

UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°:135

LA DIPHTÉRIE : MALADIE BACTÉRIENNE  
RÉ-ÉMERGENTE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le:.....*

PAR

*Mme. AMELLAL Sakina*  
*Née le 12 Mai 1986 à Khmisset*

pour l'Obtention du Doctorat en médecine

**MOTS CLES** : *corynebacterium diphteriae*; bacille gram positif;angines à fausses membranes; sérothérapie; vaccination.

**MEMBRES DE JURY**

**Mme. F.JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie clinique

**Mme. R. FELLAT**

Professeur de cardiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

- |    |                          |                             |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 1. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 2. | Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

Mai et Novembre 1982

- |    |                              |                        |
|----|------------------------------|------------------------|
| 3. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 4. | Pr. BENSOU DA Mohamed        | Anatomie               |
| 5. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique   |
| 6. | Pr. LAHBABI Naima ép. AMRANI | Physiologie            |

Novembre 1983

- |    |                               |                |
|----|-------------------------------|----------------|
| 7. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie |
| 8. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie   |

Décembre 1984

- |    |                       |                |
|----|-----------------------|----------------|
| 9. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
|----|-----------------------|----------------|

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 10. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 11. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 12. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 13. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |                         |
|-----|---------------------------------------|-------------------------|
| 14. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie             |
| 15. | Pr. BENSAID Younes                    | Pathologie Chirurgicale |
| 16. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie              |
| 17. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-ptisiologie      |

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- |     |                                       |                          |
|-----|---------------------------------------|--------------------------|
| 18. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie               |
| 19. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie       |
| 20. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-ptisiologie       |
| 21. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie              |
| 22. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie |
| 23. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah          | Gastro-Entérologie       |
| 24. | Pr. LACHKAR Hassan                    | Médecine Interne         |
| 25. | Pr. YAHYAOUUI Mohamed                 | Neurologie               |

**Décembre 1988**

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 26. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 27. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 28. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 29. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 30. | Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 31. | Pr. AOUNI Mohamed               | Médecine Interne         |
| 32. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 33. | Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 34. | Pr. CHKOFF Rachid               | Pathologie Chirurgicale  |
| 35. | Pr. HACHIM Mohammed*            | Médecine-Interne         |
| 36. | Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 37. | Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 38. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |
| 39. | Pr. TAZI Saoud Anas             | Anesthésie Réanimation   |

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

- |     |                              |                        |
|-----|------------------------------|------------------------|
| 40. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia      | Anatomie-Pathologique  |
| 41. | Pr. AZZOUZI Abderrahim       | Anesthésie Réanimation |
| 42. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie            |
| 43. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader     | Chirurgie Générale     |
| 44. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad    | Hématologie            |

- |     |                                      |                         |
|-----|--------------------------------------|-------------------------|
| 45. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale      |
| 46. | Pr. BENSOU DA Yahia                  | Pharmacie galénique     |
| 47. | Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie           |
| 48. | Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique |
| 49. | Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie     |
| 50. | Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie           |
| 51. | Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie  |
| 52. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale      |
| 53. | Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie               |
| 54. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie           |
| 55. | Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique    |

### **Décembre 1992**

- |     |                                      |                         |
|-----|--------------------------------------|-------------------------|
| 56. | Pr. AHALLAT Mohamed                  | Chirurgie Générale      |
| 57. | Pr. BENSOU DA Adil                   | Anesthésie Réanimation  |
| 58. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib            | Radiologie              |
| 59. | Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 60. | Pr. CHRAIBI Chafiq                   | Gynécologie Obstétrique |
| 61. | Pr. DAOUDI Rajae                     | Ophtalmologie           |
| 62. | Pr. DEHAYNI Mohamed*                 | Gynécologie Obstétrique |
| 63. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad            | Neurochirurgie          |
| 64. | Pr. FELLAT Rokaya                    | Cardiologie             |
| 65. | Pr. GHAFIR Driss*                    | Médecine Interne        |
| 66. | Pr. JIDDANE Mohamed                  | Anatomie                |
| 67. | Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 68. | Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 69. | Pr. ZOUHDI Mimoun                    | Microbiologie           |

### **Mars 1994**

- |     |                                     |   |
|-----|-------------------------------------|---|
| 70. | Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophtalmologie                           |
| 71. | Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 72. | Pr. BENJAAFAR Noureddine            | Radiothérapie                           |
| 73. | Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 74. | Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 75. | Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 76. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 77. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 78. | Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 79. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 80. | Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 81. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 82. | Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 83. | Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 84. | Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |

85.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
86.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
87.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
88.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
89.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
90.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
91.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
92.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
93.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

### **Mars 1994**

94.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
95.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
96.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
97.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
98.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
99.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
100.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
101.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
102.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
103.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
104.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
105.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
106.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
107.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### **Mars 1995**

108.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
109.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
110.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
111.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
112.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
113.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
114.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
115.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
116.	Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
117.	Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
118.	Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
119.	Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
120.	Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
121.	Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
122.	Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
123.	Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie

- |      |                           |                      |
|------|---------------------------|----------------------|
| 124. | Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie        |
| 125. | Pr. SEFIANI Abdelaziz     | Génétique            |
| 126. | Pr. ZEGGWAGH Amine Ali    | Réanimation Médicale |

### **Décembre 1996**

- |      |                                   |                          |
|------|-----------------------------------|--------------------------|
| 127. | Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie               |
| 128. | Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie      |
| 129. | Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie            |
| 130. | Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale       |
| 131. | Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                |
| 132. | Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie               |
| 133. | Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale       |
| 134. | Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 135. | Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie      |
| 136. | Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie |
| 137. | Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie              |
| 138. | Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie              |

### **Novembre 1997**

- |      |                           |                         |
|------|---------------------------|-------------------------|
| 139. | Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 140. | Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 141. | Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 142. | Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 143. | Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 144. | Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 145. | Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 146. | Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 147. | Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 148. | Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 149. | Pr. KADDOURI Nouredine    | Chirurgie Pédiatrique   |
| 150. | Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 151. | Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 152. | Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 153. | Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 154. | Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 155. | Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 156. | Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

### **Novembre 1998**

- |      |                              |                        |
|------|------------------------------|------------------------|
| 157. | Pr. AFIFI RAJAA              | Gastro-Entérologie     |
| 158. | Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie    |
| 159. | Pr. ALOUANE Mohammed*        | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 160. | Pr. BENOMAR ALI              | Neurologie             |

- |      |                       |                          |
|------|-----------------------|--------------------------|
| 161. | Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale       |
| 162. | Pr. ER RIHANI Hassan  | Oncologie Médicale       |
| 163. | Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie              |
| 164. | Pr. LAZRAK Khalid *   | Traumatologie Orthopédie |

### **Novembre 1998**

- |      |                      |                       |
|------|----------------------|-----------------------|
| 165. | Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie           |
| 166. | Pr. KHATOURI ALI*    | Cardiologie           |
| 167. | Pr. LABRAIMI Ahmed*  | Anatomie Pathologique |

### **Janvier 2000**

- |      |                                    |                          |
|------|------------------------------------|--------------------------|
| 168. | Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumophtisiologie       |
| 169. | Pr. AIT OUMAR Hassan               | Pédiatrie                |
| 170. | Pr. BENCHERIF My Zahid             | Ophtalmologie            |
| 171. | Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie                |
| 172. | Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-ptisiologie       |
| 173. | Pr. CHAOUI Zineb                   | Ophtalmologie            |
| 174. | Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale       |
| 175. | Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale       |
| 176. | Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-ptisiologie       |
| 177. | Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie           |
| 178. | Pr. EL OTMANY Azzedine             | Chirurgie Générale       |
| 179. | Pr. HAMMANI Lahcen                 | Radiologie               |
| 180. | Pr. ISMAILI Mohamed Hatim          | Anesthésie-Réanimation   |
| 181. | Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie |
| 182. | Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss         | Gastro-Entérologie       |
| 183. | Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*            | Anesthésie-Réanimation   |
| 184. | Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation   |
| 185. | Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine Interne         |

### **Novembre 2000**

- |      |                                 |   |
|------|---------------------------------|---|
| 186. | Pr. AIDI Saadia                 | Neurologie                              |
| 187. | Pr. AIT OURHROUI Mohamed        | Dermatologie                            |
| 188. | Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                      |
| 189. | Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                      |
| 190. | Pr. BENCHEKROUN Nabiha          | Ophtalmologie                           |
| 191. | Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie                             |
| 192. | Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                  |
| 193. | Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie                               |
| 194. | Pr. EL IDGHIRI Hassan           | Oto-Rhino-Laryngologie                  |
| 195. | Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie                                |
| 196. | Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*      | Rhumatologie                            |
| 197. | Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |

198.	Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
199.	Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
200.	Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
201.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
202.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
203.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
204.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

### **Décembre 2001**

205.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
206.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
207.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
208.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
209.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
210.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
211.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
212.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
213.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
214.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
215.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
216.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
217.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
218.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
219.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
220.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
221.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
222.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
223.	Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
224.	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
225.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
226.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
227.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
228.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
229.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
230.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
231.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
232.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
233.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
234.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
235.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
236.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
237.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
238.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
239.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne

240.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
241.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
242.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
243.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
244.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
245.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
246.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

247.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
248.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
249.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
250.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
251.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
252.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
253.	Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
254.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
255.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
256.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
257.	Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
258.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
259.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
260.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
261.	Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
262.	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
263.	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
264.	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
265.	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
266.	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
267.	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
268.	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
269.	Pr. IKEN Ali	Urologie
270.	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
271.	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
272.	Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
273.	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
274.	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
275.	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
276.	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
277.	Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
278.	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
279.	Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
280.	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie

281.	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
282.	Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
283.	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
284.	Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
285.	Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
286.	Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

287.	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
288.	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
289.	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
290.	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
291.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
292.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
293.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
294.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
295.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
296.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
297.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
298.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
299.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
300.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
301.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
302.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
303.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
304.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
305.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
306.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
307.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
308.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
309.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
310.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

#### **Janvier 2005**

311.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
312.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
313.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
314.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
315.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
316.	Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
317.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
318.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

319.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
320.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
321.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
322.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
323.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
324.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
325.	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
326.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
327.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
328.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
329.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
330.	Pr. KENDOUSI Mohamed*	Cardiologie
331.	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
332.	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
333.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
334.	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
335.	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
336.	Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
337.	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

423.	Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425.	Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427.	Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428.	Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429.	Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430.	Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrie
431.	Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432.	Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433.	Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434.	Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435.	Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436.	Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437.	Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438.	Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439.	Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440.	Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441.	Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442.	Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443.	Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444.	Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445.	Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446.	Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447.	Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne

448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq \*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra

Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*  
Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
Pr. AZENDOUR Hicham \*  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*

Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie  
Cardiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie obstétrique  
Hématologie biologique  
Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne

Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Said\*  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. RAISSOUNI Maha \*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek \*  
Pr. MEHSSANI Jamal \*  
Pr. BELAIZI Mohamed \*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. BENCHEBBA Drissi \*

Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie générale  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Cardiologie  
Médecine interne  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Pneumophtisiologie  
Traumatologie orthopédique

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naïma
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
biologie moléculaire  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui ont toujours cru en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette Thèse... ✍️*

## *A ma très chère mère lalla Fatima*

*Affable, honorable, aimable, tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'as pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérite pour tous les sacrifices que tu n'as cessé depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu , le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## *A mon très cher père Lhhaj Allal*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

## *A mon très cher mari Chafik*

*Quand je t'ai connu j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme et la lumière de mon chemin.*

*Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises.*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A mes très chères sœurs*

*Hajar, Jamila et Niema*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je vous adore ....*

*A Mes grands parents*

*Aucune expression ne pourrait exprimer à leur juste valeur, la reconnaissance, le soutien, le respect et l'estime que je vous dois.*

*Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.*

*A mes oncles et tantes,*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de la famille*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.*

*Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*

*A mes très chères amies*

*Meryem bouich, Malika bourzama, Balkiss senoussi, Chaimae hajji, Salwa azenoud, Bachira elbekkali, Najwa chamekh, Rachida bouzid, Fatima zehra belghazi, Bouchra haimoudi, Diae douraffei, Nadia charaf, Ghizlane chakib, Amina athmane.....*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.*

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.*

# *Remerciements*

*A notre maître et présidente de thèse*  
*Madame Fatima Jabourik*  
*Professeur de Pédiatrie*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de  
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde  
reconnaissance pour vos qualités humaine*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement  
ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Madame Sakina El Hamzaoui*  
*Professeur de Microbiologie*

*Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Madame Saida Tellal*  
*Professeur de Biochimie et Biochimie clinique*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites  
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre  
profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse  
Madame Rokaya Fellat  
Professeur de cardiologie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en  
Acceptant de jurer notre travail.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre  
Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

## *Liste des figures*

Figure 1 : Coloration de Gram du *C.diphthériae* vue en microscope optique.

Figure 2 : Isolement de *C.diphthériae* sur milieu de Leoffler.

Figure 3 : Diphtheria cases per 1 million population in the World Health Organization (WHO) European Region and number of countries with a rate >1 cases/1 million population, 2000–2009.

Figure 4 : Nombre de cas de diphtérie à bactéries *tox+* et nombre de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010.

Figure 5 : Taux d'incidence, pour 100 000 habitants, et nombre annuel de cas de diphtérie à Canada de 1924 à 2008.

## *Liste des tableaux*

Tableau I: Schémas d'administration préconisés pour les antibiotiques recommandés dans la diphtérie.

Tableau II : Schémas d'administration préconisés pour l'antibioprophylaxie de la diphtérie.

Tableau III : Calendrier vaccinale au Maroc 2013.

Tableau IV : Recommandations vaccinales de la population de plus de 60 ans.

## *Liste des abréviations*

ADN : Acide désoxy-ribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire.

C : Corynébactérium.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CPK : Créatine phosphokinase.

DO : Déclaration obligatoire.

DT : Diphtérie-tétanos.

DTC : Diphtérie-tétanos-coqueluche.

DTCP : Diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite.

ECG : Electrocardiogramme.

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay.

I : Intermédiaire.

IgG : Immunoglobuline type G.

IM : Intramusculaire.

IV : Intraveineux.

LDH : Lactates déshydrogénase.

MLD : Dose létale minimale.

MLST : Multilocus sequence typing.

MNI : Mononucléose infectieuse.

NAD : nicotinamide adénine dénucléotide.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCR : Polymerase chain reaction .

R : Résistant

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

S : Sensible.

# Sommaire

<b>I.Introduction</b> .....	1
<b>II.Historique</b> .....	3
<b>III.Epidémiologie</b> .....	6
III.1. Agent pathogène.....	7
III.1.1. Morphologie.....	7
III.1.2. Structure chimique.....	8
III.1.3. Structure antigénique.....	9
III.1.4. Culture.....	10
III.1.5. propriétés physicochimiques.....	12
III.1.6. propriétés biochimiques.....	12
III.1.7. pouvoir pathogène.....	13
III.1.8.Toxinogène.....	14
III.2. Réservoir.....	17
III.2.a. Homme.....	17
III.2.b.animal.....	18
III.3. Transmission.....	18
III.4.Réceptivité.....	20
III.5. Aspects épidémiologiques.....	20

III.6. Répartition géographique.....	21
III.6.1. Europe centrale et orientale.....	21
III.6.2. Europe de l'Ouest.....	21
III.6.3 .Pays en développement.....	24
III.6. 4.Amérique de nord.....	25
<b>IV. Manifestations cliniques.....</b>	<b>27</b>
IV.1. Les angines diphtériques.....	28
IV.2. Les formes cliniques de l'angine diphtérique.....	31
IV.2.1. Forme atténuée.....	31
IV.2.2. Forme hémorragique.....	32
IV.2.3. Forme pseudo-phlégmoneuse.....	32
IV. 3. Laryngite diphtérique ou croup.....	32
IV.4. Atteinte cutanéomuqueuse.....	34
IV.5. Myocardite diphtérique.....	35
IV.6. Neuropathie diphtérique.....	39
IV.6.1. Paralyse diphtérique.....	39
IV.6.2. manifestations neurologiques atypique.....	41
IV.7. Atteinte rénale.....	42
IV.8. Manifestations pyogènes.....	42

<b>V. Diagnostic positif</b> .....	44
V.1. Les arguments épidémiologiques.....	45
V.2. Les arguments cliniques.....	45
a)Autres causes d'une angine à fausse membranes.....	46
b)Autres causes de laryngites aiguës.....	47
c)Causes de neuropathies.....	47
V.3. diagnostic bactériologique.....	47
a)Prélèvement.....	47
b)Examen direct.....	48
c)Culture.....	49
d)Identification des colonies suspectes.....	49
e)Antibiogramme.....	50
f)Recherche de toxigène.....	53
g)Techniques de typage des bactéries.....	54
<b>VI.Traitement</b> .....	55
VI.1. Antibiothérapie.....	56
VI.2. Sérum antidiphthérique.....	58
VI.3. Autres mesures.....	62
a)Isolement.....	62

b) Mesures vis-à-vis l'entourage.....	63
VI.4. Traitements particuliers.....	65
VI.4.1. Traitement du croup.....	65
VI.4.2. Traitement de la myocardite.....	66
VI.4.3. Traitement des paralysies diphtériques.....	66
<b>VII. Prévention.....</b>	<b>67</b>
VII.1. Nature de l'immunité envers la diphtérie .....	68
VII.2. Technique de mesure de la réponse anticorps.....	68
VII.3. Vaccination.....	69
VII.3.1. Vaccin .....	69
a) Associations vaccinales.....	69
b) Immunité liée à la vaccination.....	69
c) Echec de la vaccination .....	70
e) Calendrier vaccinal.....	74
f) Tolérance de la vaccination antidiphtérique.....	75
g) Problèmes posés par la vaccination en fonction du terrain.....	75
h) Variation du profil immunitaire de différentes tranches d'âges après la vaccination.....	77
i) Stratégie de vaccination contre la diphtérie.....	77
j) Implication pour le programme de vaccination.....	79

k)Se faire vacciner après 60 ans :pourquoi et comment ?.....84

**VIII.Conclusion**.....86

**ANNEXE**

**RESUME**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

# *I .INTRODUCTION*

## **I.Introduction :**

La diphtérie, du grec « diphtheria » qui signifie « membrane » est l'infection due à une corynebactérie du complexe *diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*). Elle inclut donc les bactéries porteuses du gène *tox* (*tox+*) ou non (*tox-*). Seules les infections dues aux bactéries porteuses du gène *tox* doivent faire l'objet d'une sérothérapie et d'une déclaration obligatoire (DO). En revanche, les bactéries *tox-* peuvent également être responsables de signes cliniques de sévérité variable, dont la production de fausses membranes [1].

La survenue, ces dernières années, de plusieurs cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* et surtout l'émergence de cas autochtones de diphtérie liés à *C. ulcerans*, par transmission zoonotique (chien, cheval), justifie un rappel des formes cliniques actuelles induites par les bactéries du complexe *diphtheriae* ainsi que de leur contexte épidémiologique.

Ainsi, les objectifs de notre travail sont :

-déterminer l'épidémiologie de la diphtérie à l'échelle mondiale, et au niveau du Maroc.

-ne pas omettre l'importance de la vaccination.

-ne pas se tromper sur le diagnostic d'une angine à fausses membranes.

## *II .Historique*

## **II. Historique :**

La diphtérie est connue depuis l'Antiquité, décrite sous le nom d'ulcère syriaque ou aegyptiaque. Plusieurs mentions sont faites au cours des siècles dans de nombreux pays. Mais c'est à Bretonneau (1825) que l'on doit les premières descriptions précises concernant la « diphtérie », maladie déjà décrite sous le nom de « croup » depuis 1765 par Home, distinguant l'angine diphtérique des autres angines, et décrivant l'extension possible au larynx et les différentes formes paralytiques et cutanées. Avec les travaux de Trousseau (1855), de Marfan (1905), Grenet, Debre, Marquezy, l'étude clinique se précise [2]

Parallèlement, Edwin Klebs (1834–1913), de l'école allemande de Virchow, signale en 1833 la présence constante d'un bacille spécial dans les fausses membranes diphtériques, identifié à l'aide d'examen microscopiques de coupes. L'année suivante, l'assistant de Koch, Friedrich Löffler (1852–1915), réussit à isoler le bacille afin de le mettre en culture hors de l'organisme et de reproduire expérimentalement la maladie sur les animaux. Analysant ainsi le mode de transmission de la diphtérie et ses propriétés pathogènes, il constate que le bacille meurt sur place et ne se retrouve ni dans le sang, ni dans les viscères; il agirait en produisant un poison dont la résorption tue l'animal. Cette hypothèse est confirmée en 1888 par les recherches des pasteuriers Emile Roux (1853–1933) et Alexandre Yersin (1863–1943), qui obtiennent, à l'aide de cultures du bacille filtrées(1888), un poison chimique provoquant chez les animaux les phénomènes généraux observés dans l'intoxication diphtérique humaine[ 3]

Von Behring et Kitasato (1890) découvrent l'antitoxine utilisée curativement par Roux, Martin et Nocard en 1894. En 1924, Ramon met au point l'anatoxine utilisée pour la vaccination.[ 2]

# *III. Epidémiologie*

### III. Epidémiologie :

#### III.1.L'agent pathogène :

*Corynebacterium diphtheriae* ou bacille de *Klebs-Loeffler*, est l'agent de la diphtérie. Il appartient à la famille des *Actinomycetaceae*.

##### III.1.1.Morphologie :

Quel que soit le lieu de prélèvement, la morphologie est caractéristique dans les fausses membranes aussi bien sur les frottis que sur les cultures. *C.diphtheriae* se présente habituellement sous forme de bâtonnets fins, rectilignes ou légèrement incurvés de 1 à 8  $\mu$  de long et de 0,3 à 0,8  $\mu$  de large, avec des extrémités arrondies et souvent effilées.

En phase de croissance optimale, les bacilles diphtériques se disposent en bâtonnets accolés par deux par leur zone de division, formant ainsi un angle plus ou moins ouvert. Des aspects en lettres majuscules d'alphabet (E. L. M. N. X. Y. V.) sont alors couramment observés. Leur groupement par petits ou gros amas enchevêtrés en « paquets d'épingles » ou en palissades est très habituel et caractéristique.

En revanche, en milieu défavorable (vieilles cultures ou milieu insuffisant) l'aspect est plus polymorphe [4] Des formes ramifiées ou souvent allongées apparaissent avec des extrémités renflées en « massues ou en haltères ».Par

ailleurs, le bacille diphtérique est immobile et non capsulé ; il ne possède pas de spores. La coloration est d'une grande importance. : *C. diphteriae* est un Gram positif faible, facilement décolorable par l'action un peu prolongée de l'alcool. Il n'est pas acido-résistant. Par ailleurs, divers procédés de coloration mettent en évidence à l'intérieur du bacille 2 à 3 granulations métachromatiques dites grains de Babes-Neisser. Différentes du noyau bactérien et situées aux extrémités, ces granulations représentent une forme de stockage des phosphates par le germe qui se développe sur un milieu peu favorable. [2].

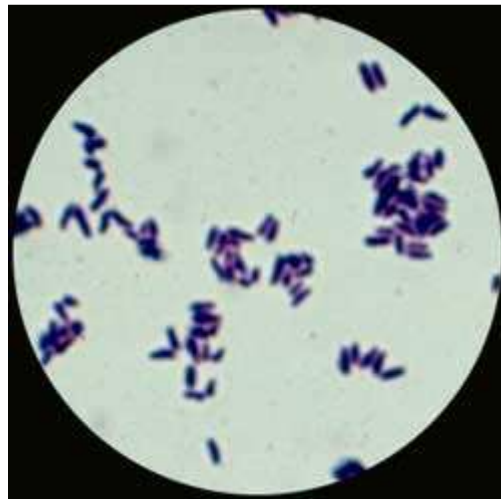


Figure 1 : Coloration de Gram du *C.diphthériae* vue en microscope optique.[1]

### III.1.2. Structure chimique :

La paroi de *C. diphteriae* est protéino-glucidique, constituée d'acides aminés et de fractions lipidiques dont les plus importants semblent l'acide méso-  
-diaminopimélique, l'arabinogalactane, le tréhalosetréhalose, le mannose, les acides corynémycolique et corynémycolénique. En surface, elle porte un

glycolipide le « cord factor » composé de dimycolates de tréhalosetréhalose. Ce cord factor est toxique : il est létal pour la souris dont il altère les mitochondries.

La membrane cytoplasmique présente quelques invaginations qui deviennent nombreuses et abondantes lorsque les cellules bactériennes sont au repos. Le noyau, auquel sont toujours associés les mésosomes, est constitué de fibrilles opaques en période de croissance optimale. Il prend un aspect de zones floconneuses lorsque le milieu nutritif devient défavorable. Quant aux bases du DNA, elles sont représentées par la guanine-cytosine dont le pourcentage est environ de 55 % [4].

### III.1.3. Structure antigénique

Le bacille diphtérique est antigéniquement hétérogène. Plusieurs sortes d'antigènes capables ou non de produire de la toxine sont connus, mais deux types méritent l'attention. Les antigènes somatiques o de groupe sont de nature polysaccharidique et thermostables. L'un d'eux, commun à toutes les souches de *C. diphtheriae*, donne des réactions croisées avec les arabinogalactanes de *Mycobacterium* et *Nocardia*.

Les antigènes K de surface sont de nature protidique et thermolabiles. Ils sont spécifiques de type et permettent de différencier trois sérotypes de *C. diphtheriae*. Ainsi, le sérotype *gravis* contient l'antigène somatique et l'antigène de surface. Le sérotype *mitis* posséderait un antigène somatique o supplémentaire qui lui est propre, tandis que le type *intermedius* aurait un antigène de surface commun avec des éléments du type *gravis*.

Le rôle de ces antigènes K est prépondérant dans le pouvoir invasif et la virulence de *C. diphtheriae*. Ils interviennent dans l'immunité antibactérienne et peuvent expliquer les phénomènes d'hypersensibilité retardée dans la réaction de Schick. Ils paraissent la caractéristique la plus stable du bacille et sont de grande importance pour des études épidémiologiques à court terme. En effet, selon la composition en antigène K de la souche en cause, il y aura plus ou moins de risque de portage du germe dans la gorge après diphtérie. Ainsi, les malades infectés par la souche PW 8 à antigène K éliminent le germe plus rapidement après sérothérapie, du fait même que le sérum hétérologue est obtenu à partir de chevaux immunisés avec cette souche [5].

#### III.1.4. Culture :

*C. diphtheriae* est aéro-anaérobie. Il pousse à une température optimale de 36 à 37° C et à un pH optimal de 7,4 à 7,6. Il cultive mal sur tous les milieux ordinaires, liquides ou solides. Sur la gélose profonde de Veillon, il se développe sur toute la hauteur du tube. Sur la gélatine, son développement est lent.

Sa croissance est meilleure et accélérée sur des milieux additionnés de sérum ou de sang contenant de nombreux facteurs de croissance : acides aminés, coenzymes, oligo-éléments et sels. Une certaine quantité de fer est nécessaire pour une croissance et une toxinogénèse optimale [4].

Deux types de milieux sont alors couramment utilisés pour isoler et identifier le bacille diphtérique. Le milieu de Loeffler au sérum de boeuf

coagulé est le milieu d'isolement le plus propice. Le bacille diphtérique y pousse au bout de 18 heures d'étuve, avant les autres germes du rhinopharynx. Les colonies de *C. diphtheriae* sont petites, rondes, de 1 à 2 mm de diamètre, crémeuses, blanc-grisâtres, légèrement saillantes en taches de bougies, à centre plus opaque et à périphérie transparente. Ces aspects ne permettent pas de distinguer avec certitude *C. diphtheriae* des autres *corynébactéries* qui peuvent lui être associées.

Les milieux au sang additionnés de tellurite de potassium et contenant de la cystine et du thiosulfate de sodium (milieu de Clauberg ou de Welsch ; milieu de Hoyle ; milieu de Tinsdale) couramment utilisés, inhibent la croissance de ces autres germes. Sur le milieu de Hoyle par exemple, *C. diphtheriae* réduit le tellurite ; ses colonies prennent une teinte grise entourée d'un halo noirâtre ; elles poussent en 1 à 2 jours plus lentement que sur le sérum coagulé et sont peu caractéristiques, ce qui gêne le diagnostic macroscopique dans certains cas.

L'emploi de ces milieux sélectifs permet surtout de caractériser les trois principaux types cultureux : *gravis*, *mitis* et *intermedius*, tous agents de la diphtérie, sans relation entre le type de colonies et la sévérité des formes cliniques.



Figure 2 : Isolement de *C.diphthérie* sur milieu de Loeffler [1] .

### III.1.5. propriétés physicochimiques :

*C. diphtheriae* garde sa vitalité dans le milieu extérieur à l'abri de la lumière. Il est presque aussi résistant que *Mycobacterium tuberculosis*, notamment dans les fausses membranes et les cultures desséchées où il peut persister pendant plusieurs mois, voire années. Il résiste à la dessiccation et peut rester longtemps vivant dans les poussières humides avec lesquelles il est facilement inhalé. Ainsi peut s'expliquer la grande contagiosité de la diphtérie. Cependant, il est sensible aux rayons solaires, à la chaleur et aux antiseptiques. L'action des antibiotiques est variable selon les souches [6]. Tout bacille diphtérique est virulent, mais à des degrés différents d'une souche à l'autre, sans rapport avec l'aspect morphologique et le tableau clinique. Ainsi, les malades, les porteurs sains de germes et les convalescents peuvent héberger des germes ayant des propriétés biologiques identiques.

### III.1.6.propriétés biochimiques :

*C. diphtheriae* fermente, sans production de gaz, le glucose, le galactose, le maltose et la dextrine. Quelques souches fermentent le saccharose et certaines, l'amidon et le glycogène cas du *gravis*. Il n'attaque pas le lactose, le mannitol et le tréhalose [4].Il ne possède pas d'uréase ni de phosphatase. Il ne donne pas d'indole et ne liquéfie pas la gélatine. En revanche, il possède une nitrate-réductase, une catalase, des cytochromes a, b, c, une désoxyribonucléase et une cystinase qui produit du disulfure d'hydrogène.

Le pouvoir hémolytique de *C. diphtheriae* est variable, seule le biotype *mitis* possède de façon constante une hémolysine. L'ensemble de ces caractères biochimiques permet d'éliminer les autres corynébactéries retrouvées chez l'homme et qui peuvent prêter à confusion avec *C. diphtheriae* à l'examen microscopique des cultures. Par ailleurs, ces propriétés constituent les seules éléments d'identification des souches atoxinogènes de *C. diphtheriae*.

### III.1.7.Pouvoir pathogène :

*C. diphtheriae* est naturellement pathogène pour l'homme mais certains animaux sont sensibles à l'inoculation expérimentale.L'infection humaine se caractérise par une lésion locale, la fausse membrane liée au pouvoir invasif du germe qui prolifère in situ. Exceptionnellement, *C. diphtheriae* peut secondairement passer dans le sang et déterminer des lésions organiques. Habituellement, les manifestations à distance sont dues à une toxine sécrétée par certaines souches de *C. diphtheriae*. Cette toxine, en diffusant dans l'organisme,

provoque des lésions viscérales du système nerveux, du myocarde, des reins, des surrénales, du foie, des poumons, des muscles.

Expérimentalement, le cobaye est l'animal de choix. L'inoculation sous-cutanée de 1 ml de culture pure de *C. diphtheriae* entraîne rapidement une lésion locale nécrotique, fibrino-hémorragique avec afflux leucocytaire suivie d'escarrification. Une souche toxigène entraîne la mort de l'animal en 2 à 4 jours ; l'autopsie révèle une congestion hémorragique diffuse des viscères et des épanchements pleuraux séro-hémorragiques. Le pouvoir pathogène de *C. diphtheriae* est la résultante de deux facteurs : la virulence et la toxinogénèse. La virulence, dont dépend le pouvoir invasif du germe, caractérise toutes les souches de *C. diphtheriae*. Elle est liée à la présence du cord factor et surtout de l'antigène K de surface sur la paroi de la bactérie. Elle est variable selon les souches, mais il n'existe pas de bacille diphtérique « avirulent ». Elle est à l'origine de la formation des fausses membranes et surtout de leur extension avec obstruction laryngée au cours du croup d'évolution mortelle, même si la souche en cause n'est pas toxigène [2].

#### III.1.8.toxinogénèse :

L'une des propriétés de *C. diphtheriae* est de sécréter une toxine pantrope, diffuse par voie nerveuse et sanguine et active à doses infinitésimales.

La toxine diphtérique est une exotoxine, soluble, instable à l'état pur, de nature protéinique. C'est une grosse molécule (PM = 62 000 daltons) constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure. Le fragment A (24 000 Daltons) est thermostable à 100° C, stable aux variations de pH et à l'action des enzymes protéolytiques. Il est seul actif. Le fragment B (38 000 Daltons) permet la fixation de la toxine sur les récepteurs membranaires des cellules, favorisant ainsi la pénétration du fragment A qui devient alors actif [4]. Cette structure est la même quel que soit le type de bacille diphtérique qui produit cette toxine.

La production de la toxine dépend essentiellement de deux facteurs : le milieu et le type de souche.

La concentration optimale en fer des milieux varie selon les souches ,en effet l'apport d'oxygène et l'agitation du milieu favorisent la production de toxine en présence de forte concentration de fer qui agit comme un co-répresseur.

La nature des souches paraît primordiale . Toutes les souches du bacille diphtérique ne sont pas également toxigènes. Seules les souches possédant un génome de bactériophage porteur du gène de structure tox+, le phage  $\beta$ , produisent la toxine diphtérique. Cette production dépend d'un mécanisme contrôlé par le gène tox d'un phage, qui, en contaminant la bactérie réceptive, la rend lysogène et lui confère en même temps le caractère toxique. Les souches de *C. diphtheriae* toxigènes sont donc porteuses de phage  $\beta$  dont l'ADN renferme

le gène tox+ [7]. Les souches non toxigènes peuvent le devenir par lysogénisation par un phage de conversion.

Le bacille diphtérique toxigène ne l'est plus s'il perd son prophage. Il peut le redevenir après une nouvelle lysogénisation. De nombreux travaux suggèrent cependant qu'il n'y aurait pas de bactériophage toxigène et non toxigène. L'élaboration de la toxine diphtérique dépendrait du chromosome bactérien. Le bactériophage par son ADN n'aurait qu'un rôle effecteur.

La toxine est hautement toxique pour l'homme et l'animal, à très faible dose si sa structure n'est pas modifiée. In vivo, quelques nano grammes de toxine diphtérique suffiraient à tuer un homme adulte non immunisé. L'injection de 25 nano grammes (dose létale minimale ou MLD) tue un cobaye de 250 grammes ou un autre animal en quelques jours. Mais une dose plus faible de l'ordre de 1/1000e de cette dose létale provoque une nécrose au lieu d'inoculation, suivie d'une escarre sèche. Si l'animal survit, apparaissent secondairement des paralysies et des lésions du myocarde semblables aux atteintes myocardiques diphtériques chez l'homme.

Le mode d'action de la toxine au niveau cellulaire se précise de plus en plus. En effet, la toxine diphtérique agit sur le métabolisme en bloquant la synthèse des protéines par inhibition de la phosphorylation oxydative et ceci par l'intermédiaire du cytochrome au niveau de la membrane cellulaire [8] Elle agit au niveau des membranes en empêchant l'ARN de passer d'un site donneur à un site accepteur. En système acellulaire, elle aboutit au même effet en présence

d'un cofacteur (le NAD<sup>+</sup>) par inactivation de la transférase II ou facteur d'élongation enzyme indispensable à la formation des liaisons peptidiques, donc à la synthèse des protéines [4].

La toxine diphtérique est antigénique, entraînant chez un sujet infecté ou chez un animal inoculé, la formation d'une antitoxine. Ce pouvoir antigénique de la toxine diphtérique peut être mis en évidence et titré par plusieurs méthodes : la recherche de la plus faible dose toxique après inoculation au cobaye ; la recherche de la neutralisation de l'effet biologique de la toxine par l'antitoxine ; la recherche de la précipitation de la toxine au moyen d'antisérum étalon.

L'antitoxine, essentiellement orientée contre le fragment B de la toxine de la toxine est inefficace sur la toxine déjà fixée sur les cellules ; elle ne neutralise que la toxine extra-cellulaire. Les sérums antifragment A purifié n'ont pas d'activité antitoxique. En revanche, les anticorps antifragment B sont protecteurs à condition d'agir précocement avant la fixation du fragment B.

Enfin, formolée, cette toxine donne l'anatoxine (Ramon, 1923) ou vaccin antidiphtérique, produit plus stable, atoxique de façon irréversible et devenu plus immunogène.

### III.2.Réservoir :

#### III.2.a. L'homme :

Le réservoir de *C. diphtheriae* serait principalement humain. Les infections à *C. ulcerans* sont des zoonoses et l'homme semble être un hôte occasionnel, sans transmission interhumaine prouvée à ce jour [1].

#### III.2.b. l'animal :

De nombreux animaux sont des réservoirs potentiels de corynebactéries du complexe *diphtheriae*. Il s'agit principalement de *C. ulcerans*, retrouvées surtout chez les carnivores domestiques (chats et chiens) [9,10]. Elles sont retrouvées au niveau de lésions cutanéomuqueuses mais de rares études effectuées chez ces animaux ont permis de montrer un portage chez des animaux asymptomatiques [11]. De nombreux autres animaux sont concernés par ces bactéries : les vaches porteuses de lésions au niveau des mamelles avec transmission par les produits laitiers, des cochons, certains singes, des dromadaires, des écureuils [10]. Un contact avec la salive des animaux (léchage d'une plaie) constituerait un facteur de risque de diphtérie cutanée à *C. ulcerans*. Le cheval est également connu comme porteur potentiel de souches de *C. ulcerans tox+* [12].

*C. diphtheriae* a été récemment isolée chez des chats [13] et un cheval [14,15]. Des études ont montré l'existence de telles infections dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle, avec des prélèvements cutanés ou des muqueuses nasales ou pharyngées positifs [16]. Une étude roumaine réalisée dans les années 60 sur des

chevaux sains, destinés à la production de sérum, montrait que des corynebactéries étaient présentes chez 57 % d'entre eux. *C. diphtheriae tox+* était présente chez 2 % des animaux et *C. ulcerans tox+* chez 7 % [12]. Les personnels d'écurie, en contact avec ces chevaux pendant plus d'un an, présentaient tous des prélèvements négatifs.

### III.3. Transmission :

Le bacille est localisé au niveau des voies aériennes supérieures (rhinopharynx). La transmission se fait sur un mode direct par les gouttelettes de Pflügge émises en parlant, toussant ou éternuant. Le bacille diphtérique ne peut survivre dans ces gouttelettes que quelques heures.

Plus rarement, la transmission est indirecte à partir d'objets (livres, jouets), de locaux (par la poussière, la literie) et de l'alimentation et ce du fait de la résistance du germe dans le milieu extérieur (plusieurs mois).

La diffusion du germe se fait à partir des malades qui peuvent héberger ce bacille même après guérison (porteurs convalescents) mais surtout elle se fait à partir des porteurs sains qui représentent 98 % des sources d'infection [17]. La plupart des porteurs sains sont des enfants, souvent nombreux dans l'entourage des malades. La durée de portage est variable : de 3 à 4 semaines chez les porteurs sains, de 4 à 6 semaines en moyenne chez les porteurs convalescents mais quelquefois des mois voire des années.

La diphtérie est plus fréquente en automne ou en hiver (novembre et février) dans les pays occidentaux (humidité et froid). A côté de la transmission par voie aérienne, il faut mentionner la transmission cutanée. La diphtérie cutanée a longtemps concerné essentiellement les pays en voie de développement des régions tropicales. Dans certaines régions (Ouganda) elle représente même le mode d'expression le plus fréquent de la diphtérie (60 à 80 % des cas), les bacilles diphtériques n'étant isolés des voies respiratoires que dans 7 à 9 % des cas.

L'infection cutanée diphtérique y constitue le réservoir de la bactérie et un important facteur d'immunisation. Par ailleurs, elle est source d'infections virulentes, potentiellement dangereuses. La diphtérie cutanée des régions tropicales correspond à un modèle saisonnier caractéristique, avec un début en août-septembre, un maximum en septembre-octobre et déclin vers novembre-décembre. Tout traumatisme cutané (piqûres d'insectes, plaies, streptococcie ou staphylococcie cutanée) facilite l'infection.

Depuis quelques années, le rôle des lésions cutanées infectées par le *Corynebacterium diphtheriae* toxino-gène ou non dans la dissémination de la maladie et l'apparition d'infections respiratoires est soulignée par plusieurs auteurs en pays industrialisés. Ces études ont en effet montré la fréquence des lésions cutanées hautement contagieuses précédant des épidémies de diphtérie à localisation respiratoire.

La contamination directe est importante à partir des porteurs cutanés et pourrait représenter le facteur principal de contagion. Le potentiel des porteurs cutanés est plus important que celui des porteurs respiratoires pour la propagation de *Corynebacterium diphtheriae* dans l'environnement.

#### III.4. Réceptivité :

Comme toute maladie bactérienne l'immunité est éphémère, et donc la réceptivité est totale si les conditions sont favorables.

#### III.5. Aspects épidémiologiques :

Les données épidémiologiques mondiales correspondent principalement aux cas liés à des bactéries *tox+*. La circulation de bactéries *tox-* parfois associées à des bactéries *tox+* avec changement de biotype en période post-épidémique, a été décrite [18,19].

#### III.6. Répartition géographique

##### III.6.1 Europe centrale et orientale :

Une épidémie massive a d'abord concerné la Russie en deux vagues : la première de faible ampleur en 1982-83, touchant surtout les enfants, et la deuxième en 1990, concernant une majorité d'adultes. L'Ukraine (1991) puis les autres pays de la communauté des états indépendants de l'ex-URSS ont été atteints. L'épidémie a culminé en 1995 avec environ 50 000 cas déclarés par an

et est depuis en régression suite au plan de lutte élaboré en concertation avec le bureau de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'Europe .

### III.6.2 Europe de l'Ouest

Au cours des dernières années, les pays de l'Europe de l'Ouest n'ont rapporté que quelques cas sporadiques, le plus souvent d'importation, à *C. diphtheriae*, et autochtones à *C. ulcerans* [9,20,21,22] . Les vétérinaires sont potentiellement exposés à *C. ulcerans* [23]. Un cas récent autochtone d'infection à *C. diphtheriae* au Royaume-Uni a été décrit [ 24]. Cependant une grande partie de la population adulte est mal protégée contre la toxine diphtérique, plus particulièrement les adultes âgés de plus de 40 ans (près de la moitié de cette population), comme l'ont montré diverses études séro-épidémiologiques dans les pays de l'Union Européenne [ 25,26]. Des épidémies liées à des *C. diphtheriae tox-* ont également été rapportées au Royaume Uni [27]. Des souches de *C. diphtheriae tox-* sont régulièrement isolées de prélèvements respiratoires et cutanées, voire sanguins dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest comme en France [21,29,3].

Une surveillance épidémiologique s'étalant entre l'année 2000 et 2009 sur 25 pays européens [31] a montré une diminution nette des cas de la diphtérie depuis l'épidémie de 1990 .(Figure 3)

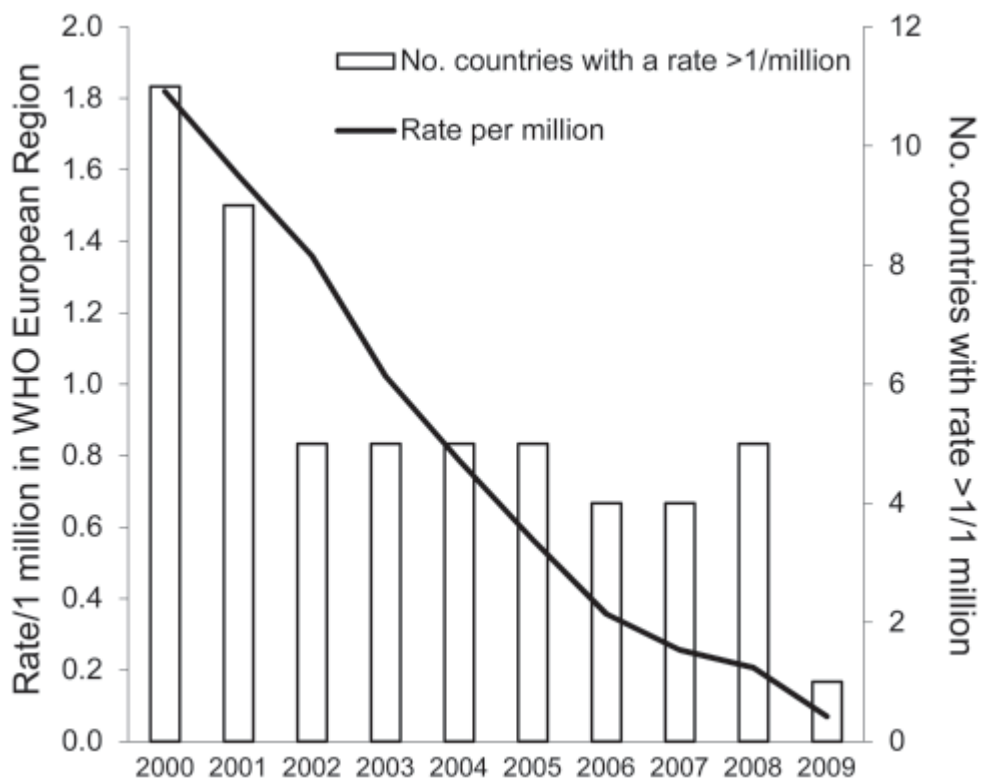


Figure 3: Diphtheria cases per 1 million population in the World Health Organization (WHO) European Region and number of countries with a rate >1 cases/1 million population, 2000–2009[31].

Un cas de diphtérie du au corynébactérium diphtérieae a été rapporté au suisse en octobre 2011,il s’agit d’un enfant qui a migré du somalie [32].

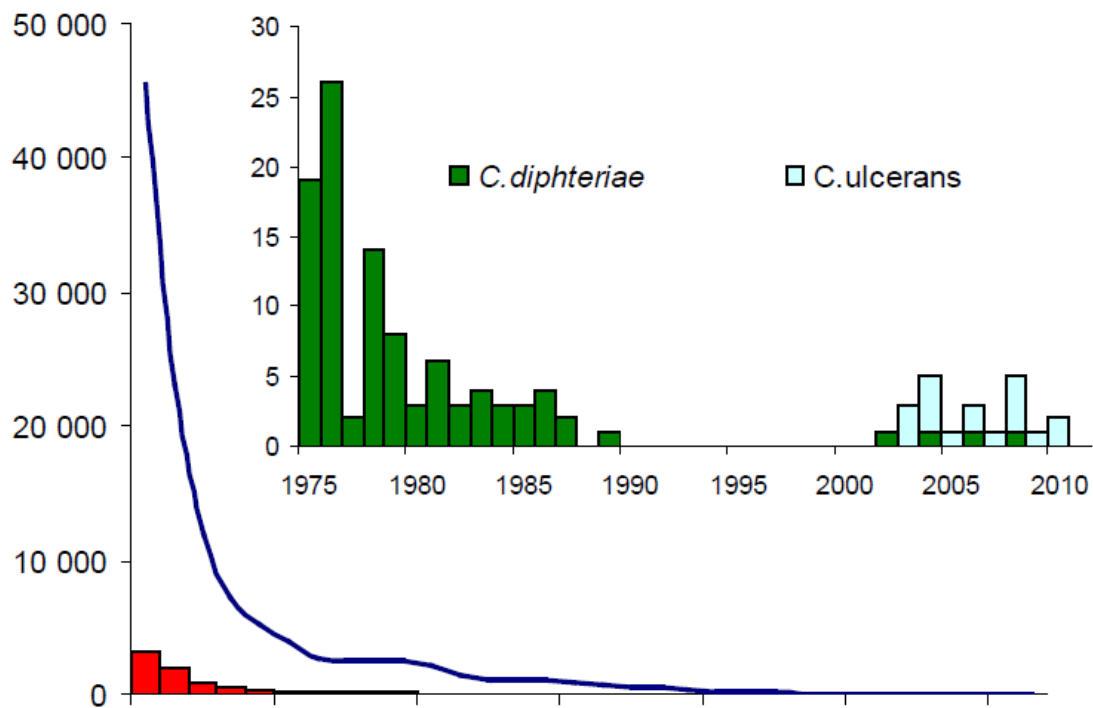


Figure 4 : Nombre de cas de diphtérie à bactéries *tox+* et nombre de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010 [33].

### III.6.3. *Pays en développement*

De nombreuses épidémies ont été décrites en Algérie[34] (1993-94-95 : 1500 cas dont 3/4 concernant des sujets âgés de plus de 10 ans), en Equateur (1994 : plus de 500 cas, affectant principalement les 15-44 ans) [35], en Thaïlande [36,37] où une épidémie est survenue en 1994 touchant principalement des sujets âgés de 5 à 14 ans et en Afghanistan en 2003 dans un camp de réfugiés (OMS, 29 août 2003, *Disease outbreak reported*). Des cas de diphtérie respiratoire avec une létalité élevée et des complications fréquentes sont rapportées en Afrique (en 2001, 2500 cas déclarés au Nigeria), en Asie (en 2008, 6000 cas déclarés en Inde) et en Amérique latine (en 2008, 85 cas déclarés au Brésil).

Deux épidémies sont également survenues en République dominicaine et à Haïti respectivement en 2004 et 2009 [38]. Une épidémie est survenue en Inde en 2009 [39].

Si dans les pays tropicaux, l'immunité est acquise très tôt grâce aux trois injections proposées chez le nourrisson dans le cadre du Programme élargi de vaccination, l'immunisation naturelle s'effectuait dans de nombreux pays par les portages cutanés très fréquents par rapport aux formes respiratoires [40,41].

Au Maroc, un seul et dernier cas clinique a été notifié en 1991 par la province de Nador [42].

#### III6.4. *Amérique du Nord*

Des *C. diphtheriae* et *C. ulcerans tox+* sont régulièrement isolés en Amérique du Nord [43] ainsi que des *C. diphtheriae tox-* dont certains appartenant à un même clone [44]. De plus, deux observations avec manifestations toxiques ont été rapportées faisant suspecter des co-infections dues à des isolats *tox-* et *tox+* passées inaperçues au plan microbiologique [45]

Dans une étude menée à Vancouver(Canada) sur 10 ans (1998 et 2007), 33 patients ont été rapporté

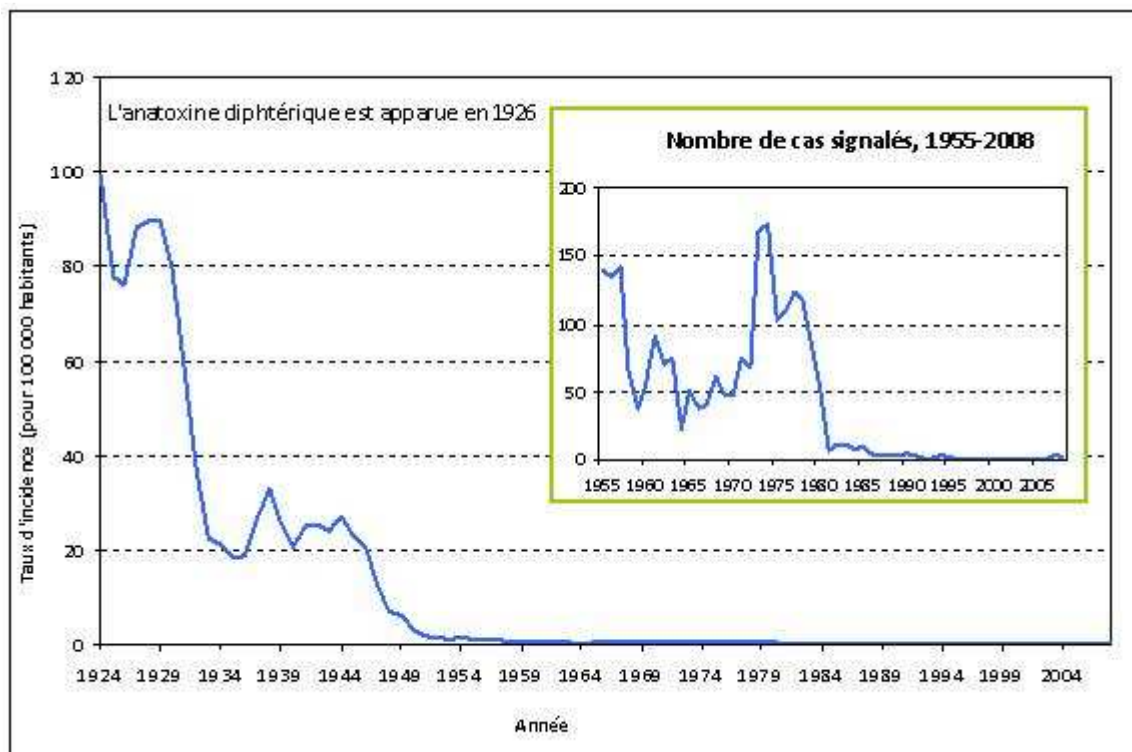


Figure 5 : Taux d'incidence, pour 100 000 habitants, et nombre annuel de cas de diphtérie à Canada de 1924 à 2008[46]

*IV. Manifestations  
cliniques*

## **IV. Manifestations cliniques :**

### **IV.1. Angines diphtériques :**

Elles sont classées en angine diphtérique commune et maligne, deux formes fondamentales entre lesquelles existent de nombreuses variantes symptomatiques de diagnostic parfois difficile.

L'angine commune est la plus fréquente et la plus typique. La période d'incubation est silencieuse et dure dans la majorité des cas 2 à 7 jours. La période d'invasion, à début progressif, est marquée par un malaise général modéré avec asthénie, anorexie, courbatures, une fièvre à 38-38,5 °C dans 70 à 80 % des cas [2], rarement à 40 °C. La dysphagie est discrète sous forme d'une simple gêne à la déglutition accompagnée d'otalgie.

A ce stade, la pâleur et l'abattement du patient sont manifestes. L'examen local découvre parfois une gorge tout simplement rougeâtre et une amygdale augmentée de volume. Mais très souvent, il montre un enduit opalin, blanchâtre, semblable à du blanc d'œuf, siégeant sur l'amygdale tuméfiée. Cet enduit pultacé est facilement détachable, mais il a tendance à se bilatéraliser. Cet aspect marque manifestement le début de la fausse membrane et doit faire évoquer le diagnostic de diphtérie même chez le sujet vacciné. Un tel tableau exige un prélèvement de gorge, puis immédiatement une sérothérapie antidiphtérique, sauf s'il existe une autre cause évidente à cette pharyngite débutante. Compte tenu du caractère insidieux de ce début, il arrive que ce geste ne soit pas réalisé et que la maladie poursuive son évolution.

A la période d'état, le diagnostic devient évident. Les fausses membranes sont présentes, apparues en 24 à 48 heures, elles réalisent un enduit brillant, blanc nacré, peu épais, lisse au début puis irrégulier et grisâtre. Elles sont cernées par un liseré rouge, non oedématié et non hémorragique.

Des caractères fondamentaux les différencient des autres enduits pultacés et des particules alimentaires souvent rencontrés sur les amygdales : elles sont adhérentes au tissu sous-jacent duquel on peut cependant les arracher en bloc, laissant une muqueuse peu tuméfiée, non ulcérée et non hémorragique. Elles sont cohérentes, non dissociables dans l'eau et par écrasement entre deux lames. Extensives et en règle bilatérales, elles envahissent rapidement l'autre amygdale, le voile du palais, le pharynx et la luette qu'elles engainent en « doigt de gant ». Elles se reproduisent rapidement, en quelques heures, après leur arrachement. Enfin, elles sont riches en bacilles diphtériques, d'où la nécessité de leur mise en culture, avant toute antibiothérapie, pour la confirmation du diagnostic.

Quelques signes loco-régionaux peu intenses accompagnent ces fausses membranes : un coryza avec jetage séreux ou muco-purulent souvent unilatéral, des adénopathies bilatérales rétro- et sous-maxillaires, fermes, mobiles, sans périadénite. Les signes fonctionnels sont également peu marqués et consistent en une toux laryngée, des douleurs sous-maxillaires, une dysphonie et une dysphagie discrète notée dans 25 à 50 % des cas.

L'angine maligne est la forme hypertoxique des auteurs classiques. Elle est observée dans 17 à 23 % des cas selon qu'on lui associe ou non l'angine grave.

En régions tempérées, sa fréquence peut être estimée entre 1 et 2 % des cas [24]. Elle est rarement primitive ; le plus souvent, elle complique une angine commune qui a évolué 2 à 4 jours avant l'hospitalisation. Dans ces conditions, en pays d'endémie diphtérique, la presque totalité des admissions pour angine diphtérique maligne se fait tardivement entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour.

Le tableau clinique est bruyant par les signes de malignité à la fois locale et générale, en rapport avec l'intoxication importante de l'organisme. Les signes de malignité générale dominent par leur sévérité. La température est élevée entre 39 et 40 °C dans près de la moitié des cas, mais parfois elle reste normale. L'état général est profondément altéré d'emblée. Il existe une obnubilation, une prostration, une adynamie ou au contraire une agitation. On note la pâleur du visage et un état de déshydratation, surtout chez le nourrisson. La défaillance circulatoire est manifeste : tachycardie, hypotension artérielle, extrémités froides et cyanosées, assourdissement des bruits du coeur. D'autres signes peuvent être notés : diarrhée, vomissements, oligoanurie, purpura du cou ou du thorax. Les gingivorragies et les épistaxis sont observés dans 10 à 20 % des cas. Ce syndrome hémorragique serait précoce et spécifique de la forme maligne [2]

Les signes de malignité loco-régionale sont impressionnants à l'examen physique du malade. Les fausses membranes recouvrent totalement les amygdales et ont l'aspect d'une couenne grisâtre, gris verdâtre ou noirâtre, sanieuse, hémorragique et fétide. Elles reposent sur une muqueuse oedématiée, ulcérée et hémorragique. Leur surface est irrégulière parfois sphacélée. Très

adhérentes, elles se détachent très difficilement. Elles sont épaisses, très extensives, tapissant toute l'arrière-cavité buccale et le pharynx ; le voile du palais ainsi tapissé perd sa mobilité et la luette est oedématiée.

Il existe une dysphonie et une dysphagie importante. La respiration est bruyante, la bouche est entrouverte avec une hypersialorrhée et une haleine fétide évoquant l'odeur de moisi. Le coryza prend l'aspect d'une rhinite hémorragique avec un écoulement sérosanglant bilatéral, abondant, et parfois une érosion nasale plus ou moins étendue. Les adénopathies satellites sont bilatérales, volumineuses, très douloureuses, noyées dans la périadénite et l'oedème des régions sous-maxillaires et cervicales antérieures, responsables du classique « cou proconsulaire » et de l'aspect piriforme du visage.

Ainsi dans l'étude de Samb [6], sur 336 cas, 122 patients sont décédés par malignité d'emblée (36 %). Parmi les 214 survivants : 187 patients ont présenté une myocardite (87 %) dont 66 sont décédés ; 69 patients ont présenté une polynévrite tardive dont 20 cas mortels. La myocardite et les paralysies dominent le pronostic vital de cette angine diphtérique maligne.

#### IV.2. les formes cliniques de l'angine diphtérique :

Entre ces 2 formes typiques faciles à reconnaître se situent de nombreuses variantes symptomatiques dont l'aspect ne fait pas évoquer d'emblée la diphtérie.

#### IV.2.1.La forme atténuée :

La forme atténuée se voit volontiers chez le vacciné. Elle se traduit essentiellement par les fausses membranes. Les signes d'intoxication et les manifestations toxiques sont moins marqués voire absents. Cependant, méconnues, elles évoluent rapidement vers la malignité locale avec parfois apparition de paralysies tardives.

#### IV.2.2. La forme hémorragique :

La forme hémorragique est marquée par des fausses membranes noirâtres, recouvertes d'une sanie sanglante, reposant sur des tissus très hémorragiques. Elle est rarement observée. Le décès peut émailler l'évolution de cette forme par la survenue d'hémorragies viscérales diffuses, probablement par thrombopénie massive [47]

#### IV.2.3.La forme pseudo-phlegmoneuse :

La forme pseudo-phlegmoneuse est caractérisée par un oedème et une tuméfaction du pilier antérieur d'une amygdale. Celle-ci est recouverte de fausses membranes qui obstruent tout l'arrière-gorge. Le trismus est habituellement absent. Cette forme peut évoluer rapidement vers la myocardite et les paralysies, surtout lorsqu'elle est traitée tardivement, d'autant que son incision ne ramène pas de pus [48] et exposerait à la nécrose des fausses membranes qui prennent parfois un aspect gangréneux.

#### IV.3.Laryngite diphtérique ou croup :

Rarement primitif, il s'observe le plus souvent dans l'extension locale d'une angine pseudo-membraneuse, commune ou maligne. Il s'observe avec prédilection chez l'enfant de 2 à 6 ans, notamment dans les pays d'endémie diphtérique où il représente 45 à 75 % des cas de diphtérie hospitalisés. [6] des cas de diphtérie hospitalisés. Le retard à l'hospitalisation et par conséquent au traitement expliquerait cette fréquence particulièrement élevée chez l'enfant dans ces pays. En Europe, cette fréquence semble se situer actuellement entre 10 et 15 % des cas hospitalisés.

Il évolue en trois phases successives de gravité croissante. Il débute par des troubles dysphoniques modifiant la voix et la toux en 2 ou 3 jours : d'abord voix rauque et toux rauque ; puis voix éteinte et toux toujours rauque (association très évocatrice), enfin voix éteinte et toux éteinte. Ce début est caractéristique et permet de découvrir à la laryngoscopie directe des fausses membranes volumineuses sur une amygdale tuméfiée et l'épiglotte obstruant plus ou moins complètement l'orifice laryngé.

En l'absence de traitement, s'installe en moins de 2 jours la phase dyspnéique qui est d'abord intermittente puis continue : la bradypnée inspiratoire est impressionnante, avec une respiration bruyante, un cornage, un tirage sous-et sus-sternal.

Enfin, sur ce fond de dyspnée permanente et inquiétante, se produisent des crises paroxystiques et des accès de suffocation plus ou moins rapprochés, avec

les yeux saillants, une respiration courte, rapide, superficielle, une bradycardie, les extrémités froides et cyanosées, une torpeur profonde traduisant manifestement la phase asphyxique. C'est le stade ultime de cet état respiratoire grave que seule l'intubation ou la trachéotomie d'urgence peut maîtriser. Mais très souvent, cet acte thérapeutique est insuffisant en raison de la malignité générale et de l'extension des fausses membranes à l'ensemble de la trachée et aux bronches.

Le pronostic du croup est donc très sombre avec une mortalité particulièrement élevée de 25 à 71 % [6] en dépit des manœuvres de réanimation.

#### IV.4. Atteinte cutanéomuqueuse :

Elle est rarement secondaire à une angine ou au coryza, soit par auto-inoculation soit par contiguïté, soit à distance. En général, elle est primitive, isolée, et se développe sur des lésions préexistantes : les plaies traumatiques professionnelles ou accidentelles, les simples écorchures, les brûlures, les dermatoses, les mycoses, les panaris, les pyodermites, les plaies ombilicales, d'excision ou de circoncision chez le nourrisson, sont facilement infectés par le bacille de Loeffler, notamment en zone d'endémie diphtérique.

L'ulcération cutanée est au début peu étendue, peu profonde, arrondie présentant des bords inflammatoires et un fond sanieux d'où s'écoule une

sérosité abondante et jaunâtre. Très rapidement, elle se recouvre de fausses membranes grisâtres ou jaune brunâtre, épaisses, gaufrées par endroits, suintantes, adhérentes, se reproduisant in situ dès que la plaie est détergée[49].

La diphtérie ombilicale se voit chez le nouveau-né avec une fausse membrane cartonnée, mince, adhérente qui, en l'absence de traitement spécifique, tombera spontanément en 2 à 3 semaines.

La vulvovaginite diphtérique est volontiers rencontrée chez la petite fille. Les lésions siègent habituellement au niveau des grandes lèvres enflammées, volumineuses, oedématiées, recouvertes de fausses membranes. Celles-ci sont épaisses, intimement adhérentes aux tissus sous-jacents. Il s'écoule par l'orifice vaginal un suintement louche plus ou moins abondant.

La conjonctivite diphtérique est le plus souvent secondaire à une localisation nasale ou pharyngée. Le début est insidieux, avec oedème palpébral, des fausses membranes blanc-grisâtre, peu épaisses qui se détachent facilement ; la muqueuse sous-jacente est rouge, parfois ulcérée. Cette conjonctivite peut tout simplement être érythémateuse, uni- ou bilatérale, et évoluer rapidement vers la guérison. Mais plus grave est la forme qui s'accompagne de pétéchies sous-conjonctivales, d'érosion cornéenne [50] ou d'une kératite perforante.

Au cours de toutes ces localisations cutanéomuqueuses, les signes généraux restent modérés dans la majorité des cas, avec une température entre 38 et 38,5 °C, des courbatures et une asthénie peu prononcées. Cependant, dans

certains cas, une adynamie, une pâleur extrême, des frissons et une tachycardie importante peuvent traduire l'intoxication.

L'évolution de ces localisations cutanéomuqueuses est habituellement simple. Quelquefois, ces lésions peuvent être surinfectées par des bactéries anaérobies qui donnent à la lésion un aspect nécrotique et gangréneux d'évolution parfois torpide. Mais cette bénignité est apparente puisque les complications surtout toxiques surviennent dans 30 à 40 % des cas.

#### IV.5. Myocardite diphtérique :

La myocardite fait partie des complications toxiques de la souche toxigène du corynébactérium diphteriae.

La myocardite est une complication majeure, tant par sa fréquence que par sa gravité. Dans 20 % des cas, elle est décelée précocement sur les anomalies électrocardiographiques (ECG) et dans 5 à 10 % des cas quand elle a uniquement une traduction clinique.

La myocardite débute généralement de façon précoce : avant le 5<sup>e</sup> jour, mais surtout entre le 5<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jours (80 % des cas). Elle est d'autant plus grave qu'elle apparaît précocement. Elle complique une angine commune tardivement traitée ou le plus souvent une angine maligne.

Les signes cliniques sont inconstants et se traduisent essentiellement par une tachycardie ou au contraire une bradycardie, des palpitations, des lipothymies et parfois un souffle systolique fonctionnel, un assourdissement des

bruits du cœur ou un bruit de galop. Quelquefois, l'examen découvre un tableau évident aiguë avec une dyspnée, une cyanose, une hépatomégalie douloureuse, des râles sous-crépitants, une oligurie, une hypotension, un pouls rapide et une cardiomégalie.

L'E.C.G. biquotidien confirme la myocardite en mettant en évidence des anomalies très souvent sans traduction clinique ; il permet également le contrôle et la surveillance de ces anomalies qui peuvent être responsables de graves troubles ultérieurement

Les troubles du rythme sont communs : tachycardie sinusale, bradycardie, extrasystoles dans 10 % des cas généralement bien supportées. En revanche, le flutter, la fibrillation auriculaire, la fibrillation ventriculaire bien que peu fréquents observés dans 3 % des cas) constituent une menace constante, responsable des cas de mort subite. Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire revêtent plusieurs aspects et sont plus ou moins fugaces.

Dans 1 à 10 % des cas, un allongement isolé de PR est enregistré dès la 2<sup>ème</sup> semaine de la maladie. Il disparaît en quelques semaines ou mois sans conséquences remarquables. Dans 3 à 10 % des cas, il est à l'origine d'un bloc auriculoventriculaire (BAV) complet intermittent ou permanent. Ce BAV peut régresser, mais il est mortel dans plus de 75 % des cas soit par défaillance circulatoire aiguë, soit par fibrillation ventriculaire.

Les blocs de branche, droit ou gauche, avec parfois variations de l'axe QRS apparaissent souvent avant le 10<sup>ème</sup> jour ; ils sont d'autant plus redoutables qu'ils

sont plus précoces. Ils peuvent disparaître ultérieurement, mais l'évolution est fatale dans plus de 50 % des cas. Un bloc sino-auriculaire avec disparition de l'onde P est également un signe de gravité exposant aux mêmes conséquences fâcheuses que les autres anomalies de la conduction.

Les troubles de la repolarisation, généralement associés aux précédents, sont couramment observés. L'aplatissement ou l'inversion franche de l'onde T, l'allongement de QT, la dénivellation de ST en cupule sont les anomalies les plus fréquentes. Leur apparition précoce au cours des premiers jours de la maladie annonce, dans certains cas, des troubles plus sévères précédemment décrits.

Des anomalies biologiques sont souvent associées à ces troubles électrocardiographiques : une élévation des enzymes cardiaques notamment lactates déshydrogénases LDH, créatine phosphokinase CPK et transaminases sériques supérieures à 200 UI/L. Il existerait une corrélation entre l'hypertransaminasémie et la sévérité des signes électrocardiographiques de la myocardite.

L'évolution de la myocardite diphtérique est dans l'ensemble imprévisible : « elle tue ou guérit rapidement ». Lorsqu'elle est précoce et qu'elle comporte des anomalies majeures de la conduction, 60 à 90 % des patients en meurent dans les deux premières semaines en dépit du traitement. Au delà de ces 15 premiers jours de la maladie et passée la phase aiguë de la myocardite, malgré la menace

de syncope et de mort subite par troubles du rythme cardiaque, l'évolution se fait vers la guérison en principe sans séquelles.

Cependant, dans 1 à 11 % des cas, il peut exister des séquelles plus ou moins évolutives, voire définitives. En effet, certains malades gardent des anomalies électrocardiographiques, notamment les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire plusieurs mois ou années après l'épisode initial [51].

L'examen anatomopathologique révèle des lésions du myocarde et aussi du tissu nodal [52]. L'hétérogénéité de ces lésions explique les modalités évolutives de la myocardite diphtérique en particulier de la variabilité et de la fugacité des troubles électrocardiographiques.

#### IV.6. Neuropathies diphtériques :

##### IV.6.1. les paralysies diphtériques :

Les paralysies diphtériques décrites dans le cadre du « syndrome malin tardif de Grenet et Menart -terme classiquement fixé au 52<sup>ème</sup> jour- peuvent en fait s'observer jusqu'au 90<sup>ème</sup> jour après le début de la maladie [45]. Elles s'observent dans 12 à 21 % des cas étudiés dans la littérature, quelle que soit la localisation initiale de la diphtérie. Cependant, trois facteurs favorisent leur apparition.

A Dakar, la série de 221 malades de Diop Mar [53] s'accompagne d'une très haute fréquence des paralysies chez les enfants de 6 mois à 5 ans (193 cas soit 87 %). Dans l'étude de Samb [6] sur 1536 patients, 249 (16 %) présentent

une paralysie diphtérique : 91 après une angine commune (36 %), et 158 au décours d'une angine maligne (64 %). Le retard ou l'absence de la sérothérapie augmente le risque de paralysies. En effet, il y a très peu ou pas de paralysie dans la série de Dietze [54], du fait que le sérum est injecté dans les deux premiers jours de l'angine. Leur pourcentage devient plus important avec tendance à la généralisation si la sérothérapie est faite au delà du 2<sup>ème</sup> jour de l'angine.

Sur le plan clinique, les paralysies peuvent être précoces ou tardives, partielles ou généralisées. Survenant dans un ordre chronologique immuable, elles intéressent le voile du palais, les membres, les muscles respiratoires parfois certains nerfs crâniens.

La paralysie vélopalatine est la plus fréquente et la plus précoce. Elle est observée dans 60 % à 85 % [53] des cas de neuropathies diphtériques. Elle survient habituellement avant le 20<sup>e</sup> jour, avec un maximum entre les 5<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours de la maladie. Précoce, elle doit faire craindre la survenue de la myocardite et d'autres types de paralysies plus extensives. Son diagnostic est basé sur la constatation de troubles de la phonation et de la déglutition :

Le nasonnement de la voix, le reflux par le nez des liquides ingérés avec risque de fausses routes alimentaires ou salivaires. A l'examen local, le voile du palais pend, immobile, flasque, non contractile, interne, donnant le signe du rideau avec stase salivaire et abolition inconstante du réflexe nauséux. Dans les cas où la paralysie est une simple parésie, l'examen peut paraître normal, malgré l'importance des signes fonctionnels. La paralysie vélopalatine isolée évolue

favorablement en 4 à 6 jours, moins souvent en plusieurs semaines. D'autres fois, elle évolue en 2 temps : régressant en 2 à 3 jours, elle réapparaît vers le 25<sup>ème</sup> jour ou entre la 6<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> semaines et avec elle d'autres paralysies.

Lorsqu'elle est associée à une atteinte des muscles du pharynx et du larynx, son risque majeur immédiat est représenté par les bronchopneumopathies d'inhalation par fausses routes alimentaires ou salivaires et par encombrement trachéo-broncho-pulmonaire.

La paralysie de l'accommodation accompagne presque toujours la paralysie vélopalatine. Elle se traduit chez l'enfant et l'adolescent par une gêne à la vision rapprochée c'est la pseudo-presbytie. La lecture de près est impossible alors que la vision de loin est correcte. Elle évolue sans perturbation du réflexe photomoteur, sans anomalie du fond d'œil. La contraction pupillaire est conservée. Elle apparaît entre la 2<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> semaines après le début de la maladie pour disparaître sans séquelles au bout de 10 à 15 jours. Sa fréquence est difficilement appréciée notamment chez les enfants. Diop Mar [18] en relève 3 cas sur 221 cas de complications neurologiques, soit 1,3 %, tandis que Fournier [55], à Lille, note 2 cas sur 10 atteintes neurologiques (20 %).

Les paralysies extensives des muscles respiratoires intéressent les muscles du cou, les intercostaux, les muscles abdominaux et le diaphragme. Elles surviennent habituellement dans la semaine qui suit l'apparition de la paralysie vélopalatine à laquelle elles sont parfois associées. Néanmoins, elles peuvent apparaître tardivement à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine. Leur fréquence oscille

globalement entre 23 % et 50 % des complications neurologiques. Leur évolution est émaillée d'une forte mortalité de plus de 80 % [55] par détresse respiratoire en l'absence d'assistance respiratoire.

#### IV.6.2. Manifestations neurologiques atypiques :

L'encéphalite est rapportée dans 5 % des cas. Un état de torpeur, parfois des convulsions ou un coma plus ou moins profond en sont les manifestations. Elle serait d'observation plus courante chez l'enfant en zones tropicales et intertropicales où cependant l'interaction de plusieurs phénomènes métaboliques, infectieux, nutritionnels et le manque d'études neuropathologiques ne permettent pas de rattacher le tableau clinique d'une encéphalite à une cause infectieuse précise si courante soit-elle.

Les hémiplésies au cours de la diphtérie sont rares. Diop Mar [53] en relève 2 cas sur un total de 1873 malades, dont 221 avec des complications neurologiques soit environ 1 %. Ces hémiplésies paraissent liées à des accidents vasculaires cérébraux, soit par embolies chez des patients atteints de myocardite, soit par thrombose artérielle par modification de la paroi vasculaire sous l'action de la toxine diphtérique. Elles sont alors parfois favorisées par une malformation vasculaire.

#### IV.7. Atteinte rénale :

Elle n'est pas rare au cours de la diphtérie. Une oligurie et une protéinurie modérée accompagnent quelquefois une angine commune avec laquelle elles

régressent habituellement sans séquelles. Mais une oligo-anurie, une hématurie, une protéinurie massive et prolongée signent une néphrite, qui, comme la myocardite et les paralysies, traduit une imprégnation toxinique importante. Elle se voit plus souvent dans les angines malignes. Elle est parfois associée aux autres complications. Ainsi Kurdi [56] trouve que ses 11 malades présentent des anomalies électro-cardiographiques de myocardite (100 %), 5 une néphrite (45 %) et 2 une atteinte pleuro-pulmonaire (18 %).

#### IV.8. Manifestations pyogènes :

Il est admis que le bacille diphtérique reste localisé au niveau de sa porte d'entrée et agit à distance, par l'intermédiaire de sa toxine responsable des manifestations graves de la maladie.

Mais l'observation de plusieurs cas de manifestations pyogènes à *C.diphtheriae* à point de départ nasal, cutané ou rhinopharyngé confirme que le bacille diphtérique peut bien se comporter comme un germe pyogène. En effet, dans certains cas de diphtérie authentique bactériologiquement confirmée, le passage sanguin du germe est possible. De nombreux cas d'arthrite purulente, d'endocardite et de septicémie [57] sont connus actuellement. L'apparition d'une angine à *C. diphtheriae* [58] ou de lésions cutanéomuqueuses, typiques de diphtérie, quelques jours avant les signes d'infection systémique est un argument en faveur.

Cependant, ces infections ne sont pas très fréquentes. Elles compliquent volontiers un terrain de cardiopathie ou d'immunodépression [59] au décours

d'une angine diphtérique qui serait peut-être passée inaperçue. Cliniquement, elles ne présentent aucune particularité par rapport aux endocardites et aux septicémies dues aux germes pyogènes habituels. Mais le caractère atoxinogène de la majorité des souches de *C. diphtheriae* en cause et les antécédents vaccinaux des malades expliquent bien l'absence des manifestations toxiques propres au tableau classique de la diphtérie. Leur diagnostic repose sur les hémocultures dont les résultats concordent souvent avec ceux des prélèvements locaux.

*V. diagnostic positif*

## **V. diagnostic positif :**

Le diagnostic de diphtérie est fait sur la confrontation d'éléments épidémiologiques et cliniques, il est confirmé par la bactériologie [2], et constitue une des urgences du laboratoire de microbiologie [60].

### **V.1. Les arguments épidémiologiques :**

Ils feront rechercher les antécédents du malade, la notion d'un contact récent avec un sujet diphtérique, un convalescent ou un porteur sain ; l'existence d'un ou de plusieurs cas dans la famille, l'établissement, le foyer ou la localité ; enfin, l'absence de vaccination tout en sachant que la diphtérie peut survenir chez le sujet vacciné. Leur rôle est important pour rattacher une angine, une autre lésion suspecte ou un syndrome toxique à la diphtérie. Mais ils semblent inconstants dans la majorité des cas. [2].

### **V.2. Les arguments cliniques :**

Ils sont d'importance capitale, notamment en l'absence de tout contexte épidémique. Le diagnostic de la diphtérie est avant tout clinique. En présence de toute fièvre avec adénopathies, dysphagie et pâleur, un examen buccopharyngé rigoureux s'impose. L'existence de fausses membranes, lésion pathognomonique, doit faire évoquer d'emblée la diphtérie. Les caractères adhérents, cohérents-récidivants, permettent de reconnaître une angine commune. Des fausses membranes noirâtres ou gris verdâtre, épaisses, fétides, hémorragiques et très extensives singularisent l'angine maligne.

a) Autres causes d'angine à fausses membranes :

La mononucléose infectieuse (MNI) est la principale cause des angines à fausses membranes chez l'adolescent. L'hésitation est courante, notamment s'il existe une dyspnée laryngée, des adénopathies avec un cou proconsulaire, une fièvre modérée à 38,5° C et une paralysie vélopalatine plusieurs jours après le début de l'angine [61]. Mais l'existence d'une splénomégalie, le syndrome mononucléosique, les transaminases élevées, le MNI-test positif, la présence d'anticorps anti Eibstein Bar virus (EB), l'absence de *Corynebacterium* à l'examen bactériologique permettent le diagnostic de la MNI.[2]

Divers germes pyogènes (*streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, entérobactéries, Pseudomonas,* ) peuvent entraîner la formation de fausses membranes et des signes toxiques plus ou moins sévères. L'aspect intermédiaire entre fausses membranes et enduits pultacés, une fièvre élevée, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ne sont pas des arguments solides, d'autant plus qu'il peut s'agir d'une association microbienne masquant une diphtérie authentique. Le doute laisse à l'examen bactériologique toute sa valeur pour trancher.

Une hémopathie maligne telle qu'une leucose, agranulocytose, une syphilis secondaire peuvent comporter des lésions buccopharyngées. Un bilan plus orienté permettra de les éliminer.

L'existence d'une fausse membrane unilatérale, en dehors des causes déjà évoquées, fera discuter l'angine de Vincent, le chancre de l'amygdale, une candidose buccopharyngée et un phlegmon de l'amygdale. Dans ces cas, il s'agit beaucoup plus d'enduits extensifs que de véritables fausses membranes. Mais seul l'examen bactériologique lèvera le doute.

b) Autres causes de laryngites aiguës :

On cite celle de l'enfant si la diphtérie laryngée évolue en dehors de toute atteinte pharyngée : une virose comme la rougeole, un pseudo-croup à *Candida albicans* et un corps étranger. L'examen laryngoscopique à la recherche de fausses membranes paraît capital.

c) Causes de neuropathies

Il peut prêter à confusion si l'angine diphtérique initiale passe inaperçue. Dans ce cas, l'analyse minutieuse du tableau clinique, les antécédents du malade, permettront d'écartier un botulisme, une poliomyélite antérieure aiguë, un syndrome de Guillain-Barré, une mononucléose infectieuse et un éventuel accident sérique. En général le diagnostic de diphtérie est bactériologiquement déjà confirmé lorsque survient cette atteinte neurologique.[2]

V.3. Le diagnostic bactériologique :

a) Prélèvement :

L'examen bactériologique confirme le diagnostic de diphtérie en mettant en évidence *Corynebacterium diphtheriae*. Il nécessite un prélèvement rhinopharyngé correct : la fausse membrane est prélevée à l'écouvillon ou à la pince stérile. Le plus souvent, on réalise un simple écouvillonnage à la périphérie de la fausse membrane légèrement surélevée et en arrière, sur la luette et le voile. Le prélèvement est adressé immédiatement au laboratoire le plus proche en précisant la suspicion de diphtérie. Il devra être au laboratoire avant dessèchement, on y procédera sans délai à l'ensemencement, à la coloration puis à l'identification [6].

b) Examen direct :

L'examen direct des frottis peut donner une orientation par la découverte de bacilles à Gram positif, renflés aux extrémités, en palissades et en lettres majuscules, facilement décolorables au Gram. Un tel résultat est suffisant pour justifier une sérothérapie antidiphtérique précoce. Mais en réalité, il n'a qu'un intérêt présomptif et limité. A noter que la présence de colonies d'autres bactéries (*streptocoques, association fuso-spirillaire, ...*) sur l'isolement n'exclut pas la présence de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* : il faut être attentif lors du repérage des colonies et savoir qu'une association est possible [60]. Cela est particulièrement vrai pour les atteintes cutanées qu'il s'agisse de bactéries *tox+* ou *tox-* (jusqu'à 10 % des leishmanioses cutanées au Brésil [62] et plus de 15 % d'un grand nombre de lésions cutanées de l'enfant à Rio [63])

Plusieurs méthodes [64] de diagnostic rapide utilisant les écouvillons permettent d'obtenir des résultats en 4 à 5 heures, mais il s'agit toujours de diagnostic de présomption qui ne dispense pas de la culture classique. La méthode d'immunofluorescence [65] sur l'étalement direct est applicable au diagnostic extemporané de la diphtérie. Elle peut donner de bons résultats comme moyen de dépistage rapide en zones d'endémie importante. Mais ici aussi les causes d'erreur sont nombreuses, les fausses réactions positives sont possibles et de plus, le caractère toxigène ou non de la souche en cause ne peut pas être précisé [2].

c) Culture :

Le résultat peut être connu -selon les techniques utilisées- en 5 heures avec la culture rapide, en 15 à 18 heures avec les méthodes classiques type milieu de Loeffler et en 24 à 48 heures avec les milieux au tellurite de potassium, type milieu sélectif de Hoyle. Le milieu de Muller-Hinton ou gélose au sang à l'acide nalidixique est utilisé et donnerait, semble-t-il, de très bons résultats. Le milieu de Loeffler (3 parties de sérum de boeuf coagulé pour une partie de bouillon nutritionnel) est le milieu de choix., *C. diphteriae* y pousse en 15 à 18 heures.

Le milieu de Hoyle (gélose au tellurite de potassium ) est également un milieu de choix sur lequel *C.diphtheriae* pousse en 24 à 48 heures en donnant des colonies noires par réduction du tellurite .

Ces milieux sélectifs empêchent la croissance des *Neisseria*, des *pneumocoques* et des streptocoques mais permettent toujours celle des autres *corynébactéries diphtéroïdes* qu'il convient de différencier de *C.diphtheriae*[2].

d) Identification des colonies suspectes

Après contrôle microscopique de ces colonies, elle se fera en deux temps.

La première étape fait appel aux propriétés biochimiques de la souche en culture pure : type respiratoire (aéro-anaérobie), hydrolyse de l'urée, dégradation des sucres, potentiel enzymatique e, ce qui permet d'éliminer au bout de 24 heures les autres corynébactéries.

La deuxième étape recherche le pouvoir toxinogène de la souche en culture pure. Elle se fait sur le cobaye et in vitro, donnant des résultats en 1 à 6 jours. Sur le cobaye, l'inoculation sous-cutanée d'un milieu de culture en bouillon de 24 heures ou d'une émulsion de colonies entraîne en 1 à 6 jours la mort de l'animal qui présente à l'autopsie des lésions caractéristiques tel que l'œdème fibrineux et congestion des surrénales.

In vitro, le test d'Elek utilise une technique d'immuno-précipitation. On place sur une boîte de Pétri contenant de la gélose au sang de cheval, 1 ou 2 bandes de papier filtre imbibées de sérum antidiphthérique . Des stries bactériennes des souches à tester sont ensemencées perpendiculairement en surface entre les branches des deux bandes. L'antitoxine diffuse à partir des bandes de papier et la toxine à partir des zones d'ensemencement où pousse le

germe. Les deux se rencontrent et forment un arc de précipitation en 24 à 48 heures si la souche est toxigène.

e) Antibiogramme :

Le but de la réalisation d'un antibiogramme est de prédire la sensibilité d'un germe à Un ou plusieurs antibiotiques dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également :

- À la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne ;
- À l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles.

[66]

✓ Concentration Minimale Inhibitrice = CMI

Le paramètre le plus souvent utilisé pour évaluer l'effet d'un antibiotique est la CMI. Elle correspond à la concentration minimale d'antibiotique qui inhibe la croissance visible du germe en 24H. La CMI explore donc l'effet bactériostatique seulement, ce qui n'est pas limitatif sachant qu'en bactériologie clinique, le but le plus souvent recherché est l'inhibition de la prolifération bactérienne, dans la mesure où l'organisme est capable de se défendre contre les bactéries, notons que son emploi n'est pas justifié chez un malade immunodéprimé.

✓ Détermination des catégories S/I/R

A la suite des recommandations du Comité d'Experts de Standardisation biologique de l'OMS (1979), la Société Française de Microbiologie a créé un Comité de l'Antibiogramme (CA-SFM) chargé de déterminer les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques et de proposer un guide pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Les valeurs critiques définies pour les concentrations et les diamètres des zones d'inhibition, ainsi que les recommandations spécifiques à certaines espèces ou à certains groupes d'antibiotiques sont publiées dans un communiqué annuel par le CA-SFM.

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : *Sensible (S)*, *Résistant (R)* et *Intermédiaire (I)*.

- *Les souches catégorisées S* sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

- *Les souches catégorisées R* sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

- *Les souches catégorisées I* sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique.

✓ Antibiogramme en cas de diphtérie :

L'antibiogramme doit être systématique, notamment en raison de l'évolution de l'antibiorésistance ces dernières années [13, 60, 59]. L'analyse de la sensibilité (méthodes des disques) des bactéries isolées entre 2008 et 2010 a montré qu'elles restent toutes sensibles à l'amoxicilline et à la rifampicine, que la résistance à l'érythromycine reste faible à 5 % [13, 24] alors que les données concernant les autres macrolides sont très partielles (études en cours), mais que 10 % sont résistantes à la ciprofloxacine, près de la moitié intermédiaires aux céphalosporines de 3ème génération et près de 90 % sont à sensibilité diminuée ou résistantes à la pénicilline G. La résistance à la clindamycine est faible pour *C. diphtheriae* (4 %) mais est importante (>90 %) pour les isolats de *C. ulcerans*. [1]

f) Recherche de la toxinogénèse :

Cette recherche doit être réalisée en urgence. Tous les isolats de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* ne sont pas *tox+* et la signification clinique et épidémiologique des isolats *tox-* est différente [67]. Certaines formes pseudomembraneuses s'observent avec des bactéries *tox-*. La première recherche est celle du **gène *tox*** par **PCR** classique modifiée d'après celle décrite par Hauser [68].

Elle se pratique après extraction de l'ADN bactérien, lequel peut être extrait soit à partir de culture de l'isolat à analyser, soit directement sur les prélèvements (tissu ou écouvillons), avant même l'identification de la bactérie.

Suite à la détection du gène *tox*, la recherche de la production de **toxine *in vitro*** par la bactérie doit être réalisée. Cette recherche se fait grâce à une technique d'immunoprécipitation, le **test Elek** [69]. Elle n'a pas été retenue comme nécessaire pour la déclaration de diphtérie due à des bactéries *tox+*. La toxine produite par *C. ulcerans* présente quelques différences nucléotidiques ne semblant pas interférer sur les tests diagnostics et l'utilisation thérapeutique du sérum antidiphtérique produit à partir d'isolats de *C. diphtheriae tox+* [70].

g) Technique de typage des bactéries :

Les méthodes de typage, permettent, en complément du biotypage, de suivre l'évolution des isolats épidémiques et d'une façon générale de l'ensemble des isolats de *C. diphtheriae* à travers le monde. La technique de ribotypie [71] qui était la technique de référence, est actuellement remplacée par la technique du MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) [72]. Elle permet de séparer les isolats en deux grands lignages : les isolats de *C. diphtheriae* biotype *belfanti* de tous les autres isolats.

En définitive, le diagnostic bactériologique de la diphtérie exige du temps, 18 heures au moins, pour une maladie connue pour sa gravité, surtout lorsque la sérothérapie est faite tardivement. Parfois, l'examen bactériologique est négatif dans certaines formes malignes et/ou si le malade a préalablement reçu des antibiotiques. Aussi le diagnostic de la diphtérie demeure-t-il avant tout clinique. Il s'agit bien d'un diagnostic d'urgence que confirmera plus tard le laboratoire.

[2]

# *VI. Traitement*

## **VI. Traitement :**

### **VI.1 L'antibiothérapie :**

L'antibiothérapie doit être débutée immédiatement après réalisation des prélèvements. La voie d'administration dépend de la gravité et du terrain, mais la voie orale doit être privilégiée quand elle est possible.

Les antibiotiques recommandés sont les suivants :

- amoxicilline .
- macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines : spiramycine ou érythromycine en cas d'indisponibilité de la spiramycine ; azithromycine ou clarithromycine, josamycine ou roxithromycine (tableau I).[1]

Tableau I : Schémas d'administration préconisés pour les antibiotiques recommandés dans la diphtérie [1]

<b>Antibiotiques</b>	<b>Adulte</b> (Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)	<b>Enfant</b> (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)
<b>Bêta-lactamines</b>		
<b>Amoxicilline</b>		
<b>voie injectable IV</b>	3 g/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 1 g à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 2 g à la fois.	100 mg/kg/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 25 m/kg à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 50 m/kg à la fois.
<b>voie orale</b>	3 g/jour en 3 prises	100 mg/kg/jour en 3 prises
<b>Macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines</b>		
<b>voie injectable IV</b>		
<b>Spiramycine</b>	9 MUI/jour en perfusions de 60 minutes	150 000 UI/kg/jour en perfusions de 60 minutes (hors AMM)
<b>Erythromycine</b> (en cas d'indisponibilité de la spiramycine)	3 à 4 g/jour - en perfusion continue sur 24 heures ; -ou en 3 ou 4 perfusions de 60 minutes.	30 à 40 mg/kg/jour, -en perfusion continue sur 24 heures ; -ou en perfusions de 60 minutes 4 fois par jour
<b>voie orale</b>		
<b>Azithromycine</b>	500 mg/jour en 1 prise	20 mg/kg/jour en 1 prise (hors AMM)
<b>Clarithromycine (standard)</b>	500 mg à 1 g/jour en 2 prises	15 mg/kg/jour en 2 prises

MUI : millions unités internationales.

La durée du traitement est de 14 jours, sauf pour l'azithromycine où la durée du traitement est de trois jours (dose totale cumulée 1,5g). Il faut s'assurer que le prélèvement de gorge se négative sous traitement à J15 et J16 (J7 et J8 pour l'azithromycine). En raison de rechutes bactériologiques précoces après traitements, un prélèvement à J30 est recommandé.

Le traitement sera ajusté à l'antibiogramme qui doit être systématique, en raison de l'évolution de l'antibiorésistance ces dernières années.[1]

Les cyclines ont une activité variable suivant les régions considérées (86 % de résistance en Indonésie, 5 % en Afrique de l'Ouest [73]).L'ampicilline, la rifampicine, le cotrimoxazole, la clindamycine, le chloramphénicol, les aminosides sont aussi actifs. La céphalexine, l'oxacilline et la colistine sont inefficaces.[2].

## VI.2. Sérum antidiphthérique :

Des progrès décisifs ont été réalisés dans la thérapeutique curative depuis l'utilisation de la sérothérapie (Von Behring et Kitasato 1890, et Roux, Martin, Chailloux en 1893).

La sérothérapie antidiphtérique est l'élément majeur du traitement. Ce sérum est une antitoxine qui neutralise la toxine circulante avant que celle-ci ne soit fixée aux cellules [74]. Compte tenu de la rapidité de fixation de la toxine aux cellules, la sérothérapie doit être administrée le plus précocement possible, dès le diagnostic clinique établi ou dès que la présomption est suffisante. Après le 5<sup>ème</sup> jour, la sérothérapie ne modifie probablement plus l'évolution [75]. L'antitoxine diphtérique est obtenue à partir de sérums de chevaux hyperimmunisés. Elle est disponible sous forme purifiée, désalbuminée : ampoules de 1 ml (1 000 UI antitoxiques) ; de 10 ml (10 000 UI). Elle se conserve entre 2 et 10 °C, à l'abri de la lumière.

La dose totale de sérum doit être administrée en une seule fois. La posologie est appréciée en fonction du poids, de la gravité de la maladie, d'un retard thérapeutique éventuel. En fait, ce qui compte, c'est avant tout la quantité de toxine circulante au moment de l'infection. Elle dépend de la surface des lésions et du pouvoir toxino-gène de la souche.

Plusieurs méthodes d'appréciation de la quantité d'antitoxine sont possibles :

20 000 UI pour l'atteinte d'une amygdale, du larynx, du nez, de la peau,

20 000 UI pour une atteinte limitée,

40 000 UI pour une atteinte étendue de la paroi pharyngée ou du voile du palais.

2 000 à 5 000 U/kg suivant le caractère bénin ou malin de la diphtérie : soit, chez l'enfant, 20 000 à 50 000 U en dose totale, chez l'adulte, 60 000 à 100 000 U (dose maxi = 120 000 U).[2]

La tolérance du sujet doit être testée avant toute injection. La méthode de Besredka permet ainsi d'éviter le choc anaphylactique. Elle consiste à injecter sous la peau 0,1 ml de sérum, puis 15 minutes plus tard 0,25 ml. Si rien ne se produit dans le quart d'heure suivant, on injecte la totalité de la dose restante, pour moitié en sous-cutané, pour moitié en intramusculaire. Si la dose initiale est mal supportée, on peut utiliser le sérum dilué, injecté à doses croissantes de 15 à 20 minutes, jusqu'à disparition des accidents. On peut alors utiliser le sérum pur, en débutant par la dose de 1 ml.

La voie intraveineuse peut être utilisée pour atteindre rapidement une concentration sanguine efficace. L'antitoxine est alors diluée dans 100 à 250 ml de sérum physiologique et perfusée en 2-3 heures. Le début initialement lent (30 premières minutes) permet d'assurer la désensibilisation éventuelle. Ensuite le reste est perfusé plus rapidement

La sérothérapie n'est pas efficace sur les lésions viscérales constituées en cas de myocardite ou de paralysies. Elle n'a d'intérêt que tant que persiste la production de toxine par le foyer infectieux.

Ils peuvent être immédiats comme le choc anaphylactique ou secondaires comme la maladie sérique. Ils concernent surtout des adultes recevant le sérum en prophylactique. Le choc anaphylactique est devenu exceptionnel avec le sérum purifié et la technique de Besredka. Au moment de l'injection ou 1 à 2 heures plus tard, il y a apparition d'un malaise intense avec bouffées de chaleur, frissons, collapsus, polypnée, diarrhée, anxiété, hyperthermie à 40 °C. Ces troubles accompagnent ou précèdent le collapsus cardiovasculaire et parfois des troubles hémorragiques. Le traitement nécessite l'administration IM de 1 mg d'adrénaline. Un antihistaminique injectable ou un corticoïde peuvent éviter les phénomènes oedémateux ou bronchospastiques glottiques.

La maladie sérique se manifeste entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour après l'injection par une urticaire, un oedème de la face, divers érythèmes, des polyarthralgies, une protéinurie transitoire. Les « paralysies sériques » touchent les muscles de la racine des membres. Les polynévrites et polyradiculonévrites sont exceptionnelles. Le traitement utilise les antihistaminiques, les corticoïdes.

[2]

### VI.3. Les autres mesures :

#### a) L'isolement :

Il s'impose tant que le malade est porteur du germe. La durée d'éviction est de 30 jours après la guérison. En fait, celle-ci est levée quand 2 cultures de prélèvements rhinopharyngés faits à 8 jours d'intervalle sont négatives. Le repos au lit est essentiel. La surveillance électrocardiographique doit être quotidienne pendant les 10 premiers jours. Les formes graves imposent le monitoring E.C.G. permanent. L'activité physique ne sera autorisée que progressivement, en fonction des examens physiques quotidiens et de l'E.C.G.

Pour l'angine bénigne, sans altération E.C.G., le lever peut être autorisé vers le 15<sup>ème</sup> jour. En cas d'atteinte myocardique, l'alitement est prolongé plusieurs semaines en fonction de l'état cardiaque. La surveillance sera d'au moins 6 semaines par crainte de la survenue possible de paralysies. On n'oubliera pas de vacciner le sujet après la guérison, du fait du caractère peu immunisant de la maladie.

b) Les mesures vis-à-vis l'entourage :

Tous les sujets contacts qu'ils soient étroits, réguliers, ou occasionnels doivent bénéficier d'un examen clinique, d'un prélèvement nasal et pharyngé . Il faut vérifier chez chacun d'eux le carnet de vaccination. Chez les sujets non vaccinés, on utilise la séro-vaccination : administration de 1 000 U de sérum antitoxique lors de la 1<sup>ère</sup> injection d'anatoxine en complétant ultérieurement les injections vaccinales. Chez le sujet vacciné, la sérothérapie est inutile mais si la vaccination date de plus d'un an, un rappel d'anatoxine seule ou associée au tétanos est préconisé. Chez les sujets contacts asymptomatiques et dont le prélèvement est négatif, pas d'éviction scolaire. En revanche, tous les porteurs de germe doivent être mis sous antibiotiques et isolés. Deux prélèvements de contrôle sont réalisés les 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> jours. [2]

L'antibioprophylaxie est nécessaire pour rompre la chaîne de transmission. Elle concerne tous les contacts proches quel que soit leur statut vaccinal et le résultat de la culture. Même si l'OMS propose un traitement par pénicilline injectable, compte tenu des données de sensibilité des souches aux antibiotiques en France, tenant compte de la pharmacologie, de la sécurité d'emploi et de l'expérience clinique des antibiotiques, l'amoxicilline ou un macrolide en cas d'allergie aux bêtalactamines, administré par voie orale, sont recommandés. (tableau II ). La durée du traitement est de 7 à 10 jours, sauf pour l'azithromycine où la durée du traitement est de 3 jours [1].

Tableau II : Schémas d'administration préconisés pour l'antibioprophylaxie de la diphtérie.[1]

<b>Antibiotiques* (voie orale)</b>	<b>Adulte</b> (Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)	<b>Enfant</b> (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)
<b>Bêta-lactamines</b>		
<b>Amoxicilline</b>	3 g/jour en 3 prises	100 mg/kg/jour en 3 prises
<b>Macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines</b>		
<b>Azithromycine</b>	500 mg/jour en 1 prise	20 mg/kg/jour en 1 prise (hors AMM)
<b>Clarithromycine (standard)</b>	500 mg à 1 g/jour en 2 prises	15 mg/kg/jour en 2 prises
<b>Clarithromycine (libération modifiée)</b>	500 mg à 1 g/jour en 1 prise	
<b>Erythromycine</b>	2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	30 à 50 mg/kg/jour en 2 à 3 prises
<b>Josamycine</b>	1 à 2 g/jour en 2 prises	50 mg/kg/jour en 2 prises
<b>Roxithromycine</b>	300 mg/jour en 2 prises	5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises
<b>Spiramycine</b>	6 à 9 MUI/jour en 2 à 3 prises	150 000 à 300 000 UI/kg/jour en 2 à 3 prises

#### VI.4. Traitements particuliers :

##### VI.4.1. Traitement du croup :

Plusieurs éléments concourent à l'obstruction des voies respiratoires au cours du croup : les fausses membranes laryngées, l'oedème local, le spasme des muscles constricteurs du larynx, voire l'extension trachéo-bronchique des fausses membranes.

Le traitement nécessite la mise au calme, l'humidification par un aérosol. L'alimentation est supprimée au profit d'une perfusion. Les corticoïdes sont toujours de mise par voie IV ou IM par exemple : dexaméthasone 2 à 8 mg selon le poids, à répéter toutes les 3 heures. En l'absence d'amélioration, ou si le patient est vu tardivement, les signes de gravité tels que les troubles de conscience, tachycardie extrême, polypnée superficielle imposent des mesures plus invasives : transfert en réanimation pour intubation ou trachéotomie.

L'intubation par sonde naso-trachéale permet habituellement d'assurer la liberté des voies aériennes.

L'examen au laryngoscope permet en outre de visualiser l'état des lésions. Parfois, l'obstacle laryngé est tel qu'il est nécessaire de recourir à la trachéotomie. Dans tous les cas, la surveillance clinique et biologique en milieu spécialisé est impérative. Grâce à l'intubation laissée habituellement 2 à 4 jours, la mortalité du croup a baissé.

#### VI.4.2.Traitement de la myocardite :

La myocardite est une des causes de décès au cours de la diphtérie, soit du fait de troubles de la conduction, soit du fait de troubles de l'excitabilité. L'apparition de troubles de la conduction tels que un BAV nécessite la mise en place immédiate d'une sonde d'entraînement électro-systolique endocavitaire. Elle permet en outre l'utilisation à moindre risque des digitaliques en cas d'insuffisance cardiaque. En cas de tachycardie ventriculaire, la cardioversion est préférable à l'utilisation des anti-arythmiques type lidocaïne.

#### VI.4.3.Traitement des paralysies diphtériques :

Leur survenue après la 3<sup>ème</sup> semaine peut entraîner une hypoventilation alvéolaire, une broncho-pneumopathie de déglutition avec leurs conséquences. D'où l'importance d'une surveillance clinique quotidienne avec transfert en milieu de réanimation dès qu'apparaît une paralysie vélopalatine. L'alimentation orale est alors supprimée aux dépens d'une alimentation parentérale. Les soins habituels de nursing respiratoire, position déclive, aspirations répétées sont entrepris. L'apparition des paralysies respiratoires peut justifier le recours à la ventilation contrôlée après trachéotomie. Les autres mesures de nursing comme la prévention d'escarre, de rétractions tendineuses sont impératives.[2]

## *VII. Prévention*

## **VII. Prévention :**

### **VII.1. Nature de l'immunité envers la diphtérie :**

L'immunité envers la diphtérie est médiée par des anticorps. La mortalité lors de cette maladie est directement liée à la présence de la toxine diphtérique et l'immunité repose essentiellement sur la réponse anticorps dirigée contre la toxine. L'anticorps désigné sous le terme d'antitoxine est de type IgG. Cette antitoxine circule à travers tout l'organisme et passe aisément la barrière placentaire, procurant ainsi une immunité passive au nouveau-né durant les premiers mois de sa vie. L'antitoxine peut être induite soit directement par la toxine diphtérique produite par *C. diphtheriae* chez le malade ou le porteur sain, soit par la vaccination avec l'anatoxine diphtérique. Dans les deux cas, les anticorps sont identiques et indiscernables par les techniques actuelles. [76].

### **VII.2. Technique de mesure de la réponse anticorps :**

Pour évaluer la réponse anticorps contre la diphtérie, on utilise deux propriétés majeures de la toxine diphtérique.

La première repose sur son pouvoir dermonécrotique, c'est à dire sa capacité à provoquer une réaction inflammatoire après injection intradermique chez l'homme ou l'animal. Le test de Schick chez l'humain utilise cette propriété et permet de déterminer le pouvoir de neutralisation des anticorps *in vivo* dans des modèles animaux.

Deuxièmement, en présence de la toxine diphtérique, les cellules des mammifères sensibles meurent suite au blocage de leur synthèse protéique par la toxine. Ainsi, des systèmes de neutralisation *in vitro*, utilisant des cultures de cellules sensibles à la toxine diphtérique, permettent de mesurer les titres d'anticorps antidiphtériques. D'autres essais *in vitro* tels que l'hémagglutination passive et le test immunoenzymatique ELISA permettent également de mesurer la réponse anticorps envers la diphtérie. Pour des raisons éthiques, économiques et pratiques, les tests *in vitro* sont les plus utilisés.(annexe 1)[76]

### VII.3. la vaccination

#### a) Le vaccin :

C'est à Ramon, en 1923, que l'on doit la préparation d'une « anatoxine », toxine modifiée de façon irréversible par la chaleur (40° C) et le formol pendant 1 mois. Cette « anatoxine » est stable, détoxifiée et fortement antigénique. L'utilisation d'anatoxine purifiée et concentrée s'accompagne d'une baisse de l'antigénicité. C'est pourquoi les vaccins actuels y associent des adjuvants minéraux. Les plus utilisés sont l'hydroxyde ou le phosphate d'alumine, le phosphate de calcium. Ils augmentent le pouvoir immunisant par action inflammatoire locale. [2]

#### b) Associations vaccinales :

L'anatoxine diphtérique est habituellement couplée avec différentes composantes. L'anatoxine tétanique : le vaccin mixte ainsi obtenu n'est

recommandable chez le nourrisson et l'enfant que sous forme absorbée. Les vaccins DT « fluides » non absorbés contenant une dose faible d'anatoxine sont utilisés en rappel chez l'adulte ou en cas d'allergie [60]. Vaccin triple absorbé : antidiphthérique, antitétanique, anticoquelucheux DTC. Vaccin quadruple absorbé : DTCP, ajoutant au précédent le vaccin anti-poliomyélite.[2].

c) Immunité liée à la vaccination :

✓ Mise en place et durée de l'immunité induite par la vaccination :

La réponse immunitaire de l'individu à la vaccination par l'anatoxine diphtérique varie en fonction de l'âge. L'immunité passive d'origine maternelle chez le jeune enfant joue le rôle le plus important [77]. Les premières études avaient démontré que la plupart des enfants ne possédant pas d'anticorps maternels répondaient aussi bien à l'anatoxine diphtérique que les enfants plus âgés [78]. Au Japon une étude récente a montré que la réponse immunitaire au vaccin diphtérie-tétanoscoqueluche acellulaire (DTC) est identique chez les enfants de 3 à 8 mois et les enfants de 24 à 30 mois.

Les anticorps acquis passivement interfèrent temporairement avec l'immunisation active chez le jeune enfant quand leur titre dépasse 0,1 UI/ml, tandis qu'un titre inférieur à 0,02 UI/ml n'a pas d'effet [78]. Des études effectuées aux Etats-Unis, suggèrent que l'immunité passive envers la diphtérie interfère avec la réponse précoce au vaccin DTC. Chez les enfants présentant un titre élevé d'anticorps lors du prélèvement de sang de cordon (0,24 UI/ml), ce titre diminue jusqu'à 0,05 UI/ml vers 2 mois. A cet âge, la première dose de

vaccin DTC n'empêche pas la diminution du taux d'anticorps [79]. Selon d'autres études, l'effet inhibiteur de l'immunité passive est moins apparent quand le titre d'antitoxines au moment de la première dose de vaccin est inférieur à 0,1 UI/ml. Cette immunité passive semble encore exercer un effet inhibiteur transitoire lors de la seconde dose de vaccin, mais n'a aucun effet sur la réponse immunitaire lors de la troisième dose de DTC. Dans les régions où *C. diphtheriae* est présente dans la population et notamment là où les formes cutanées sont fréquentes, les mères et leurs enfants peuvent posséder des titres d'anticorps très élevés envers la diphtérie. Au Mali, 87% des prélèvements de sang de cordon, montrent un taux d'anticorps supérieur à 0,1 UI/ml et 50% d'entre eux un taux d'au moins 1 UI/ml [80]. En revanche, dans les régions où le réservoir de *C. diphtheriae* est moins important, les mères ne sont pas forcément immunisées et leurs bébés possèdent rarement une immunité passive. La perte de l'immunité passive des bébés suit une courbe logarithmique avec une décroissance de 14% par semaine [78] la demi-vie de l'antitoxine diphtérique étant d'environ 30 jours [79] La primo-vaccination avec 3 doses de vaccin DTC stimule la production d'anticorps à des taux considérablement plus élevés que le minimum requis pour une protection.

La nature de la composante coqueluche du vaccin DTC ne semble pas affecter la réponse immunitaire à l'anatoxine diphtérique. D'après de nombreuses études, la réponse immunitaire envers la diphtérie est la même avec un vaccin DTC contenant des constituants cellulaires ou acellulaires du bacille de la coqueluche [79,85].Le pourcentage d'enfants possédant un taux

d'anticorps antidiphtériques supérieur à 0,01 UI/ ml est identique après 2 injections de DTC effectuées à deux mois d'intervalle ou après 3 doses administrées à un mois d'intervalle. Cependant le titre moyen d'anticorps est plus faible avec 2 doses [82,85] et la durée de l'immunité est plus courte.

La durée de l'immunité après la première série d'injections d'anatoxine diphtérique dans l'enfance a été bien étudiée au Danemark où la primovaccination a été réalisée avec le vaccin DT (1950 à 1961), le vaccin DTC (1961 à 1970) ou le vaccin DT-polio (après 1970). Les rappels de vaccination ne sont pas régulièrement suivis, sauf pour les appelés militaires qui reçoivent un rappel de vaccin DT.

Immédiatement après la vaccination, la concentration sérique d'antitoxines décroît rapidement puis de façon exponentielle avec le temps. Lorsqu'on compare les résultats des premières études avec ceux d'études plus récentes, on constate que les taux d'antitoxines diphtériques, chez les enfants scolarisés ont continuellement diminué, à partir de 1940 et au cours des années 1950 jusqu'en 1985, bien que le nombre de rappels soit resté le même. On n'observe pas la même baisse pour les titres d'anticorps antitétaniques. Le faible niveau d'immunité observé chez les écoliers danois pourrait être dû à une moindre exposition aux corynébactéries et par conséquent à un nombre limité d'occasions d'acquérir une immunité naturelle [86,87,88].

En ce qui concerne la durée de l'immunité induite par la vaccination, il existe également des différences entre les premières études et les plus récentes

effectuées aux Etats-Unis. Dans les années 1960, seulement 10% des enfants de 7 à 13 ans avaient perdu l'immunité obtenue après vaccination avec l'anatoxine diphtérique [89] Des résultats récents ont mis en évidence un déclin rapide de cette immunité antidiphtérique un an après la vaccination pour 10% des enfants [85], 3 à 13 ans après la vaccination pour 67% des enfants et 14 à 23 ans après la vaccination pour 83% des enfants [90].

En France et à Taiwan, respectivement 25% et 37% des enfants ne sont pas immunisés contre la diphtérie un an après les trois injections de vaccin DTC [83,84] D'autres recherches ont montré que les taux d'antitoxines étaient quatre à cinq fois plus faibles dans la première année suivant la primo-vaccination avec le DTC [85]. Au contraire, en Angleterre et en Italie, 96% à 100% des enfants possèdent une bonne immunité 4 à 8 ans après la primo-vaccination avec le vaccin DTC ou DT [91,92]. Des schémas de vaccination différents avec divers types de vaccins et une immunité naturelle envers la diphtérie plus ou moins élevée en fonction du niveau d'exposition aux corynébactéries, peuvent en partie, expliquer ces variations entre les résultats. La durée de la protection chez les enfants qui ne sont pas continuellement exposés à la diphtérie est peut-être plus courte que chez les enfants du même âge vivant dans des populations où la diphtérie est fréquente. Un rappel effectué à la fin de la deuxième année de l'enfant ou entre l'âge de 4 et 6 ans stimule fortement la production d'antitoxines diphtériques à des taux supérieurs à 1 UI/ml [79,81,85]. Le résultat de la vaccination chez l'adulte dépend de plusieurs facteurs dont le protocole de vaccination et l'immunogénicité des anatoxines utilisées pour la primo-

vaccination, le temps écoulé depuis la dernière injection d'anatoxine diphtérique et l'âge des individus. Au Danemark, on utilise pour la primo-vaccination de fortes quantités d'anatoxine. La revaccination des adolescents danois, des jeunes recrues militaires ou des adultes avec le vaccin Td à teneur réduite en anatoxine stimule une rapide et forte production d'antitoxines diphtériques, avec un taux moyen supérieur à 1 UI/ ml [87,88,89]. Lors d'une nouvelle vaccination, la réponse immunitaire diminue d'autant plus rapidement qu'elle est éloignée de la primo-vaccination, mais même si plus de vingt ans se sont écoulés, un simple rappel suffit à assurer une bonne protection [87]. Cependant selon d'autres études, 35% à 88% des adultes sont immunisés après une seule dose de vaccin à teneur réduite en anatoxine diphtérique [93,94,95]. Une faible quantité d'anatoxine diphtérique peut induire une réponse immunitaire secondaire chez des adultes ou des écoliers déjà vaccinés; mais cela ne suffit pas à induire une réponse immunitaire efficace chez ceux qui n'ont pas été vaccinés ou qui n'ont pas acquis d'immunité naturelle [96]. Pour être efficace la primo-vaccination doit inclure trois doses d'anatoxine; l'intervalle doit être de 4 à 6 semaines entre la première et la seconde injection et doit être de 6 à 12 mois entre la seconde et la troisième dose [96].

d) Echec de la vaccination :

L'absence de production d'antitoxine à taux protecteur après une vaccination correcte est rare et n'atteint pas 5 % des sujets vaccinés. Le développement d'une diphtérie chez des sujets vaccinés est possible mais

l'évaluation en est difficile. Il faut en effet s'assurer que la vaccination a été réellement « correctement » effectuée : type de vaccin, nombre d'injections, date des rappels, mode de conservation des vaccins. Dans l'étude de Fournier [55] 12 des 52 sujets étudiés étaient effectivement correctement vaccinés, 3 d'entre eux sont décédés.

Cependant, la diphtérie n'est grave qu'exceptionnellement chez les vaccinés. Par ailleurs, les sujets incomplètement immunisés font le plus souvent des formes bénignes. Il reste un certain nombre de sujets qui ne répondent pas à l'injection d'anatoxine diphtérique, en l'absence de déficit immunitaire patent. Par ailleurs, le taux d'antitoxine en principe protecteur peut ne pas le rester face à une souche de *Corynebacterium* donnée, du fait de sa virulence ou pour d'autres raisons mal élucidées.

e) Calendrier vaccinal :

La disparition de la diphtérie impose qu'une fraction importante de la population (supérieure à 75 %) soit immunisée. C'est pourquoi, la vaccination systématique et obligatoire mérite d'être maintenue. (annexe II). [2]

f) Tolérance de la vaccination antidiphtérique :

Cette vaccination est parmi celles qui donnent lieu à un minimum d'incidents, en particulier chez l'enfant. Les réactions actuellement retenues sont : une douleur locale, transitoire, au point d'injection ; rarement chez l'enfant, une réaction générale à type de fièvre modérée (38° C) durant 24 à 48 heures

exceptionnellement un nodule local, régressant en quelques jours. En fait, la plupart des complications liées à la vaccination DTC ou DTTAB tiennent plus à l'action des corps microbiens tués qu'à celle des anatoxines.

Le faible nombre de complications rénales authentiquement imputables aux vaccinations [97] ont conduit les pouvoirs publics à supprimer l'obligation de la recherche systématique de la protéinurie préalablement à toute vaccination. Seule une néphropathie grave évolutive pourrait justifier le report de la vaccination antidiphtérique.

Au total, le nombre de contre-indications à la vaccination antidiphtérique s'est peu à peu restreint. On évite de vacciner en cas d'infection aiguë, ou de maladie grave évolutive (hémopathie, cancer). Les déficits immunitaires et les sujets traités par immuno-suppresseurs sont habituellement exclus.

Enfin, il n'y a pas lieu de vacciner en cours de grossesse. En fait, il s'agit de non-indications plus que de contre-indications. Dans une étude récente, Kung [98] retrouve une bonne réponse en anticorps après DTP chez des sujets en rémission clinique d'une maladie maligne recevant une chimiothérapie immunosuppressive. Il recommande donc de ne pas négliger la protection offerte par les vaccins non vivants, chez les sujets recevant une chimiothérapie de longue durée.

g) Problèmes posés par la vaccination en fonction du terrain

Le diabète représente une indication formelle, la vaccination ne posant aucun problème sur un diabète correctement équilibré.

Chez l'allergique la vaccination antidiphtérique peut provoquer des manifestations allergiques (urticaire, oedème de Quincke) ou une reprise des manifestations allergiques habituelles, plus fréquentes chez l'adolescent et l'adulte. Elles correspondent à une hyperimmunisation avec taux élevés d'antitoxine. On suivra donc préférentiellement les nouvelles recommandations vaccinales comportant 2 injections à 2 mois et 1 rappel. Par ailleurs, il peut être utile d'utiliser des vaccins très purifiés employant des doses réduites (1/10<sup>e</sup>) d'anatoxine non adsorbée (DT bis) [99].

Chez ces sujets, la crainte, en cas de diphtérie, du recours à l'injection de sérum beaucoup plus réactogène, nécessite de vacciner en dehors des poussées, au besoin en commençant par une épreuve de tolérance avec le vaccin dilué, sous couvert éventuel d'antihistaminique.

h) Variations du profil immunitaire de différentes tranches d'âges après la vaccination :

Les programmes de vaccination des populations entraînent une réduction considérable de l'incidence de la diphtérie. Ils modifient également en profondeur le statut immunitaire des différentes tranches d'âge. Bien que les différentes méthodes de mesure de la réponse immunitaire envers la diphtérie

rendent difficile une comparaison des niveaux d'immunité dans différents pays, on note certaines caractéristiques communes.

La vaccination du jeune enfant lui permet d'acquérir une forte immunité envers la diphtérie. Cette immunité décroît chez l'enfant plus âgé et l'adolescent en fonction du schéma de vaccination et de l'incidence de la diphtérie. Une immunité élevée chez l'enfant entraîne une diminution de la fréquence de la maladie. La diphtérie devenant rare, les occasions d'acquérir ou de renforcer l'immunité naturelle sont aussi réduites.

Ainsi, la réduction de la fréquence des infections non apparentes, susceptibles de stimuler l'immunité, pourrait entraîner une sensibilité accrue envers la diphtérie chez les adultes. La probabilité d'acquérir un taux d'anticorps protecteur diminue avec l'âge et dans certains pays industrialisés, moins de 50% des adultes posséderaient une immunité antidiphtérique. Les tranches d'âge possédant le plus faible taux d'anticorps diphtériques sont: celles entre 20 et 40 ans en Allemagne ,dans différentes régions de l'ex-URSS, et au Japon ,entre 40 et 50 ans en Pologne[100] en Australie,et en Angleterre ; et les personnes de plus de 50 ans au Danemark,en Finlande,en Suède,et aux Etats-Unis .Dans certains pays, les sujets les plus âgés sont encore immunisés contre la diphtérie, probablement grâce à leur immunité naturelle acquise lors des dernières épidémies de diphtérie. Dans une province chinoise où le programme de

vaccination a considérablement réduit l'incidence de la diphtérie, les plus faibles niveaux d'immunité ont été observés chez les individus âgés de 10 à 20 ans.

i) Stratégies de vaccinations contre la diphtérie :

Il n'existe pas de technique de vaccination simple et universelle contre la diphtérie. Le choix d'une technique dépend du profil épidémiologique de la maladie et du niveau de développement des services de vaccination. Dans les pays en développement, où le réservoir de *C. diphtheriae* est encore important et où l'immunité naturelle joue un rôle protecteur appréciable contre la forme pharyngée la plus dangereuse de la maladie, la priorité essentielle est d'assurer une forte protection aux enfants avec une première série de trois injections de vaccin DTC. L'objectif principal est d'assurer une protection d'au moins 90%.

Dans les pays en développement qui ont déjà obtenu une bonne protection avec trois doses de vaccin DTC chez les enfants de moins d'un an, le choix d'effectuer un rappel de DTC à la fin de la deuxième année et/ou d'injecter une dose de DT lors de l'entrée à l'école devrait dépendre de la répartition des cas de diphtérie et de la disponibilité des vaccins. Si la diphtérie pose un réel problème de santé chez les enfants en âge scolaire ou préscolaire, il faudrait administrer des doses supplémentaires d'anatoxine diphtérique. Lors de la décision d'administrer des rappels, des études sérologiques ont montré que des taux d'anticorps en baisse constitueraient un facteur décisif. Le principal souci est de savoir si l'enfant viendra ou non au centre de médecine préventive. Dans

tous les cas, si l'enfant est présent, il serait tout à fait approprié de lui administrer une quatrième dose.

L'utilisation du vaccin DT, lors de l'entrée à l'école ou lors de la sortie, est importante, car elle immunise contre le tétanos pour ces différentes tranches d'âge; cela sera discuté dans le module sur le tétanos. Les autorités médicales doivent considérer le temps nécessaire pour administrer des doses supplémentaires par rapport au temps nécessaire à d'autres services. Le coût des doses supplémentaires doit aussi être pris en considération.

Dans les pays en développement, la primo-vaccination s'effectue dès l'âge de 2 ou 3 mois, en trois injections de vaccin DTC à 4 semaines d'intervalle ou plus. Elle est renforcée par une quatrième dose au cours de la deuxième année de l'enfant. La politique de rappels avec des doses de vaccin contenant l'anatoxine diphtérique (et tétanique) varie considérablement. Dans certains pays, le rappel est réalisé après l'âge de 3 ans avec le vaccin DTC (Tchécoslovaquie, Hongrie, Etats-Unis). Dans de nombreux autres pays, des rappels sont réalisés avec le vaccin DT lors de l'entrée à l'école primaire et à la sortie de l'école. Cependant, dans plusieurs pays, seule l'anatoxine tétanique est administrée aux enfants scolarisés plus âgés.

Le niveau d'immunité acquis chez le nourrisson et tout au début de l'enfance doit être maintenu grâce à des rappels, réalisés au bon moment, avec le vaccin DT. Le vaccin Td doit être utilisé pour les enfants plus âgés ou les adolescents sortant de l'école primaire ou secondaire. A partir du moment où il

existe une large proportion de sujets à risque constituant un potentiel épidémique, il faut considérer l'utilisation du vaccin DT chez ces adultes à haut risque. Il existe quelques controverses à ce sujet. Certains auteurs proposent de vacciner chaque année les adultes avec le vaccin DT spécifique de l'adulte, et d'utiliser le vaccin Td chaque fois que le recours à l'anatoxine tétanique est nécessaire, c'est-à-dire lors des soins en salle d'urgence[101]. D'autres auteurs préconisent l'utilisation du vaccin DT pour les groupes à haut risque, notamment les sujets qui risquent d'être contaminés par une souche virulente de *C. diphtheriae*: voyageurs se rendant dans les pays en développement, militaires, personnel médical, personnel des crèches et des jardins d'enfants, professeurs, alcooliques et toxicomanes[100,102].

Au Canada, certains auteurs se demandent s'il est nécessaire d'effectuer une revaccination générale de la population adulte contre la diphtérie et le tétanos [103]. La mortalité liée à la diphtérie est en effet relativement basse au Canada et l'immunité antidiphtérique ne diminue pas de façon évidente après la primo-vaccination. Cependant, au Canada, des centaines de cas de diphtérie ont été déclarés dans les années 1970 et l'immunité naturelle acquise à cette époque peut avoir contribué à l'immunité élevée d'aujourd'hui.

j) Implications pour les programmes de vaccination :

La primo-vaccination réalisée dans l'enfance avec trois doses de vaccin procure une immunité durable envers la diphtérie (sur plusieurs années). La durée de cette immunité, suite à la primovaccination, varie considérablement en fonction de la situation épidémiologique, de la fréquence de la stimulation naturelle et du renforcement de l'immunité antidiphtérique. Il est expressément recommandé d'effectuer une primo-vaccination diphtérique chez l'enfant et de maintenir cette immunité tout au cours de la vie. Les schémas de vaccination doivent être adaptés aux conditions spécifiques des pays concernés, prenant en compte le profil épidémiologique de la diphtérie et le niveau de développement des services de vaccination.

Dans tous les pays, priorité doit être donnée aux efforts visant à assurer au moins 90% de protection avec trois doses de vaccin DTC chez les enfants de moins d'un an. Dans les pays en développement, où la diphtérie est endémique, les trois premières doses doivent permettre d'éviter la résurgence d'épidémies. Dans ces pays, l'immunité se maintient grâce à des mécanismes naturels, tels que les fréquentes infections cutanées causées par *C. diphtheriae*.

Dans les autres pays en développement, où la protection immunitaire est élevée chez les enfants de moins d'un an, les rappels avec l'anatoxine diphtérique doivent s'effectuer en fonction des données épidémiologiques. Si la diphtérie pose un réel problème de santé chez les enfants d'âge scolaire ou préscolaire, on doit considérer l'administration de doses supplémentaires d'anatoxine diphtérique. On choisira le plus souvent une quatrième dose de vaccin DTC à la fin de la deuxième année ou une dose de DT lors de l'entrée à l'école. Dans les pays où la diphtérie a été contrôlée avec succès, il faut maintenir l'immunité acquise après vaccination dans l'enfance et la prime enfance, grâce à des rappels planifiés dans le temps, avec les vaccins DT. Il faut utiliser ces vaccins pour les enfants plus âgés ou les adolescents quittant l'école primaire ou secondaire.

Lors des récentes résurgences de la diphtérie dans les pays en développement, ce sont les adultes et les adolescents qui ont été les plus touchés. Les études sérologiques effectuées dans plusieurs de ces pays ont montré que les adultes entre 20 et 50 ans n'avaient qu'une faible immunité antidiphtérique. De telles études peuvent servir d'outils pour la révision des protocoles de vaccination. Quand il existe des groupes représentant un potentiel épidémiologique, les pays où l'immunité antidiphtérique est faible chez l'adulte, doivent envisager l'introduction de rappels avec le vaccin DT spécifique de l'adulte, dans ces groupes à haut risque de la population.

k) Se faire vacciner après 60 ans : pourquoi et comment ?

Aujourd'hui, et bien que pour nombre d'entre elles une prévention vaccinale soit disponible, les maladies infectieuses restent encore une des principales causes de morbi-mortalité dans la population âgée de 60 ans ou plus [104]. Aux Etats-Unis, annuellement, les maladies infectieuses que l'on peut prévenir par la vaccination sont associées à plus de 70 000 décès dans la population adulte contre 200 chez les enfants [105]. Dans tous les pays développés, les programmes vaccinaux destinés aux nouveau-nés et aux enfants ont été clairement établis et détaillés, et sont finalement bien acceptés et efficaces [6]. Chez les sujets âgés, si la prévention a longtemps été un domaine négligé par la Santé publique, la vaccination, qui en est un des piliers majeurs, l'a encore plus été [106]. Ainsi, les taux de couverture vaccinale mesurés dans la population âgée sont très nettement en dessous de ceux recommandés par l'Organisation mondiale de la sante (OMS) et ce même dans les populations considérées comme à risque [107,108,109].

Les raisons de la résurgence de la diphtérie sont multiples : chute de la couverture vaccinale chez les enfants (jusqu'à moins de 50 % dans certaines régions), essentiellement liée à de « fausses contre-indications » de la vaccination, manque de vaccins, mauvaise utilisation des préparations vaccinales, baisse de l'immunité chez les adultes du fait de l'absence de rappels vaccinaux ou naturels, et importants mouvements de population au cours des dernières années favorisant la diffusion de souches toxigènes du sud vers le nord[110]. La population principalement infectée était des adolescents, des adultes et des personnes âgées de 65 ou plus non vaccinés. Les études sérologiques effectuées alors ont montré que ces cas n'avaient qu'une faible immunité antidiphthérique [111]. D'une façon générale, le risque d'épidémie réapparaît dans un pays lorsqu'un tiers de la population n'est plus protégé (= seuil d'immunité de groupe pour la diphtérie [112]. Ainsi, la vaccination contre la diphtérie reste d'actualité chez l'adulte et les personnes âgées, surtout lorsque les études séro-épidémiologiques dans les pays de l'Union Européenne montrent qu'une grande partie de la population adulte est mal protégée contre la toxine diphtérique, plus particulièrement les adultes âgés de plus de 40 ans qui constitue > 50 % de non protégés. [113].(annexeIII)

# *VIII. CONCLUSION*

La diphtérie est une maladie bactérienne causée par corynébactérium diphteriae causant l'angine à fausses membranes et productrice d'une toxine diffusible dans l'organisme. Le traitement est basé sur la sérothérapie et la prévention par la vaccination est primordiale.

# *ANNEXE*

# ANNEXE I

## - Test de Schick

Le test de Schick a constitué la méthode de référence pour les premières études. Lors de ce test, on injecte par voie intradermique 0,1 ml de toxine diphtérique (soit 1/50e de la dose minimale létale pour le cobaye) dans l'avant-bras du sujet à tester. Lorsqu'il possède un taux d'antitoxines diphtériques circulantes compris entre 0,01 et 0,03 UI/ml, la toxine injectée est neutralisée et la réaction négative. En revanche, une réaction positive signifie que la personne n'est pas immunisée, et cela se traduit 24 à 36 heures après l'injection par une réaction inflammatoire qui persiste au moins 4 jours. Lors de ce test, on effectue toujours un contrôle sur le bras opposé avec la toxine inactivée à 60°C pendant 15 minutes. Une réaction positive à l'anatoxine et à la toxine indique une réaction allergique à la toxine. Les résultats de ce test peu coûteux présentent une bonne corrélation avec les taux sériques d'antitoxines. Cependant, ce test présente la difficulté technique de pratiquer une injection intradermique, et nécessite deux injections (l'une avec la toxine, l'autre avec la toxine inactivée contrôle) et deux consultations (l'une pour les injections, l'autre pour la lecture des réactions 4 à 7 jours plus tard). De plus, les résultats de ce test dépendent de la sensibilité cutanée individuelle à la toxine injectée. En effet l'anergie de la peau fréquente chez les nouveau-nés et les jeunes enfants entraîne des résultats faussement négatifs qui peuvent être interprétés comme le signe d'une immunité antidiphtérique.

### **- Test de neutralisation chez l'animal**

Le test de neutralisation *in vivo* est habituellement réalisé sur la peau rasée du lapin ou du cobaye. Différentes dilutions du sérum à tester, mélangées à des quantités connues de toxine diphtérique, sont injectées dans la peau rasée de l'animal et la concentration sérique d'antitoxine est déterminée en fonction de la réaction inflammatoire. Les résultats de ces tests de neutralisation *in vivo* varient en fonction de l'avidité de l'anticorps testé, de la concentration de toxine utilisée pour le titrage, et de l'animal de laboratoire.

### **- Hémagglutination passive**

Le test d'hémagglutination passive (HA) est souvent utilisé pour détecter les anticorps antidiphtériques. Lors du test HA, des érythrocytes de mouton, de dinde, de cheval ou des érythrocytes humains (précédemment traités par l'acide tannique ou la benzidine diazotée et sensibilisés à l'anatoxine diphtérique) sont agglutinés par les anticorps antidiphtériques. Le test HA ne coûte pas cher et peut être réalisé dans un laboratoire peu équipé. Il est rapide (résultats obtenus en 1 heure), reproductible et sensible.

## **- ELISA**

Le test immunoenzymatique (ELISA) repose sur la capacité de l'antigène à se lier au polystyrène. Les exotoxines comme la toxine diphtérique (ou l'anatoxine) possèdent un groupement moléculaire très lipophile permettant une bonne adhérence au polystyrène des tube. Les résultats de l'ELISA direct sont très reproductibles. Lorsque le taux d'anticorps est supérieur à 0,1 UI/ml, les résultats de l'ELISA concordent avec ceux du test de neutralisation *in vivo* chez le cobaye *in vitro* dans les cultures cellulaires

## ANNEXE II

Tableau III : Calendrier vaccinale au Maroc 2013.



### CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION 2013

Dans les 24 heures après la Naissance	Vaccin contre l'hépatite B (HB) Administrée à la maison d'accouchement ou Maternité Hospitalière ou Clinique privée
Durant le premier mois	Vaccin anti BCG _ Vaccin anti polio Oral _ HB *** _ Vit D1 *** NB: HB si Dose non administrée durant les 24H)
2 mois	Pentavalent1 _ v. anti polio oral _ v. Rotavirus1 (< 15 sem) _ v. pneumo1
3 mois	Pentavalent2 _ v. anti polio oral _ v. Rotavirus2
4 mois	Pentavalent3 _ v. anti polio oral _ v. pneumo2
6 mois	Vit D2 _ A1
9 mois	VAR
12 mois	v. pneumo3 _ Vit A2
18 mois	v. anti polio oral _ Rappel DTC1 _ RR _ Vit A3
5 ans	v. anti polio oral _ Rappel DTC2
Tous les 10 ans	v. anti polio oral _ Rappel DTC(n)

Pentavalent: Vaccin combiné pentavalent (DTC-Hib-HB)

santescope.com  
Source : Ministère de la Santé



## ANNEXE III

Tableau IV : Recommandations vaccinales de la population de plus de 60 ans.

Calendrier	Vaccinations recommandées	Attitudes cliniques
<i>Dès 60 ans...</i>	Tétanos-diphtérie-pertussis (dTPa)	Évaluation du statut vaccinal En l'absence de vaccination antérieure, initier une vaccination complète En cas de rappel $\geq 20$ ans, administrer une nouvelle dose de rappel
	Grippe (TIV)	Tous les ans une dose de vaccin adapté à la souche épidémique annuelle
	Pneumocoque (PSV23)	Évaluation du statut vaccinal En l'absence de vaccination antérieure, administrer une dose de vaccin En cas de vaccination après l'âge de 65 ans ou < 5 ans, ne rien faire
	Zona	Ce nouveau vaccin permet la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes qui altèrent significativement la qualité de vie. Il a une autorisation européenne de mise sur le marché. Le vaccin n'est actuellement pas disponible en Europe
<i>Revaccinations et ou rappels</i>	Grippe (TIV)	Tous les ans
	Pneumocoque (PSV23)	Rappel tous les 5 ans
	Tétanos-diphtérie (dT)	Tous les 10 ans
	Tétanos-diphtérie-pertussis (dTPa)	Pas de dose de rappel si vaccination
	Zona	Non encore déterminée
<i>Indications spéciales</i>		
Nouveau traumatisme	Tétanos (TT), ou tétanos-diphtérie (dT), ou dTPa	En l'absence de vaccination antérieure, initier une vaccination complète En cas de rappel $\geq 10$ ans, administrer une nouvelle dose de rappel
Hospitalisations répétées	Pneumocoque (PSV23)	Évaluation de l'histoire vaccinale : en cas de non vaccination antérieure ou $\geq 5$ ans dans les populations dites à risque, administrer une dose de rappel
Entrée en institution	Tétanos-diphtérie-pertussis (dTPa)	En l'absence de vaccination antérieure, initier une vaccination complète En cas de rappel $\geq 10$ ans, administrer une nouvelle dose de rappel
	Grippe (TIV)	À considérer annuellement sans aucune limite d'âge. L'immunité de groupe est une notion importante à prendre en considération aussi bien chez les sujets âgés vivant en institution que chez les professionnels de santé
	Pneumocoque (PSV23)	En cas de vaccination préalable, la dose de rappel n'est recommandée qu'en cas de vaccination antérieure > 5 ans
	Zona	En l'absence d'administration préalable, administrer une dose. En cas de vaccination préalable, la nécessité d'une nouvelle vaccination n'est pas encore connue
<i>Contre-indications et précautions d'emploi de tous les vaccins</i>		Pas de spécificité d'âge ; se référer aux recommandations officielles de chaque vaccin <a href="http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm">http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm</a> <a href="http://www.ecdc.eu.int">http://www.ecdc.eu.int</a> <a href="http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm">http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm</a> <a href="http://www.clinicalanswers.nhs.uk/index.cfm?question=643">http://www.clinicalanswers.nhs.uk/index.cfm?question=643</a>

# *RESUME*

## Résumé

**Titre:** la diphtérie, maladie bactérienne re-émergente.

**Auteur:** Amellal soukaina.

**Mots clés:** *corynebacterium diphteriae*; bacille gram positif;angines à fausses membranes; sérothérapie; vaccination.

La diphtérie est une infection bactérienne lié au *corynebacterium diphteriae*, sa gravité est due à la diffusion locale et systémique de l'exotoxine diphtérique. Le *corynebacterium diphteriae* est une bacille gram positif, immobile, non encapsulé avec des extrémités renflées se regroupant en palissade. Le milieu de Loeffler au sérum de bœuf coagulé est le milieu d'isolement le plus propice.La transmission se fait soit directement par les gouttelettes de Pflügge , soit indirectement .

Au Maroc, le dernier cas clinique déclaré était en 1991, alors qu'en Algérie la dernière épidémie de la diphtérie à été survenue en 1995.

Les manifestations cliniques de la diphtérie sont principalement les angines à fausses membranes, la laryngite ou croup, l'atteinte cutanéomuqueuse , la myocardite et la neuropathie. Le diagnostic positif s'appuie sur des arguments épidémiologiques, cliniques et bactériologiques.

Les traitement de la diphtérie repose essentiellement sur une sérothérapie à base d'antitoxine, et une antibiothérapie.

La découverte du vaccin en 1923 a modifié le profil épidémiologique de la diphtérie, rendant la vaccination de l'adulte et du sujet âgé obligatoire, et pour l'enfant elle fait partie du programme national d'immunisation.

## Abstract

**Title:** The diphtheria, re-emerging bacterial disease.

**Author:** Amellal soukaina.

**Key words :** *corynebacterium diphteriae*; Gram positive bacillus; pharyngitis in false membranes; serotherapy; vaccination.

The diphtheria is a bacterial disease caused by *corynebacterium diphtheriae*. Its severity is due to the local and systemic distribution of the diphtheria exotoxin. *The corynebacterium diphtheria* is a gram positive bacillus, non motile, not encapsulated with swollen ends that forms picket fence. Löffler's coagulated beef serum medium is the most convenient for the isolation. The transmission is either directly by Pflügge droplets, or indirectly.

In Morocco, The last declared clinical case was in 1991, while in Algeria the last epidemic was in 1995.

The Main diphtheria clinical manifestations are pharyngitis in false membranes, laryngitis or croup, presence of mucocutaneous, myocarditis and neuropathy. The positive diagnostic leans on epidemiological arguments, private hospitals and bacteriological.

The treatment of the diphtheria is based essentially on serotherapy with antitoxin and antibiotherapy.

The first successful vaccine, developed in 1923, modified the epidemiology of diphtheria, since then, vaccination became mandatory for both adults and old people, as for children, it's a part of the national immunization program.

## ملخص

العنوان : الخناق مرض معاد الظهور

الكاتب : امال سكيبة

الكلمات الأساسية: بكتيرية الدفتيريا. عصية غرام موجب. التهاب اللوزتين ذو الأغشية الزائفة. العلاج بالمصل. التلقيح.

الخناق هو تعفن بكتيري ناتج عن بكتيرية الدفتيريا. تتجلى خطورته في الانتشار المحلي و الكلي للسموم الدفتيرية

الدفتيريا عبارة عن بكتيرية على شكل عصية، ذات غرام موجب، ساكنة و بدون غشاء و لها جوانب تتجمع على شكل جدار. وسط لوفلر المتكون من مصل الثور المتجلط هو الوسط الامثل منتفخة، للزل.

تتم العدوى بشكل مباشر عن طريق رذاذ فلادج، او بشكل غير مباشر. في المغرب آخر حالة سريرية تم التصريح بها سنة ١٩٩١، بينما في الجزائر كان آخر وباء سنة ١٩٩٥. المظاهر السريرية للخناق تكمن في التهاب اللوزتين الزائفة الأغشية، التهاب الحنجرة، التهاب الجلد و المخاط، التهاب عضلة القلب و التهاب الأعصاب.

التشخيص الإيجابي يستند على حجج وبائية، سريرية و بكتيرية. يرتكز العلاج أساسا على المصل المحتوي على مضادات السموم الدفتيرية و على المضادات الحيوية.

اكتشاف اللقاح سنة ١٩٣٢ غير منحي و بقاء الدفتيريا و جعل التلقيح للبالغين و المسنين إجباريا، أما بالنسبة للأطفال فإنه يدخل في إطار البرنامج الوطني للتحصين.

# *Références bibliographique*

- [1] [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport du HCSP. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_du_HCSP_Conduite_à_tenir_lors_de_l'apparition_d'un_cas_de_diphthérie.pdf)
- [2] Y.mouton, E.bissagène, Y.deboscker. maladie infectieuse.8-17.P-10
- [3] Mariama Kaba. La diphtérie à Genève à la fin du XIXe siècle: l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie. Gesnerus 61 (2004) 37–56.
- [4] LE MINOR L. et VERON M. - *Corynebacterium diphtheriae*. - In : « Bactériologie Médicale » - Flammarion Médecine-Sciences, édit., Paris, 1982, 644-656.
- [5] TOSHACH S, VALENTINE A, SIGURDSON S Bacteriophage typing of *Corynebacterium diphtheriae*. J. Infect. Dis. 1977 ; 136 (5) : 655-660.
- [6] DENIS F, PRINCE-DAVID M, M'BOUP S, MAR DIOP Antibiotic resistance of *Corynebacterium diphtheria* in West Africa. J. Infect. 1983 ; 7 (3) : 279-281.
- [7] GROMAN N, CIANCIOFFO N, BJORN M, RABIN M .Detection and expression of DNA homologous to the tox gene in non-toxinogenic isolates of *Corynebacterium diphtheriae*. Infect. Immun. 1983 ; 42 (1) : 48-56.

[8] LECACHEUX C, VILLEY R, BERNARD JP, FREIMUTH F, BAZIN C, TOUBAS P A propos d'un cas de myocardite diphtérique. Méd. Mal. Infect. 1973 ; 3 (12) : 533-535].

[9] Hogg RA, Wessels J, Hart J, Efstratiou A, De Zoysa A, Mann G, Allen T, Pritchard GC. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria. Vet. Rec 2009; 165: 691-2.

[10] Tiwari TS *et al.* Investigation of 2 cases of Diphtheriae-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 395-401.

[11] Dias AA *et al.* *Corynebacterium ulcerans* isolated from an asymptomatic dog kept in an animal shelter in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brasil. Vector Borne Zoonotic Dis 2010; 10: 1-6.

[12] Stanica F *et al.* Niveau de l'immunité antitoxique et le portage de bacilles diphtériques chez les chevaux dans le stade actuel de diminution de la morbidité par la diphtérie. Arch Roum Pathol Exp Microbiol 1968; 37: 555-62.

[13] Hall AJ *et al.* Novel *Corynebacterium diphtheriae* in domestic cat. Emerg Infect Dis 2010;16: 688-91.

[14] Henricson B *et al.* Toxygenic *corynebacterium diphtheriae* associated with an equine wound infection. J Vet Diagn Invest 2000; 12: 253-7.

- [15] Leggett BA *et al.* Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec* 2010; 166: 656-657.
- [16] Bolt F, Cassiday P, Tondella ML, Dezoysa A, Efstratiou A, Sing A, Zasada A, Bernard K, Guiso N, Badell E, Rosso ML, Baldwin A, Dowson C. Multilocus sequence typing identifies evidence for recombination and two distinct lineages within *Corynebacterium diphtheriae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48(11): 4177-85.
- [17] GERVOIS M, BEERENS H, LAROCHE-PETIT A, LAROCHE G, DELMOTTE JS, FILOCHE B Enquête sur l'épidémie de diphtérie à Lille en 1966-1967. *Ann. Inst. Pasteur Lille* 1969 ; 20 : 211-230.
- [18] Mokrousov I. *Corynebacterium diphtheriae*: genome diversity, population structure and genotyping perspectives. *Infect Genet Evol.* 2009; 9(1): 1-15.
- [19] Quick ML, Sutter RW, Kobaidze K, Malakmadze N, Strebel PM, Nakashidze R, Murvanidze S. Epidemic diphtheria in the Republic of Georgia, 1993-1996: risk factors for fatal outcome among hospitalized patients. *J Infect Dis* 2000;180: S130-7.
- [20] Wagner KS. *et al.* Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008. The increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010; 138(11): 1519-30.

[21] von Hunolstein C *et al.* Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990s. *J Med Microbiol* 2003; 52: 181-8.

[22] De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, Taylor D, Efstratiou A. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clinical Microbiol* 2005; 43(9): 4377-81.

[23] Taylor J, Saveedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G, Raphaely N, Kapadia S, Efstratiou A, White J, Balasegaram S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, united Kingdom, May 2010. *Eurosurveillance* 2010; 15(31).

[24] Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, Efstratiou A, Anaraki S. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *Eurosurveillance* 2010; 15(16).

[25] Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, Hallander HO, Olander R, Maple PA, Melker HE, Olin P, Fievret-Groyne F, Rota C, Salmaso S, Tischer A, von-Hunolstein C, Miller E. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect.* 2000 Aug;125(1):113-25 .

- [26] Guérin N, Roure C. Immunisation coverage in the European Union. *Euro Surv* 1997; 2(1): 2-4.
- [27] Wilson AP. The return of *Corynebacterium diphtheriae*: the raise of non-toxigenic strains. *J Hosp Infect* 1995; 30 (supp): 306-12.
- [28] Jephcott AE, Gillespie EH, Davenport C, Emerson JW, Moroney PJ. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in a boarding school. *Lancet* 1975; 1025-26.
- [29] Wagner KS *et al.* Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multi-centre European study. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(4): 519-25.
- [30] Zasada AA, Baczewska-Rej M, Wardak S. An increase in non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infections in Poland--molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of strains isolated from past outbreaks and those currently circulating in Poland. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct; 14(10): e907-12.
- [31] Karen S. Wagner *et al.* Diphtheria in the Postepidemic Period, Europe, 2000–2009. *Emerging Infectious Diseases* • [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) • Vol. 18, No. 2, February 2012.
- [32] T Norén, T Lepp, E Morfeldt, B Henriques Normark. *Euro Surveill.* 2011;16(50)].

[33] Bonmarin I *et al.* Diphtheria: a zoonotic disease in France. *Vaccine* 2009; 27: 4196-200. Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes (CNR) <http://www.pasteur.fr/cnr/corynebacteries>.

[34] H. Senouci, M. Lounici, K. Rahal . Immunité antidiphtérique de la population algérienne :Étude séroépidémiologique . *Médecine et maladies infectieuses* 34 (2004) 316–320.

[35] Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko G. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995;11: 95-105.

[36] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diphtheria outbreak--Saraburi Province, Thailand, 1994. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1996; 45(13): 271-3.

[37] Tharmaphornpilas P, Yoocharoan P, Prempre P, Youngpairoj S, Sriprasert P, Vitek CR. Diphtheria in Thailand in the 1990s. *J Infect Dis* 2001;184: 1035-40.

[38] Epidémie de diphtérie à Haïti et Saint-Domingue. *Bulletin d’alerte et de surveillance Antilles-Guyane* 2004; 5 : 1-4 .

[39] Saikia L. A diphtheria outbreak in assam, India. *Southeast Asian J Trop Public Health* ; 2010; 41: 647-52.

[40] Muyembe JJ, Gatti F, Spaepen J, Vandepitte J. Epidemiology of diphtheria in the Republic of Zaïre. Role of cutaneous infection. *Ann Soc Belge Med Trop* 1972; 52(2): 141-52.

[41] Liebow AA, MacLean PD *et al.* Tropical ulcers and cutaneous diphtheria. *Arch Med Interna* 1946; 78: 255-95.

[42] Bulletin épidémiologique n8.4<sup>ème</sup> trimestre 1991.

[43] Dewinter LM, Bernard KA, Romney MG. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. *J Clin Microbiol* 2005; 43(7):3447-49.

[44] Romney MG *et al.* Emergence of an invasive clone of non toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver Canada. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1626-29.

[45] Kanungo R, Vijayalakshmi N, Nalini P, Bhattacharya S. Diphtheria due to non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: a report of two cases. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 50-52.

[46] C. F. Lowe, K. A. Bernard, and M. G. Romney. Cutaneous Diphtheria in the Urban Poor Population of Vancouver, British Columbia, Canada: a 10-Year Review. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, July 2011, p. 2664–2666.

- [47] KARAYALCIN G, SALUJA GS, ABALLI AJ Thrombocytopenia in malignant diphtheria. *New. Engl. J. Med.* 1973 ; 288 (17) : 914.
- [48] DOMART A, CORCOS A La diphtérie à Claude-Bernard. *Concours Méd.* 1975 ; 97 (17) : 2911-2915.
- [49] Höfler W. Cutaneous diphtheria. *Int J Dermatol* 1991; 30: 845-7.
- [50] RYSSELAERE M, VANNESTE L Diphtheria of the eye. A forgotten diagnosis. *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 1982 ; 201 : 89-92.
- [51] MARANDIAN MH, BAHRAMI F, DJAFARIAN M, DANECH-PAJOUH M, BEHVAD A, LESSANI M, SAGARI H Bloc atrio-ventriculaire diphtérique : traitement par stimulation électrique endocavitaire : un cas. *Nouv. Presse. Méd.* 1978 ; 7 (12) : 1033.
- [52] DEMOULIN JC, SERVAIS JC, BURY J Un cas de myocardite diphtérique. Etude anatomo-clinique avec histologie du système de conduction. *Acta Cardiol.* 1978 ; 33 (3) : 143-154.
- [53] MAR DIOP, CONDE K, SOW A, BADIANE S Les neuropathies au cours de la diphtérie. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire. Lang. Franç.* 1976 ; 21 (4) : 455-464.
- [54] DIETZE WE, SUDDERTH JF Post-diphtheria polyneuritis : three case reports. *Laryngoscope* 1972 ; 82 (5) : 765-770.

[55] FOURNIER E, FOURRIER A, HUGUET J, MOUTON Y Etude de cinquante-deux cas de diphtérie observés en dix ans chez l'enfant dans le département du Nord. Sem. Hôp. Paris 1978 ; 54 (45-46) : 1469-1472.

[56] KURDI A, ABDUL-KADER M Clinical and electrophysiological studies of diphtheritic neuritis in Jordan. J. Neurol. Sci. 1979 ; 42 (2) : 243-250.

[57] ISAAC-RENTON JL, BOYKO WJ, CHAN R, CRICHTON E Corynebacterium diphtheriae septicemia. Am. J. Clin. Pathol. 1981 ; 75 (4) : 631-634.

[58] DAVIDSON S, ROTEM Y, BOGKOWSKI B, RUBINSTEIN E Corynebacterium diphtheriae endocarditis. Am. J. Med. Sci. 1976 ; 271 (3) : 351-353.

[59] TREPETA RW, EDBERG SC Corynebacterium diphtheriae endocarditis : sustained potential of a classical pathogen. Am. J. Clin. Pathol. 1984 ; 81 (5) : 679-683.

[60] FEERY BJ, BENENSON AS, FORSYTH JR, MENSER MA, MINTY DW Diphtheria immunization in adolescents and adults with reduced doses of adsorbed diphtheria toxoid. Med. J. Aust. 1981 ; 1 (1) : 128-130.

[61] BEUSCART C, MOUTON Y, BRION M, BEUCAIRE G, M'BELEPE R, FOURRIER A Angine à fausses membranes et paralysie vélopalatine : fausse diphtérie, vraie mononucléose infectieuse. Sem. Hôp. Paris 1980 ; 56 (43-44) : 1847-1849.

[62] Vera LA *et al.* Cutaneous leishmaniotic ulcers with *Corynebacterium diphtheriae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002; 35: 311-13.

[63] Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Hirata Júnior R. Diphtheria remains a threat to health in the developing world--an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98(8): 987-93.

[64] THOMPSON JS, GATES-DAVIS DR, YONG DC Rapid microbiological identification of *Corynebacterium diphtheriae* and other medically important corynebacteria. *J. Clin. Microbiol.* 1983 ; 18 (4) : 926-929.

[65] McCRACKEN AW, MAUNEY CU Identification of *Corynebacterium diphtheriae* by immunofluorescence during a diphtheria epidemic. *Am. J. Clin. Pathol.* 1971 ; 24 : 641-644.

[66] <http://www.sante.gov.ma/Departements/INH/Projet%20L212/Atelier/Bacteriologie/Antibiogramme%20realisation.pdf>.

[67] Patey O, Bimet F, Riegel Ph *et al.* Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infection in France. *J. Clin Microbiol* 1997; 35: 441-5.

[68] Hauser D, Popoff M, Kiredjian M, Boquet P, Bimet F. Polymerase Chain Reaction assay for diagnosis of potentially toxinogenic *Corynebacterium*

*diphtheriae* strains: corrélation vvith ADP-Ribosylation Activity assay. J Clin Microbiol 1993; 31: 2720-23.

[69] Engler KH, Glushkevich T, Mazurova IK, George RC, Efstratiou A. A modified Elek test for detection of toxigenic corynebacteria in the diagnostic laboratory. J Clin Microbiol 1997; 35: 495–8.

[70] Sing A, Bierschenk S, Heeseman J. Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C ulcerans*. Clin infect Dis 2005; 40: 325-26.

[71] Grimont PA, Grimont F, Efstratiou A, De Zoysa A, Mazurova I, Ruckly C, Lejay-Collin M, Martin-Delautre S, Regnault B. European Laboratory WorkingGroup on Diphtheria. International nomenclature for *Corynebacterium diphtheriae* ribotypes. Res. Microbiol. 2004; 155: 162–66.

[72] Bolt F, Cassidy P, Tondella ML, Dezoysa A, Efstratiou A, Sing A, Zasada A, Bernard K, Guiso N, Badell E, Rosso ML, Baldwin A, Dowson C. Multilocus sequence typing identifies evidence for recombination and two distinct lineages within *Corynebacterium diphtheriae*. J Clin Microbiol 2010; 48(11): 4177-85.

[73] Comité technique des vaccinations du HCSP. Calendrier vaccinal 2011. BEH 2011, N°10-11: 101-56.

[74] Keller M, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 602-14.

[75] Wagner KS *et al.* A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine* 2010; 28:14-20.

[76] les bases immunologiques de la vaccination.la diphtérie. organisation mondiale de la santé .Genève NO.93/12.

[77] Halsey N, Galazka A. The efficacy of DPT and oral poliomyelitis immunization schedules initiated from birth to 12 weeks of age. *Bull WHO* 1985;63:1151- 1169.

[78] Barr M, Glenny AT, Randall KJ. Concentration of diphtheria antitoxin in cord blood and rate of loss in babies. *Lancet* 1949;2:324-326.

[79] Anderson EL, Belshe RB, Bartram J. Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis J* 1988;157:731-737.

[80] Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmed Parasit* 1981; 32:274-275.

[81] Barkin RM, et al. Primary immunization with diphtheria- tetanus toxoids vaccine and diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine adsorbed: comparison of schedules. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:168-171

[82] Bhandari B, PameckaRK , Mandowara S L . Seroconversion following primary immunization with D.P.T. vaccine: two versus three doses. *Indian J Pediatr* 1981;18:41-47.

[83] Chen B-L, et al. Studies on diphtheria-pertussis-tetanus combined immunization in children. II. Immune responses after primary vaccination. *J Immunol* 1956;77:39-45.

[84] Guerin N, et al. Evaluation de l'immunité diphtérique chez les enfants. *Pédiatrie* 1988;24:77-80.

[85] Pichichero ME, Barkin RM, Samuelson JS. Pediatric diphtheria and tetanus toxoids-adsorbed vaccine: immune response to the first booster following the diphtheria and tetanus toxoids vaccine primary series. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:428-430.

[86] Schou C, Simonsen O, Heron I. Determination of tetanus and diphtheria antitoxin content in dried samples of capillary blood: a convenient method applied to infants. *Stand J Infect Dis* 1987;19:445-451.

[87] Simonsen O, et al. Susceptibility to diphtheria in populations vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. *APMIS (Copenhagen)* 1987;95(C):225-231.

**[88]** Simonsen O, et al. Revaccination of adults against diphtheria. I I : Combined diphtheria and tetanus revaccination with different doses of diphtheria toxoid 20 years after primary vaccination. *APMIS (Copenhagen)* 1986b;94(C):219-225.

**[89]** Volk VK, et al. Antigenic response to booster dose of diphtheria and tetanus toxoids seven to thirteen years after primary inoculation of noninstitutionalized children. *Public Health Rep* 1962;77:185-194.

**[90]** Crossley K, et al. Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. *JAMA* 1979;242:2298- 2300.

**[91]** Cellesi C, et al. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. *Vaccine* 1989a;7:417-420.

**[92]** Jones AE, et al. Durability of immunity to diphtheria, tetanus and poliomyelitis after a three dose immunization schedule completed in the first eight months of life. *Vaccine* 1989;7:300-302.

**[93]** Allerdist H, Ehrengut W, Fofana Y. Diphtheria immunity in Mali (mothers and their neonates and children under two years of age). *Tropenmed Parasit* 1981; 32:274-275.

**[94]** Palmer SR, Balfour AH, Jephcott AE. Immunisation of adults during an outbreak of diphtheria. *Br Med J* 1983;286:624-626.

- [95] Ruben FL, Nage1 J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (Td) immunization. *Am J Epidemiol* 1978;108:145-149.
- [96] Feery BJ, et al. Diphtheria immunization in adolescents and adults with reduced doses of adsorbed diphtheria toxoid. *Med J Aust* 1981;1:128-130.
- [97] GIUDICELLI CP, NEDELEC G, DOULCET E, FALCOT J, GIRIER L. Risque rénal des vaccinations. Enquête prospective et étude rétrospective. *Nouv. Presse Méd.* 1983 ; 12 (25) : 1587-1590.
- [98] KUNG FH, ORGEL HA, WALLACE WW, HAMBURGER RA. Antibody production following immunization with diphtheria and tetanus toxoids in children receiving chemotherapy during remission of malignant disease. *Pediatrics* 1984 ; 74 (1) : 86-89.
- [99] MANDE R, LEVY-MARCHAL C. Sur les injections de reppel d'anatoxine diphtérique à doses faibles. *Ann. Pédiatr.* 1967 ; 14 (1) : 51-59.
- [100] Galazka A, Kardymowicz B. Immunity against diphtheria in adults in Poland. *Epidemiol Infect* 1989;103:587-593.
- [101] Karzon DT, Edwards KM. Diphtheria outbreaks in immunized populations. *N Engl J Med* 1988;318:41- 43.
- [102] Edwards KM. Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in adults. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:85-103.

[103] Mathias RG, Schechter MT. Booster immunization for diphtheria and tetanus: no evidence of need in adults. *Lancet* 1985;1:1089-1091.

[104] Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659—66. Lang PO, Mitchell WA, Govind S, et al. Vaccine effectiveness in aged individuals: what has been learnt from influenza vaccine experience. *Ageing Res Rev* 2011;10:389—95.

[105] Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine* 2009;27:3240—344.

[106] Michel JP, Gusmano M, Blank PR, et al. Vaccination and healthy ageing: how to make life-course vaccination a successful public health strategy. *Eur Geriatr Med* 2010;1:155—65., Lang PO, Michel JP. La vaccination: le programme de toute une vie. *Rev Med Suisse* 2010;6:2118—24.

[107] World Health Organization (WHO). The centralized information system for infectious diseases (CISID). Geneva, Switzerland: WHO; 2009.

[108] Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect Dis* 2009;58:446—58.

[109] Lang PO, Aspinall R. Immunosenescence and herd immunity: with an ever-increasing aging population do we need to rethink vaccine schedules? *Expert Rev Vaccines* 2012;11:167—76.

[110] P.O. Langa, J.-P. Michel. Se faire vacciner après 60 ans : pourquoi et comment ?. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie* (2012) 12, 103—110.

[111] Lang PO, Michel JP. La vaccination: le programme de toute une vie. *Rev Med Suisse* 2010;6:2118—24.

[112] Lang PO, Govind S, Michel JP, et al. Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas* 2011;68:322—30.

[113] Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The seroepidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect* 2000;125:113—25.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلاً لصحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

# الخناق مرض معاد الظهور

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيدة: مكينة أملال**

المزدادة : في 12 ماي 1986 بالخميسات

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بكتيرية الدفتيريا. عصية غرام موجب. التهاب اللوزتين ذو الأغشية الزائفة. العلاج بالمصل. التلقيح.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الاطفال

مشرفة

السيدة: مكينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء المجهرية

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: رقية فلات

أستاذة في طب القلب