

## DIPHTÉRIE D'ÉVOLUTION FATALE CHEZ UN ENFANT NON VACCINÉ POUR FAUSSE CONTRE-INDICATION MÉDICALE À MADAGASCAR

La diphtérie est une toxi-infection dont la gravité est liée à l'obstruction des voies aériennes supérieures par les fausses membranes (croup) et à la production d'une exotoxine, responsable d'atteintes à distance, essentiellement cardiaques et neurologiques (1). Elle est devenue exceptionnelle dans les pays où la vaccination est généralisée (1-3). À Madagascar, grâce à la mise en œuvre du Programme Elargi de Vaccination (PEV) (4), le taux de couverture vaccinale à l'âge de 1 an par 3 doses dirigées contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP3) est supérieur à 80 %, taux requis pour interrompre la transmission, depuis 2005 (1). Malheureusement, nombre d'enfants échappent à la vaccination pour diverses raisons, ce qui les expose au risque de contracter la maladie. Nous rapportons un cas de diphtérie chez un enfant malgache non vacciné pour une prétendue contre-indication médicale, dont l'évolution fut fatale en l'absence de sérothérapie, non disponible dans le pays. .

Un garçon de 5 ans était hospitalisé en février 2007 pour dyspnée, dysphagie et fièvre évoluant depuis 3 jours. Il n'avait reçu aucun vaccin du fait d'une contre-indication émise par le médecin de famille en raison d'une atopie familiale (asthme chez sa mère et ses deux sœurs), alors que lui-même n'avait aucun antécédent pathologique, notamment allergique. À l'admission, l'examen notait une adynamie, une fièvre à 38°5 C, une pression artérielle à 90/60 mm Hg, une fréquence cardiaque à 120/min et une fréquence respiratoire à 20/min. Il existait un coryza muco-purulent, une odynophagie importante avec aphagie et une dyspnée inspiratoire de gravité rapidement croissante avec stridor et cornage. L'examen de la gorge visualisait des amygdales très hypertrophiées surtout à gauche, refoulant la luette, érythémateuses et recouvertes d'un enduit blanchâtre adhérent qui atteignait aussi le voile du palais. La palpation du cou montrait une volumineuse adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche douloureuse avec péri-adénite. La voix était nasonnée. L'auscultation pulmonaire révélait des ronchi diffus. La biologie montrait une leucocytose à 11200/mm<sup>3</sup> dont 9296 polynucléaires neutrophiles et une CRP à 96 mg/L. Après un écouvillonnage pharyngé à visée bactériologique, le malade était placé en isolement respiratoire, sous oxygénothérapie et sous antibiothérapie par érythromycine 50 mg/kg/j, associée à la ceftriaxone 100 mg/kg /j et au métronidazole 30 mg/kg/j dans l'hypothèse d'un phlegmon péri-amygdalien, et à la méthylprednisolone IV 2 mg /kg/j. La sérothérapie ne fut pas effectuée car le sérum antidiphtérique n'était pas disponible dans le pays. La succession de crises asphyxiques motivait le même jour une intubation trachéale, rendue difficile par l'extension des fausses membranes au larynx, sous anesthésie générale. L'examen direct de l'écouvillonnage pharyngé et de la biopsie d'une fausse membrane réalisée au cours de l'intubation montrait la présence de nombreux bacilles à Gram positif de type

*Corynebacterium*. À la culture, plusieurs colonies de *Corynebacterium* sp étaient isolées. Le CNR Corynébactéries toxigènes (Institut Pasteur de Paris, France) identifiait *C. diphtheriae* porteuse du gène de la toxine diphtérique par amplification génique (PCR). À J2, une extubation accidentelle survenait et le syndrome toxique s'aggravait, avec à J4 : fièvre à 40°C, prostration, somnolence, tachycardie à 140 /min et hypotension à 80 /40 mm Hg, épistaxis suivie d'une gingivorragie, anémie à 10,6 g/dL et thrombopénie à 46000/mm<sup>3</sup>. Malgré la corticothérapie et les aérosols d'adrénaline pluriquotidiens, les accès de suffocation s'intensifiaient, motivant à J5 une trachéotomie. Malheureusement, l'enfant décédait au cours de l'intervention.

Dès les résultats bactériologiques connus, une déclaration était envoyée au Ministère de la Santé, puis les mesures de prophylaxie étaient mis en œuvre selon les recommandations du ministère de la Santé : mise à jour vaccinale antidiphtérique et antibioprofylaxie par érythromycine 50 mg/kg/j pendant 7 jours chez les sujets contacts (famille proche, personnels ayant été en contact avec le malade et tous les enfants hospitalisés), suspension pendant une semaine de l'admission des nourrissons n'ayant pas eu deux doses de vaccin antidiphtérique, le temps d'éliminer tout portage sain par le personnel, et enfin, mesures de désinfection. Aucun cas secondaire de diphtérie n'est survenu.

Notre observation confirme que la diphtérie est toujours endémique à Madagascar, malgré l'absence de notification à l'OMS depuis plusieurs années (1). La raison essentielle en est le caractère récent d'une couverture vaccinale en DTCP3 satisfaisante chez les plus jeunes enfants, mais encore insuffisante pour éliminer le réservoir de *C. diphtheriae* à l'échelle de la population (3).

Le vaccin antidiphtérique est bien toléré chez l'enfant. Les rares contre-indications du vaccin DTCP se réduisent aux encéphalopathies évolutives (la vaccination doit exclure la valence coquelucheuse) et aux réactions d'hypersensibilité immédiate (urticairienne généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique) après une vaccination antérieure, attribuées aux excipients ou aux autres valences. En effet, aucune réaction anaphylactique attribuable à l'anatoxine diphtérique n'a été signalée (4). Malheureusement, certains personnels de santé, y compris des médecins, diffèrent voire contre-indiquent ce vaccin pour des motifs abusifs, telle l'atopie personnelle ou familiale, comme dans le cas rapporté où la conséquence de cette attitude a été dramatique. Cette observation souligne le fait que les agents de santé doivent promouvoir sans réserve cette vaccination et ne pas bloquer sa réalisation.

Dans les pays industrialisés, la diphtérie a quasiment disparu grâce à une excellente couverture vaccinale, les rares observations concernant des adultes issus de milieux défavorisés, témoignant de la persistance d'un portage de *C. diphtheriae* dans ces pays, ou des voyageurs revenant d'une zone d'endémie (2, 3, 5, 6). Récemment, un cas est

survenu en Finlande chez un nourrisson de 3 mois non vacciné, qui avait été en contact avec des adultes venant de Russie, pays endémique pour la diphtérie (5). Ainsi, à titre individuel, il est capital d'avoir une vaccination antidiphthérique à jour quel que soit le pays de résidence, surtout si un séjour en zone d'endémie est prévu. La disponibilité d'un vaccin avec une valence diphtérique atténuée, moins réactogène, permet de poursuivre la vaccination à l'âge adulte avec une très bonne tolérance (4).

La vaccination n'empêche pas d'acquérir ni de transmettre *C. diphtheriae*, mais un sujet vacciné contaminé sera protégé du croup et des redoutables complications toxiques, et fera au plus une angine diphtérique bénigne. C'est ainsi qu'en 2003, un enfant à jour de ses vaccins a été vu en France pour une angine diphtérique non compliquée au retour d'un voyage à Madagascar (6).

Chez le non vacciné, la diphtérie est potentiellement létale en l'absence de sérothérapie et de réanimation (7, 8). Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés chez l'enfant (7, 8) : le croup, par l'obstruction des voies aériennes supérieures, mais aussi la myocardite, le collapsus et l'insuffisance rénale. À ces facteurs s'ajoutent les difficultés de prise en charge, représentées par l'absence de sérothérapie, non disponible à Madagascar, et les limites de la réanimation, fréquentes dans les pays en développement. Une réanimation précoce et adaptée permet de réduire notablement la mortalité (5,8 % dans une série pédiatrique en Thaïlande) (7). Quand une assistance respiratoire est requise, la trachéotomie est préférable à l'intubation, ces manoeuvres étant à haut risque dans cette maladie (8). Cependant, l'issue peut être fatale malgré une thérapeutique optimale combinant antibiothérapie, sérothérapie et réanimation moderne (5).

En conclusion, la diphtérie reste une maladie d'actualité, notamment à Madagascar. La vaccination est la seule méthode permettant de faire disparaître la mortalité liée à ce fléau. Notre observation souligne l'intérêt d'améliorer le niveau de connaissances du milieu médical en vaccinologie dans les pays défavorisés, de manière à éviter des erreurs aux conséquences graves.

Rakotovo DN<sup>1</sup>, Imbert P<sup>2</sup>, Rakoto FA<sup>3</sup>, Ramorasata JAC<sup>4</sup>, Razafimamonjy N, Rakotoarisoa H<sup>1</sup>, Le Fleche-Mateos A<sup>5</sup>, Carod JF<sup>6</sup>

1 - Service de Pédiatrie et de Néonatalogie, Centre hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, Madagascar

2 - Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France. Courriel : patrick.imbert@santarm.fr

3 - Service d'ORL, Centre hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, Madagascar

4 - Service de Réanimation, Centre hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, Madagascar.

5 - Institut Pasteur de Paris, France

6 - Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

• Correspondance : patrick.imbert@santarm.fr

- 1 - Who Diphtheria. Immunization surveillance, assessment and monitoring. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/diphtheria/en/). Accès le 15 octobre 2007.
- 2 - Patey O, Dellion S. La diphtérie et les infections liées à *Corynebacterium diphtheriae* en 1997. *Rev Med Interne* 1999; 20 : 39-49
- 3 - Galazka A - The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis* 2000 ; 181 Suppl 1 : S2-9.
- 4 - OMS. Vaccin antidiphthérique. *REH* 2006 ; 81 : 24-32.
- 5 - Lumio J, Suomalainen P, Ölander RM, Saxen H, Salo E. Fatal case of diphtheria in an unvaccinated infant in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 : 844-56.
- 6 - Institut de Veille Sanitaire. Communiqué de presse 25 août 2004 Cas de diphtérie.-. [http://www.invs.sante.fr/presse/2004/communiqués/diphtherie\\_250804/index.html](http://www.invs.sante.fr/presse/2004/communiqués/diphtherie_250804/index.html). Accès le 15/10/07.
- 7 - Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U, Nimmannitya S. Clinical features of diphtheria in thai children : a historic perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002 ; 33 : 352-4.
- 8 - Jayashree M, Shruthi N, Singhi S. Predictors of outcome in patients with diphtheria receiving intensive care. *Indian Pediatr* 2006 ; 43 : 155-60.

## PREMIER CAS TCHADIEN DE MICROSPORIDIOSE INTESTINALE DUE À *ENTEROCYTOZON BIENEUSI* CHEZ UNE PATIENTE INFECTÉE PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE VIH-1

Bien que les microsporidies soient connues depuis 150 ans (1), les premiers cas de microsporidiose humaine documentés n'ont été rapportés qu'en 1959 (2). *Enterocytozoon bienewisi*, l'espèce la plus fréquemment en cause chez l'homme, n'a été décrit qu'en 1985 (3) et les premiers cas africains ont été rapportés à partir de 1990, d'abord chez des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (4). Cette mycose intestinale cosmopolite est sous-diagnostiquée car la détection des spores de très petite taille dans les selles nécessite la mise en œuvre de techniques spéciales et une bonne expérience pratique. A la suite de l'introduction de la thérapie anti-rétrovirale, une raréfaction des cas humains, liée à une restauration partielle de l'immunité des patients infectés par le VIH, s'observe dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement, la trop faible pénétration des traitements anti-rétroviraux a pour conséquence la persistance de cas opportunistes chez les sujets immunodéprimés. En outre, des enquêtes récentes ont montré que la microsporidiose intestinale est largement répandue dans certains pays d'Afrique sub-saharienne également chez des sujets non infectés par le VIH (5-7), sans doute à cause des faibles niveaux d'hygiène qui y perdurent.

Nous rapportons le premier cas documenté d'une microsporidiose intestinale humaine due à *E. bienewisi* chez une patiente originaire du Tchad. Il s'agit d'une Tchadienne âgée de 39 ans, divorcée, mère de 2 enfants, rentrée illé-

galement en France où elle vit depuis 6 mois. Admise en urgence le 27 novembre 2006 au centre hospitalier universitaire d'Amiens pour douleurs abdominales et altération de l'état général, elle a déclaré avoir été séquestrée et violée au cours de son voyage. La patiente a signalé souffrir depuis son arrivée en France de douleurs abdominales diffuses avec émission de selles diarrhéiques glairo-sanguinolentes au rythme de 4 à 6 selles par jour.

Le bilan clinique à l'admission n'a pas montré d'anomalies majeures. Le bilan biologique a révélé seulement une leucopénie ( $2700/\text{mm}^3$ ) avec 473 lymphocytes et une hémostase perturbée (TP à 67% et TCA 29/27). La sérologie a été positive pour le VIH-1 (sous-type non B). L'immunophéno-typage lymphocytaire a trouvé 5 CD4 et 345 CD8. La coproculture n'a pas montré d'entérobactéries pathogènes. La coprologie parasitaire standard (examen direct et 3 méthodes de concentration : Kato-Katz, Bailenger et Merthiolate-Iode-Formol) a mis en évidence 1 fois sur 2 des kystes de *Giardia duodenalis*. La mise en œuvre de techniques de colorations spécifiques (coloration de Ziehl-Neelsen modifiée, trichrome modifié – technique de Weber, Uvibio® – technique de Van Gool) a montré la présence de nombreuses spores de microsporidies. Le diagnostic d'espèce de *E. bienewisi* par le test d'immunofluorescence avec anticorps monoclonaux spécifiques (Bordier Affinity Products SA®) (8) a été confirmé par PCR (9).

Refusant de se faire traiter, la patiente a quitté l'hôpital et a été perdue de vue.

Cette observation mérite d'être rapportée au moins pour trois raisons :

C'est la première fois à notre connaissance qu'est prouvée la présence de *E. bienewisi* chez une patiente originaire du Tchad. D'après la littérature scientifique accessible (PubMed : 22 articles), *E. bienewisi* a déjà été signalé dans au moins 12 autres pays d'Afrique sub-saharienne, souvent chez des sujets infectés par le VIH mais également chez des enfants ou des adultes non infectés : Afrique du Sud (6), Cameroun (7), Ethiopie, Gabon, Guinée Bissau, Mali (8), Niger, Ouganda (5), Sénégal, Tanzanie, Zambie (4) et Zimbabwe.

Cette patiente infectée par le VIH-1 avait une forte immunodépression ( $\text{CD4} = 5/\text{mm}^3$ ) et était co-infectée par deux Protistes fréquents en Afrique : *G. duodenalis* et *E. bienewisi*. Le premier examen des selles du 5 décembre 2006 a été négatif, mais aucune technique d'enrichissement n'avait pu être réalisée à cause de la faible quantité des matières fécales transmises au laboratoire. La recherche de kystes de *G. duodenalis* a été positive sur deux selles émises le 6 décembre 2006 (quelques kystes) et le 11 décembre 2006 (très nombreux kystes) et négative sur celles émises le 7 décembre 2006, confirmant le caractère intermittent de l'élimination des kystes dans les selles et la nécessité d'effectuer des examens parasitologiques sur au moins trois selles émises à plusieurs jours d'intervalle. La concentration par le Merthiolate-Iode-Formol sur les trois dernières

selles (6, 7, 11 décembre 2006) n'a pas mis en évidence d'autres Protozoaires. La recherche d'ocystes de cryptosporidies ou d'autres coccidies sur les frottis colorés au Ziehl Neelsen a été négative sur les selles liquides du 6 décembre 2006 et sur les selles pâteuses du 11 décembre 2006. Aucun œuf d'helminthes n'a été trouvé par la technique de Kato réalisée sur les deux selles pâteuses des 7 et 11 décembre 2006 ni par la technique de concentration de Bailenger réalisée sur les trois dernières selles. Les quantités de selles fournies n'ont pas été suffisantes pour effectuer la méthode de Baermann à la recherche de larves de *Strongyloides stercoralis*, malgré l'absence d'hyperéosinophilie sanguine.

Enfin, le refus du traitement et la sortie prématurée de l'hôpital sans laisser d'adresse sont à mettre en relation avec sa situation d'immigrée clandestine.

Raccurt CP<sup>1</sup>, Agnamey P<sup>1</sup>, Sarfati C<sup>2</sup>, Chouaki T<sup>1</sup>, Totet A<sup>1</sup>

1 - Service de Parasitologie et Mycologie médicales CHU d'Amiens, Hôpital Sud, rue Laënnec, Salouel, 80054 – Amiens, France

2 - Laboratoire de Parasitologie, Hôpital Saint-Louis, Université de Paris 6.

• Correspondance : raccurt.christian@chu-amiens.fr ; raccurt@yahoo.fr

1 - Nägeli KW. Über die neue Krankheit der seidenraupe und verwandte Organismen. *Bot Z* 1857 ; 15 : 760-1.

2 - Matsubayashi H, Koike T, Mikata T, Takei H, Hagiwara SA. A case of Encephalitozoon like body infection in man. *AMA Arch Pathol* 1959 ; 67 : 181-7.

3 - Desportes I, Le Charpentier Y, Galian A, Bernard F, Cochand-Priollet B, Lavergne A *et al.* Occurrence of a new microsporidian: *Enterocytozoon bienewisi* n.g., n.sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool* 1985 ; 32 : 250-4.

4 - Conlon CP, Pinching AJ, Perera CU, Moody A, Luo NP, Lucas SB. HIV-related enteropathy in Zambia: a clinical, microbiological, and histological study. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 42 : 83-8.

5 - Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, Ndeezi G, Downin R, Feng X *et al.* Cryptosporidiosis and microsporidiosis in ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 73 : 921-5.

6 - Samie A, Obi CL, Tzipori S, Weiss LM, Guerrant RL. Microsporidiosis in South Africa: PCR detection in stool samples of HIV-positive and HIV-negative individuals and school children in Vhembe district, Limpopo Province. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 ; 101 : 547-54.

7 - Nkinin SW, Asonganyi T, Didier ES, Kaneshiro ES. Microsporidian infection is prevalent in healthy people in Cameroon. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 2841-6

8 - Alfa Cisse O, Ouattara A, Thellier M, Accocheberry I, Biligui S, Minta D *et al.* Evaluation of an immunofluorescent-antibody test using monoclonal antibodies directed against *Enterocytozoon bienewisi* and *Encephalitozoon intestinalis* for diagnosis of intestinal microsporidiosis in Bamako (Mali). *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 1715-8.

9 - Liguory O, David F, Sarfati C, Schuitema AR, Hartskeerl RA, Derouin F *et al.* Diagnosis of infections caused by *Enterocytozoon bienewisi* and *Encephalitozoon intestinalis* using polymerase chain reaction in stool specimens. *AIDS* 1997 ; 11 : 723-6.