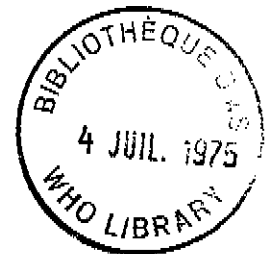




QUELQUES PROBLEMES NON RESOLUS DANS LA DIPHTERIE

par

G. Edsall, M.D.<sup>1</sup>



Introduction

Au 19<sup>ème</sup> siècle, la diphtérie qui déferlait sur l'Europe occidentale et l'Amérique y constituait une cause importante de maladie et de mort, principalement chez les jeunes enfants. Cette pandémie a commencé à décliner dans la deuxième moitié du siècle; depuis lors, elle a été largement maîtrisée dans de nombreux pays par une immunisation active - d'abord avec le "mélange toxine-antitoxine" découvert par Smith et appliqué à l'homme par von Behring, puis par l'utilisation d'une toxine détoxifiée par le formol, l'"Anatoxine", mise en pratique dans les années 1920 par Ramon. La découverte et l'emploi, dans le passé, d'une antitoxine à titre prophylactique et thérapeutique ont sauvé de nombreuses vies, mais au point de vue épidémiologique, elles n'ont plus guère de rapport avec la diphtérie d'aujourd'hui.

Entre-temps, bien que l'on ait montré à plusieurs reprises que les symptômes principaux de la diphtérie sont dus à une toxine, et qu'au point de vue antigénique une seule toxine est en cause, il est également apparu que le bacille diphtérique (*Corynebacterium diphtheriae*) comporte divers sérotypes agglutinables, et plus récemment, on en a identifié plusieurs lysotypes (Christensen, 1957; Saragea & Maximescu, 1966). En outre, Anderson et collaborateurs (1931, 1933) ont décrit trois types de colonies qu'ils pensaient être associés à différents degrés de gravité de la maladie clinique comme l'indiquent leurs noms : mitis, intermedius, gravis. L'expérience ultérieure a toutefois montré l'existence de nombreuses exceptions à cette corrélation.

Comme on l'a fait remarquer ci-dessus, le principal problème de la lutte antidiphtérique a été résolu là où une inoculation étendue systématique d'anatoxine diphtérique a été pratiquée - à condition que celle-ci soit réalisée dans les classes d'âge les plus sensibles, c'est-à-dire les enfants d'âge préscolaire. C'est par une vaccination presque universelle de cette classe d'âge que, dans des régions comme le Massachusetts par exemple, le nombre des cas de diphtérie a été ramené de 5-10 000 par an il y a un demi-siècle à environ 5-10 par an au cours de la dernière décennie. Néanmoins, et bien que la diphtérie soit peut-être la seule maladie dont la pathogénie est actuellement complètement éclaircie (Gill et Pappenheimer, 1973), certains problèmes demeurent.

Efficacité de l'anatoxine diphtérique

1) Le degré de protection conféré par la vaccination avec l'antitoxine n'est souvent guère satisfaisant. L'Annual Diphtheria Surveillance Report de l'US Communicable Disease Centre indique régulièrement qu'environ 7-10 % des cas de diphtérie signalés aux Etats-Unis d'Amérique se déclarent chez des sujets "complètement" immunisés selon leur dossier. En dehors de la possibilité que certains carnets de vaccination soient imprécis, il faut reconnaître qu'il s'en faut de beaucoup que l'anatoxine diphtérique soit elle-même un aussi bon antigène que, par exemple, l'anatoxine tétanique. Par exemple, un poids donné en microgrammes de l'anatoxine diphtérique

<sup>1</sup> Conseiller temporaire de l'OMS (adresse actuelle : London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres).

produira moins de microgrammes d'anticorps que ne le ferait la même quantité d'antigènes d'anatoxine tétanique. Il y a déjà des années (1951), Christie & Peterson ont qualifié l'anatoxine diphtérique d'"antigène relativement médiocre", et le British Medical Research Council a observé en 1962 que même une quantité atteignant 300 unités Lf (10-15 fois la dose normale) d'anatoxine diphtérique liquide provoquait une réponse immunitaire relativement faible. L'antigène de l'anatoxine diphtérique demande donc lui-même à être davantage étudié afin de renforcer son pouvoir immunisant. Evidemment, toute étude de ce type doit porter sur la toxine purifiée pour éviter de renforcer l'activité d'antigènes indésirables; cependant, il existe des méthodes bien établies pour obtenir la toxine pure, de sorte que cela ne constitue pas un problème majeur.

2) Ce qui complique le problème de l'efficacité de l'anatoxine diphtérique, c'est que la relation entre la toxine et son antitoxine neutralisante est quantitative. Ipsen a montré (1946) que cela semblait être le cas chez l'homme; il a également montré que la dose d'antitoxine nécessaire pour protéger un animal était d'autant plus forte que cet animal avait reçu une dose de toxine plus élevée. Cette relation quantitative n'a cependant pas été très explorée chez l'homme et nécessite au moins une étude pour être confirmée.

3) On ne sait pas encore avec exactitude si les autres composants antigéniques présents dans un filtrat de culture diphtérique n'ont réellement aucun rôle de protection. De nombreux cliniciens ont parfois noté - mais la littérature est pauvre dans ce domaine - des lésions pseudo-membraneuses dans les amygdales ou la gorge des patients où l'on a pu isoler des bacilles diphtériques virulents même lorsque le sérum du patient contenait de l'antitoxine à un taux "protecteur".<sup>1</sup> La question de savoir si ces cas sont dus à une intoxication diphtérique très localisée, à des réactions d'hypersensibilité aux protéines du bacille diphtérique, ou à certaines souches de bacille diphtérique un peu "envahissantes", indépendantes de la toxine classique, reste posée.

#### Pathogénie et toxicité des souches

Toutes les souches isolées à partir de cas cliniques doivent être complètement caractérisées dans un laboratoire spécialisé compétent, et les anciennes observations relatives aux antigènes O et K (Huang, 1942; Lautrop, 1950; etc.) doivent être mises à jour.

Une affection localisée, habituellement dans la gorge, est fréquemment attribuée à des "souches non toxigènes" de *C. diphtheriae*. Ces souches doivent être également soigneusement examinées et il convient de préciser ce que l'on entend par "non toxigène" car rien ne prouve, par exemple, qu'il n'existerait pas des niveaux de toxigénicité pour lesquels les techniques actuelles seraient incapables de déceler la toxine produite.

4) La nature et la portée de la diphtérie sous les tropiques constitue un important problème encore non résolu. Malgré une foule d'études, ce sujet prête encore à une telle confusion que deux livres traitant des maladies tropicales ont pu, l'un décrire la diphtérie uniquement comme une infection de la gorge (Felsenfeld, 1966) et l'autre uniquement comme une infection cutanée (Hunter et al., 1966). Pendant de nombreuses années, on a pensé en général (par exemple, Watson, 1951) que la diphtérie classique (de la gorge) n'existait pratiquement pas sous les tropiques. En revanche, on sait depuis des années (Bacon et Marples, 1954; Flor, 1961; Funt, 1961; Grasset, 1952; Gunatillake et Taylor, 1968; Liebow, 1958; Liebow et al., 1946; Marples et Bacon, 1956; McCarthy et Marples, 1954; Murray, 1943; Pasricha et Panja, 1940; Riddell, 1950 et Markham et Stenhouse, 1959) que l'infection diphtérique cutanée est très répandue sous les tropiques et dans des secteurs assez éloignés les uns des autres. En outre, plusieurs des chercheurs précités, aussi bien que d'autres (Barr et McGregor, 1962; Cauchi et Smith, 1934; Cobban, 1963; Franz et al., 1964; Jacobziner, 1947; Markham, 1960; Seaton, 1951 et Stransky, 1964) ont montré que des enfants vivant dans ces régions présentaient souvent une réaction de Schick négative à un âge précoce - sans aucun antécédent de diphtérie - de sorte que fréquemment, la proportion des réactions de Schick négatives était de 80-90 % au moment de

<sup>1</sup> On admet en général que ce taux est supérieur ou égal à 0,01 unité d'antitoxine.

l'entrée à l'école. On s'est donc trouvé pratiquement forcé d'en conclure que les deux résultats étaient liés, c'est-à-dire que la diphtérie cutanée conférait généralement l'immunité à un âge précoce, sans pour autant déterminer systématiquement une maladie clinique. Cependant, on ne doit pas oublier que la différence entre cette situation et celle qui existe sous les latitudes tempérées pendant les jours qui précèdent l'immunisation était peut-être plus quantitative que qualitative. Schick, dans ses premières études à Vienne, et Park à New York quelques années plus tard, ont constaté qu'environ 80 % des adultes élevés dans des faubourgs surpeuplés présentaient une réaction de Schick négative, alors que seule une fraction de cette population avait présenté une diphtérie clinique reconnue. En outre, Frost (1928) a clairement montré que la grande majorité des personnes présentant une réaction de Schick négative en sont arrivées là à la suite de multiples affections infracliniques. Mais il est clair qu'en milieu tropical, dans certaines conditions - peut-être en rapport avec l'humidité, la vie rurale, de fréquentes petites blessures cutanées ou des piqûres d'insectes, etc. - l'immunité antidiphtérique devient assez fréquente au cours de la première enfance à la suite d'infections cutanées mixtes impliquant souvent C. diphtheriae et dont les signes cliniques de diphtérie sont très ténus sinon absents.

5) En outre, des études récentes ont montré que ce phénomène ne se limite en aucune façon aux tropiques (Belsey et al., 1969). Mais ce n'est pas tout. Depuis la deuxième guerre mondiale en particulier, la diphtérie pharyngée pose un problème de plus en plus important dans de nombreuses régions tropicales, particulièrement dans les villes. Le changement global intervenu dans la situation telle qu'on la connaissait est indiqué dans le diagramme ci-joint (fig. 1) en provenance de Malaisie (Institute for Medical Research, 1951). L'auteur a visité une salle de diphtériques de 18 à 20 lits à Kuala Lumpur en 1960; par ailleurs, Newell (communication personnelle) s'est occupé d'une salle de diphtériques à Djakarta dans les dernières années de 1950. Chackrabarty (1969) a écrit une thèse sur la diphtérie en Inde; l'on pourrait citer de nombreux autres exemples qui montrent l'ampleur et l'importance de la diphtérie classique dans les pays tropicaux aujourd'hui.

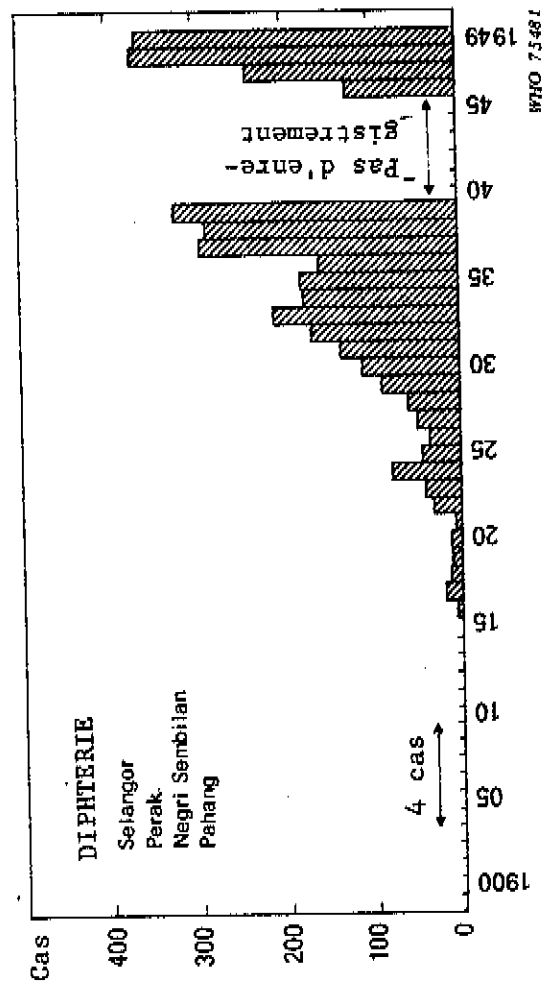
Quelle est l'origine de ce changement ? Est-ce l'urbanisation ? S'il en est ainsi, pourquoi l'infection cutanée a-t-elle cessé de jouer son rôle favorable lorsque la population s'est installée en ville ? Ou bien a-t-elle été réellement si favorable ? Y a-t-il une différence d'ordre racial dans la prédisposition à l'infection cutanée ? Ces questions et de nombreuses autres se posent lorsque l'on étudie les données fragmentaires et contradictoires relatives à la diphtérie en milieu tropical.

#### Conclusion

L'infection diphtérique pose encore de nombreux problèmes non résolus. Chacun d'eux comporte un élément qui, pour des raisons de laboratoire ou d'épidémiologie, demandera une étude hautement spécialisée des isoléments de C. diphtheriae ou de micro-organismes apparentés en cause. C'est autour du Centre collaborateur de l'OMS pour la diphtérie que devraient s'articuler ces études, mais il faudra rechercher la coopération des équipes de terrain afin de mettre à exécution les recherches proposées.

On aurait pu évoquer diverses autres questions, notamment le rôle éventuellement joué par l'infection diphtérique cutanée dans l'augmentation de la réactivité envers l'immunisation antidiphtérique chez les enfants vivant dans les régions tropicales; mais on a préféré limiter la discussion aux problèmes dont la priorité relative semble être établie.

FIG. 1. LA DIPHTERIE EN MALAISIE  
(INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH, 1951)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anderson, J. S. et al. (1931) On the existence of two forms of diphtheria bacillus - B. diphtheriae gravis and B. diphtheriae mitis - and a new medium for their differentiation and for bacteriological diagnosis of diphtheria, J. Path. Bact., 34, 667-681
- Anderson, J. S. et al. (1933) Incidence and correlation with clinical severity of gravis, mitis, and intermediate types of diphtheria bacillus in a series of 500 cases at Leeds, J. Path. Bact., 36, 169-182
- Bacon, D. F. & Marples, M. J. (1954) Researches in Western Samoa; Lesions of the skin and their bacteriology, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 49, 76-81
- Barr, M. & McGregor, I. A. (1962) Diphtheria antitoxin levels in the serum of Gambian Africans, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 56, 368-370
- Belsey, M. A. et al. (1969) Corynebacterium diphtheriae skin infections in Alabama and Louisiana - A factor in the epidemiology of diphtheria, New Engl. J. Med., 280, 135-142
- Cauchi, J. & Smith, E. C. (1934) An analysis of 1758 Schick tests in Nigerian natives, Lancet, 2, 1393
- Center for Disease Control, Atlanta, Ga., USA (1960- ) Diphtheria Surveillance, Annual Reports
- Chackrabarty (1969) Thesis, University of Calcutta
- Christensen, P. E. (1957) Studies on lysogenicity in C. diphtheriae, Acta. path. microbiol. scand., 41, 67-78
- Christie, A. & Peterson, J. C. (1951) Immunization in the young infant. V. Responses to diphtheria immunization. Amer. J. Dis. Child., 81, 501-517
- Cobban, K. (1963) Diphtheria antitoxin levels in the serum of Gambian Africans, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 57, 77
- Felsenfeld, O. (1966) The Epidemiology of Tropical Diseases, Springfield, Ill, Thomas
- Flor, H. P. (1961) Cutaneous diphtheria: A brief historical review and discussion of recent literature, with presentation of two cases, Med. Serv. J. Can., 17, 823-830
- Franz, K. H. et al. (1964) Results of Dick and Schick tests in Liberian children, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 58, 68-71
- Frost, W. H. (1928) Infection, immunity and disease in the epidemiology of diphtheria, with special reference to some studies in Baltimore, J. prev. Med., 2, 325-343
- Funt, T. R. (1961) Primary cutaneous diphtheria, J. Amer. med. Ass., 176, 273-275
- Grasset, E. (1952) La diphtérie en milieu tropical, Bull. Wld Hlth Org., 5, 321-332
- Gumatillake, P. D. P. & Taylor, G. (1968) The role of cutaneous diphtheria in the acquisition of immunity, J. Hyg. (Camb.), 66, 83-89
- Huang, C. H. (1942) Further studies on the serological classification of C. diphtheriae, Amer. J. Hyg., 35, 325-336
- Hunter, G. W. et al. (1966) A Manual of Tropical Medicine, 4th ed., Philadelphia, Saunders

- Institute for Medical Research (1951) Semicentennial report (1900-1950), Kuala Lumpur, pp. 266-273
- Ipsen, J. (1946) Circulating antitoxin at onset of diphtheria in 425 patients, J. Immunol., 54, 325-347
- Jacobziner, H. (1947) A Schick survey on Guam, U.S. nav. med. Bull., 47, 923-926
- Lautrop, H. (1950) Studies on the antigenic structure of Corynebacterium diphtheriae, Acta. path. microbiol. scand., 27, 443-447
- Liebow, A. A. (1958) Diphtheria and the Schick test in the tropics, Int. Arch. Allergy, 12, 42-58
- Liebow, A. A. et al. (1946) Tropical ulcers and cutaneous diphtheria, Arch. intern. Med., 78 255-295
- McCarthy, D. D. & Marples, M. J. (1954) A study of the incidence and aetiology of skin infections in a group of Maori children, N.Z. med. J., 53, 232-236
- Markham, N. P. (1960) Diphtheria antitoxin in the sera of Raratongans and in New Zealand Maoris and Europeans, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 54, 47-49
- Markham, N. P. & Stenhouse, A. C. (1959) A bacteriological investigation of wound infections in Raratonga, Cook Islands, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 53, 404-409
- Marples, M. J. & Bacon, D. F. (1956) Some observations on the distribution of Corynebacterium diphtheriae in Western Samoa, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 50, 72-76
- Medical Research Council Committee on Diphtheria Toxoid (1962) Inefficiency of purified diphtheria formol toxoid in primary immunization against diphtheria, Brit. med. J., 2, 149-151
- Murray, J. F. (1943) Diphtheria amongst the Bantu, J. Hyg. (Camb.), 43, 159-169
- Pappenheimer, A. M. jr & Gill, D. M. (1973) Diphtheria, Science, 182, 353-358
- Pasricha, C. L. & Panja, G. (1940) Diphtheritic ulcers of the skin. The "garigha" of Chittagong Hill Tracts, Indian J. med. Res., 27, 643-650
- Riddell, G. S. (1950) Cutaneous diphtheria: Epidemiological and dermatological aspects of 395 cases amongst British prisoners of war in the Far East, J. roy. Army med. Cps, 95, 64-87
- Saragea, A. & Maximescu, P. (1966) Phage typing of Corynebacterium diphtheriae. Incidence of C. diphtheriae phage types in different countries, Bull. Wld Hlth Org., 35, 681-689
- Seaton, S. P. (1951) Schick test in Hainan Island, South China, Amer. J. trop. Med., 31, 766-767
- Stransky, E. (1964) Results of Dick and Schick test in Liberian children, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 58, 452-453
- Watson, Sir Malcolm (1951) In: Industry and Tropical Health, Vol. I, Boston, Harvard School of Public Health, p. 256