

Faculté de Médecine
Maladies Infectieuses
4^{ème} année

04-10-2021



Diphthérie

Dr. BOUCETTA. W
Maladies Infectieuses

OBJECTIFS :

- ▶ Reconnaître la diphtérie
- ▶ Décrire les modes de transmission.
- ▶ Décrire la forme typique et les complications.
- ▶ Reconnaître les modalités de prise en charge
- ▶ Reconnaître les mesures préventives

Plan :

- ▶ Introduction
- ▶ Epidémiologie et répartition géographique
- ▶ Physiopathologie
- ▶ Clinique
- ▶ Diagnostic positif
- ▶ Evolution et pronostic
- ▶ Diagnostic différentiel
- ▶ Traitement
- ▶ Prévention
- ▶ conclusion

I. Introduction :

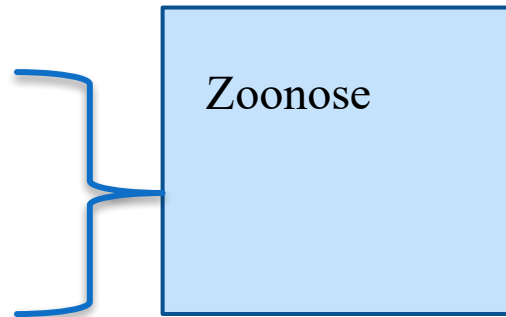
- une toxi-infection grave due à des bacilles gram positif aéro-anaérobies facultatifs du complexe corynebacterium (C. Diphtheriae, C. Ulcerans et C. Pseudotuberculosis).
- ▶ C'est une urgence diagnostique et thérapeutique et de déclaration obligatoire
- ▶ Les souches exprimant le gène de l'exotoxine diphtérique : manifestations toxiques graves, cardiaques et neurologiques et même rénale,
- ▶ Gravité: + caractère extensif des fausses membranes et la toxine .
- ▶ L'Algérie: une réapparition de la diphtérie en rapport essentiellement avec une insuffisance de la couverture vaccinale (épidémie 1994) épidémie 2023(tamenrasset)

II. Épidémiologie et répartition géographique

1. Agent pathogène :

➤ complexe corynebacterium :

- corynebacterium diphtheriae
- C ulcerans
- C pseudotuberculosis



En grec : cohérentes

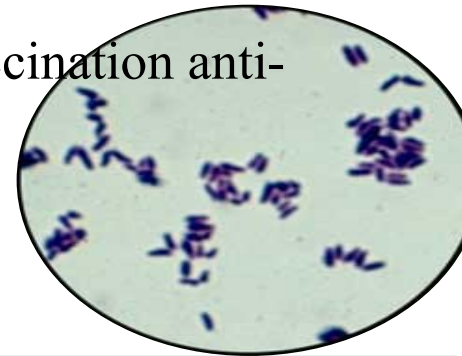
baktérion = baton

coryne = massue

diphthérie = peau

II. Épidémiologie et répartition géographique

- *Corynebacterium diphtheriae* (Le bacille de klebs-loeffler)
- strictement humaine responsable de la diphtérie.
- bacille gram positif, immobile, droits ou incurvés, en haltères et en palissade, non capsulé, non sporulé, avec une paroi riche de lipides (une résistance à la phagocytose); à croissance extracellulaire
- produit une exotoxine de tropisme nerveux, cardiaque voire rénal
- Ce bacille est tox+ : il est infecté par un virus bactériophage qui lui confère un gène « tox+ » qui le rend capable de produire la toxine
- L'inactivation de cette toxine (anatoxine) est la base de la Vaccination anti-diphtérique.



II. Épidémiologie et répartition géographique

2. Réservoir :

- ▶ l'homme est le seul réservoir, sans portage animal ni survie dans l'environnement.
- ▶ Il s'agit de malades, convalescents et porteurs asymptomatiques.

3. Transmission :

- ▶ interhumaine, par voie aérienne : les gouttelettes de pflugge
- ▶ voie cutanée.

4. Porte d'entrée :

- ▶ La porte d'entrée est respiratoire ou cutanée

II. Épidémiologie et répartition géographique

5. Répartition géographique :

- ▶ endémo-épidémique, moins fréquente avec la généralisation de la vaccination.
- ▶ Elle a disparu des pays développés où la vaccination systématique des enfants a été rendue obligatoire,
- ▶ Alors qu'elle reste une maladie très répandue dans les pays pauvres.
- ▶ chaque année, de nombreuses épidémies sont déclarées en asie, afrique et Amérique latine.

II. Épidémiologie et répartition géographique

5. Répartition géographique :

- **en** 2018, l'OMS a rapporté plus de 16 000 cas au plan mondial.
- La sous déclaration des cas en Afrique, en Asie et au Moyen Orient est notoire.
- Entre 1995, 1996 l'Algérie a vécu une épidémie de la diphtérie à : Setif, Batna avec plus de 400 cas de diphtérie adulte, due à une chute brutale de la couverture vaccinale.
- en 2023: cas rapportés à Tamenrasset (populations mobiles)

II. Épidémiologie et répartition géographique

Endemic Diphtheria Today



AMERICAS

Bolivia, Brazil, Colombia, Dominican Republic, Ecuador, Haiti, and Paraguay

EUROPE

Albania, Russia, and countries of the former Soviet Union

MIDDLE EAST

Iran, Iraq, Saudi Arabia, Syria, Turkey, and Yemen

ASIA/SOUTH PACIFIC

Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, Myanmar, Cambodia, China, India, Indonesia, Laos, Malaysia, Mongolia, Nepal, Pakistan, Papua New Guinea, Philippines, Thailand, and Vietnam

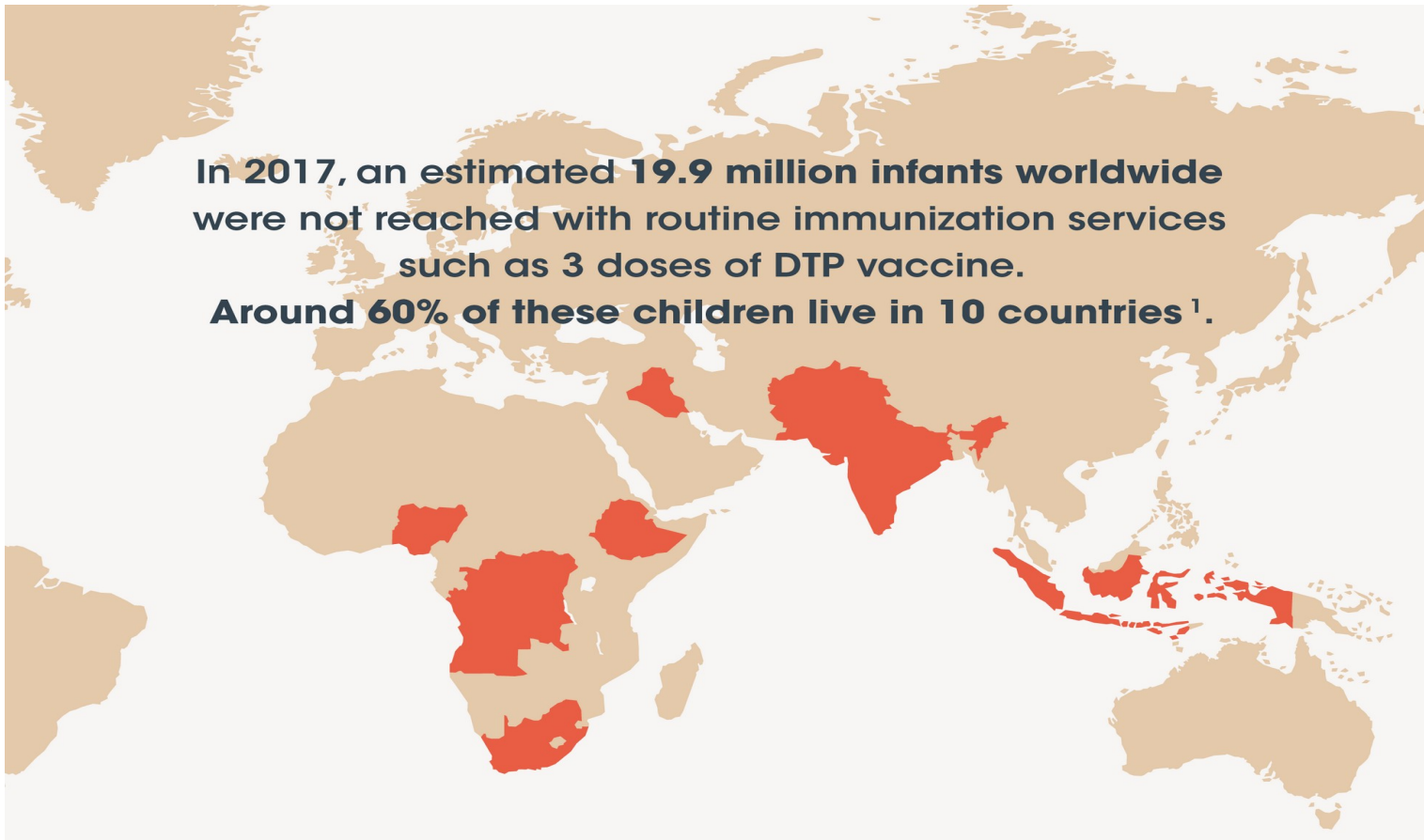
AFRICA

Algeria, Angola, Egypt, Niger, Nigeria, Sudan, and sub-Saharan countries

II. Épidémiologie et répartition géographique

In 2017, an estimated 19.9 million infants worldwide were not reached with routine immunization services such as 3 doses of DTP vaccine.

Around 60% of these children live in 10 countries ¹.



III. Physiopathologie :

- ▶ La bactérie s'installe au niveau du pharynx (sa porte d'entrée) et se multiplie et donne :
 - **la formation des membranes :**

Le substratum anatomique est constitué par la fausse membrane au niveau de laquelle le *Corynebacterium diphtheriae* garde toute sa vitalité et donc son pouvoir potentiel de contagiosité. Elle est constituée d'un exsudat fibrineux et possède des caractéristiques qui permettent de la rattacher facilement à l'étiologie diphtérique. Ce sont :
l'adhérence : si on essaie de la détacher, on fait saigner la muqueuse sous-jacente. **La cohérence** = elle ne se dissocie pas dans l'eau ni en essayant de la dilacérer sur une lame par un abaisse-langue. **La reproductivité** = Lorsqu'on la détache, elle se reconstitue en quelques heures. **L'extension** : c'est un caractère essentiel car il rappelle que la diphtérie peut toucher toutes les muqueuses (et même la peau), et qu'elle ne se limite pas aux formations lymphoïdes. En effet, en l'absence de traitement, cette fausse membrane dépasse les amygdales pour envahir assez rapidement les piliers du voile, le pharynx et la luette. Cette extension est un signe de gravité et un élément d'orientation étiologique.



III. Physiopathologie :

- **La libération de l'exotoxine qui migre dans le corps et cible :**

▶ **Le cœur**

Destruction
cellulaire

myocardite, troubles du
rythme
et de conduction

▶ **Le système nerveux**

-paralysie

▶ **Les reins**

-insuffisance rénale

IV. Clinique :

1. Les signes bactériens :

A. Angine diphtérique commune :

*C'est la forme la plus fréquente.

➤ une incubation de 2 à 3 jours (inférieure à 10 jours).

progressivement : une fièvre et une dysphagie.

➤ La phase d'état se caractérise par :

— **pharynx rouge** (des amygdales) recouvert par les **fausses membranes** :

un enduit blanc nacré avec une tendance vers le gris.

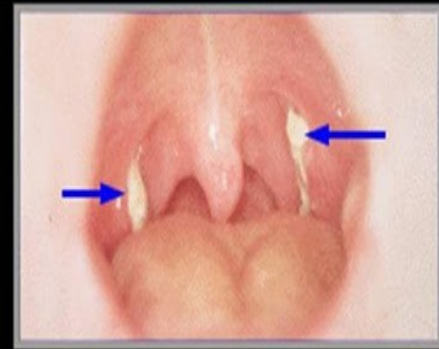
- Ces fausses membranes se trouvent aussi sur les piliers du voile du palais, sur la luette qui a un aspect dit « en doigt de gant » .



IV. Clinique :

*Les caractéristiques de ces fausses membranes :

- ▶ adhérentes et difficiles à arracher
- ▶ Se reconstituent rapidement si ablation
- ▶ Extensives : risque d'obstruction des voies aériennes
- **Fièvre** à 38°C, jamais plus .
- **ADP sous maxillaires** douloureuses mobiles
sans péri-adénite (péri-adénite :inflammation)
- **Les signes toxiques** : malaise, pâleur.
- **Le tableau** à ce stade est dominé par les **signes bactériologiques** car il n y a pas assez de toxine encore.
- **Si elle** est mal prise en charge, elle évolue vers **l'angine grave** .



Diphtheria - notice the pseudomembrane posterior pharynx. It can become very large and may obstruct the airway.

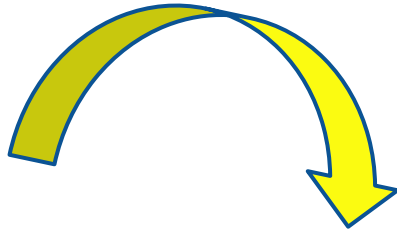
IV. Clinique :



B. Angine grave :

- envahissent du **tout le pharynx** par les **membranes**.
- Signes locaux de paralysie : du voile du palais qui est le 1^{er} signe de paralysie dans la diphtérie.
- Par proximité, un écoulement nasal «coryza » : souvent **unilatéral**, rarement bilatéral, souvent muqueux ou muco-purulent, parfois hémorragique.
- ▶ ADP cervicales très augmentées de volume, douloureuses avec une péri-adénite (cou proconsulaire) .
 - fièvre à 40°C
- ▶ un syndrome toxique (pâleur, tachycardie, coma)

IV. Clinique :



Il faut agir le plus rapidement possible lorsque la diphtérie est au stade d'angine avant que la toxine prend le relais et provoque des dégâts.

IV. Clinique :

C. Autre forme clinique :

► Diphtérie laryngée : Le croup

une dysphonie avec toux et voix rauques puis la voix s'éteint puis la toux s'éteint. Le risque majeur: la dyspnée → une trachéotomie en urgence.

➤ Diphtérie nasale antérieure :

un écoulement muco-purulent parfois sanguinolent.

➤ Des fausses membranes peuvent se développer sur la cloison nasale.

➤ Diphtérie cutanée:

une vésicule ou une pustule puis un ulcère chronique recouvert de fausses membranes.

douloureuse puis indolore au stade des fausses membranes.

Les complications toxiques : avec une bien moins grande fréquence.

IV. Clinique :

2. Les signes toxiques :

A. Cardiaques : après le 10 ème jour. C'est le **syndrome précoce de MARFAN**

- **Myocardite** : par destruction des cellules myocardiques, des troubles de conduction et du rythme (insuffisance cardiaque) et cardiomégalie.

→ le traitement digital par diurétique :: TRT myocardite diphtérique.

→ La gravité de la myocardite : **les troubles de la conduction**

→ Risque de bloc => bradycardie => incompetence myocardique, et ce sont des malades qui risquent d'avoir besoin d'une sonde endocavitaire pour les stimuler pendant toute la période de la maladie.

Nb : la période est de 8 semaines, durant lesquelles il faut surveiller le patient car il risque de faire une complication

IV. Clinique :

B. Neurologiques :

➤ La paralysie :

□ **précoce** : avant 10 jours, du voile du palais => problèmes de déglutition et risque de fausses routes => arrêt de tout apport solide ou liquide.

puis diffusion de la toxine => dysphagie et dysphonie => risque de fausses routes => suspension de tout apport alimentaire.

IV. Clinique :

- **Tardive** : le syndrome tardif de Grenet et Mézard, souvent avant le cinquantième jour.
 - Paralysie des nerfs périphériques des membres inférieurs d'évolution ascendante.
 - paralysie des muscles respiratoires (intubation-ventilation) après le 35ème jour.
- **Nb : autant la paralysie du voile du palais est précoce autant la paralysie des autres est tardive.**

IV. Clinique :

C. Rénaux :

- Due à la toxine, elle se manifeste par une inflammation interstitielle avec des lésions réversibles des tubules rénaux responsables d'une protéinurie, Hématurie. et parfois d'une insuffisance rénale.

la toxine tue par : paralysie et atteinte myocardique.

IV. Clinique :

Tableau 1. Définitions des cas de diphtérie proposées par l'OMS

Cas suspect	Naso-pharyngite, amygdalite ou laryngite pseudo-membraneuse
Cas probable	<p>Cas suspect associé en plus à au moins l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contact récent avec un cas confirmé (< 2 semaines), épidémie de diphtérie dans la zone géographique considérée ; - stridor ; - œdème du cou ; - insuffisance rénale ; - pétéchies ; - choc toxinique ; - paralysie motrice ou myocardite dans les 6 semaines suivantes ; - décès.
Cas confirmé	Cas probable avec isolement, en plus, d'une souche de <i>C. diphtheriae</i> toxinogène à partir d'un site habituel de la maladie ou augmentation d'au moins 4 dilutions du titre d'anticorps antidiphtériques en l'absence de vaccination.
Les infections en rapport avec des souches non toxinogènes sont donc exclues de ces définitions	

V. Diagnostic positif:

- Notion de contagé / épidémie
- Absence de vaccination
- Présence de fausses membranes associées à des signes généraux toxiques
- **Toute angine à fausse membrane doit-être considérée comme une diphtérie jusqu'à preuve du contraire**

=====> Devant ces éléments évoquer la diphtérie:

prélèvement pharyngé et traitement en urgence

- Prélèvement de gorge par écouvillon .
- Ex direct et ensemencement sur milieux de spécifiques (Loeffler)

V. Diagnostic positif :

► **Essentiellement clinique :**

► **Bactériologie :**

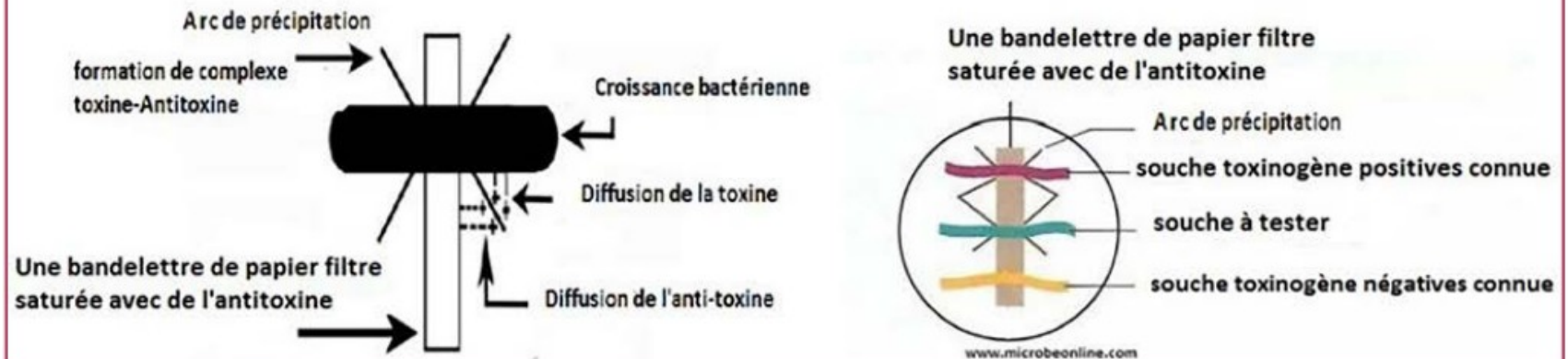
- un prélèvement de la **périphérie des membranes**,
- Si la bactérie « corynebacterium » est trouvée, on fait le **test d'Elek** , car les autres germes du complexe corynebacterium peuvent donner des fausses membranes mais seules les **tox+** risquent d'être **mortelles**.
- **Test d'Elek** : une immuno précipitation pour identifier le pouvoir toxigène (si tox+ ou -)
- **Un résultat (-) n'élimine pas le diagnostic.**

V. Diagnostic positif:

Figure 2. Test d'Elek (remplacé par la biologie moléculaire)

Test d'immuno-précipitation pour identification des souches toxigènes de *C. diphtheriae*

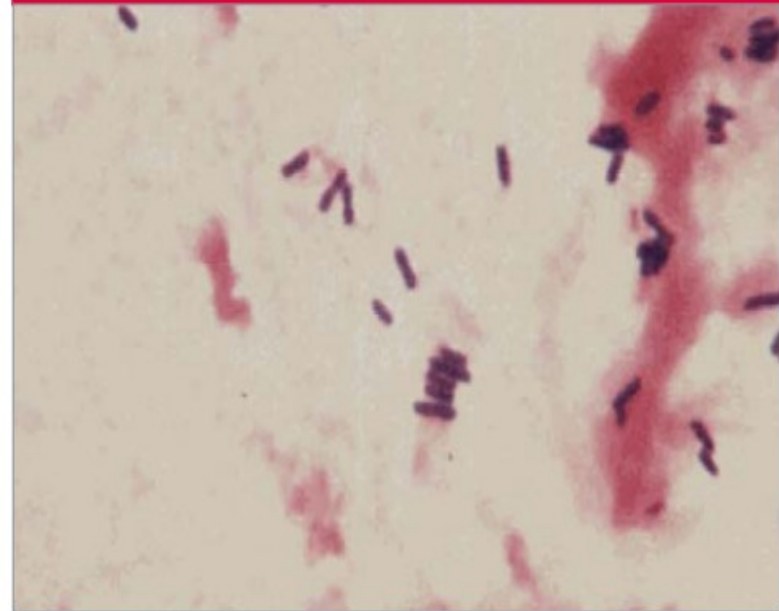
(Hedia Arous, Bactériologie, hématologie, biologie)



V. Diagnostic positif:

- ▶ Le laboratoire de microbiologie doit être **prévenu** de la suspicion diagnostique afin de mettre en œuvre les techniques adaptées comprenant des milieux de culture spéciaux à la tellurite .
- ▶ L'examen direct met en évidence des bacilles Gram positif polymorphes, de petite taille, disposés en palissade .

Photo 7. *C. diphtheriae* à l'examen direct



VI. Évolution et pronostic :

- ▶ 10% max de mortalité.
- ▶ La guérison ne débute qu'à partir des 52ème jour, et la paralysie **respiratoire** peut arriver au **35ème jour**,
- ▶ donc le patient est intubé et ventilé pour une période très longue et risque de faire des complications : infections, thrombose. => Pronostics sombre.
- Le pronostic dépend aussi de la qualité des moyens de réanimation et prise en charge.

VII. Diagnostic différentiel :

- ▶ • L'angine, dans ses formes de début ou atypique, fait discuter la mononucléose infectieuse, l'angine à streptocoque, l'angine de Vincent, l'épiglottite, les abcès amygdaliens, une agranulocytose.
- ▶ • L'œdème cervical peut être confondu avec les oreillons.

VIII. Traitement :

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique pour le patient mais également en terme de sante publique afin d'éviter la propagation de la bactérie dans la population.
- Les autorités sanitaires locorégionales et nationales doivent être immédiatement averties afin de mettre en place les mesures de prévention de l'extension de la maladie (vaccination de masse).

VIII. Traitement :

- ▶ La gestion de tous les cas suspects de diphtérie exige que les étapes suivantes soient respectées :

1. Isolement :

L'isolement des patients souffrant de diphtérie respiratoire est requis, pour éviter la propagation des sécrétions respiratoires ; des précautions de contact sont requises pour la diphtérie cutanée.

Il faut maintenir l'isolement du malade tant que l'élimination du bacille diphtérique n'aura pas été démontrée par deux cultures négatives effectuées à au moins 24 heures d'intervalle, après la fin de l'antibiothérapie.

VIII. Traitement :

2. Collecte des prélèvements nasaux et pharyngés pour la culture :

des prélèvements devraient être effectués dès lors que la diphtérie est suspectée, et le traitement ne devrait pas être retardé dans l'attente des résultats du laboratoire.

3. Le serum :

- Une anti-toxine d'origine animal (le cheval) → risque de choc anaphylactique, donc n'est jamais injectée directement mais selon la méthode de Besredka :

**injection de 0,25 ml en sous-cutané

**On attend 15 min, si pas de réaction : injection de 0,25 ml

**On attend 15 min, si pas de réaction : on injecte le reste de la dose (IM ou IV)

VIII. Traitement :

- La dose selon la gravité :

Tableau 3. Schéma thérapeutique de la diphtérie recommandé par l'OMS

Type de diphtérie	Dose de sérum antidiphtérique (UI)	Voie d'administration
Atteinte nasale	10 000 à 20 000	IM
Atteinte amygdalienne	15 000 à 25 000	IM ou IV
Atteinte pharyngo-laryngée	20 000 à 40 000	IM ou IV
Atteinte cutanée	20 000 à 40 000	IM
Atteinte plus complexe	40 000 à 60 000	IV
Diphtérie sévère*	40 000 à 100 000	IV ou IV et IM

* Membranes extensives, œdème important

IM : par voie intramusculaire ; IV : par voie intraveineuse

VIII. Traitement :

- ☐ Plus la sérothérapie est précoce plus la neutralisation de la toxine est importante
- ☐ Dès que le diagnostic est suspecté et ne pas attendre le résultat des tests paracliniques.

VIII. Traitement :

4. Antibiothérapie :

▶ pénicilline G : 50 000 U/kg/j chez l'enfant et 1,2 MU chez l'adulte adulte en 2 fois/j

▶ amoxicilline => adulte : 3 g/24h . enfant : 100 mg/kg/J

**Une résistance aux pénicillines/amoxicilline est apparue

** En cas d'allergie : macrolide (érythromycine, zythromycine)

**La durée du traitement est de 14 jours

** en IV pour les dysphagies et relais par voie orale dès que c'est possible.

▶ En 15ème et 16ème jour on fait 2 prélèvements de gorge

▶ Si les 2 (de 24h d'intervalle) sont (-) le malade est déclaré sortant de l'isolement .

VIII. Traitement :

5. Nécessité de vaccination durant la convalescence :

l'immunité protectrice n'évolue pas toujours après la guérison de la maladie.

Par conséquent, les individus en voie de guérison, après avoir contracté la diphtérie, devraient respecter la marche à suivre recommandée adaptée à l'âge de vaccination avec anatoxine diphtérique durant la convalescence.

VIII. Traitement :

Traitement symptomatique

- ☐ Il dépend de la gravité des signes cliniques : intubation ou trachéotomie en cas d'obstruction des voies aériennes par des fausses membranes ou d'atteinte des muscles respiratoires mettant en jeu le pronostic vital,
- ☐ traitement digitalo-diuretique en cas d'insuffisance cardiaque, anti arythmiques, sonde d'entraînement électrosystolique en cas de trouble de la conduction.
- ☐ La corticothérapie n'est utile qu'au cours de la dyspnée du croup, elle n'apporte pas de bénéfice en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique.

VIII. Traitement :

❖ Prise en charge de l'entourage du patient:

- Les sujets contacts doivent être identifiés.
- Ils bénéficient des mesures suivantes :
 - surveillance à la recherche de signes de diphtérie durant une semaine ;
 - culture pharyngée à la recherche d'une corynébactérie
 - en cas de culture positive le sujet devient un patient;
 - antibioprophylaxie en attendant les résultats du prélèvement de gorge, quelque soit le statut vaccinal, en utilisant les antibiotiques suscités aux mêmes posologies durant une durée réduite de 7 à 10 jours ;
- vaccination ou revaccination selon le statut vaccinal.

IX. Prévention :

****Vaccination :*

- ☐ c'est une anatoxine (toxine inactive mais garde ses propriétés antigéniques) dirigé contre la toxine et non pas la bactérie .
- ☐ la primo-vaccination donnée au nourrisson n'est pas protectrice à vie → l'immunité diminue avec l'âge .
- ☐ des **rappels** tout les **10 ans** chez les sujets **> 18 ans** (certains pays ne font pas ces rappels ce qui cause l'épidémie de la diphtérie qui est devenue plus une maladie de l'adulte que de l'enfant).

IX. Prévention :

*****Schéma classique de la vaccination (la primo-vaccination) :**

- ▶ **3 injections d'un mois d'intervalle**
- ▶ Un rappel après 6 mois
- ▶ Un 2ème rappel 5 ans après

X. Conclusion :

- ▶ La diphtérie est une toxi-infection associant une angine sévère à des signes d'intoxication.
- ▶ Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire
- ▶ Maladie grave par :
 - **le germe : qui entraîne une angine avec des fausses membranes qui peuvent gêner la respiration et mener à une détresse respiratoire
 - **La toxine : qui est très agressive pour les cellules (destruction cellulaire) : myocardiques / neurologiques / rénales
- ▶ La couverture vaccinale a diminué nettement l'incidence de cette maladie surtout dans les pays développés