

## AVIS

### relatif à l'adaptation éventuelle de la conduite à tenir lors de la survenue d'un cas de diphtérie cutanée dans le département de Mayotte

9 novembre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 30 juillet 2012 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) relative à l'adaptation éventuelle de la conduite à tenir lors de la survenue d'un cas de diphtérie cutanée dans le département de Mayotte.

Il est demandé au HCSP, au regard des données épidémiologiques et des difficultés de mise en œuvre des recommandations de l'instruction DGS du 30 août 2011, de donner un avis sur la possibilité d'adapter la conduite à tenir lors de la survenue d'un cas de diphtérie cutanée isolé dans le contexte particulier du département de Mayotte, en considérant notamment les points suivants :

- les mesures relatives au délai d'introduction d'une sérothérapie dans les formes cutanées isolées sans complication toxique ;
- les mesures concernant les sujets contacts avec notamment :
  - s'agissant des critères d'identification, une précision concernant le délai depuis le dernier contact avec le cas ;
  - la prescription d'une antibioprofylaxie chez les personnes correctement vaccinées ;
  - la possibilité d'attendre les résultats de la recherche de corynebactéries par écouvillonnages nasal et pharyngé avant de commencer l'antibioprofylaxie ;
- la possibilité de cures itératives d'antibioprofylaxie face à l'exposition répétée des personnels soignant du centre hospitalier de Mamoudzou si ces derniers ont plusieurs cas à prendre en charge sur une courte période.

#### Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants :

##### ➤ Contexte, données épidémiologiques et cliniques concernant Mayotte

Mayotte est le 101<sup>e</sup> département français depuis 2011. L'île compte 212 600 habitants au recensement de 2012, dont 54 % âgés de moins de 20 ans, un pourcentage élevé de personnes en situation irrégulière ainsi qu'une forte immigration clandestine. L'offre de soins est limitée, avec moins d'un médecin pour 1 000 habitants, 24 médecins généralistes, un laboratoire privé, 17 pharmacies, 13 dispensaires publics et un centre hospitalier à Mamoudzou.

Le dernier cas de diphtérie ORL classique à *Corynebacterium diphtheriae*, porteur du gène codant la toxine diphtérique (*tox+*), a été notifié en 2007 chez un nourrisson âgé de 2 mois, non vacciné, qui en est décédé.

Depuis 2008, 6 isollements de *C. diphtheriae tox+* sur des plaies cutanées ont été notifiés aux autorités de santé. Les patients, porteurs de lésions cutanées chroniques, étaient pour deux d'entre eux des cas autochtones n'ayant jamais quitté l'île et pour quatre d'entre eux des personnes venues d'Anjouan, une des trois îles des Comores, pour se faire soigner à Mayotte.

Trois cas étaient des enfants âgés de moins de 8 ans incomplètement vaccinés selon le calendrier vaccinal en vigueur. Les trois autres étaient des adultes âgés de plus de 30 ans dont le statut vaccinal était inconnu. Au total, cinq porteurs asymptomatiques ont été identifiés autour d'un cas. Dans un cas, il y a eu transmission entre conjoints et les deux isolats collectés (au niveau génital et au niveau pharyngé) possédaient le même « sequence typing » (ST). Aucun cas clinique secondaire n'a été rapporté. Par ailleurs, un cas contact de cet enfant a été prélevé trois fois au niveau nasal et pharyngé. Un prélèvement était négatif mais les deux autres étaient positifs. Deux *C. diphtheriae* tox- différents (ST 97 et 101) ont été isolés alors que le cas index était porteur d'un *C. diphtheriae* tox+ ST 91. Ceci indique, d'une part, qu'il n'y a pas eu transmission et d'autre part, que des personnes peuvent être porteuses de *C. diphtheriae* au niveau respiratoire.

Par ailleurs, seize isolats de *C. diphtheriae* tox- ont été envoyés au CNR dont quatre isolats d'origine respiratoire. Une transmission mère-enfant a été rapportée à partir d'une infection d'origine cutanée.

Les lésions cutanées porteuses de *C. diphtheriae* tox+ étaient en majorité situées sur les membres inférieurs et évoluaient sur un mode chronique depuis plusieurs semaines voire plusieurs mois. L'infection était la plupart du temps polymicrobienne.

**Ainsi des cas de diphtérie cutanée surviennent épisodiquement à Mayotte, majoritairement importés des Comores. La couverture vaccinale contre la diphtérie dans la population de Mayotte est insuffisante pour assurer une immunité collective suffisamment protectrice. Une étude de couverture vaccinale menée en 2010 par la Cellule de l'InVS en région (Cire) Océan Indien a montré que 95 % des enfants âgés de 24 à 59 mois étaient correctement vaccinés contre la diphtérie, alors que chez les enfants âgés de 7 à 10 ans et les adolescents âgés de 14 à 15 ans, seuls 69 % et 43 % étaient vaccinés respectivement [1].**

**En conséquence, le HCSP recommande :**

- **Concernant le diagnostic de diphtérie sur l'île de Mayotte**

La mise en place d'une procédure pérenne permettant un diagnostic rapide de portage de *C. diphtheriae* et la mise en évidence du gène *tox* (milieu de culture spécifique de Tinsdall et réactifs nécessaires à la réalisation de l'amplification du gène *tox*).

- **Concernant la sérothérapie**

La sérothérapie consiste en l'injection parentérale de sérum équin hyper immun.

Celle-ci est recommandée le plus précocement possible en cas de manifestations toxiques quelle que soit la localisation initiale de l'infection ou lors d'une atteinte ORL.

Le sérum est disponible à la pharmacie centrale du centre hospitalier de Mayotte (pré-positionnement de doses par l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires - Eprus).

En dehors de ces situations et notamment lorsqu'il existe une lésion cutanée chronique, l'atteinte toxique est très rare, vraisemblablement en raison d'une immunisation naturelle progressive. La sérothérapie peut alors être discutée selon le contexte épidémiologique et les données cliniques.

- **Concernant l'antibiothérapie curative des cas**

Une antibiothérapie curative ciblée, telle que définie dans l'instruction DGS du 30 août 2011 [2], sera instituée le plus rapidement possible afin de rompre la chaîne de transmission et d'interrompre la production de toxine, à savoir :

- amoxicilline (adulte, enfant) : voie injectable intraveineuse (IV), voie orale ;
- macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines :
  - voie injectable IV (adulte, enfant) : spiramycine (ou érythromycine en cas d'indisponibilité de la spiramycine) ;
  - voie orale (adulte, enfant) : azithromycine ou clarithromycine ou érythromycine ou josamycine ou roxithromycine ou spiramycine.

Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Il est donc nécessaire de se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [3].

- **Concernant les sujets contacts**

***Professionnels de santé (hôpitaux, dispensaires, médecine ambulatoire)***

Il existe un risque d'être confronté de façon répétée à une telle situation chez les professionnels de santé en raison de la circulation de souches de *C. diphtheriae tox+* et *tox-*. Ce risque est mal connu en l'absence de données épidémiologiques. Les recommandations suivantes devraient permettre d'éviter des cures itératives d'antibiotiques :

- vérification du statut vaccinal et du titre d'anticorps sériques protecteurs ; en l'absence d'un titre suffisant d'anticorps, un rappel vaccinal sera effectué ;
- prélèvement de gorge systématique à effectuer le plus rapidement possible ;
- institution d'une antibiothérapie curative telle que définie dans l'instruction DGS du 30 août 2011 [2], uniquement en cas de prélèvement avec résultat positif et dépistage de l'entourage (le personnel étant devenu alors un cas). Cette attitude se justifie sous réserve du maintien d'une couverture vaccinale élevée, les formes graves de diphtérie ne s'observant pas habituellement chez les sujets correctement vaccinés ;
- renforcement des mesures d'hygiène (cf. infra).

***Entourage (personnes partageant le même lieu de vie)***

Les recommandations publiées en mars 2011 par le HCSP [4] s'appliquent à l'entourage proche d'un patient porteur d'une souche de *C. diphtheriae tox+* au niveau cutané. En effet, il existe non seulement un risque de transmission cutanée sur des lésions chroniques préexistantes mais également au niveau pharyngolaryngé, surtout par voie manuportée [5]. Un prélèvement des lésions cutanées chroniques ainsi qu'un prélèvement pharyngé s'imposent.

Une antibiothérapie préventive systématique sera entreprise, adaptée à l'antibiogramme et tenant compte des recommandations de l'instruction DGS du 30 août 2011 [2] quant aux choix des antibiotiques (amoxicilline et macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines) et leurs modalités d'administration, avec en particulier une durée de traitement de 7 à 10 jours, sauf pour l'azithromycine où la durée du traitement est de 3 jours.

La surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *C. diphtheriae* isolées depuis 2008 a montré une sensibilité de ces souches à l'amoxicilline et aux macrolides permettant notamment, concernant les macrolides, l'utilisation de l'azithromycine sur trois jours ce qui peut optimiser l'observance thérapeutique compte tenu d'une plus courte durée de traitement comparativement aux autres antibiotiques recommandés.

Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Il est donc nécessaire de se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM [3].

En cas de positivité d'un de ces prélèvements, le patient deviendra alors un nouveau cas [4].

- **Concernant la possibilité de cures itératives d'antibioprophylaxie**

Sans remettre en cause l'intérêt des antibiotiques dans les situations qui le nécessitent et pour lesquelles ils ont fait la preuve de leur efficacité, outre le fait que chaque antibiotique peut sélectionner des bactéries lui résistant, l'antibiotique va avoir un impact microbiologique sur les flores digestives, certains présentant plus de risques que d'autres sur la flore commensale. S'y ajoute le profil de sécurité d'emploi en termes d'effets indésirables propre à chaque antibiotique.

Les cures répétées d'antibiotiques rendent la problématique plus renforcée.

Il est donc recommandé de limiter ces cures aux personnes chez lesquelles une souche de *C. diphtheriae* sera isolée :

- à la confirmation de la présence du gène tox ;
- à l'entourage propre (cf. recommandations générales) après la réalisation de prélèvements microbiologiques ;
- aux professionnels de santé en fonction des résultats des prélèvements microbiologiques.

- **Réalisation d'une étude prospective de prévalence**

Les contacts de Mayotte avec les autres îles des Comores sont fréquents avec un afflux constant de personnes en situation irrégulière, certaines dans un état de santé dégradé arrivant sur l'île pour bénéficier d'une prise en charge médicale. Les principales localisations de la diphtérie sont cutanées et les données actuelles montrent la présence d'une majorité de souches dépourvues du gène codant la toxine diphtérique. Il paraît donc important de connaître l'épidémiologie et principalement la prévalence de *C. diphtheriae* dans les lésions cutanées chroniques. Cette information conditionne en partie les recommandations de la prise en charge des patients et de leur entourage, y compris les professionnels de santé (techniques de dépistage et traitement des cas et de leur entourage).

Il est donc proposé de réaliser une étude de prévalence de *C. diphtheriae* localisé au niveau de lésions cutanées chroniques et en cas de présence de la bactérie, de la prévalence des isolats dans les prélèvements cutanés et de gorge de l'entourage proche (cf. définition). *C. diphtheriae* étant souvent associé à d'autres bactéries (principalement *Staphylococcus aureus* et *S pyogenes*), il est indispensable d'utiliser systématiquement un milieu spécifique permettant de reconnaître les colonies spécifiques de *C. diphtheriae* sur le milieu de culture (milieu de Tinsdall).

Une étude prospective sur une durée de trois mois réalisée par les professionnels de santé devrait permettre de répondre à cette question.

## **Par ailleurs, le HCSP rappelle l'importance du respect des règles de prévention**

### ➤ **Hygiène**

Il est rappelé l'importance du port de masque et de gants lors de la manipulation de plaies chroniques, et le nettoyage des mains avec une solution hydroalcoolique [6].

Il est rappelé de suivre les recommandations concernant l'élimination des déchets contaminés pour éviter les contaminations des personnels et la diffusion de la bactérie.

### ➤ **Vaccination**

Il est rappelé que la vaccination contre la diphtérie est obligatoire avec un vaccin à faible valence antigénique chez l'adulte selon le calendrier vaccinal en vigueur. Un dosage d'anticorps sérique lors d'un contact avec un cas de *C. diphtheriae* permettra de vérifier la protection vaccinale du professionnel de santé.

## Références

[1] Solet JL. Enquête de couverture vaccinale à Mayotte en 2010. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2012, 63 pages.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Enquete-de-couverture-vaccinale-a-Mayotte-en-2010> (consulté le 06/11/2012).

[2] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Instruction DGS/RI1 n° 2011-348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie.

Disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-10/ste\\_20110010\\_0100\\_0040.pdf](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-10/ste_20110010_0100_0040.pdf)

[3] ANSM – Répertoire des médicaments – Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> (consulté le 06/11/2012).

[4] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie. 4 mars 2011.

Disponible sur [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110304\\_conduitediphtherie.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf) (consulté le 06/11/2012).

[5] Lindhusen-Lindhé E, Dotevall L, Berglund M. Imported laryngeal and cutaneous diphtheria in tourists returning from western Africa to Sweden, March 2012. Eurosurveillance 2012; 17(23): pii=20189.

Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N23/art20189.pdf> (consulté le 06/11/2012).

[6] Recommandations pour l'hygiène des mains. Société française d'hygiène hospitalière. Hygiènes 2009,17(3) : 141-240.

Disponible sur [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2009\\_mains\\_SFHH.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2009_mains_SFHH.pdf) (consulté le 06/11/2012).

*La CSMT a tenu séance le 9 novembre 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Le 9 novembre 2012

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)