



Guide des vaccinations

Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre la diphtérie

L'exotoxine de *Corynebacterium diphtheriae*, bacille de Klebs-Löffler, ou de *Corynebacterium ulcerans* est responsable des manifestations cliniques de la diphtérie. La généralisation de la vaccination dans l'enfance a conduit à la disparition de la maladie en France. Cependant, le germe continue de se propager dans le monde, comme en témoigne la survenue d'épidémies, par exemple dans la Communauté des États indépendants (ex-Union soviétique). En 1995, environ 50 425 cas et 1 700 décès dus à la diphtérie ont été déclarés. L'insuffisance de la couverture vaccinale des enfants, l'absence de rappels chez les adultes et les déplacements de population expliquent cette épidémie. Quelques cas ont été importés dans les pays avoisinants, mais aucun cas n'a été importé en France. La situation s'est améliorée, puisque 7 182 cas ont été déclarés en 1997 pour l'ensemble de la Région européenne, 2 808 cas en 1998 et 1 384 en 2001. Toutefois, la vigilance reste de mise, puisque des pays comme la Finlande ont signalé huit cas entre 1995 et 2001, tous en relation avec les souches circulant en Russie. Le dernier cas signalé était un enfant de 3 mois, décédé en novembre 2001 avant d'avoir pu bénéficier de la vaccination. En Grande-Bretagne, en janvier 2002, a été isolée une souche de *Corynebacterium diphtheriae* toxinogène dans un prélèvement de gorge d'un préadolescent de retour d'Israël; la souche retrouvée n'avait pas été isolée en Europe depuis plus de dix ans.

D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique (Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud (Brésil, Équateur), le Moyen-Orient et l'Afrique (Madagascar, Zambie).

Les mesures de contrôle pour les voyageurs restent donc en place.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

La diphtérie est une maladie toxi-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, et parfois la peau. Elle revêt habituellement l'aspect d'une angine à fausses membranes qui peuvent obstruer le larynx : c'est le croup. 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 Pflüge, et plus rarement par contact avec des objets souillés par les personnes infectées. La létalité est de l'ordre de 10 %.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Corynebacterium diphtheriae* dans le prélèvement de gorge, non par examen direct, souvent trompeur, mais par culture sur milieux riches, voire sélectifs, et identification : la production de toxine est décelée *in vivo* par pouvoir pathogène sur l'animal et *in vitro* par le test d'Elek. La PCR permet de détecter en quelques heures le gène tox.

Rappel épidémiologique et surveillance

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire auprès des Ddass, qui transmettent cette déclaration à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

L'introduction de l'obligation vaccinale à l'échelon national en 1938 et sa mise en œuvre à la fin de la guerre ont provoqué une diminution rapide du nombre de cas et de décès déclarés. Par exemple, en 1945, 45 541 cas ont été déclarés ; en 1960, environ mille, en 1968, une centaine et, à partir de 1979, moins de 10 cas annuels [figure 1]. Les derniers cas sont survenus chez des enfants ou des adultes jamais vaccinés. Aucun cas n'avait été déclaré depuis 1989.

Cependant, en novembre 1997, un enfant français est décédé au Népal de diphtérie. Il n'était pas vacciné contre la diphtérie, pas plus que son frère, atteint lui aussi d'une angine à fausses membranes. Toute la famille a reçu une antibiothérapie, puis une vaccination (au retour en France).

En 2002, la définition des cas devant être déclarés a été élargie aux souches de *Corynebacterium ulcerans* toxinogènes¹ et, depuis, six cas ont été notifiés ; dans quatre cas, il s'agissait de *Corynebacterium ulcerans* détectés au niveau d'ulcères des membres inférieurs. Cette même année 2002, un cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* a été diagnostiqué chez une femme asiatique de 27 ans non vaccinée, dû à une souche importée, et, en 2004, un cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* est survenu chez un enfant vacciné revenant de Madagascar.

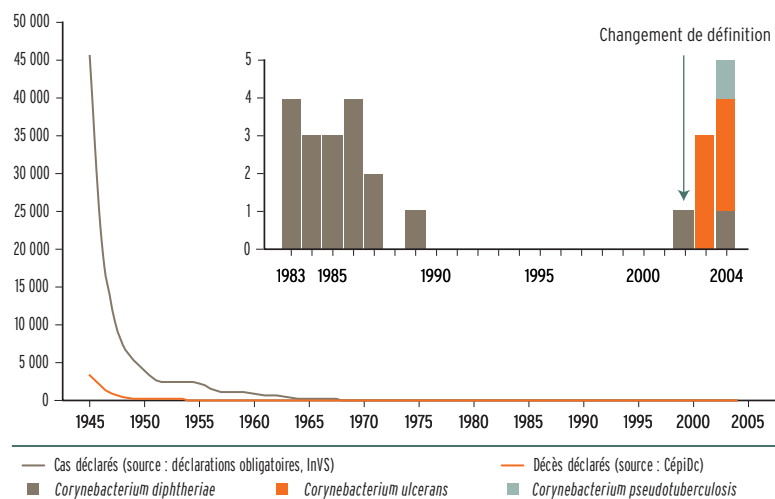
Une couverture vaccinale importante doit donc être maintenue pour éviter des diphtéries chez des sujets contacts de cas importés. Un entretien

1. Le nombre d'infections à *Corynebacterium ulcerans* toxinogène est probablement sous-estimé, et des actions devraient être menées en direction des laboratoires de biologie afin que les Corynebactéries soient complètement identifiées, voire transmises au centre de référence en vue de la recherche de toxine.

de l'immunité par rappel, en particulier des adultes voyageurs se rendant en zone endémique, doit également être promu pour combler des lacunes dans la séroprotection.

FIGURE 1

Diphthérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2004



Une étude sérologique récente, réalisée dans trois services d'urgence, montre une protection immunitaire insuffisante à partir de l'âge de 35 ans, plus faible encore chez les femmes que chez les hommes.

Critères de déclaration des cas

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

Centre de référence

Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes : Institut Pasteur, Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, 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 (dont la composition figure en Annexe 7) :

■ **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® : une dose vaccinante contient la quantité d'anatoxine nécessaire pour protéger au moins 80 % de cobayes vaccinés en une seule fois avec le sixième de la dose totale humaine et éprouvés par 10 doses minimales mortelles de toxine diphtérique, sans adjuvant ;

■ **à concentration réduite (d) :**

– Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra® : une dose de vaccin contient, au minimum, 2 Unités internationales.

Mode d'administration, 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 de moins de 16 ans

Le vaccin diphtérique est l'un des composants du vaccin pentavalent DTC Polio Hib recommandé 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, entre 11 et 13 ans (associée à la valence coqueluche acellulaire).

Vaccination des personnes de plus de 16 ans

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 6 à 12 mois après la deuxième, par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire.

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

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 avant l'âge de 18 mois). Les rappels sont recommandés à 6 ans, 11-13 ans et 16-18 ans.

Les personnels de santé sont soumis à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Ils doivent recevoir un rappel tous les dix ans.

La vaccination est conseillée aux voyageurs en zones d'endémicité.

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).

Vaccination des personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie

Toutes les personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie doivent recevoir une dose de vaccin (DT ou DTC pour les enfants, dT pour les adultes), sauf si l'on peut prouver une vaccination avec au moins trois doses, dont la dernière date de moins d'un an. Les personnes non ou incomplètement vaccinées recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter leur protection vaccinale. Les « contacts » doivent également recevoir un traitement prophylactique par antibiotiques (érythromycine par exemple), quel que soit leur état vaccinal.

Effets indésirables

Chez les enfants et les adultes, l'anatoxine diphtérique peut causer des réactions locales et fébriles sévères, mais passagères, dont la fréquence augmente avec l'âge, la dose d'anatoxine et le nombre de doses administrées. C'est la raison pour laquelle on utilise, pour la revaccination des personnes âgées de 18 ans et plus, un vaccin contenant une dose beaucoup plus faible d'anatoxine diphtérique.

Les réactions au site d'injection observées sont de type œdème et rougeur (10 %) ou nodule indolore persistant quelques semaines et régressant spontanément sans aucune séquelle. Des réactions générales telles que fièvre (0,5 à 10 %), malaise ou céphalées transitoires peuvent également survenir. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles (1 à 6 cas/million). Des réactions neurologiques ont été décrites.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées 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.

Efficacité

L'immunité est conférée dès la deuxième injection chez l'enfant et persiste au moins cinq ans après le rappel. 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 %.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005).**
- **Calendrier vaccinal 2006. Avis du Conseil supérieur d'hygiène public de France (Section des maladies transmissibles) du 19 mai 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 29-30 : 211-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.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 : 223-4.
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**
CD News Euro 1998 ; 18 : 2-5.
- **Baron S, Bimet F, Le Quellec-Nathan et al. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.**
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 23 : 97-101.
- **Basnyat B. Death due to diphtheria.**
J Travel Med 1998 ; 5 : 101.
- **Bonmarin I. La diphtérie en France en 2000.**
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 85-6.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- **Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network.**
Epidemiol Infect 2000 ; 125 (1) : 113-25.
- **Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A 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 : 622-6.
- **WHO. Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. 2005 Global Summary. Country Profile Selection Centre.**
http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofilesselect.cfm