



# Guide des vaccinations

## Édition 2008

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, *Corynebacterium diphtheriae* 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 lors de cette épidémie. 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, 1 384 cas en 2001, 500 cas en 2005, 145 cas en 2007. Toutefois, la vigilance reste de mise, puisque des pays comme la Finlande ont signalé 8 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; une telle souche n'avait pas été isolée en Europe depuis plus de dix ans. Les derniers cas français revenaient de Madagascar.

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.

Par ailleurs, depuis l'élargissement de la définition de cas à notifier au *Corynebacterium ulcerans*, une autre épidémiologie se dessine avec des cas autochtones potentiellement contaminés par des animaux.

## 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* ou *ulcerans* 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 notification 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 1 000, 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'a été déclaré entre 1989 et 2002.

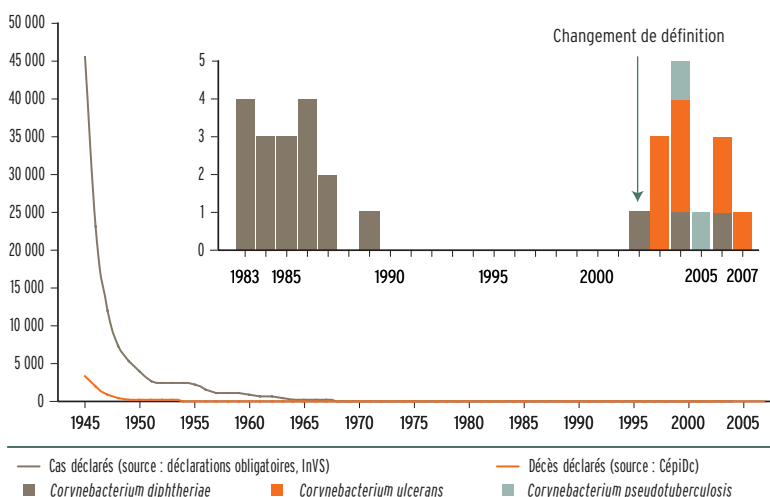
Cependant, en novembre 1997, un enfant français est décédé au Népal de diphtérie. Il n'était pas vacciné contre la diphtérie, pas plus que son frère, atteint lui aussi d'une angine à fausses membranes. Toute la famille a reçu une antibiothérapie, puis une vaccination (au retour en France).

En 2003, la définition des cas devant être notifiés a été élargie aux souches de *Corynebacterium ulcerans* toxinogènes<sup>1</sup>, portant à quatorze le nombre de cas notifiés entre 1990 et 2007 (y compris deux cas de *C. pseudotuberculosis* non prévus dans la définition actuelle des cas à notifier, mais toutefois inclus ici

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.

FIGURE 1

## Diphtérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2007



car toxigènes) [figure 1]. Le tableau clinique était celui d'une angine pseudo-membraneuse (1 *C. diphtheriae* et 4 *C. ulcerans*), d'une angine sans signe de gravité (1 *C. diphtheriae*), de plaies cutanées (1 *C. diphtheriae*, 4 *C. ulcerans* et 1 *C. pseudotuberculosis*), d'une otorrhée chez une femme hospitalisée pour un accident vasculaire cérébral (1 *C. ulcerans*) et d'une suppuration ganglionnaire axillaire (1 *C. pseudotuberculosis*). Pour deux des cas souffrant d'une angine à fausse membrane liée à un *C. ulcerans*, le germe était retrouvé dans les prélèvements pratiqués chez leur chien. Deux des cas infectés par le *C. diphtheriae* revenaient de Madagascar.

Une couverture vaccinale importante doit donc être maintenue pour éviter des diphtéries chez des sujets en contact de cas importés ou d'animaux infectés. Un entretien 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.

### 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 de la prévention et des thérapies 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 (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 au moins 30 UI, sans adjuvant ;

■ **à concentration réduite (d) :**

– Revaxis® (dTPolio), Repevax®, Boostrixtetra® (dTcaPolio) : une dose de vaccin contient, au minimum, deux 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 âgées 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 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.

### 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 à tous les **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 16 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 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.

## 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) 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 %.

## Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005).**
- **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.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29\\_30/beh\\_29\\_30\\_2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf)
- **Calendrier vaccinal 2008.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 130-8.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16\\_17/beh\\_16\\_17\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf)
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**  
*CD News Euro* 1998 ; 18 : 2-5.
- Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK.  
**Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.**  
*N Engl J Med* 2007 ; 357(19) : 1905-15.
- Baron S, Bimet F, Le Quellec-Nathan M, *et al.*  
**Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.**  
*Bull Epidemiol Hebd* 1998 ; 23 : 97-101.  
[http://www.invs.sante.fr/beh/1998/23/beh\\_23\\_1998.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/1998/23/beh_23_1998.pdf)
- 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. 2006 Global Summary. Country profile selection centre.**  
<http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/countryprofileselect.cfm>
- 