

Vaccination diphtérique

Nicole Guiso

Directrice de recherche à l'Institut Pasteur

Ex Directrice du Centre National de Référence des corynebactéries du complexe diphtheriae

Maladie à prévention vaccinale : les acteurs

Maladie

L'agent de la maladie

Le vaccin.....mais aussi

- **La stratégie vaccinale**
- **La couverture vaccinale**
- **Le diagnostic clinique et biologique**
- **L'acceptation du vaccin**

La maladie

La diphtérie

Angine diphtérique avec membranes :

infection aigüe du tractus respiratoire supérieur avec amygdales rouges recouvertes de membranes blanches qui obstruent les voies aériennes suivie d'un syndrome toxinique

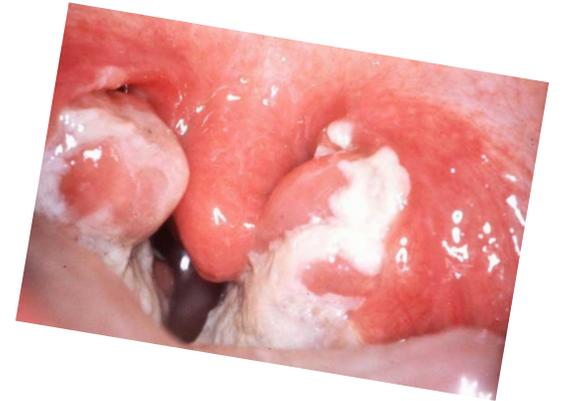


Diphthérie cutanée :

infection chronique

La diphtérie

La maladie est transmise d'homme à homme par gouttelettes de salive ou contact proche, ou par contact direct à partir d'un portage cutané



La diphtérie cutanée est plus fréquente dans les climats chauds et dans des conditions de surpeuplement ou d'hygiène inadéquate

La diphtérie

La diphtérie respiratoire apparaît généralement après une période d'incubation de 2-5 jours (plage de 1-10 jours)

Dans les cas classiques de la maladie respiratoire qui est le plus souvent pharyngée, on observe une pseudo-membrane

Cette pseudo-membrane peut provoquer une obstruction des voies aériennes, ce qui constitue une urgence médicale nécessitant souvent une trachéotomie

Les ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs enflent et certains patients présentent une inflammation et un oedème importants des tissus environnants (aspect de «cou de taureau»), associés à une morbidité et une mortalité accrues

L'absorption de la toxine diphtérique dans la circulation sanguine entraîne une atteinte toxique de certains organes tels que le cœur, les reins et les nerfs périphériques

La diphtérie pendant l'ère pré-vaccinale

Maladie cyclique rare chez les moins de six mois (**protection maternelle**)

Maladie atteignant dans 70% des cas les enfants de moins de 15 ans

A la fin du XIX^{ème} siècle 5 à 10 % de la population contractent la maladie et les taux de létalité de la diphtérie respiratoire, d'autant plus élevés que l'enfant est jeune, peuvent atteindre 50 % (42 % à New York de 1880 à 1886)

Dans les années 1930, la diphtérie est la première cause de décès des enfants entre 4 et 10 ans. À l'âge de 15 ans, 80 % des enfants sont immunisés par infection naturelle symptomatique ou non

La diphtérie pendant l'ère pré-vaccinale

Avant que la vaccination n'ait été introduite, un glissement de la maladie vers les personnes plus âgées s'est produit :

Ex: au Pays-Bas, la proportion des cas chez les plus de 18 ans a augmenté de 6% en 1930 à 37% en 1944

Ex: en Allemagne, dans les années 1900, 1 à 2% des cas étaient des adultes mais en 1943 50% des cas étaient des adultes

Ce changement épidémiologique serait dû à des facteurs socio économiques tels l'amélioration générale du niveau de vie, des familles moins nombreuses et une moindre promiscuité

Les enfants étaient moins exposés et les adultes, avec moins de rappels naturels, étaient plus exposés

**BACTÉRIES DU COMPLEXE
DIPHTHERIAE :**

*Corynebacterium
diphtheriae*

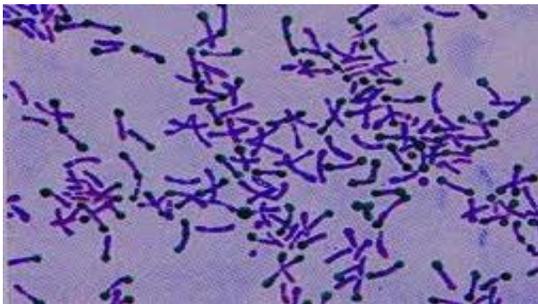
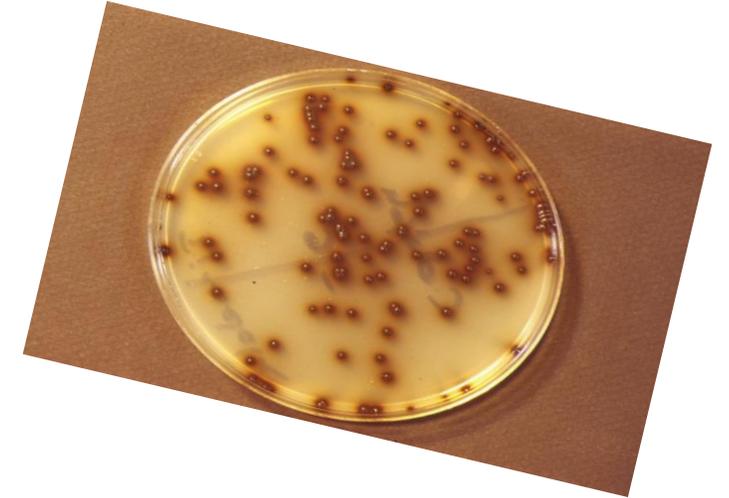
C. ulcerans

C. pseudotuberculosis

Les agents de la maladie

Corynebacterium diphtheriae

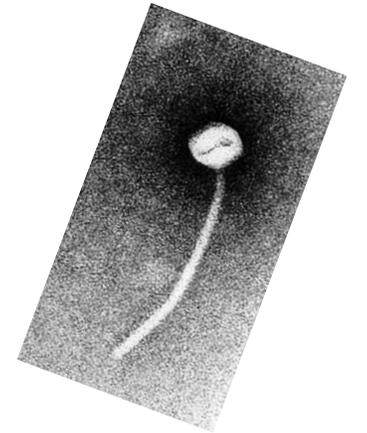
- Le terme « coryne » signifie massue en grec et se réfère à la forme renflée d'une des extrémités de la bactérie
- Cette bactérie a été
 - identifiée par Klebs en 1883
 - isolée par Loeffler en 1884
- Elle sécrète une toxine identifiée par Roux et Yersin en **1888**



Corynebacterium diphtheriae

Jadis, il est probable que *C. diphtheriae* ait évolué à partir de corynebactéries du sol, purement saprophytes, étroitement associées à des mammifères en évolution, y compris l'Homme

Cette bactérie a un pouvoir pathogène pour coloniser son hôte grâce à l'acquisition fortuite de la production d'une toxine (quand elle est infectée par un phage qui porte le gène de la toxine) et d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines



Corynebacterium diphtheriae

Pathogène pour l'homme mais isolée aussi exceptionnellement sur l'animal (cheval, chat) qui est asymptomatique

A partir de prélèvements biologiques des isolats *tox+* produisant la toxine, des *tox+* ne produisant pas la toxine et des *tox-* peuvent être isolés dans diverses prélèvements biologiques

Les isolats *tox-* peuvent aussi être responsables de symptômes respiratoires ou cutanés mais aussi d'endocardites ou de bactériémies

Corynebacterium diphtheriae

Espèce comprenant comme principaux biovars : gravis, mitis et belfanti mais.....

- Les isolats belfanti ne produisant pas de toxine, étant isolés de prélèvements respiratoires et présentant des particularités génomiques et biochimiques différentes des autres biovars, il vient d'être proposé qu'ils soient considérés comme une nouvelle espèce *C. belfanti*



Corynebacterium ulcerans

C. ulcerans a été découverte par Gilbert et Stewart en 1926

Cette bactérie est apte à être infectée par le même phage β que *C. diphtheriae*

La plupart des *C. ulcerans* isolées chez l'homme mais aussi chez l'animal sont *tox+* et expriment la toxine

Les premiers cas d'infections humaines étaient liés à des sujets ayant consommé du lait cru mais maintenant le plus souvent ces infections sont dues à un contact avec un animal infecté

Il a été montré au Japon que sur 583 chiens en bonne santé analysés, 7,5% étaient porteurs de *C. ulcerans* (44)

Cependant, que cette bactérie a été récemment isolée chez un cheval présentant des symptômes respiratoires

012), 61, 266–273

DOI 10.1099/jmm.0.034868-0

Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan

Chihiro Katsukawa,¹ Takako Komiya,² Hiroaki Yamagishi,³ Atsushi Ishii,³ Shunji Nishino,³ Shinya Nagahama,⁴ Masaaki Iwaki,² Akihiko Yamamoto² and Motohide Takahashi²

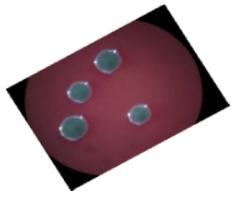


Corynebacterium pseudotuberculosis

- Découverte par Nocard en 1888
- Pathogène pour les ovins
- Responsable de lymphadénite granulomateuse nécrosante

CORYNEBACTERIUM PSEUDOTUBERCULOSIS
NECROTIZING LYMPHADENITIS IN A TWELVE-
YEAR-OLD PATIENT
Olivier F. Join-Lambert, MD,* Marie Ouache, MD,†
Danielle Canoni, MD,‡ Jean-Luc Beretti, LT,*
Stéphane Blanche, MD, PhD,† Patrick Berche, MD, PhD,*
and Samer Kayal, MD, PhD*

*Un cas français depuis 2002 dû à une bactérie tox-
Une adolescente de 12 ans avec une lymphadénite
granulomateuse nécrosante ayant eu des contacts avec
des chèvres pendant ses vacances*



Le complexe *diphtheriae*

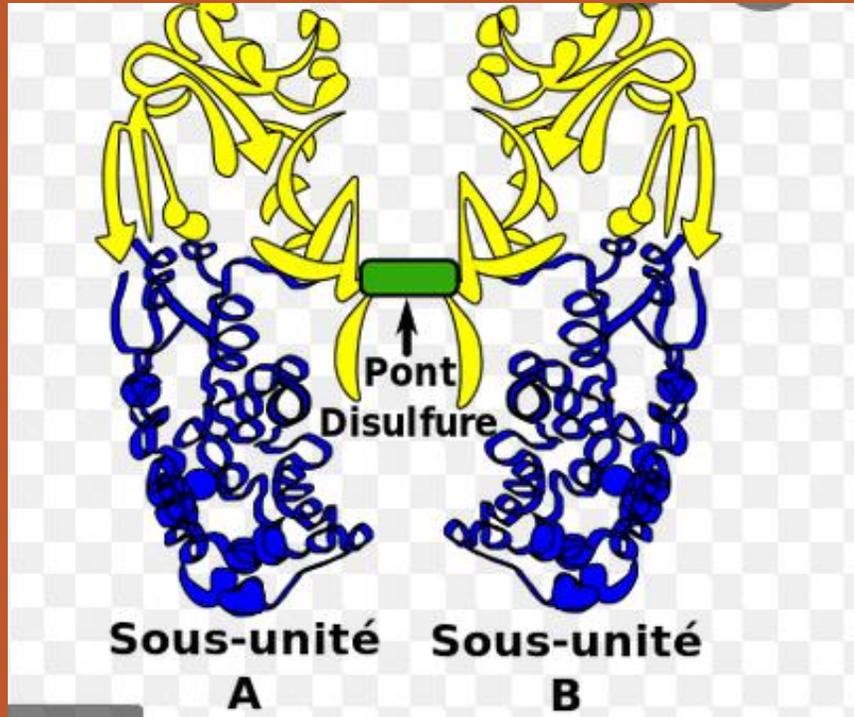
Les espèces de corynebactéries du complexe *diphtheriae* seraient au nombre de trois voire quatre :

diphtheriae, pouvant porter le gène *tox*

(*belfanti* ne portant pas le gène *tox* et provenant que de prélèvements respiratoires)

ulcerans pouvant porter le gène *tox* dont le réservoir est l'animal (animaux de compagnie et de ferme) et occasionnellement l'homme chez qui elle est pathogène

pseudotuberculosis pouvant porter le gène *tox* ?, pathogène pour l'animal (ovins) et occasionnellement pour l'homme



La toxine diphtérique

La toxine diphtérique

La toxine diphtérique est la première toxine de type A-B caractérisée et qui sert de prototype aux toxines telles la toxine cholérique, l'entérotoxine d'*E. coli*, l'exotoxine A de *P. aeruginosa*, la toxine tétanique, la toxine pertussique, la shiga toxine

La partie A est la partie catalytique et la partie B est la partie se fixant au récepteur cellulaire

La protéine est sécrétée après protéolyse d'un signal de sécrétion

La production de la toxine diphtérique

L'expression du gène *tox* est dépendante de la composition du milieu en métaux divalents dont le fer

Ainsi, en présence de concentration en fer élevée, dtxR complexé au fer, se fixe sur le promoteur du gène *tox*, empêchant ainsi sa transcription

Au contraire, en absence de fer, la protéine dtxR libre n'est plus fixée au promoteur du gène *tox*, dont la transcription devient possible

Le régulon dtxR est bien conservé chez les différents isolats de *C. diphtheriae* dont le génome a été séquencé, ce qui témoigne de son importance pour cette espèce bactérienne



Le vaccin et la vaccination

Le vaccin

En 1900, Berhing prépare les premiers sérums anti-toxine animaux qui permettent de sauver un enfant atteint de diphtérie pharyngée

En 1907, Smith prépare les premiers vaccins composés de toxine-anti-toxine, la toxine étant inactivée par du formol

En 1923, Ramon prépare la première anatoxine

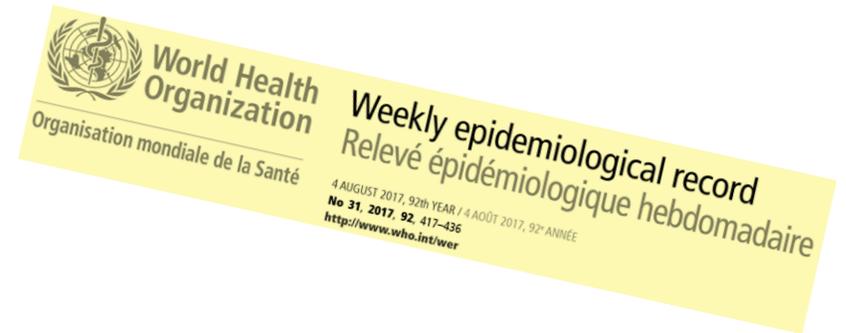
En 1926, Glenny montre que l'anatoxine complexée à l'hydroxide d'aluminium est plus immunogénique



Vaccin acellulaire

Vaccin diphtérique et les combinaisons vaccinales

- 1923 Anatoxine diphtérique
- 1926 Anatoxine tétanique
- 1948 Vaccin combinés DTc
- 1974 “Programme Elargi de Vaccination” (OMS)



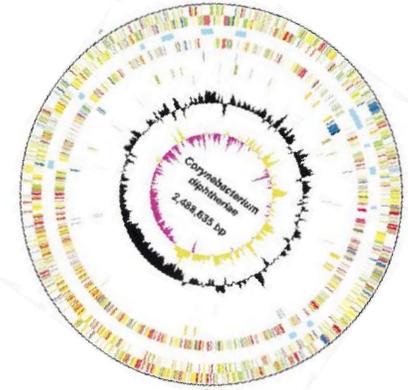
Suite à l'établissement du Programme Elargi de Vaccination (PEV) l'incidence de la diphtérie a baissé de manière spectaculaire à l'échelle mondiale et le nombre total de cas notifiés a chuté de >90% entre 1980 et 2000

- 1990s Vaccins combinés trivalents DTc
- Vaccins combinés tétravalents DTc-Hib
- Vaccins combinés pentavalents DTc-Hib-Polio
- 2000 Vaccins combines hexavalents DTc-Hib-Polio-HBV

Le vaccin diphtérique

Le vaccin confère-t-il toujours une protection ?

Plusieurs gènes *tox*, codant la toxine, ont été séquencés mais ils présentent des différences au niveau de la séquence nucléotidique qui ne se traduisent pas par des différences de séquence en acides aminés



le vaccin est toujours efficace.....si l'on se vaccine

Stratégie vaccinale

Stratégie vaccinale dans le monde

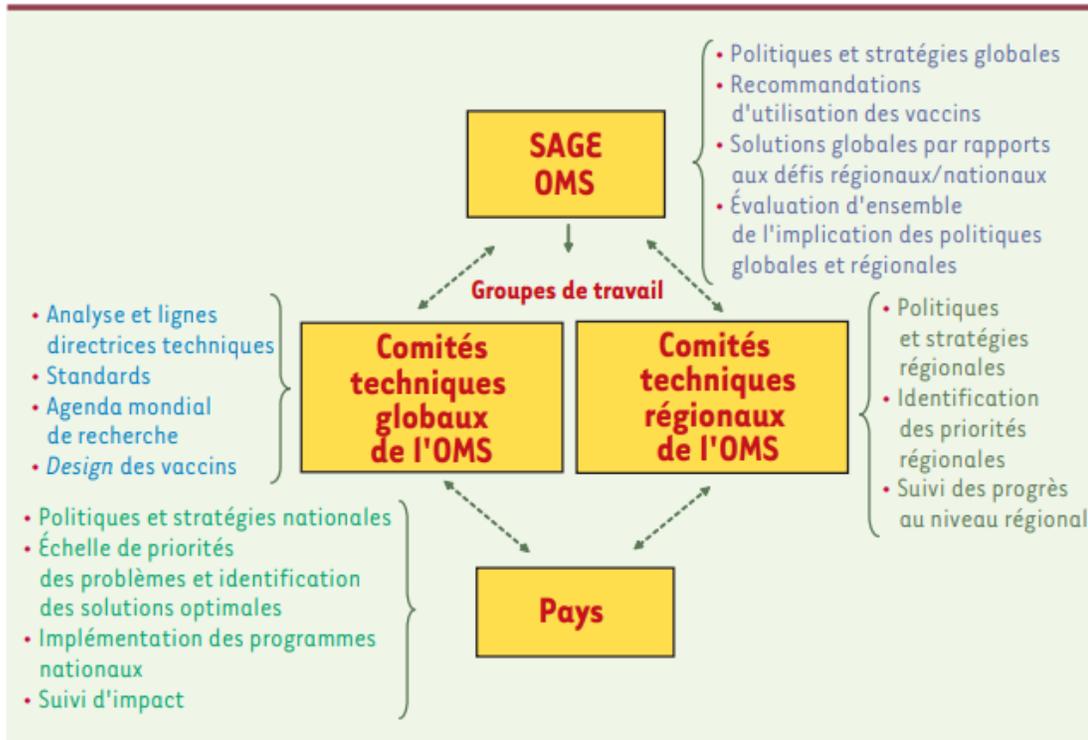


Figure 2. Cadre fonctionnel des comités consultatifs en matière de vaccination.

La stratégie actuelle est une primo vaccination pour les moins de 24 mois avec trois ou deux vaccinations: 6-10-14 semaines; 2-4-6 mois ou 2-4 mois; 3-5 mois

Il est recommandé ensuite trois rappels : un avant deux ans, un à l'entrée à l'école et un à l'adolescence

Vaccination en France

Primo vaccination: 2 doses à 8 semaines et 4 mois (D)

1^{er} rappel à 11 mois (D)

2^{ème} rappel à 6 ans (D)

3^{ème} rappel à 11-13 ans (d)

4^{ème} rappel à 25 ans (d)

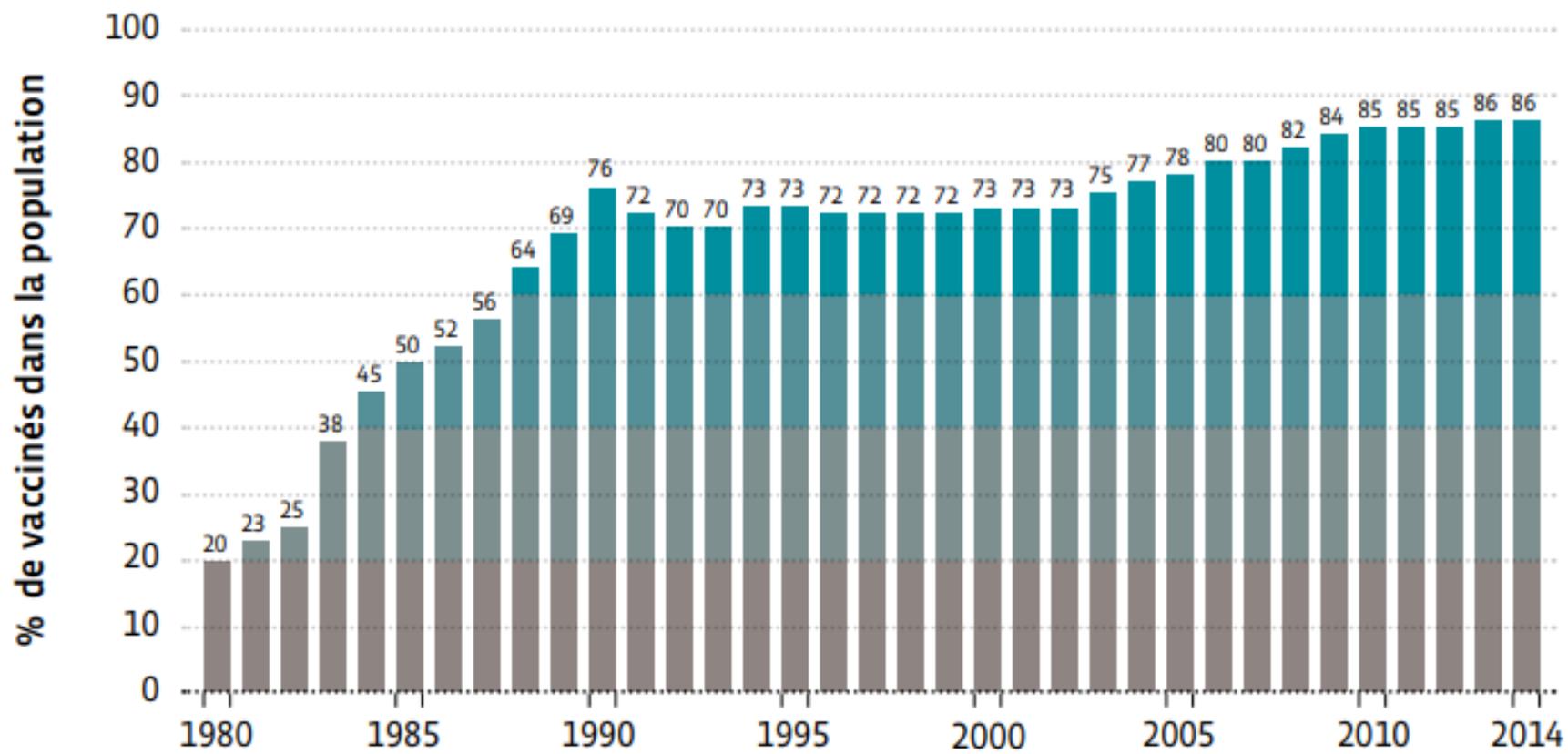
5^{ème} rappel à 45 ans (d)

6^{ème} rappel à 65 ans (d)

Rappel tous les 10 ans après 65 ans (d)

Couverture vaccinale

Figure 1. Couverture vaccinale estimative mondiale par le DTC3c, 1980-2014



Couverture vaccinale mondiale 2019



Situation européenne 2010-2019

SURVEILLANCE

Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019

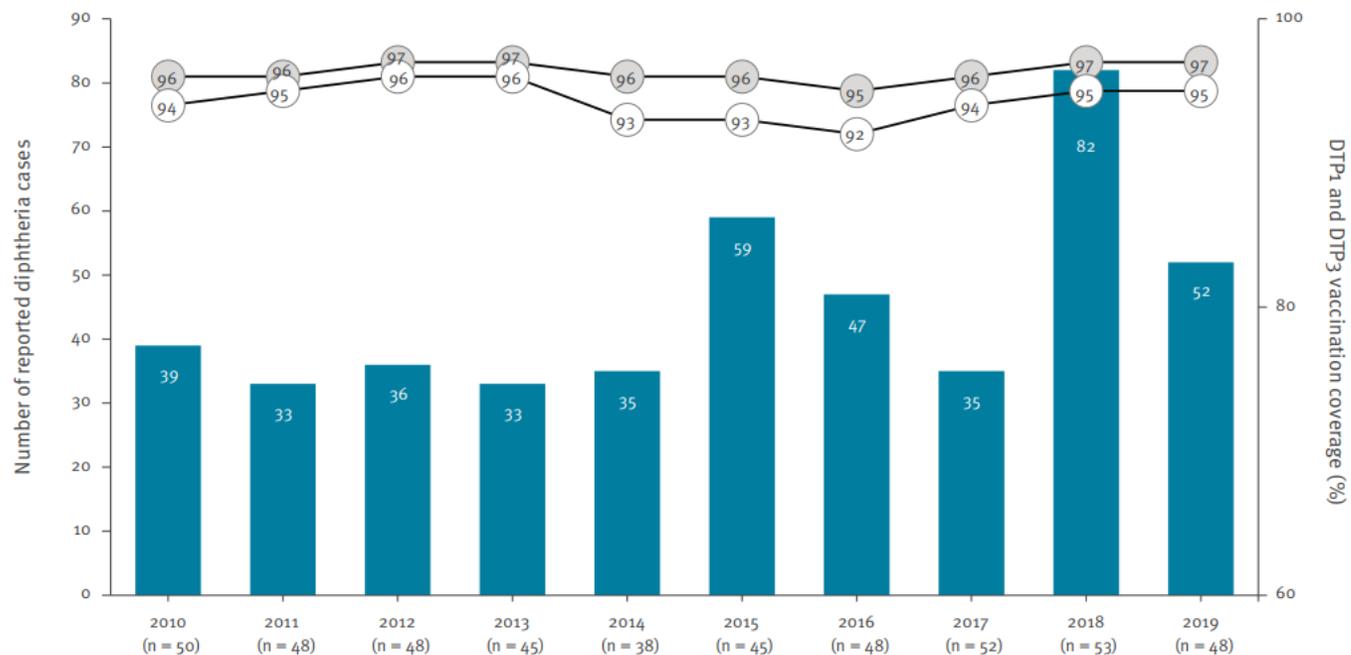
Mark Muscat^{1*}, Belete Gebrie^{1*}, Androulla Efstratiou², Siddhartha S Datta¹, Danni Daniels¹

1. World Health Organization Regional Office Europe, Copenhagen, Denmark

2. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Diphtheria and Streptococcal Infections, UK Health Security Agency, London, United Kingdom

FIGURE 1

Number of reported diphtheria cases^a (n=451) and DTP1 and DTP3 coverage in the WHO European Region, 2010–2019



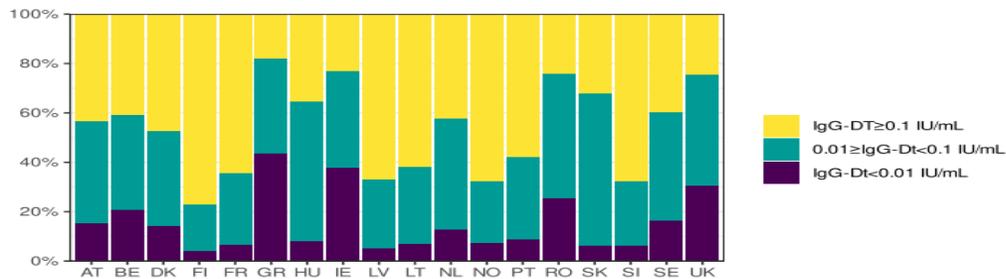
Although reported DTP1 and DTP3 coverage rates at Regional level were maintained at a high level throughout 2010–19, for 2019, 11 countries had districts with <80% DTP3 coverage indicating geographical inequities in vaccination uptake that need to be addressed

Séroprévalence entre 2015 et 2018 en Europe



Objectif : seroprevalence DTP chez les 40–49 ans et 50–59 ans

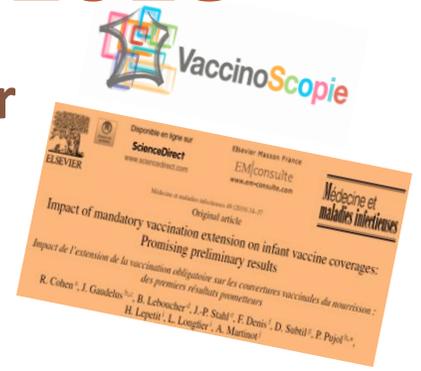
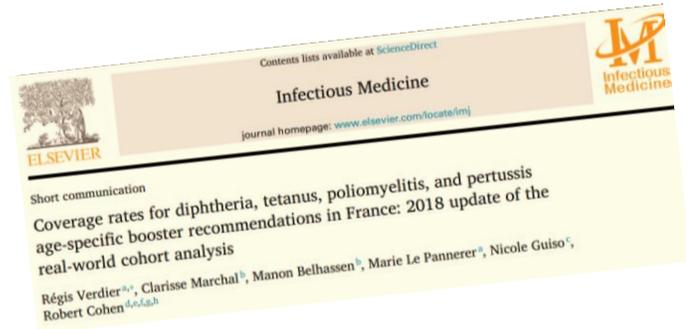
Pour la diphtérie la proportion de sujets de plus de 40 ans qui n'ont pas un niveau de protection suffisant (>0,1IU/ml) varie entre 23 et 82% suivant les pays !



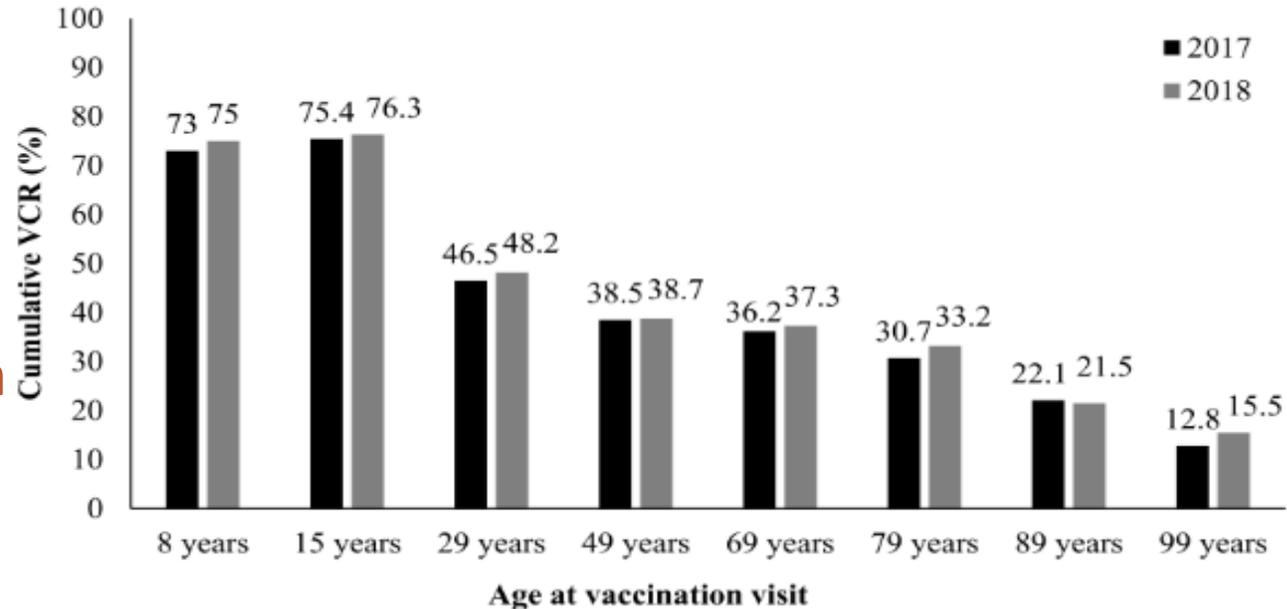
- La protection anti-diphtérique est loin d'être optimale chez les plus de 40 ans et certainement pas suffisante
- Cette étude indique la nécessité du rappel vaccinal chez les adultes et seniors
- Ce rappel est d'autant plus important à un moment où il y a de grands mouvements de population, des épidémies dans certaines parties du globe et de plus un manque de sérum anti-diphtérique !

La situation en France métropolitaine en 2018

Couverture élevée en primo vaccination (8 semaines et 4 mois) et le premier rappel (11 mois): 96.2% à 9 mois and 95.2% at 15 mois en 2019



La couverture vaccinale diminue ensuite et les délais augmententor l'immunité de la population doit persister pour diminuer la circulation de la bactérie



La pandémie de COVID-19 à l'origine du plus grand recul ininterrompu des vaccinations en trente ans

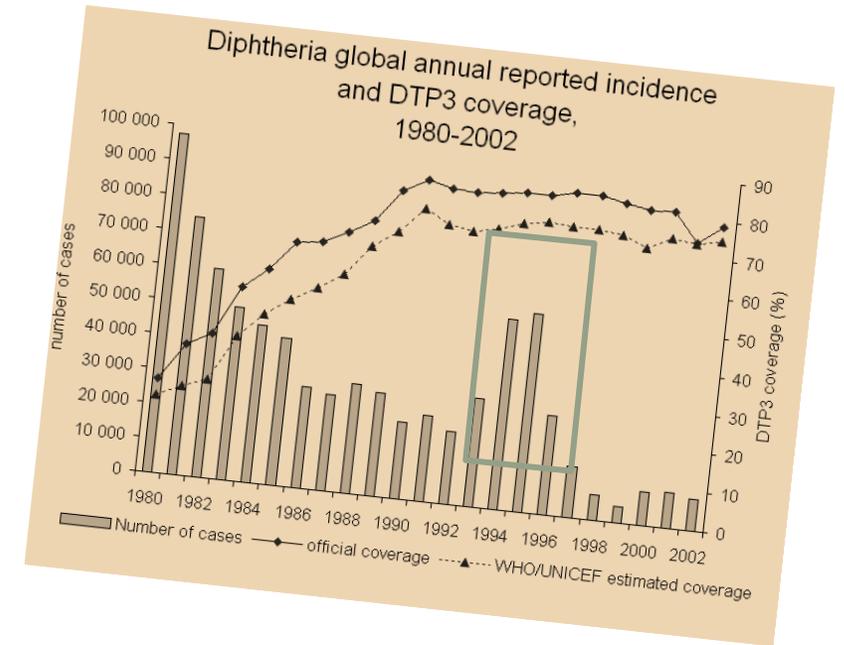
L'OMS et l'UNICEF lancent un cri d'alarme en réaction à de nouvelles informations qui donnent à voir une poursuite du recul de la couverture vaccinale dans le monde en 2021, alors que 25 millions de nourrissons n'ont pas reçu des vaccins vitaux.

15 juillet 2022

L'épidémiologie post-vaccinale

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Diminution de l'incidence de la maladie suite à une amélioration des conditions de vie puis à l'introduction de la vaccination



Mais augmentation de l'incidence dès la diminution de la couverture vaccinale

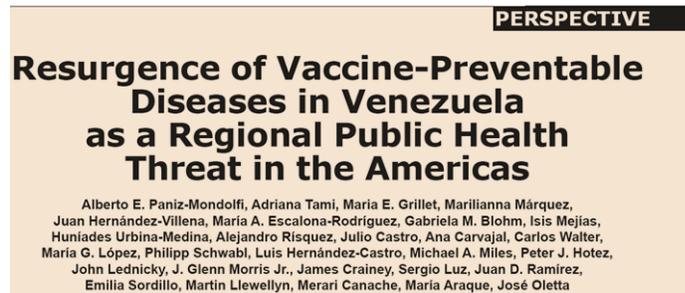
➔ Union soviétique en 1993-1996 : 150 000 cas et 5 000 décès dont 50% de plus de 40 ans

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

2018

Des cas ont été déclarés en **Indonésie** (591 cas, 32 décès, soit 42% de plus qu'en 2016) et au **Bengladesh** (1326 cas dont 19 mortels en moins d'un mois dans plusieurs camps de réfugiés).- au Moyen Orient : **le Yémen** (318 cas, 28 mortels, la moitié des cas concernaient des enfants de 5 à 14 ans).- aux Amériques : **Haiti** (152 cas probables de diphtérie ont été rapportés, 76% chez des moins d'un an, 89% n'étaient pas vaccinés) et le **Vénézuela** où pas de cas entre 1992 et 2016

Depuis **2170 cas et 287 décès (CFR of 22%)**



Année	CV: DTP3	CV : DTP4
2016	84%	60%
2017	66%	34%
2018	<50%	-

En 2018, l'incidence pour 100 000 habitants est plus élevée chez les moins de 15 ans que chez les plus de 15 ans

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale 2020

Diphtheria outbreak in Shan State, Myanmar *August 20, 2020*

Officials in Myanmar are reporting a diphtheria outbreak in eastern Shan State, according to a Thit Htoo Lwin report (computer translated)

Since the end of July, 36 cases of diphtheria have been treated at Kengtung People's Hospital and five have died, a spokesperson with the Kengtung People's Hospital stated



The diphtheria vaccine should be given as a childKengtung residents said that most people living in rural and underdeveloped areas had little knowledge about vaccination

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale 2021

Dominican Republic

In the Dominican Republic, between EW 1 and EW 22 of 2021, a total of 35 probable cases of diphtheria were reported, of which 13 were confirmed, including 10 deaths



Vaccination coverage with DTP4 is under 50%



Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022

Risk assessment 6 Oct 2022

As of 26 September 2022, 92 cases of diphtheria among migrants have been reported by seven European countries for the year 2022. Sixty-six of these cases presented with cutaneous diphtheria caused by *Corynebacterium diphtheriae*. Cases of respiratory diphtheria have also been reported, including one fatal case. The cases are among males, and most have been diagnosed in reception centres for migrants. Additionally, one case of cutaneous diphtheria was detected in a staff member at a reception centre in Switzerland. Most of the cases reported by EU/EEA countries and the UK in 2022, were infected by strains of *C. diphtheriae* for which toxin production was confirmed

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France

- 45 000 cas en 1950
- 5 cas en 1980.....
- Pas de cas entre 1990 et 2001 mais.....depuis trois changements :
 - Augmentation de cas d'infection à *C. diphtheriae* tox+
 - Détection de *C. diphtheriae* tox- de plus en plus fréquente
 - Détection de cas d'infection humaine à *C. ulcerans*

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France

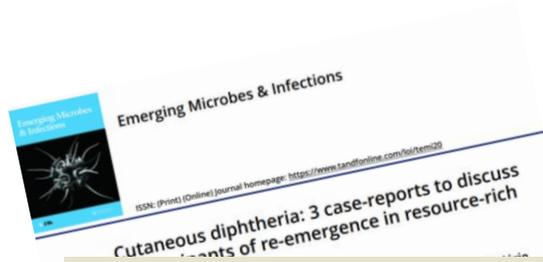
1. Apparition de cas de diphtérie dus à *C. diphtheriae* (*gravis* ou *mitis*) portant le gène codant la toxine (*tox+*) et produisant la toxine
 - *Age variable : du jeune enfant à l'adulte senior*
 - *Sujets non vaccinés ou incomplètement vaccinés*
 - *Cas importés*

2019 :

Trente cas d'infections humaines, dus à des souches de *C. diphtheriae* porteuses du gène *tox* (*tox+*), ont été détectés

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France



Patient 1 : 16 ans, afghan, réfugié, statut vaccinal inconnu, présentant des maux de gorge et une infection du doigt avec *C. diphtheriae* Elek + et *S. pyogenes*. Traitement : Amoxicillin 14i et

Mouvements de population, voyages et non connaissance des recommandations vaccinales sont les principales causes de la ré-émergence de la diphtérie mais aussi d'autres maladies à prévention vaccinale

Plaies sur le corps. Deux jours après son retour il fait soigner ses plaies à l'hôpital (sans recherche microbiologique) mais dix jours après le patient se blesse au doigt qui s'infecte et *S. pyogenes* et *C. diphtheriae* (Elek positive) sont isolés

Traitement 14 jours d'amoxicilline et sérum antidiphtérique

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France

2. Cas d'infections respiratoires ou cutanées ou endocardites dus à des *C. diphtheriae/belfanti* (qui représentent 90% des isolats de Corynebactéries du complexe *diphtheriae* collectés)

- *Age variable : du jeune enfant à l'adulte senior*
- *Ces bactéries ne peuvent être contrôlées par la vaccination puisqu'elles ne produisant pas la toxine*
- *Cas autochtones ou importés*

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France

3. Apparition de cas respiratoires ou cutanées à *C. ulcerans* exprimant la toxine diphtérique (*tox+*)

- Adultes âgés > 55 ans, principalement des femmes
- Sujets non vaccinés ou n'ayant pas eu de rappel vaccinal
- Cas autochtones
- Sujets très souvent en contact avec un animal de compagnie

En 2019-20 : 16 isolats *tox+* humains (âge médian 78 ans) et 19 isolats *tox+* animaux
13 isolats *tox-* humains (âge médian 75 ans) et 10 isolats *tox-* animaux

Lartigue MF et al, J Clin Microbiol. 2005 Bonmarin et al, Vaccine, 2010 Vendentorren et al, Eurosurveillance 2014 Thouvenin et al, Annales de Biologie clinique 2016; rapport CNR Institut Pasteur

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

Ex de la France



Patient 3 : Femme de 52 ans, non vaccinée depuis plus de trente ans, vivant avec plusieurs animaux de compagnie (chats, chiens, hamsters) avec de multiples infections cutanées ayant conduit à plusieurs interventions chirurgicales dont l'ablation de son poignet droit et de nombreux traitements antibiotiques
Suite à une nouvelle infection de son poignet droit *S. aureus* et *C. ulcerans* (Elek +) furent isolés ainsi qu'au niveau d'un prélèvement de gorge
Traitement: 3 jours d'azithromycine ont été ajoutés aux 14 jours d'amoxicilline

Augmentation de l'âge de la population.....souvent mal vaccinée!

France métropolitaine vs Mayotte

En France métropolitaine

- Infections cutanées, respiratoires et invasives
- Augmentation des *C. belfanti*
- Infections dues à *C. ulcerans* chez les personnes âgées

A Mayotte

- Infections cutanées et respiratoires dues à des *C. diphtheriae* mitis
- Pas ou peu de *C. belfanti* et pas de *C. ulcerans*

Diagnostic- recommandations

Evolution des recommandations françaises



La conduite à tenir en cas de diphtérie avait été publiée en 2011 mais suite à l'augmentation des cas ces dernières années en Europe, de nouvelles recommandations ont été publiées en décembre 2019

***C. diphtheriae* ré-émerge en raison d'une couverture vaccinale insuffisante, des voyages en zones endémiques, de l'arrivée de migrants et du manque de connaissances des jeunes cliniciens européens sur la maladie et sa gestion**

MANIFESTATIONS CLINIQUES

- FAUSSES MEMBRANES
- MANIFESTATIONS TOXINIQUES



DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

- Prélèvement de gorge ou cutané et des fausses membranes
- Isolement sur milieu usuel, au mieux sur milieu spécifique (milieu de Tinsdale)
- Identification par automate ou Maldi Tof puis envoi au CNR
 - Identification moléculaire et détection du gène *tox*
 - Si présence, DO
 - Recherche de la production de toxine *in vitro* (test d'Elek)
 - Antibiogramme

ANTIBIOTHERAPIE

- Antibiotiques

- Amoxicilline
- Macrolides

- Durée

- En curatif : 14 jours (sauf azithromycine 3 jours)
- En préventif : 7 à 10 jours

- Vérification de l'élimination de la bactérie par deux prélèvements à J15 et J16 (J7 et J8 après un traitement à l'azithromycine)

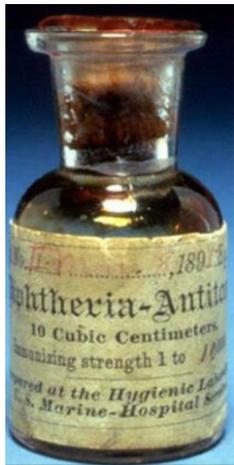
ANTIBIOGRAMME

- Il est systématique
- Les isolats de *C. diphtheriae* reçus au CNR en France sont sensibles à l'amoxicilline et à la rifampicine et la résistance aux macrolides reste faible (<5%) tout comme la résistance à la Pénicilline parmi les isolats reçus depuis 2002

Cependant, la surveillance doit se poursuivre

ANSM: ATU nominative

SEROTHERAPIE



Très peu de sérum disponible à l'OMS
Quelques doses à Médecins sans frontières

La diphtérie dans l'ère post-vaccinale

L'analyse des données actuelles montrent :

- une sous-notification considérable des cas en Afrique, la région de la Méditerranée orientale et en Asie
- la répartition des cas selon l'âge continue à évoluer avec une majorité des cas chez les adolescents et les adultes, ce qui indique bien le déclin de la morbidité chez les enfants due à l'augmentation de la couverture vaccinale

Conclusions



- 1. La surveillance doit se poursuivre car cette maladie à prévention vaccinale n'est que contrôlée**
- 2. Ce contrôle ne peut être maintenu que si la couverture vaccinale de la population est très élevée**
- 3. Maintenir cette couverture élevée est la condition pour protéger cette maladie**
- 4. Une attention spéciale est importante lors de voyage dans des régions où la maladie est endémique**
- 5. Lors d'une suspicion d'une diphtérie toxinique il est nécessaire de confirmer biologiquement la maladie afin de traiter le patient au plus vite**

Merci pour votre attention