

I Un germe et sa prévention

Corynebacterium diphtheriae



B. SOUBEYRAND
Consultant en vaccinologie, LYON.

“Rien en biologie n’a de sens, si ce n’est à la lumière de l’évolution.”

Theodosius Dobzhansky (1900-1975) [1]

La prévention c’est arriver le premier¹, d’accord ! Mais à partir de quand ?

Présentes sur Terre depuis plus de 3,5 milliards d’années, les archées et les bactéries, se fondant les unes dans les autres par endosymbiose, auraient créé toutes les cellules vivantes. L’Homme n’apparaît au fond que comme l’une de ces innombrables productions complexes qui, par le jeu de la coévolution, construisent inlassablement une individuation incertaine [2, 3].

La prévention ne naît pas avec Semmelweis, Jenner ou Pasteur, elle naît d’une certaine façon avec la naissance du

vivant. Qu’est-ce qu’arriver premier, si ce n’est le moteur même de l’évolution par lequel les êtres vivants proposent à chaque génération de nouveaux phénotypes au crible d’un environnement préexistant ? La succession séculaire des multiples avatars cliniques et épidémiologiques de la diphtérie illustrent la coévolution singulière d’*Homo* et de *Corynebacterium*, chacun cherchant consciemment ou non à “arriver le premier”.

La diphtérie, une énigme nosologique

La diphtérie, maladie à la fois locale et générale, constitue une énigme nosologique jusqu’au XIX^e siècle. Perdue au milieu de toutes les esquinancies, Bretonneau parvient à identifier, à l’occasion de l’épidémie de Tours de 1818, une angine spécifique associée à une entité nosologique unique, qu’il baptise “diphthérite”, du grec ancien *diphtheria* qui signifie “membrane”. Cette angine extensive, dite maligne ou gangréneuse, se distingue des autres angines par une mortalité importante. Elle correspond au *croup* décrit par le médecin écossais Home en 1765 (*to croup*: crier d’une voix rauque). Bretonneau établit la contagiosité de la diphtérite. Trousseau montre ensuite le possible caractère général de l’affection et modifie son appellation en “diphtérie”, car ne se réduisant pas à une seule inflammation.

L’agent causal, les souches toxiques de *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*), est identifié en 1883

par Klebs puis isolé et cultivé l’année suivante par Loeffler.

La solution complète de l’énigme est apportée en 1889 par Roux et Yersin qui font la preuve que la diphtérie n’est pas directement due à la multiplication bactérienne locale mais la conséquence de la production et de la diffusion d’une exotoxine par la bactérie. Cette découverte est une contribution fondamentale au traitement (sérothérapie) et à la prévention (vaccination) des maladies infectieuses causées par des bactéries toxigènes.

À la fin du siècle, la réalité des infections bactériennes apparaît bien établie mais il n’existe pas pour autant de traitement. La voie est ouverte en 1890 par von Behring et Kitasato avec la mise au point de l’antitoxine diphtérique, qui devient dans les années suivantes la base de la sérothérapie [4].

Virulence et pathogénicité de *C. diphtheriae*

Le pouvoir pathogène de *C. diphtheriae* est lié à l’expression de facteurs de virulence², parmi lesquels des facteurs d’adhésion (*pili* et adhésines), des agglutinines, des hémolysines et certains constituants de la paroi cellulaire tels que les antigènes O et K, le *cord factor*, un glycolipide toxique qui confère une résistance à la phagocytose et facilite l’invasion tissulaire. La toxine diphtérique (TD) est le facteur majeur de virulence de *C. diphtheriae*.

¹ 1374, *prevencion*: “action d’arriver le premier”. www.cnrtl.fr/etymologie/pr%C3%A9vention

² La virulence mesure le succès reproductif (du microorganisme). La pathogénicité est la capacité à rendre l’hôte malade (et donc à diminuer son succès reproductif!). Il n’y a pas de stricte corrélation entre virulence et pouvoir pathogène.

Sa synthèse nécessite la présence du gène *tox* apporté par un virus, le corynebactériophage β . Après pénétration dans *C. diphtheriae*, le génome viral s'insère dans celui de la bactérie. Sous cette forme de prophage, le virus n'est pas pathogène, son génome gouverne la machinerie cellulaire pour la production et la libération de nouveaux phages sans que la bactérie ne soit lysée (lysogénie). Le virus peut rester sous cette forme aussi longtemps que la bactérie n'est pas stressée. Il peut même être transmis à la descendance de la bactérie par simple duplication de son génome lors de la division cellulaire.

Seules les souches de *C. diphtheriae* lysogènes pour le gène *tox* sont en mesure de produire la TD lorsque les conditions l'imposent. Elles sont dites toxigènes (souches *tox+*) [5]. L'espèce *C. diphtheriae* comprend quatre biotypes, *gravis*, *varitis*, *intermedius* et *belfanti*, et tous, à l'exception de *belfanti*, peuvent la produire. Deux autres espèces appartenant au genre *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, peuvent également, bien que beaucoup plus rarement, être lysogènes pour *tox* et responsables de diphtérie.

L'Homme et quelques animaux domestiques comme les chevaux, les chiens, les vaches, etc. sont les seuls hôtes naturels de *C. diphtheriae tox+*. La diphtérie naturelle est une maladie strictement humaine³. L'infection donne plus souvent lieu à un portage asymptomatique qu'à des manifestations cliniques aiguës. La dissémination du germe se fait à partir des malades, des porteurs de lésions cutanées chroniques non diagnostiquées et surtout à partir des individus asymptomatiques porteurs de la bactérie au niveau pharyngé ou surinfectant des plaies cutanées chroniques pendant plusieurs semaines ou mois en l'absence de traitement.

En cas d'infection pharyngée par *C. diphtheriae tox+*, après quelques jours d'incubation, la maladie se déclare par une fièvre modérée et une pharyngite exsudative bénigne. Dans les cas graves, des fausses membranes se forment progressivement sur les amygdales puis s'étendent à la cavité nasale et au larynx provoquant une obstruction des voies aériennes (*croup*). L'exotoxine pantrope diffuse dans le sang à partir des lésions muqueuses et atteint des organes tels que le myocarde, les reins et le système nerveux. L'infection par *C. diphtheriae* d'une plaie cutanée génère beaucoup moins fréquemment de complications générales (3 à 28 % des cas) que celle des voies respiratoires [6]. La conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie est détaillée dans l'avis de la commission spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé public [7].

Les infections et les maladies dues à des corynébactéries qui ne produisent pas de toxine ne sont pas responsables de diphtérie *stricto sensu*. Elles ne seront pas considérées ici.

L'épidémiologie de la diphtérie et ses multiples avatars

L'histoire de la diphtérie se caractérise par une succession d'accidents épidémiologiques qui diffèrent selon la région du monde considérée.

>>> Dans les pays occidentaux industrialisés, tempérés, aucun cas de "mal de gorge malin" n'est signalé durant les 16 siècles qui suivent la probable première description par Aretaeus le Cappadocien (81-138 après J.-C.). Si l'on exclut les possibles épidémies de *Morbus suffocans* ou *garrotillo* du milieu ^{xvi} siècle en Espagne, l'histoire moderne de la diphtérie naît avec l'épidémie de

la Nouvelle-Angleterre de 1735, la maladie se propageant ensuite sous forme de grandes épidémies à toute l'Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Pour Loeffler, à la fin du ^{xix} siècle, la diphtérie respiratoire est une maladie nouvelle. À cette époque, 5 à 10 % de la population contractent la maladie et, avant l'introduction de la sérothérapie, les taux de létalité de la diphtérie respiratoire, d'autant plus élevés que l'enfant est jeune, peuvent atteindre 50 % (42 % à New York de 1880 à 1886). Dans le même temps, la diphtérie quitte les campagnes pour les villes et William Osler de noter : "Il est remarquable que, si les maladies contagieuses ont diminué au cours de la dernière décennie, la diphtérie, en particulier dans les villes, a augmenté", et d'avertir le personnel médical qu' "aucune maladie des régions tempérées n'est plus mortelle pour les médecins et les infirmières [que la diphtérie]" [8].

Dans les années 1930, la diphtérie est la première cause de décès des enfants entre 4 et 10 ans. À l'âge de 15 ans, 80 % des enfants sont immunisés par infection naturelle symptomatique ou non [9, 10].

Dans les années 1950, avant que la vaccination ne se soit généralisée, l'incidence de la diphtérie commence à diminuer et les cas à se déplacer vers des individus plus âgés. Néanmoins, à l'introduction du vaccin, plus de 40 % des cas concernent encore des enfants de moins de 5 ans et 70 % des enfants de moins de 15 ans. La vaccination, en se généralisant progressivement entre 1920 et 1950 dans toute l'Europe occidentale, en Russie et en Amérique du Nord, accentue le phénomène jusqu'à une quasi-disparition de la maladie dans les années 1970 [10] (**fig. 1**).

Cependant, dans les années 1990, une épidémie massive de diphtérie de plus 150 000 cas et 5 000 décès se produit dans la Fédération de Russie et dans les états nouvellement indépendants de l'ex-Union soviétique. L'incidence

³ Il est malgré tout possible de reproduire expérimentalement une diphtérie toxique par injection de TD chez les non-humains. La sensibilité à la TD est variable selon les espèces et fonction de la voie d'administration.

Un germe et sa prévention

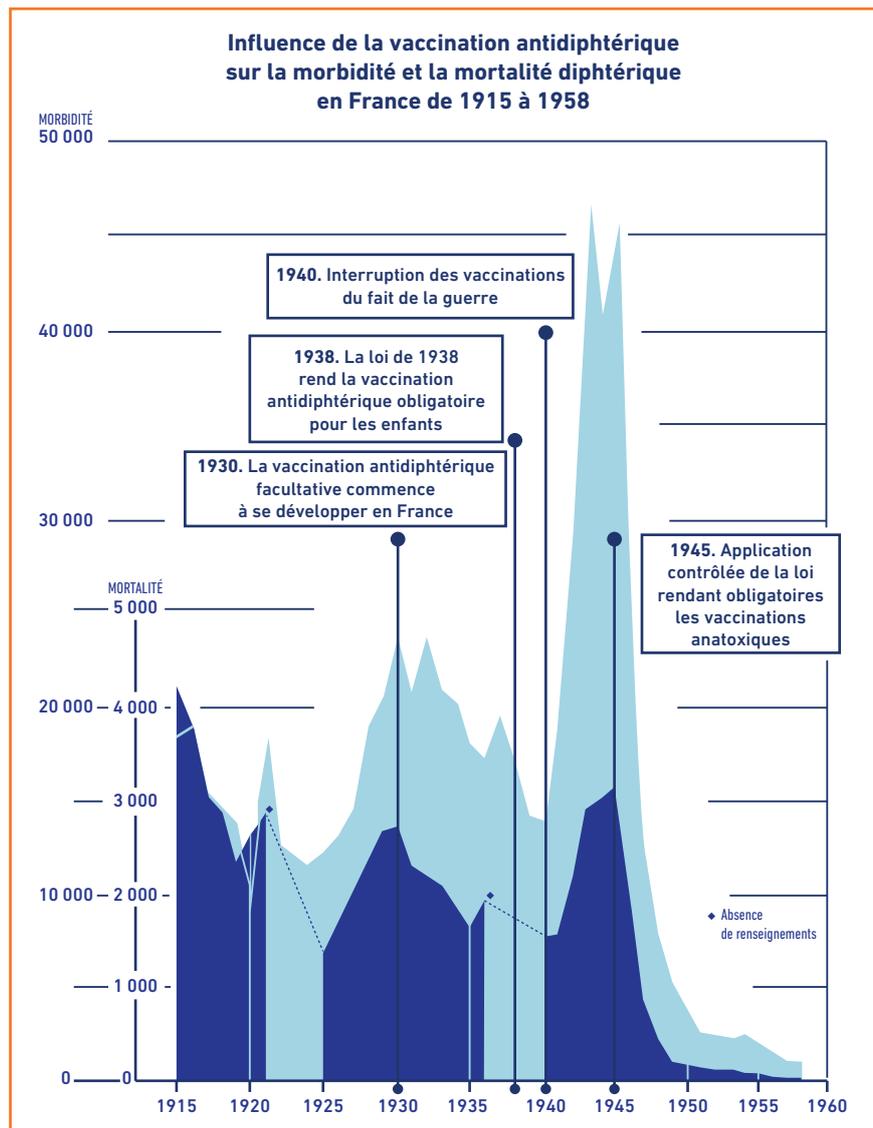


Fig. 1 : Histoire de la vaccination diphthérique et de l'épidémiologie de la diphthérie en France (1915-1958, source : Institut Pasteur).

la plus élevée et les cas les plus graves concernent les 40-49 ans, qui étaient de jeunes enfants au moment de l'introduction de la vaccination en Union soviétique [11].

>>> Dans les pays en développement, tropicaux, avant que la primo-vaccination (sans rappel) des enfants ne soit largement pratiquée à partir de la fin des années 1970, la diphthérie est essentiellement une maladie infantile, 70 à 90 % des cas étant rapportés chez

des enfants de moins de 10 ans. Des flambées épidémiques caractéristiques de l'ère pré-vaccinale des pays industrialisés sont très rares. La diphthérie survient sous forme de petites épidémies localisées et sporadiques et n'est pas considérée comme un problème épidémiologique majeur [10].

Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS, le nombre total de cas notifiés dans le monde chute de plus de 90 %. Depuis, l'incidence de

la diphthérie stagne et 90 % des cas résiduels surviennent sous forme d'épidémies dans les pays en développement. En effet, à partir des années 1990, des épidémies de diphthérie sont rapportées dans des pays dont la couverture vaccinale est relativement élevée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, avec un changement dans la répartition par âge semblable à celui qui s'est produit dans les pays industrialisés 30 ou 40 ans plutôt. Ces épidémies sont également caractérisées par une forte proportion de complications et des taux élevés de létalité.

Arriver premier : le jeu de la coévolution

Cette succession d'artefacts épidémiologiques et cliniques doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo* dans le cadre d'une coévolution. Deux périodes de durée très inégale marquent l'histoire du jeu : la première, l'ère antévaccinale, se joue sur des centaines de milliers d'années, sans conscience, à armes égales, sans la vaccination ; durant la seconde, l'ère vaccinale actuelle, *Homo* désormais *sapiens* bénéficie de son cortex et donc de la vaccination, pas très *fairplay* mais décisif... du moins jusqu'à présent !

1. L'ère antévaccinale

Jadis, il est probable que *C. diphtheriae* ait évolué à partir de corynébactéries du sol, purement saprophytes, étroitement associées à des mammifères en évolution, y compris l'Homme. Des plaies mineures de la peau auraient fourni un environnement nutritif riche favorisant la croissance de tels organismes. Le bacille diphthérique aurait acquis la capacité de s'implanter, de persister et de se multiplier pendant plusieurs mois dans les tissus vivants en dépit des mécanismes naturels de défense de l'hôte et de la présence d'autres microorganismes.

L'acquisition fortuite de deux facteurs de virulence supplémentaires aurait donné à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et conféré son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire⁴ et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines⁵.

>>> La toxine diphthérique : la bataille du fer

Le fer est indispensable à la croissance de la plupart des organismes vivants mais, bien qu'étant un des éléments les plus abondants de la croûte terrestre, il est difficilement accessible en raison de sa faible solubilité.

Pour s'opposer à l'invasion par des bactéries, une des premières lignes de défense acquises par les vertébrés au cours de l'évolution consiste à les priver de nutriments, c'est "l'immunité nutritionnelle". Parmi les différents systèmes utilisés, l'un des plus efficaces est la séquestration du fer. La grande majorité du fer chez les vertébrés est intracellulaire, séquestrée dans la ferritine ou complexée au sein de l'hème, cofacteur de l'hémoglobine et de la myoglobine (les hématies contiennent la moitié du fer de l'organisme). L'environnement aérobie et le pH neutre du sérum garantissent un fer extracellulaire insoluble et donc difficile d'accès, difficulté renforcée par la transferrine et la lactoferrine qui lient le fer extracellulaire avec une très forte affinité. L'immunité nutritionnelle garantit ainsi une quantité de fer libre disponible très inférieure à celle dont les bactéries ont besoin pour se reproduire et provoquer une maladie [12].

De son côté, *C. diphtheriae* a acquis la capacité de détecter la présence d'hème et/ou la raréfaction des ressources en fer, indiquant un hôte vertébré et/ou la présence de bactéries compétitrices.

Une pénurie de fer active des gènes bactériens qui induisent l'expression du gène *tox* codant pour la production de la TD et de ceux codant pour celle des protéines d'acquisition du fer, les sidérophores [13].

À la suite de la fixation de la TD sur le récepteur EGF (*epidermal growth factor*), présent sur toutes les cellules humaines, et à son internalisation par l'intermédiaire de son fragment B non toxique, un fragment hautement toxique A se détache et inactive le facteur EF-2 (*elongation factor-2*). L'arrêt complet de l'élongation des chaînes peptidiques survient dans un délai d'environ 90 minutes (*in vitro*). L'inhibition de la synthèse protéique aussi bien locale que systémique conduit à la nécrose des cellules, rendant ainsi le fer stocké disponible pour la bactérie. Localement, la nécrose et la réponse inflammatoire conduisent à l'accumulation de cellules lysées, de corps bactériens et de fibrine enchevêtrés formant les pseudomembranes gris-blanchâtres caractéristiques.

Une seule bactérie peut excréter jusqu'à 5 000 molécules de toxine par heure, avec toutefois d'importantes disparités selon les souches. Une seule molécule de TD suffit à entraîner la mort d'une cellule. La dose mortelle pour les humains est d'environ 0,1 µg/kg [14-16].

>>> Les *fimbriae* : à la conquête de nouveaux territoires

La TD n'est pas seule responsable du pouvoir pathogène naturel de *C. diphtheriae*. Pour preuve, la souche PW8, souche universellement utilisée pour la production des vaccins en raison de son exceptionnelle capacité de production de toxine, est dépourvue de pouvoir pathogène naturel car elle n'adhère pas aux cellules épithéliales humaines.

Parmi la quinzaine de facteurs de virulence identifiés, les *fimbriae* apparaissent indispensables au pouvoir pathogène respiratoire de *C. diphtheriae*. Ce sont des *pili* mineurs qui permettent à la bactérie d'adhérer spécifiquement aux cellules épithéliales pharyngées humaines. Le gain de cette nouvelle compétence permet désormais le passage de *C. diphtheriae* toxigène ou non de la peau au pharynx chez le même individu ou à son entourage, et favorise les étapes initiales de colonisation et d'invasion. Ce système, comparable à celui des actinomycètes, semble avoir été acquis récemment par *C. diphtheriae* par transmission plasmidique [17].

>>> La coévolution entre *Homo* et *C. diphtheriae* à l'ère antévaccinale

● Dans les sociétés primitives et pays en développement, les souches qui produisent de faibles quantités de TD auraient été favorisées en tant que colonisatrices de plaies cutanées chez l'Homme, en bénéficiant d'un avantage compétitif vis-à-vis des autres microorganismes et d'une pression sélective positive vis-à-vis des souches hautement toxigènes qui tuent leurs hôtes. L'infection des plaies cutanées des jeunes enfants par de telles souches induit la production d'anticorps anti-TD, ce qui les protège d'une intoxication grave due à une infection accidentelle cutanée ou pharyngée par des souches hautement toxigènes. De plus, les anticorps anti-TD d'origine maternelle protègent les nourrissons du risque associé à une primo-infection et leur permet une immunisation active dans des conditions optimales. Les ulcères cutanés chroniques causés par *C. diphtheriae*, très prévalents mais responsables de peu de complications générales, constituent le réservoir de germes dans ces communautés.

Cette relation hôte-parasite qui conduit à une immunisation naturelle doit être

⁴ Peut-être à partir de -2,5 millions d'années, en relation avec l'apparition du genre *Homo*... voir ci-après.

⁵ Peut-être autour de la fin de l'Antiquité en liaison avec la taille des cités... voir ci-après.

I Un germe et sa prévention

considérée comme un *modus vivendi* durable entre *Homo* et *C. diphtheriae* dans les communautés humaines primitives de taille restreinte. Elle prévaut encore de nos jours dans des populations précaires et à faible niveau d'hygiène.

● **Dans les sociétés industrielles**, l'urbanisation et l'augmentation progressive du niveau de vie à partir de la fin du XVIII^e siècle rompent le *modus vivendi*. L'habillement et l'amélioration de l'hygiène personnelle réduisent l'incidence des plaies cutanées et l'exposition des jeunes enfants à *C. diphtheriae*, empêchant ainsi le processus d'immunisation naturelle. L'augmentation de la taille et de la concentration des populations accroissent les contacts entre les habitants, parmi lesquels des porteurs asymptomatiques pouvant introduire des souches de *C. diphtheriae* toxigènes et adhérentes à l'épithélium pharyngé. Leur circulation, favorisée par des populations vulnérables et/ou regroupées (écoles), permet l'émergence et la sélection de souches à virulence accrue. Leur propagation dans une population générale non immune devient alors responsable d'épidémies de diphtérie respiratoire dévastatrices et la taille des villes (> 50 000 personnes) permet désormais une circulation permanente de *C. diphtheriae* [18].

Pour *C. diphtheriae*, l'avantage reproductif procuré par la toxine est évident : les cas francs de diphtérie sont beaucoup plus contagieux que les porteurs asymptomatiques. Pour le virus, l'avantage est beaucoup moins évident car le gène *tox* ne joue aucun rôle direct dans sa réplication. Comment ce gène a-t-il été acquis par le phage et pourquoi a-t-il été conservé par l'évolution ? La spécificité de la toxine pour les cellules de mammifères (le fragment B pour l'EGF et le fragment A pour l'EF-2), son homologie avec l'apolipoprotéine humaine A1, le fait que l'Homme soit le seul réservoir des souches de *C. diphtheriae* toxigènes sont autant d'arguments en faveur d'une origine humaine du gène ancestral

LE SAVIEZ-VOUS ?



Gaston Ramon a veillé lui-même pendant des années du matin au soir à la production de l'anatoxine diphtérique. De son propre aveu, et on imagine la mort dans l'âme, il a été contraint au bout de dix ans de céder le contrôle d'innocuité sur l'animal à des collaborateurs, car il avait fini par développer une allergie au cobaye !

Gaston Ramon, qui était vétérinaire, aurait eu l'idée d'ajouter du formol aux toxines microbiennes par des réminiscences scolaires de Maison-Alfort, où son chef de travaux lui avait montré que l'adjonction du contenu d'un dé à coudre de formol dans un litre de lait suffisait à l'empêcher de "tourner", sans en altérer ni le goût ni la composition.

Divers diagnostics rétrospectifs ont été suggérés comme cause du décès de George Washington en 1799, à l'âge de 68 ans, notamment un croup, une septiémie à streptocoque, une angine de Ludwig, une angine de Vincent et une épiglottite aiguë. Le diagnostic le plus probable semble être celui de la diphtérie, suggéré par le Dr David Morens dans son article paru en 1999 dans le *New England Journal of Medicine*.

de *tox*. À la faveur d'une cohabitation s'entendant sur des millénaires, le phage aurait ainsi accidentellement capturé une nouvelle information capable de conférer par hasard une virulence accrue à *C. diphtheriae* chez l'Homme, maximisant par là-même ses propres chances de pérennité [19-21].

2. L'ère de la vaccination

La vaccination, c'est le cortex d'*Homo sapiens* qui s'invite dans la discussion ouverte il y a 600 millions d'années entre le système immunitaire des gnathostomes et le monde microbien. En moins de deux siècles, aux XVIII^e et XIX^e, cette prodigieuse innovation change radicalement les règles d'un jeu moléculaire jusque-là inconscient en actualisant la conjonction de deux concepts majeurs : la théorie microbienne qui permet le développement des vaccins et la faculté de penser l'Homme en tant que population, dès lors possible objet d'un traitement statistique autorisant des stratégies ambitionnant

l'éradication délibérée de pathogènes par la vaccination [22, 23].

>>> L'anatoxine et ses propriétés immunisantes

Ramon et Glenny, dans les années 1920, découvrent indépendamment que le formaldéhyde transforme la toxine diphtérique en une toxine non toxique mais toujours immunogène et protectrice [24, 25]. Les anticorps produits à la suite de l'administration parentérale de l'anatoxine neutralisent la toxine libre dans le sérum et localement, après transsudation, dans les muqueuses. La transsudation des anticorps est un phénomène passif qui est proportionnel à leur concentration sérique. Environ 10^4 molécules d'anticorps spécifiques de type IgG dirigées contre le fragment A de la TD sont nécessaires pour protéger une cellule. L'efficacité en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox* + est directement corrélée à la concentration en anticorps sériques au moment du contagement [26] (fig. 2).

>>> La coévolution entre *sapiens* et *C. diphtheriae* à l'ère de la vaccination

Les conséquences épidémiologiques de la vaccination diphtérique sont fournies par le suivi quasi expérimental, sur une durée de 14 ans, des données de prévalence de la diphtérie et des souches de *C. diphtheriae* en Roumanie, à la suite de la mise en place du programme national de vaccination en 1958.

Entre 1958 et 1972, plus de 30 millions de doses d'anatoxine sont administrées. Durant cette période, le pourcentage d'individus immuns pour la diphtérie passe de 60 à 97 % alors que l'incidence des cas de diphtérie chute, passant de 600 cas à moins de 1 cas pour 10 millions d'habitants. Au début du programme, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes. En 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. Il est particulièrement intéressant de noter la virtuelle disparition différée du portage des souches *tox +* chez l'Homme (et chez les chevaux, hors programme de vaccination !) quelques années après la quasi-disparition des cas de maladie (**fig. 3**).

Comment *C. diphtheriae tox +* peut-elle disparaître de la population à la suite d'une vaccination qui n'a aucun effet direct sur la bactérie elle-même ? Chez l'hôte dépourvu d'immunité antitoxinique, la production de toxine confère un important avantage compétitif à *C. diphtheriae* qui se traduit par une virulence, une pathogénicité et une transmission accrues. Chez l'hôte vacciné, les anticorps anti-TD sériques neutralisent cet avantage compétitif et le transforment en désavantage. En effet, le coût énergétique de la production des systèmes de libération et de capture du fer est extrêmement élevé pour la bactérie : la production de la TD et celle de l'ensemble du système peuvent représenter respectivement jusqu'à 10 et 75 % de la synthèse protéique totale [27]. Ce coût, qui n'est plus compensé par une augmentation des ressources en fer,

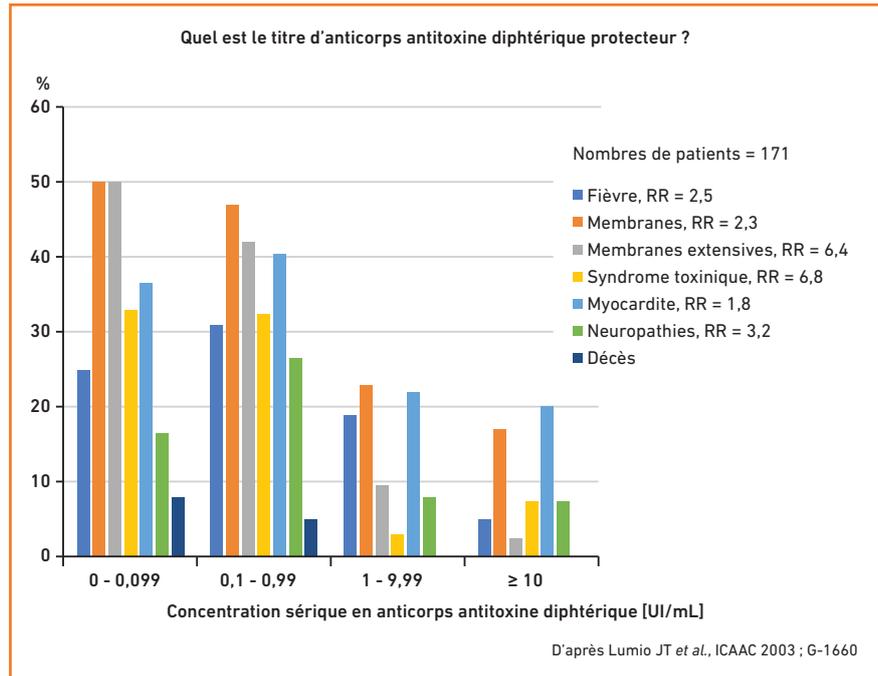


Fig. 2 : Corrélation inverse entre la sévérité de la diphtérie des voies respiratoires chez l'adulte et la concentration sérique en anticorps antitoxines avant le traitement par antitoxine (n = 171). Une corrélation similaire existe pour le portage de *C. diphtheriae tox +* (non montrée).

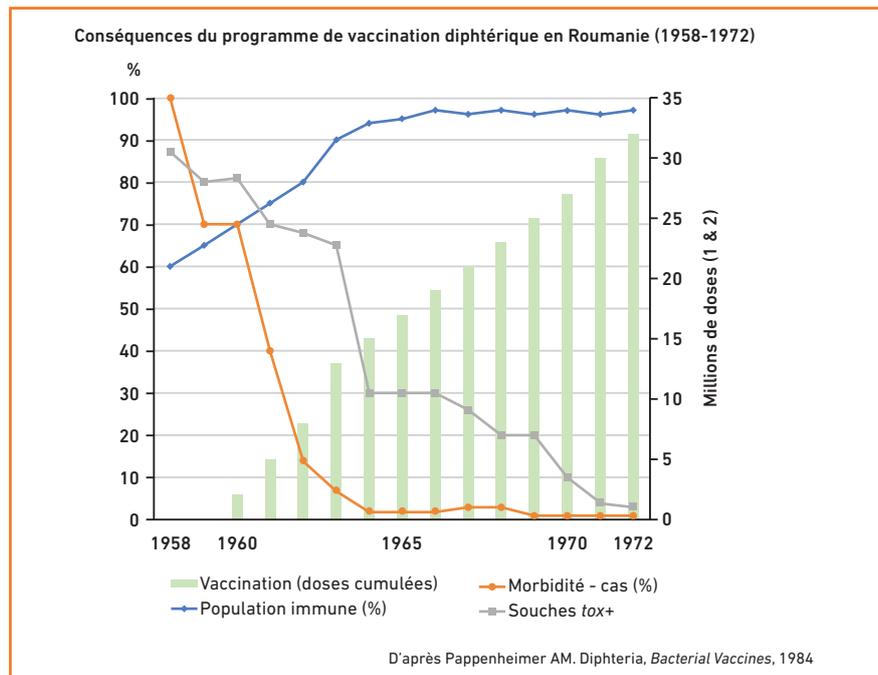


Fig. 3 : Évolution de la morbidité associée à la diphtérie et du portage de *C. diphtheriae tox +* à la suite de l'implémentation du programme national de vaccination en Roumanie. Au début du programme, en 1958, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes ; en 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. À noter la disparition différée des souches *tox +* par rapport à celle des cas de maladie, illustrant le désavantage sélectif progressif des souches toxigènes.

Un germe et sa prévention

devient un handicap sélectif pour les souches *tox +* qui sont alors progressivement remplacées par des souches non toxigènes. Ces dernières persistent dans la population, exposant au risque d'épidémies en cas de diminution de l'immunité de la population et de l'introduction d'une souche lysogène pour *tox*.

Si l'immunité anti-TD de la population exerce une pression de sélection sur les souches de *C. diphtheriae tox +* qui tend à les faire disparaître, elle n'exerce aucune sur les phages porteurs du gène *tox* car celui-ci ne contribue en aucune façon à leur répllication. La vaccination n'élimine donc pas les phages *tox +*. Comme les anticorps sériques post-vaccinaux diminuent au fil du temps et que l'immunité acquise par la primovaccination ne peut être entretenue par des contacts naturels avec la toxine, des rappels réguliers d'anatoxine sont indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population [11, 27, 28].

Les épidémies de diphtérie des années 1990, dans les pays où les programmes de vaccination l'avaient pratiquement éliminée, illustrent ce phénomène. On pense qu'elles sont la conséquence de l'introduction de souches toxigènes dans la population générale alors que les enfants des années 1980 et du début des années 1990 étaient peu à avoir été vaccinés, n'avaient pas reçu de rappels et les adultes étaient peu nombreux à être immunisés, que cela soit par la vaccination ou l'infection naturelle [11, 29].

Demain, qui arrivera premier ?

Il semble douteux que des souches hyperproductrices de toxine émergent, permettant à *C. diphtheriae* de surmonter l'immunité antitoxinique d'une population correctement vaccinée, en raison d'un surcoût métabolique *a priori*

POINTS FORTS

- La succession d'artéfacts épidémiologiques et cliniques qui émaille l'histoire de la diphtérie doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo*, dans le cadre d'une coévolution.
- L'acquisition fortuite et récente de deux facteurs de virulence supplémentaires auraient conféré à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et par là-même son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines.
- L'efficacité des anticorps antitoxines en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox +* est directement corrélée à leur concentration sérique au moment du contagé. Des rappels réguliers d'anatoxine sont donc indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population.
- Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS mis en place en 1974, le nombre total de cas notifiés de diphtérie dans le monde a chuté de plus de 90 % mais, depuis, l'incidence stagne. 90 % des cas actuellement surviennent dans des pays en développement.

beaucoup trop élevé au regard du gain potentiel de virulence.

En revanche, et contrairement à *C. diphtheriae* qui a été trouvée presque exclusivement chez l'Homme, *C. ulcerans* est responsable d'infections zoonotiques, les animaux domestiques étant suspectés de lui servir de réservoirs. De plus, le pouvoir pathogène de *C. ulcerans* peut changer très rapidement en raison de l'infection par un phage porteur de nouveaux gènes de virulence dont un code pour une toxine différente de la DT classique [30, 31].

Enfin, des cas d'infections invasives graves dus à des souches non toxigènes de *C. diphtheriae*, qui ne peuvent donc pas être prévenus par la vaccination, sont de plus en plus fréquemment rapportés dans des pays dont la couverture vaccinale est élevée. Ces

souches habituellement dépourvues du gène *tox* peuvent néanmoins, dans 10 % des cas, le porter sans l'exprimer [32].

Sapiens, de son côté, grâce aux percées de la génomique, du génie génétique et de la biologie moléculaire, vise à prendre de vitesse *Corynebacterium* en développant de nouvelles anatoxines plus immunogènes et de nouveaux antigènes bactériens à partir des adhésines ou des protéines des *fimbriae* pour prévenir les infections invasives [33, 34]. Demain, qui arrivera premier ? Pour le savoir il nous faut suivre Leigh van Valen [35] et la Reine Rouge⁶ qui explique, sentencieuse, à Alice : "Maintenant, voyez-vous, il faut que vous courriez aussi vite que vous le pouvez pour rester au même endroit."

⁶ Dans le livre *De l'autre côté du miroir* de Lewis Carroll.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOBZHANSKY T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach*, 1973;35:125-129.
2. SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016;164:337-340.
3. WATSON T. The trickster microbes that are shaking up the tree of life. *Nature*, 2019;569:322-324.
4. BAZIN H. *L'histoire des vaccinations*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2008.
5. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem*, 1977;46:69-94.
6. Vaccin antidiphthérique: note de synthèse de l'OMS. World Health Organization, 2017;31:417-436. Disponible sur : www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1
7. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Haut Conseil de la santé publique, 2011;53. Disponible sur : www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf
8. ENGLISH PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. *Pediatrics*, 1985;76:1-9.
9. GRIFFITH AH. The role of immunization in the control of diphtheria. *Dev Biol Stand*, 1979;43:3-13.
10. GALAZKA AM, ROBERTSON SE. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol*, 1995;11:107-117.
11. CLARKE KEN. Review of the Epidemiology of diphtheria – 2000-2016. US Centers For Disease Control and Prevention: 35. Disponible sur : www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1
12. SKAAR EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog*, 2010;6:e1000949.
13. TAO X, SCHIERING N, ZENG H *et al*. Iron, DtxR, and the regulation of diphtheria toxin expression. *Mol Microbiol*, 1994;14:191-197.
14. SINGH H, BATHIA R. *Vaccines prospects and perspectives*. Vol. 2. Delhi: Forward Publishing Company, 1993.
15. HOLMES RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. *J Infect Dis*, 2000;181:S156-S167.
16. COLLIER RJ. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxicon*, 2001;39:1793-1803.
17. MANDLIK A, SWIERCZYNSKI A, DAS A *et al*. Corynebacterium diphtheriae employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelial cells. *Mol Microbiol*, 2007;64:111-124.
18. MCNEILL WH. *Plagues and peoples*. New York: Anchor Books/Doubleday, 1998.
19. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria: studies on the biology of an infectious disease. *Harvey Lect*, 1980;76:45-73.
20. GUNATILLAKE PDP, TAYLOR G. The role of cutaneous diphtheria in the acquisition of immunity. *J Hyg (Lond)*, 1968;66:83-88.
21. DEACOCK SJ, STEWARD KA, CARNE HR. The role of adherence in determining the site of infection by Corynebacterium diphtheriae. *J Hyg (Lond)*, 1983;90:415-424.
22. BASTIAN HC. The germ-theory of disease: being a discussion of the relation of bacteria and allied organisms to virulent inflammations and specific contagious fevers. *Br Med J*, 1875;1:469-476.
23. DESROSIÈRES A. *La politique des grands nombres. Histoire de la raison statistique*. Paris: La Découverte, 2010.
24. RAMON G. L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés - ses applications. *Ann Institut Pasteur*, 1928;17:960-1009.
25. GLENNY AT, POPE CG, WADDINGTON H *et al*. Immunological notes. XVII-XXIV. *J Pathol Bacteriol*, 1926;29:31-40.
26. LUMIO JT, ÖLANDER R, MELNICK O *et al*. What is a protective level of diphtheria antitoxin antibodies? In: 43rd ICAAC, G-1660. Chicago, 2003.
27. PAPPENHEIMER AM. Diphtheria. In: *Bacterial vaccines*. Academic Press. Orlando (USA); San Diego (USA); San Francisco (USA): Germanier, René; 1984:1:36.
28. FANNING J. An outbreak of diphtheria in a highly immunized community. *Br Med J*, 1947;1:371-373.
29. DITTMANN S, WHARTON M, VITEK C *et al*. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former union of soviet socialist republics: lessons learned. *J Infect Dis*, 2000;181:S10-22.
30. BONMARIN I, GUISSO N, LE FLÈCHE-MATÉOS A *et al*. Diphtheria: A zoonotic disease in France? *Vaccine*, 2009;27:4196-4200.
31. MEINEL DM, MARGOS G, KONRAD R *et al*. Next generation sequencing analysis of nine Corynebacterium ulcerans isolates reveals zoonotic transmission and a novel putative diphtheria toxin-encoding pathogenicity island. *Genome Med*, 2014;6:113.
32. ZAKIKHANY K, EFSTRATIOU A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol*, 2012;7:595-607.
33. CERDEÑO-TÁRRAGA AM, EFSTRATIOU A, DOVER LG *et al*. The complete genome sequence and analysis of Corynebacterium diphtheriae NCTC13129. *Nucleic Acids Res*, 2003;31:6516-6523.
34. METZ B, JISKOOT W, HENNINK WE *et al*. Physicochemical and immunochemical techniques predict the quality of diphtheria toxoid vaccines. *Vaccine*, 2003;22:156-167.
35. VAN VALEN L. A new evolutionary law. *Evolution Theory*, 1973;1:1-30.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour plusieurs industriels du vaccin.