générale de la Santé (DGS).

Centre de référence

Centre national de référence des corynebactéries du complexe Diphtheriae : Institut Pasteur, Unité de recherche, prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines, 25-28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

L'anatoxine est produite en traitant une préparation de toxine par le formaldéhyde qui la transforme en anatoxine immunogène, mais sans toxicité. Les seuls vaccins disponibles en France sont des associations :

■ à concentration normale (D) :

– Infanrix Tetra®, Infanrix Quinta®, Infanrix Hexa®, Pentavac®, Tetravac acellulaire® : une dose de vaccin contient au moins 30 unités internationales d'anatoxine diphtérique adsorbée sur sels d'aluminium,

- DTPolio Mérieux® : une dose vaccinante contient au moins 30 UI, sans adjuvant, non disponible à ce jour ;
- à concentration réduite (d) :
 - Revaxis® (dTPolio), Repevax®, Boostrixtetra® (dTcaPolio) : une dose de vaccin contient, au minimum, deux unités internationales d'anatoxine diphtérique adsorbée sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

La dose est de 0,5 ml à injecter par voie intramusculaire.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Vaccination des nourrissons et des personnes âgées de moins de 16 ans

Le vaccin diphtérique est l'un des composants des vaccins pentavalents DTCa Polio Hib et hexavalent DTCaPolio Hib Hépatite B recommandés pour la primovaccination des nourrissons dès l'âge de 2 mois, avec trois doses à au moins un mois d'intervalle entre chaque dose. Cette primovaccination est complétée par un rappel effectué un an après la troisième dose de vaccin, soit à 16-18 mois.

Si le schéma a été interrompu, il faut le reprendre là où il a été arrêté ; il n'est pas utile de tout recommencer.

Rappels ultérieurs : une dose de rappel, contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin poliomyélitique, est recommandée à 6 ans, puis entre 11 et 13 ans (associée à la valence coqueluche acellulaire).

Vaccination des personnes âgées de 16 ans et plus

Les vaccinations doivent être effectuées avec une anatoxine à concentration faible (d), moins concentrée que l'anatoxine utilisée chez l'enfant en raison du risque de réactions graves si le sujet est déjà immunisé. La primovaccination comporte deux doses à au moins un mois d'intervalle entre chaque dose, suivies d'une troisième six à douze mois après la deuxième, par voie intramusculaire.

Pour le rappel, une seule dose de vaccin faiblement titré en anatoxine est nécessaire.

Efficacité

L'immunité est conférée dès la deuxième injection chez l'enfant et persiste au moins cinq ans après le rappel. Une étude récente (Amanna, 2007) suggère que la durée de protection pourrait être beaucoup plus longue (demi-vie des anticorps diphtériques de 19 ans).

Le seuil de protection est fixé à 0,1 UI/ml.

Le taux de conversion après la série de primovaccination est de l'ordre de 95 à 98 %.

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir spéciales

La vaccination diphtérique est obligatoire depuis la loi du 25 juin 1938, modifiée par les lois du 7 septembre 1948 et du 12 août 1966 (obligation des trois premières injections et d'un rappel un an après, pratiqués avant l'âge de 18 mois). Les rappels ultérieurs à 6 ans, 11-13 ans et 16-18 ans sont recommandés.

La recommandation d'un rappel de vaccination contre la diphtérie tous les dix ans (avec la composante « d » diphtérie à dose réduite d'anatoxine diphtérique) a été étendue à **tous les adultes** (avis du CSHPF du 18 mars 2005, calendrier vaccinal 2005).

Les **personnels de santé** sont soumis à l'obligation vaccinale définie par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique. Ils doivent recevoir un rappel tous les dix ans, avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique.

Un rattrapage vaccinal est recommandé à tous les **voyageurs non à jour de leurs vaccinations, à destination de zones d'endémicité**.

Vaccination des personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie

Tous les contacts proches considérés exposés doivent recevoir une dose d'un vaccin contenant la valence D pour les enfants ou la valence d pour les adultes, sauf si l'on peut documenter un antécédent de primovaccination d'au moins trois doses et un dernier rappel datant de moins de cinq ans. Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le schéma vaccinal (cf. Calendrier vaccinal 2011).

Les « contacts » doivent également recevoir un traitement prophylactique par antibiotiques (amoxicilline ou macrolides si allergie), quel que soit leur état vaccinal¹.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont dans l'ensemble bénins et transitoires. Une douleur (60 %), un œdème et une rougeur (30 %) au point d'injection sont habituels. Un malaise, une céphalée (20 %) ou une fièvre (5 %) peuvent également survenir (Lee, 2009 ; Pichichero, 2006 ; Southern, 2005). Un nodule indolore peut se former au site d'injection pour régresser spontanément au bout de quelques semaines. En revanche, le risque de réactions locales et fébriles d'intensité sévère augmente généralement avec l'âge, la dose d'anatoxine diphtérique et le nombre de doses administrées. Ces réactions indésirables peuvent être diminuées par l'utilisation d'un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine pour la revaccination des personnes âgées de 16 ans ou plus. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles

1. cf. Avis du HCSP du 4 mars 2011 sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie, disponible sur le site du Haut Conseil de santé publique en 2011 : En ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>

(1 à 10 cas/million) (Rüggeberg, 2007). Enfin, des réactions neurologiques ont été très rarement décrites.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants, ou de réactions d'hypersensibilité ou de troubles neurologiques survenus lors d'une injection précédente.

La vaccination doit être différée en cas de maladie aiguë quelconque, jusqu'à la guérison. En revanche, une infection mineure sans fièvre ni signes généraux ne doit pas entraîner de retard à la vaccination.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005).**
Bull Epidemiol Hebd 2005; (18-19) : p. 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, du 24 mars 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006; (29-30) : p. 223-224.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 4 mars 2011 sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.**
En ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&clefr=215>
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**
CD News Euro 1998; 18 : p. 2-5.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
Bull Epidemiol Hebd 2011; (18-19) : p. 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K.
Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.
N Engl J Med 2007; 357 (19) : p. 1905-1915.
- Basnyat B.
Death due to diphtheria.
J Travel Med 1998; 5 (2) : p. 101.
- Bonmarin I., Guiso N., Le Flèche-Matéos A., Patey O., Patrick AD., Lévy-Bruhl D.
Diphtheria: a zoonotic disease in France?
Vaccine 2009; 27 (31) : p. 4196-4200.
- Edmunds W.J., Pebody R.G., Aggerback H., Baron S., Berbers G., Conyn-van Spaendonck M.A., et al.
The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network.
Epidemiol Infect 2000; 125 (1) : p. 113-125.

- Lee S.Y., Kwak G.Y., Nam C.H., Kim J.H., Hur J.K., Lee K.Y., *et al.*
Immunogenicity and safety of diphtheria-tetanus vaccine in pre-adolescent and adolescent South Koreans.
Vaccine 2009 ; 27 (24) : p. 3209-3212.
- Pichichero M.E., Blatter M.M., Kennedy W.A., Hedrick J., Descamps D., Friedland L.R.
Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents.
Pediatrics 2006 ; 117 (4) : p. 1084-1093.
- Rüggeberg J.U., Gold M.S., Bayas J.M., Blum M.D., Bonhoeffer J., Friedlander S., *et al.* Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group.
Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data.
Vaccine 2007 ; 25 (31) : p. 5675-5684.
- Southern J., Andrews N., Burrage M., Miller E.
Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers.
Vaccine 2005 ; 23 (29) : p. 3829-3835.
- Vincent-Ballereau F., Schrive I., Fisch A., Laurichesse H., Romasko C., Baron D., *et al.*
La population adulte française est-elle protégée de la diphtérie en 1995 ? Résultats d'une enquête sérologique multicentrique.
Med Mal Infect 1995 ; 25 (suppl. 6) : p. 622-626.
- World Health Organization (WHO).
Vaccine preventable diseases monitoring system. Global Summary. Country profile selection centre.
En ligne : http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm