



Introduction

Historiquement, la diphtérie a été l'une des maladies infantiles les plus redoutées, se caractérisant par des flambées dévastatrices. Grâce à la vaccination, l'incidence de la diphtérie a considérablement diminué en Belgique : elle est passée de 7412 cas dont 370 décès entre 1950 et 1959, à moins de 15 cas entre 1980 et 2010. Trente cas liés à une souche toxigène ont été rapportés entre 2010 et 2021.

La diphtérie est une maladie difficile à éliminer car, si le vaccin protège efficacement contre les manifestations dues à la toxine, il n'empêche pas la colonisation du nasopharynx, même chez les sujets vaccinés. Aujourd'hui, la maladie reste endémique dans plusieurs pays de différentes régions du monde (Asie du Sud-est, Afrique, Moyen orient, Amérique du Sud, Caraïbes et Europe de l'est), posant une menace constante pour les populations à faible niveau de séro-protection (ce qui est le cas en Belgique pour les adultes de >40ans en Belgique) et les sujets non ou incomplètement vaccinés.

La diphtérie est une maladie causée par les corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*). Au cours des 10 dernières années, seuls des cas sporadiques sont rapportés en Belgique et les pays avoisinants. Si les cas de *C. diphtheriae* sont généralement importés de zones endémiques, les cas de *C. ulcerans* sont fréquemment autochtones (maladie transmise par les animaux de compagnie tels que les chats ou les chiens). Le *C. ulcerans* se présente donc comme une maladie zoonotique émergente, menace qui semblait être contrôlée ces 20 dernières années.

Les mesures à prendre **sont urgentes** devant un cas isolé. Non seulement en termes de traitement du cas (antitoxine diphtérique à donner endéans les 48heures), mais aussi en termes de mesures à prendre vis-à-vis de l'entourage afin de limiter la circulation du bacille.

Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

1. Déclarer :

Tout cas suspect de diphtérie sera déclaré à la Direction Surveillance des maladies infectieuses de l'AVIQ le plus rapidement possible, sur la plateforme TIW, en cliquant [ici](#).

Pour plus d'informations, contactez la Direction Surveillance des maladies infectieuses par e-mail à l'adresse surveillance.sante@aviq.be ou par téléphone au 071/33.77.77, du lundi au vendredi de 9h00 à 12h00 et de 13h00 à 16h30.

2. Évaluer avec la Direction les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage



Mesures de contrôle prises par la Direction Surveillance des maladies infectieuses

Les mesures à prendre sont urgentes et concernent non seulement le cas mais également son entourage afin d'empêcher la transmission et la diffusion du bacille diphtérique :

1. **Mesures chez le malade :** S'assurer de la mise en isolement du cas-index suspect jusqu'à l'obtention des résultats du laboratoire (isolement respiratoire si infection ORL et/ou protection mécanique de la plaie si infection cutanée).

2. **Enquête épidémiologique :**

Si *C. diphtheriae* tox +

- Recherche de la source d'infection :
 - Rechercher un contact avec des personnes en provenance de zones à haute endémie ou avec, le cas échéant, des personnes dont l'historique vaccinal est inexistant ou incomplet ;
 - Rechercher de personnes avec des lésions cutanées chroniques ;
- Identification des personnes ayant présenté des contacts à haut risque avec le malade, durant les 7 jours qui ont précédé le début de la symptomatologie (forme ORL) ou depuis l'apparition de la plaie (forme cutanée) : les personnes vivant sous le même toit ; les personnes ayant passé ≥ 4 heures dans le même lieu confiné dont le voyage en transport en commun (uniquement si forme ORL) ; les personnes ayant eu des contacts intimes avec le cas index; le personnel de santé exposé aux sécrétions oro-pharyngées ou ayant réalisé des manœuvres invasives dont l'intubation (forme ORL) ou ayant réalisé les soins de plaies (forme cutanée); le milieu collectif ou professionnel (à envisager au cas par cas).
- S'assurer de la bonne prise en charge des personnes à risque :
 - Frottis nasopharyngé, frottis de gorge (et frottis de plaie si présente) ;
 - Antibioprophylaxie ;
 - Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux.

Si *C. ulcerans* tox +

- Recherche de la source d'infection :
 - Rechercher un contact avec des bovidés, chevaux, chiens, chats ;
 - o Si prélèvement possible et positif : recommandation de traitement de l'animal ;
 - o Si prélèvement impossible, recommandation de traitement d'emblée de la source suspecte.
 - Rechercher une consommation de produits à base de lait non pasteurisé.
- Identification des personnes ayant présenté des contacts à haut risque avec le malade, durant les 7 jours qui ont précédé le début de la symptomatologie (forme ORL) ou depuis l'apparition de la plaie (forme cutanée): les personnes vivant sous le même toit ; les

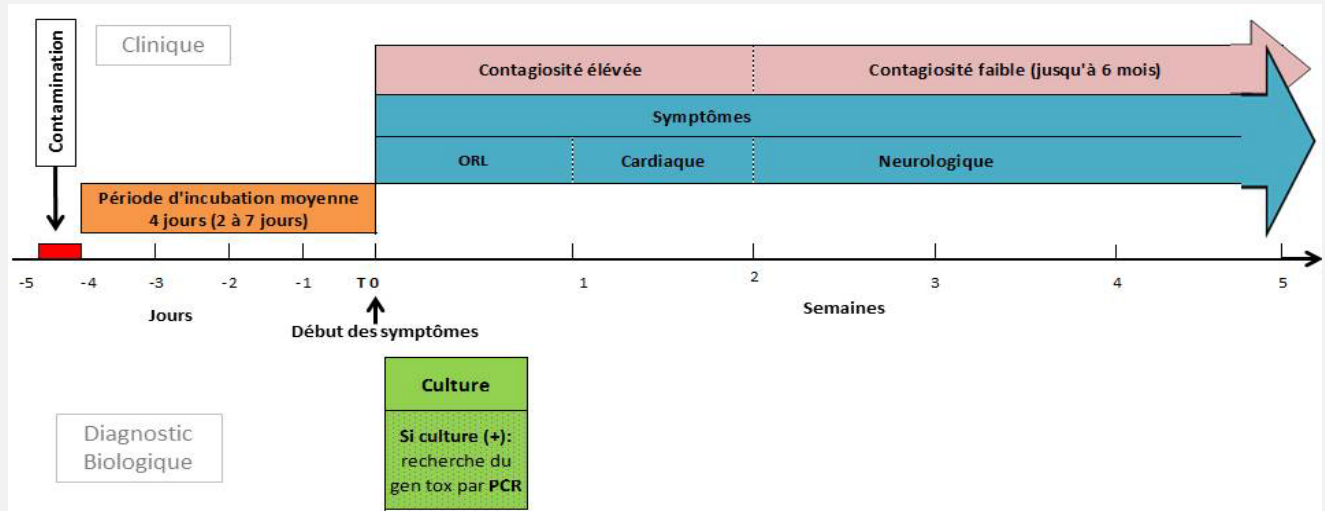


personnes ayant passé ≥ 4 heures dans le même lieu confiné dont le voyage en transport en commun (uniquement si forme ORL) ; les personnes ayant eu des contacts intimes avec le cas index; le personnel de santé exposé aux sécrétions oro-pharyngées ou ayant réalisé des manœuvres invasives dont l'intubation (forme ORL) ou ayant réalisé les soins de plaies (forme cutanée); le milieu collectif ou professionnel (à envisager au cas par cas) ; les personnes ayant eu des contacts avec la source animale suspectée.

- S'assurer de la bonne prise en charge des personnes à risque :
 - Frottis nasopharyngé, frottis de gorge et frottis de plaies ;
 - Antibio prophylaxie ;
 - Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux



Figure : Présentation classique de la maladie



Agent pathogène

Germe	<p>Bacille à Gram positif aérobic du genre <i>Corynebacterium</i> avec 3 espèces concernées par la diphtérie : <i>C. diphtheriae</i>, <i>C. ulcerans</i>, <i>C. pseudotuberculosis</i>.</p> <p>Bactéries porteuses ou non du gène codant la toxine diphtérique ("tox+" ou "tox-"), responsable de complications myocardiques et neurologiques périphériques.</p>
Réservoir	Humain et animal.
Vecteur	Divers types de moustiques dont ceux du genre <i>Aedes</i> , et <i>Hemagogus</i> et <i>Sabethes</i> .
Résistance Physico-chimique	<p>Inhibition par la chlorhexidine (Concentration Minimale Inhibitrice de 5mg/l).</p> <p>Inactivation par l'hypochlorite de sodium à 1 %, l'éthanol à 70 %, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, les produits iodés, le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique et les composés d'ammonium quaternaire, le traitement à la chaleur humide (121 °C pendant au moins 15 minutes) et à la chaleur sèche (160 à 170 °C pendant au moins 1 heure).</p>



Clinique	
Transmission	<p>Par des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures ;</p> <p>Par contact direct avec des plaies infectées (homme ou animal) ;</p> <p>Par ingestion (produits à base de lait cru) ;</p> <p>Existence de porteurs sains.</p>
Incubation	De 2 à 5 jours, jusqu'à 7 jours.
Période de contagiosité	2 semaines environ (contagiosité importante), voire des mois à partir d'un porteur sain (contagiosité prolongée mais faible).
Symptômes	<ul style="list-style-type: none">• Infection ORL :<ul style="list-style-type: none">- Diphtérie « classique » : angine pseudo-membraneuse (fausses membranes extensives sur les amygdales et la luette et des adénopathies satellites parfois volumineuses - bull neck)OU- Angine ressemblant à une angine à streptocoques (surtout chez les personnes vaccinées)OU- Atteinte nasale pure avec écoulements purulents et fausses membranes.• Formes cutanées ou cutanéomuqueuses (parfois méconnues) ;• Adénite nécrosante (liée à <i>C. pseudotuberculosis</i>);• Très rarement : formes atypiques : génitales, oculaires ou auriculaires.
Complications	<p>Locales : asphyxie par obstruction des voies aériennes supérieures par les fausses membranes (croup)</p> <p>Formes invasives liées à la production de toxine :</p> <ul style="list-style-type: none">• Les plus courantes : polynévrite régressive, myocardite.• Moins fréquentes : insuffisance rénale aiguë, thrombocytopénie. <p>Chez personnes immunodéprimées : septicémies, endocardites, arthrites.</p>



Diagnostic	
Diagnostic biologique	Confirmation du diagnostic par culture. Recherche du gène <i>tox</i> (pcr) et de la production de toxines (test elek).

Définition de cas	
Critères	<p>Critères cliniques :</p> <p>Tout sujet présentant au moins une des formes cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Diphtérie respiratoire classique : Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite ET une membrane/pseudomembrane adhérente ;• Diphtérie respiratoire modérée : Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite SANS membrane/pseudomembrane adhérente ;• Diphtérie cutanée : Lésion cutanée ;• Autres formes de diphtérie : Lésion de la conjonctive ou des muqueuses. <p>Critères de laboratoire :</p> <p>Isolement de <i>C. diphtheriae</i>, <i>C. ulcerans</i> ou <i>C. pseudotuberculosis</i> toxigène à partir d'un échantillon clinique.</p> <p>Critères épidémiologiques :</p> <p>Au moins un des liens épidémiologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• Transmission interhumaine ;• Transmission de l'animal à l'homme.
Cas possible	Toute personne répondant aux critères cliniques de la diphtérie respiratoire classique.
Cas probable	Toute personne répondant aux critères cliniques de diphtérie (toute forme) et présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé humain ou avec un cas de transmission de l'animal à l'homme.



Cas confirmé	Toute personne répondant aux critères de laboratoire ET présentant au moins une des formes cliniques.
---------------------	---

Épidémiologie	
Groupe d'âge	Tout âge.
Incidence	<p>L'incidence mondiale estimée de la diphtérie approchait les 10 000 cas par an pour la période de 2000-2004, et s'est réduite à 5286 cas par an pour la période 2005-2015. Une augmentation a été observée entre 2016 et 2021 avec un maximum de cas en 2019 (22986 cas).</p> <p>En Europe de l'Ouest, quelques cas sporadiques sont décrits, d'importation à <i>C. diphtheriae</i> et autochtones à <i>C. ulcerans</i>. En Belgique, 30 cas ont été rapportés entre 2010-2021, majoritairement des <i>C. ulcerans</i>. En 2022, une épidémie d'infections à <i>C. diphtheriae</i> a touché des demandeurs d'asile notamment originaire d'Afghanistan, dans plusieurs pays européens dont la Belgique, qui a rapporté 25 cas.</p>
Immunité	<p>Immunité naturelle : maladie pas toujours immunisante.</p> <p>Immunité par vaccination : décroissante avec le temps (10 ans).</p>
Saisonnalité	Hiver-Printemps.
Géographie Sex-ratio	Régions endémiques ou rapportant encore des épidémies : Asie du Sud-Est (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines, Laos) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud et les caraïbes (Brésil, Equateur, Haïti, République dominicaine), le Moyen-Orient, l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigeria, Afrique du Sud, Soudan) et l'Europe de l'Est.



Populations à risque

Groupes à risques de développer la maladie	Personnes non vaccinées ou ayant des titres d'anticorps non protecteurs ; Voyageurs en pays endémiques, personnel de laboratoire, personnel de santé ou s'occupant de personnes en situation de précarité, vétérinaires et toute personne en contact régulier avec des animaux.
Groupes à risque de développer des formes graves	Immunodéprimés, alcooliques, dénutris.
Grossesse allaitement	N/A.

Prise en charge du patient

Traitement	Hospitalisation, antitoxine diphtérique et traitement antibiotique. Vaccination contre la diphtérie à distance de l'épisode infectieux.
Mesures d'Hygiène	Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.
Isolement	Jusqu'à l'obtention de deux frottis négatifs (isolement respiratoire si infection ORL et uniquement protection mécanique de la plaie si infection cutanée avec portage ORL exclu).



Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

<p>Prophylaxie</p>	<p>Identification des contacts à risque (diffère selon l'espèce de corynébactérie impliquée et la forme clinique de l'infection (ORL versus cutanée).</p> <p>Frottis nasopharyngé et frottis de gorge (et frottis de plaie(s) si présente(s)) chez les contacts à risque identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si cas index a une forme ORL à <i>C. diphtheriae</i> ou <i>ulcerans</i> tox + (ou forme ORL avec une clinique hautement suspecte) : antibioprofylaxie immédiate pour tous les contacts à risque, sans attendre le résultat de la culture ; • Si cas index <i>C. diphtheriae</i> tox+ de forme cutanée : antibioprofylaxie des contacts à risque si le frottis nasopharyngé du cas index est positif. En cas de frottis pharyngé négatif, une antibioprofylaxie sera administrée uniquement aux contacts « plaie » ; • Si cas index <i>C. ulcerans</i> tox+ de forme cutanée : antibioprofylaxie uniquement en cas de frottis positif chez les contacts. <p>Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux.</p>
<p>Mesures d'Hygiène</p>	<p>Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.</p>
<p>Isolement</p>	<p>Si personnes de l'entourage dépistées positives, même type d'isolement que pour le cas index.</p>
<p>Collectivité à risque</p>	<p>Action de prévention à entreprendre si le cas est en milieu collectif.</p>

Prévention pré-exposition

<p>Mesures préventives générales</p>	<p>Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.</p> <p>Rappel de vaccination à faire avant un voyage en pays endémique.</p>
<p>Vaccination</p>	<p>Anatoxine diphtérique inactivée n'étant disponible qu'en vaccin combiné ;</p>



Schéma vaccinal recommandé chez l'enfant : à 2, 3, 4 et 15 mois (vaccin hexavalent) puis rappel à 6 ans (vaccin tétravalent), à 16 ans et ensuite tous les 10 ans ;

Primo-vaccination complète contre la diphtérie chez l'adulte nécessitant trois injections : deux injections à 4-6 semaines d'intervalle suivies d'une 3ème injection 6 mois à 1 an après la deuxième injection.



1. Agent pathogène

Germe :

Corynebacterium du complexe *diphtheriae*. Trois espèces existent :

- *C. diphtheriae* (dont 4 biovars: *mitis*, *gravis*, *intermedius*, *belfanti*);
- *C. ulcerans* ;
- *C. pseudotuberculosis*

Réservoir :

Le réservoir de *C. diphtheriae* est presque exclusivement humain (dans de rares cas, la bactérie a été isolée chez des chevaux et des chats). Dans les pays tropicaux, les diphtéries cutanées sont probablement des réservoirs de l'infection.

Les infections à *C. ulcerans* et à *C. pseudotuberculosis* sont des zoonoses et l'homme semble être un hôte occasionnel :

- *C. ulcerans* : animaux domestiques (chats et chiens), vaches, cochons, singes, chevaux, etc. ;
- *C. pseudotuberculosis* : caprins.

Résistance physico-chimique :

C. diphtheriae et les espèces apparentées peuvent être inhibées par la chlorhexidine (CMI de 5mg/l). On ne dispose pas de renseignements précis sur *C. diphtheriae* et les espèces apparentées, mais la plupart des bactéries végétatives peuvent être inactivées par : l'hypochlorite de sodium à 1 %, l'éthanol à 70 %, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde, les produits iodés, le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique et les composés d'ammonium quaternaire. Un traitement à la chaleur humide (121 °C pendant au moins 15 minutes) et à la chaleur sèche (160 à 170 °C pendant au moins 1 heure).

Pathogénèse :

• Colonisation de l'oropharynx

Après transmission interhumaine par contact direct avec un patient ou un porteur sain, *C. diphtheriae* colonise et envahit la muqueuse de l'oropharynx sans dissémination, induisant la formation de fausses membranes extensives dues à une intense réaction inflammatoire constituée d'un tapis de polynucléaires insérées dans de la fibrine. *C. diphtheriae* est une bactérie à multiplication extracellulaire capable de résister à la phagocytose. Certaines protéines de surface (antigènes K spécifiques de type) sont des adhésines et jouent un rôle anti-phagocytaire. Les bactéries produisent un glycolipide toxique (dimycolate de tréhalose) contribuant à l'inflammation locale.

• Toxine diphtérique

La toxine diphtérique est une exotoxine protéique de 62 kDa, sécrétée en croissance exponentielle et inhibant la synthèse protéique des cellules de tous les tissus de l'hôte infecté (toxine pantrope). C'est une proenzyme avec 3 domaines : un domaine de fixation aux récepteurs, un domaine hydrophobe de translocation à travers la membrane endosomale, et un domaine enzymatique (la



sous-unité A de 21 kDa). La toxine se fixe à un récepteur cellulaire : le pro-HB-EGF (heparine-binding EGF-like growth factor) et aux co-récepteurs CD-9 et HSPG (heparan-sulfate-proteoglycan). La toxine est internalisée par les endosomes puis libérée dans le cytoplasme après protéolyse révélant son activité enzymatique ADP-ribosylase.

La toxine diphtérique est codée par le gène *tox*, porté par un phage β . Les phages (virus infectant les bactéries) peuvent transférer certains gènes entre différentes populations bactériennes. Par ce mécanisme, le gène *tox* peut être acquis par les différentes espèces de *corynebacterium* (*diphtheriae*, *ulcerans* et *pseudotuberculosis*).

La production de toxine est contrôlée par le gène *toxR* localisé sur le chromosome bactérien. La protéine ToxR est un répresseur actif uniquement en présence de fer ($> 100 \mu\text{g/l}$). En l'absence de fer, la toxine est produite en fortes quantités, ce qui correspond bien aux conditions de survie dans les sécrétions oro-pharyngée où le fer disponible est en très faible quantité.

2. Clinique

Transmission :

Le mode de transmission diffère selon l'espèce :

- ***C. diphtheriae*** :

Transmission interhumaine ou, plus rarement, environnementale.

La transmission se réalise par l'intermédiaire des **gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures**, générées par la toux, les éternuements ou encore la parole d'un sujet infecté ou d'un porteur sain. Plus rarement, la transmission peut avoir lieu par contact direct des muqueuses avec des mains souillées par les sécrétions oro-pharyngées infectées, ou par un support inerte souillé par la salive (jouets, livres, literie).

La transmission par **contact direct à partir de lésions cutanées** est également décrite. Ces diphtéries cutanées sont souvent importées (acquis en dehors de la Belgique, dans des pays endémique). Tant les cas de diphtérie cutanée que leurs contacts peuvent développer une diphtérie respiratoire.

- ***C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*** :

Transmission par contact avec animaux infectés (chiens, chats, bovins, chevaux et autres mammifères pour *C. ulcerans*, caprins pour *C. pseudotuberculosis*). Un contact avec la salive des animaux infectés (léchage de plaie) est un facteur de risque d'infection par *C. ulcerans*.

La contamination peut se faire également à partir de consommation de lait non pasteurisé contaminé par des lésions des mamelles des vaches pour *C. ulcerans* et de chèvres pour *C. pseudotuberculosis*.

Si la transmission interhumaine de *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* reste non établie à ce jour, des éléments indirects sont en sa faveur (découverte de portage asymptomatique autour du cas index).



Incubation :

Courte de 2 à 5 jours, inférieure à 7 jours.

Période de contagiosité :

La période de contagiosité est généralement ≤ 2 semaines (période de contagiosité importante), et rarement au-delà de 4 semaines dans le cas des formes respiratoires.

Dans les rares cas de portage chronique, la période de contagiosité peut s'étendre au-delà de 6 mois sans traitement adéquat (contagiosité prolongée mais faible). Une antibiothérapie efficace interrompt promptement la contagiosité (24-48h).

Symptômes :

Le portage asymptomatique de la bactérie est commun dans les régions endémiques : c'est d'ailleurs un important réservoir qui permet la circulation des bactéries dans la population générale.

• **Infection ORL :**

Celle-ci peut prendre plusieurs formes :

- Diphtérie « classique » : Après une incubation de 2 à 7 jours, la maladie débute insidieusement, avec des malaises, de la fièvre modérée et une angine banale. Ensuite, une angine pseudomembraneuse apparaît, avec des fausses membranes extensives sur les amygdales et la luette et des adénopathies satellites parfois volumineuses (bull neck). Les fausses membranes typiques sont le plus souvent blanchâtres, grisâtres, très adhérentes. Elles ne sont pas systématiquement présentes. L'extension des fausses membranes est corrélée à la sévérité des symptômes (risque d'obstruction des voies aériennes par extension au larynx et à la trachée, croup).



Source : DIPNET : <http://www.immunize.org/photos/diphtheria-photos.asp>

- Atteinte nasale avec écoulements purulents et/ou sanglants et fausses membranes : l'atteinte est limitée à la partie nasale antérieure ; les symptômes sont d'intensité moyenne et les effets toxigènes sont rares.
- Angine ressemblant à une angine à streptocoques (surtout chez les personnes vaccinées).

• **Formes cutanées ou cutanéomuqueuses (parfois méconnues)**



La forme cutanée se caractérise par une ulcération évolutive douloureuse, parfois recouverte d'une croûte ou de fausses membranes, se présentant sur une plaie préexistante (piqûre, ulcération, blessure). Les lésions peuvent être multiples.

Le diagnostic microbiologique est rendu difficile, dû au fait d'une présence de flore polymicrobienne. Les complications liées à la toxine (voir [ci-dessous](#)) sont moins fréquentes que pour les formes ORL.



Source : <http://www.immunize.org/photos/diphtheria-photos.asp>

- **Autres formes cliniques**

Des formes génitales, oculaires ou auriculaires existent et sont de diagnostic difficile et sans signes toxiques.

Des formes invasives (se présentant chez les patients immunodéprimés) peuvent survenir sous forme de septicémies, endocardites, arthrites.

Une adénite nécrosante (liée à *C. pseudotuberculosis*) peut apparaître sous forme d'atteinte ganglionnaire.

On notera que des infections par *C. diphtheriae* **non productrices de toxines** ont été associées à des infections ORL et cutanées récurrentes chez des sujets immunodéprimés, mais aussi à des cas d'endocardites.

Complications :

Outre les complications liées à l'**obstruction des voies aériennes supérieures** pouvant être létales (croup), la gravité de l'infection est liée à la diffusion de l'exotoxine du bacille diphtérique, les sites de prédilection étant le myocarde ainsi que le système nerveux périphérique :

- **Complications neurologiques :**

La toxine est responsable de paralysies périphériques (polynévrite régressive) apparaissant tardivement, de guérison spontanée en quelques semaines mais pouvant nécessiter une assistance respiratoire.

Les paralysies au niveau ORL sont d'apparition précoce et sont annonciatrices de myocardite.

- **Complications myocardiques**

La myocardite (associée à des troubles du rythme, à une hypotension) apparaissant après une semaine de symptômes est une complication majeure de la diphtérie, entraînant une létalité importante de par l'insuffisance cardiaque aiguë qui en découle.

Un risque de mort subite existe lors de la phase de convalescence.



- **Autres complications :**

- Signes digestifs avec diarrhée ;
- Signes rénaux avec insuffisance rénale aigüe ;
- Syndrome hémorragique avec pétéchies cutanéomuqueuses (thrombocytopénie).

3. Diagnostic

Diagnostic biologique :

La diphtérie doit être évoquée systématiquement devant une angine à fausses membranes ou une ulcération cutanée subaiguë pseudo-membraneuse. Le diagnostic de diphtérie constitue une des urgences du laboratoire de microbiologie. La **culture** est essentielle pour **la confirmation du diagnostic** de la diphtérie. Un prélèvement devrait être effectué le plus rapidement possible en cas de diphtérie soupçonnée, même si le traitement par antibiotiques a déjà été commencé.

L'isolement s'effectue à partir d'écouvillons de prélèvements rhinopharyngés, de membranes ou de lésions cutanées. A partir de ces échantillons le plus souvent polymicrobiens, l'isolement des colonies suspectes nécessite un milieu sélectif.

La plupart des isolats cutanés ne sont pas toxigènes. Néanmoins, toutes les corynébactéries du complexe *diphtheriae* (*diphtheriae*, *ulcerans*, *pseudotuberculosis*) isolées par les laboratoires de microbiologie doivent être adressées au CNR pour la recherche du gène de la toxine et l'identification de l'espèce.

La recherche de la toxinogénèse se fait par recherche du gène (PCR) et de sa production in vitro (test Elek). Ces deux étapes sont nécessaires car certaines corynébactéries du complexe *diphtheriae* peuvent présenter un gène *tox* non fonctionnel (pcr positive mais Elek négatif). Ces souches ne causent pas la diphtérie, mais comme pour les autres souches, pourraient produire une copie fonctionnelle du gène après lysogénéisation par phage.

Un antibiogramme est également réalisé.

Diagnostic différentiel :

On peut confondre la fièvre jaune avec le paludisme, la dengue, la leptospirose, la fièvre typhoïde, les rickettsioses, l'hépatite virale (surtout les formes fulminantes), d'autres fièvres hémorragiques (bolivienne, argentine, vénézuélienne, fièvre de Lassa), d'autres maladies à *flavivirus* (comme les virus West Nile, Zika, etc.), et d'autres maladies, de même qu'avec une intoxication (par exemple par le tétrachlorure de carbone).

4. Définition de cas

Critères

Critères cliniques :

Tout sujet présentant au moins une des formes cliniques suivantes :



- **Diphtérie respiratoire classique** : Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite ET une membrane/pseudomembrane adhérente ;
- **Diphtérie respiratoire modérée** : Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite SANS membrane/pseudomembrane adhérente ;
- **Diphtérie cutanée** : Lésion cutanée ;
- **Autres formes de diphtérie** : Lésion de la conjonctive ou des muqueuses.

Critères de laboratoire :

Isolement de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* toxigène à partir d'un échantillon clinique.

Critères épidémiologiques :

Au moins un des liens épidémiologiques suivants :

- Transmission interhumaine ;
- Transmission de l'animal à l'homme.

Cas possible :

Toute personne répondant aux critères cliniques de la diphtérie respiratoire classique.

Cas probable :

Toute personne répondant aux critères cliniques de diphtérie (toute forme) et présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé humain ou avec un cas de transmission de l'animal à l'homme.

Cas confirmé :

Toute personne répondant aux critères de laboratoire ET présentant au moins une des formes cliniques.

5. Épidémiologie

Vous trouverez les rapports épidémiologiques les plus récents sur le [site web de Sciensano](#).

Groupe d'âge :

Les personnes de tout âge peuvent être atteintes.

Les nouveau-nés sont protégés par les anticorps maternels jusque 6-12 mois.

Dans les pays où la couverture vaccinale reste faible, la diphtérie touche principalement les enfants. En revanche, à l'échelle mondiale, la répartition selon l'âge évolue, avec une majorité de cas survenant actuellement chez les adolescents et les adultes, conséquence de l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants.



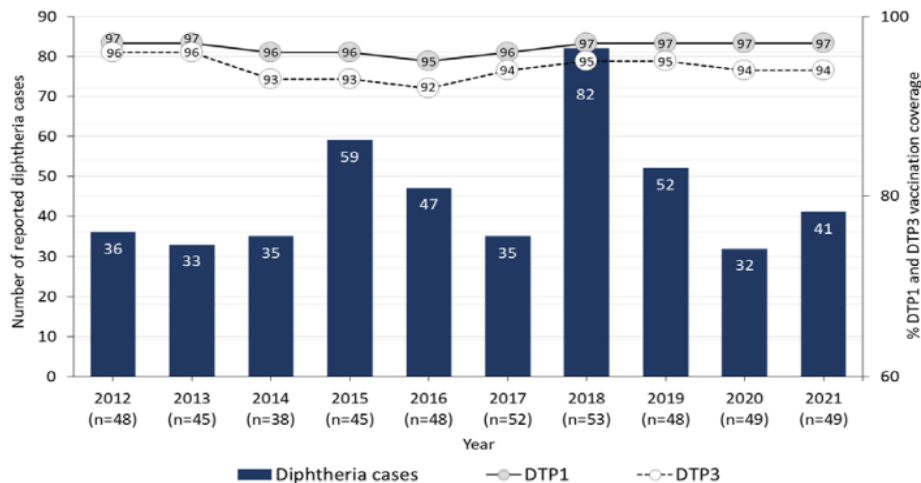
Incidence et sérogroupes circulants

Historiquement, la diphtérie a été l'une des maladies infantiles les plus redoutées, se caractérisant par des flambées dévastatrices. Bien que la plupart des infections soient asymptomatiques ou montrent une évolution clinique relativement bénigne, de nombreux malades succombaient à une myocardite toxique ou à une obstruction des voies aériennes provoquée par l'atteinte laryngée. Au cours de la grande épidémie de diphtérie qui a sévi en Europe et aux Etats-Unis dans les années 1880, les taux de létalité ont atteint 50% dans certaines régions. Ces taux avaient chuté à environ 15% en Europe au cours de la Première Guerre mondiale, principalement à la suite de l'utilisation courante du traitement par l'antitoxine. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l'Europe au cours de la Seconde Guerre mondiale, provoquant environ 1 million de cas (16 000 cas en Belgique) et 50 000 décès en 1943.

Grâce à un programme élargi de vaccination établi en 1974 et l'accessibilité de l'antitoxine diphtérique dans les années 80, l'incidence et la mortalité causée par la diphtérie a baissé de manière spectaculaire à l'échelle mondiale. Le nombre total de cas notifiés a chuté de >90% entre 1980 et 2000. La dernière grande flambée enregistrée est celle qui a sévi en Fédération de Russie et dans les pays de l'ancienne Union soviétique dans les années 1990. Plus de 157 000 cas, dont 5000 mortels, ont été signalés dans la période 1990-1998. La situation s'est améliorée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine et en Lettonie.

Selon l'OMS, l'incidence mondiale estimée de la diphtérie approchait les 10 000 cas par an pour la période de 2000-2004, et s'est réduite à 5286 cas par an pour la période 2005-2015. Une stabilisation est observée depuis lors. Depuis 2016, le nombre annuel mondial de cas a augmenté avec un maximum de 22986 cas en 2019. En 2021, 8636 cas ont été rapportés. Une grande partie des cas provenaient d'Afrique (55 % des cas en 2021) notamment en Ethiopie et d'Asie du Sud-Est (23 % des cas en 2021) notamment en Inde. Malheureusement, des taux de létalité dépassant 10% sont toujours rapportés dans certaines régions du monde, en particulier dans celles où l'anatoxine diphtérique reste indisponible. L'OMS signale par ailleurs une sous-notification des cas de diphtéries pour les régions africaines et la région de la Méditerranée orientale.

Au cours de ces 10 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*. Le nombre de cas liés à *C. ulcerans* a tendance à augmenter, les personnes touchées rapportant le plus souvent un contact avec un animal domestique. Cette tendance est valable pour la Belgique. Plus d'informations sur l'épidémiologie en Europe [ici](#).



DTP1: first dose of diphtheria, tetanus and pertussis vaccine; DTP3: third dose of diphtheria, tetanus and pertussis vaccine.
 *The number of countries that submitted reports (including zero reporting) on diphtheria cases are shown in parentheses below the year.

Figure 1 : Nombre de cas de diphtérie* (n=452) et couverture par le DTP1 et le DTP3 dans la Région européenne de l’OMS, 2011-2021.

Source: WHO, Vaccine-preventable disease update: reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022. Oct 2022.

La surveillance de la diphtérie en Belgique repose sur la déclaration obligatoire des cas. La définition des cas, jusqu’alors restreinte à l’identification de *C. diphtheriae* toxinogènes, a été élargie par l’ECDC et les Communautés en 2008 aux *C. ulcerans* toxinogènes. Grâce à la vaccination généralisée contre la diphtérie depuis 1959, les cas sont aujourd’hui sporadiques et le risque d’épidémie marginal. Selon les dernières études réalisées, la couverture vaccinale pour le DTP3 (3ème dose du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche) était à Bruxelles de 97,4% en 2019, en Wallonie de 97,7 % en 2019 et en Flandre de 97,4% en 2020.

Entre 2010 et 2021, 30 cas de diphtérie toxigène ont été enregistrés en Belgique. Parmi ces infections, 25 ont été causées par *C. ulcerans* (11 infections cutanées, 5 respiratoires et 2 cutanées et respiratoires) et 5 par *C. diphtheriae* (4 infections cutanées et 1 respiratoire). Pour l’ensemble des infections à *C. ulcerans*, l’origine zoonotique est hautement probable (contacts avec des animaux de compagnie). On notera pour l’un de ces cas, dans le cadre du « contact tracing », la détection d’un portage asymptomatique ORL de la même souche tox + de *C. ulcerans* chez une infirmière impliquée dans la prise en charge du patient. Ceci indique une possible transmission interhumaine. L’infection respiratoire à *C. diphtheriae* tox+ est survenue chez une enfant de 3 ans non vaccinée, d’origine tchétchène, n’ayant pas voyagé, et a résulté en son décès à la suite de complications cardiaques. La source de contamination est restée non identifiée.

En 2022, une épidémie d’infections à *C. diphtheriae* tox+ est survenue chez les demandeurs d’asile avec 25 cas diagnostiqués en Belgique. Cette épidémie a touché aussi d’autres pays européens et a principalement affecté de jeunes hommes provenant d’Afghanistan. Plus d’informations sur l’épidémiologie en Belgique [ici](#).



Immunité :

- **Immunité naturelle** : Les patients n'acquièrent pas systématiquement une immunité protectrice après avoir guéri de la diphtérie. Les personnes en phase de convalescence doivent donc recevoir une série complète de vaccination.
- **Immunité vaccinale** : Si l'immunité à médiation cellulaire pourrait jouer un rôle, l'immunité contre la maladie dépend principalement de la présence d'anticorps (IgG) contre la toxine diphtérique. Le seuil de protection est fixé à 0,1 UI/ml. Les titres de 0,1 UI/ml ou plus sont pleinement protecteurs et ceux de 1,0 UI/ml ou plus sont associés à une protection à long terme contre la diphtérie. Il est néanmoins arrivé dans de rares cas que la maladie soit observée chez des sujets dont le titre d'anticorps est supérieur au seuil de protection. Les diphtéries survenant chez des personnes vaccinées sont généralement de forme clinique atténuée. Par ailleurs, si le vaccin protège efficacement contre les manifestations dues à la toxine, il n'empêche pas la colonisation du nasopharynx.

Le taux de conversion après la série de primovaccination est de l'ordre de 95 à 98 %. En général, l'immunité est conférée dès la deuxième injection chez l'enfant et persiste au moins cinq ans après le rappel. La durée complète de protection reste méconnue. Néanmoins, l'immunité vaccinale va décroître avec le temps et des rappels du vaccin sont donc nécessaires (établis tous les 10 ans).

Selon une étude réalisée en Belgique en 2006, le taux de séroprotection pour la diphtérie (> 0,1 UI/ml) était sous-optimal dans la population générale (55,2 %), mais était de > 70 % chez les enfants, ce qui devrait être suffisant pour permettre une immunité de groupe. Cette étude montre que seuls 20 à 45 % des patients âgés de 40 ans et plus ont un titre d'anticorps supérieur au seuil considéré protecteur.

Saisonnalité :

Hiver-Printemps.

Géographie et sexe ratio :

En Europe de l'Ouest, seuls quelques cas sporadiques sont décrits, d'importation à *C. diphtheriae* et autochtones à *C. ulcerans*.

D'autres régions restent endémiques ou ont encore rapportés des épidémies depuis 2011 dont le Sud-Est asiatique (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines, Laos) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud et les caraïbes (Brésil, Equateur, Haïti, République dominicaine), le Moyen-Orient, l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigeria, Afrique du Sud, Soudan) et l'Europe de l'Est.

6. Population à risque

Groupes à risque de développer la maladie :

- Personnes non vaccinées ou ayant des titres d'anticorps non protecteurs ;
- Voyages en pays d'endémie ;



- Personnels de laboratoire, personnels de santé ou s'occupant de personnes en situation de précarité ;
- Vétérinaires et toute personne en contact régulier avec des animaux.

L'hygiène précaire et un terrain débilite peuvent être des facteurs de risque supplémentaires, notamment dans le cadre des présentations cutanées.

Groupes à risque de développer des formes graves :

Immunodéprimés, alcooliques, dénutris.

Grossesse et allaitement :

N/A.

7. Prise en charge du patient

Traitement :

La diphtérie est une **urgence médicale**, notamment du fait du croup et des complications cardiaques. En plus des mesures d'hygiène/isolément requises (cfr paragraphe suivant), la prise en charge du cas comporte 5 volets : les prélèvements microbiologiques adéquats, l'antitoxine diphtérique, l'antibiothérapie, la vaccination, et le contrôle de l'éradication du pathogène. Ceux-ci sont repris dans l'[annexe 1](#). Des conseils pratiques sur l'antibiothérapie et l'usage des antitoxines sont également disponible [ici](#).

- **Prélèvements microbiologiques** : des prélèvements multisites sont nécessaires afin d'augmenter les chances d'identification du pathogène et confirmation du diagnostic. Il faut donc effectuer :
 - 1 frottis de gorge et
 - 1 frottis nasopharyngé et
 - 1 frottis de plaie (si plaie chronique ou diphtérie cutanée)

Idéalement, les prélèvements doivent être réalisés avant la mise sous antibiotique, et sous les membranes si celles-ci sont présentes. Des écouvillons bactériologiques standards sont utilisés, et le laboratoire doit être prévenu de l'envoi et de la suspicion clinique.

- **Antitoxine diphtérique** : Il s'agit d'anticorps spécifiques neutralisant les exotoxines diphtériques circulantes dans le tissu et le sang. Cette sérothérapie réduit considérablement le risque de décès et de complications neurologiques ou cardiaques. Cependant, étant inefficace une fois que la toxine est fixée sur ses cellules-cibles, l'administration doit être réalisée **le plus rapidement possible** (endéans les premières 48 heures). De ce fait, l'activation de la **procédure pour la commande d'antitoxine** (cfr [Annexe 2](#)) doit être initiée s'il y a de fortes indications cliniques qu'il s'agit effectivement d'une **diphtérie respiratoire**, sans attendre les résultats microbiologiques.

Il est à signaler que les **diphtéries cutanées** sont rarement à l'origine d'une intoxication à la toxine diphtérique. Le risque lié à l'antitoxine diphtérique est donc souvent considéré comme plus élevé



que son bénéfique. Son administration est donc généralement limitée aux situations où l'infection de plaie est causée par *C. diphtheriae* tox + **et** où le patient est non ou incomplètement vacciné **et** que de signes systémiques évoquant une intoxication sont présents. Néanmoins, tous les cas sont discutés avec l'inspecteur de l'AVIQ (cfr [annexe 2](#)).

L'antitoxine diphtérique étant d'origine équine, un test cutané (ou conjonctival) pour exclure une hypersensibilité doit toujours en précéder l'administration. Pour plus d'informations sur les modalités d'administration, veuillez consulter [ici](#). La notice des antitoxines se trouve en [Annexe 3](#).

- **Antibiothérapie :** Une antibiothérapie doit être immédiatement débutée pour une forme ORL et éventuellement ajustée en fonction de l'antibiogramme. Selon la sévérité du cas, une mono- ou une bithérapie sera proposée (typiquement macrolide +/- beta lactame, voir [ici](#) pour les schémas précisés). En cas de forme cutanée, il convient d'attendre les résultats des prélèvements. Une antibiothérapie est indiquée si le germe est tox + avec des manifestations cliniques sévères. L'antibiothérapie est à discuter avec un infectiologue en cas de *C. diphtheriae* tox + sans manifestations systémiques. L'antibiothérapie n'est pas recommandée si le germe est tox -.

Des frottis de contrôle (gorge et nasopharynx +/- cutanés) doivent être réalisés afin d'exclure les rares cas de rechutes nécessitant une nouvelle cure d'antibiotiques (cfr contrôle de l'éradication du pathogène).

- **Vaccination :** Une vaccination systématique sera recommandée en phase de convalescence (après disparition des différents signes cliniques de la maladie) du fait que la maladie est peu immunisante : une dose de vaccin sauf si preuve d'antécédents de primovaccination d'au moins 3 doses avec rappel de moins de 10 ans. Les sujets incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles en fonction du calendrier vaccinal. La vaccination antidiphtérique n'existe qu'en association avec les vaccins antitétanique et anti-pertussis. Il convient d'en tenir compte lors de l'évaluation des contre-indications.
- **Contrôle de l'éradication du pathogène :** des frottis de contrôles (multisites) sont à réaliser : 1 nasopharyngé, 1 frottis de gorge et des frottis de plaies (si présentes). Ceux-ci sont réalisés :
 - Au J1 et J2 après l'arrêt du traitement antibiotique : afin de permettre la levée de l'isolement, et vérifier l'élimination de la bactérie.
 - Au J15 après l'arrêt du traitement antibiotique : afin d'exclure les rares cas de rechutes tardives nécessitant une nouvelle cure d'antibiotique (si rechute, à discuter avec spécialiste en maladies infectieuses).

Mesures d'hygiène :

Il convient d'appliquer les [mesures d'hygiène générale](#) et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.

En particulier : tousser et éternuer de manière hygiénique, se moucher régulièrement au moyen de mouchoir en papier jetable, assurer une bonne aération des locaux, se laver fréquemment les mains, surtout après contact avec des sécrétions respiratoires.



Isolement - éviction :

Un isolement respiratoire est nécessaire dès la suspicion de diphtérie et est maintenu jusqu'à confirmation du diagnostic. En cas de diphtérie cutanée, un isolement mécanique des plaies devra être également être mis en place :

- **Diphtérie ORL** (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*):

- Isolement respiratoire (type gouttelettes) :

Maintenu jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis nasopharyngé et frottis de gorge) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie)

- Isolement mécanique (précautions de contact) si plaie(s) cutanée(s) chronique(s) :

Pourra être levé si un frottis de la plaie, réalisé avant la mise sous antibiotique, revient négatif.

Si positif ou non disponible, maintenir jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis plaie) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie).

- **Diphtérie cutanée** (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) :

- Isolement mécanique (précautions de contact) :

Maintenu jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis plaie) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie)

- Isolement respiratoire (type gouttelettes) :

Pourra être levé si les frottis de dépistage (frottis nasopharyngé et de gorge), réalisés avant la mise sous antibiotique, reviennent négatifs.

Si positifs ou non disponibles, maintien de l'isolement jusqu'à obtention de deux cultures négatives à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie)

L'éviction suit les règles de l'isolement.

8. Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

Prophylaxie :

Il convient dans l'identification des personnes à risque de distinguer les infections ORL ou cutanées. Les **mesures prophylactiques ne seront envisagées qu'en cas de mise en évidence d'un corynebacterium tox + chez le cas index ou en cas de forme ORL avec une clinique hautement suspecte**. En plus des mesures d'hygiène/isolement requises (cfr paragraphe suivant), la prise en charge de l'entourage du cas comporte 4 volets : identification des contacts à risque, prélèvements microbiologiques des contacts identifiés, antibioprofylaxie, vaccination et contrôle de l'éradication du pathogène. Ceux-ci sont repris dans l'algorithme ([annexe 4](#)).

- **Identification des contacts à risque :**



- Si le cas index présente une **infection ORL**, les contacts considérés à risque sont ceux exposés entre les 7 jours précédents le début des signes cliniques et les 48 h après le début des antibiotiques chez :
 - o Les personnes vivant sous le même toit ou ayant passé ≥ 4 heures dans le même lieu confiné (voyage en transport en commun)
 - o Les personnes ayant eu des contacts intimes avec le cas index (relations sexuelles, baiser)
 - o Le personnel de santé exposé aux sécrétions oro-pharyngées ou ayant réalisé des manœuvres invasives (intubation, réanimation) sans protection
 - o Le milieu collectif ou professionnel du cas index : à envisager au cas par cas
- Si le cas index présente une **infection cutanée**, les contacts exposés depuis l'apparition de la plaie qui sont considérés à risque sont :
 - o Les personnes vivant sous le même toit
 - o Les personnes ayant eu des contacts intimes avec le cas index (relations sexuelles, baiser)
 - o Le personnel de santé ayant réalisé les soins de plaie du cas index sans protection
 - o Le milieu collectif ou professionnel du cas index : à envisager au cas par cas
- Les personnes ayant eu des contacts avec la source animale suspectée (valable uniquement pour les cas de *C. ulcerans*)

- **Prélèvements microbiologiques des contacts identifiés**

- Echantillon nasopharyngé et de gorge pour culture et frottis de plaies si présentes avant le début de l'antibioprophylaxie.

- **Traitement antibiotique prophylactique lors d'un contact à risque :**

L'antibioprophylaxie est nécessaire pour rompre la chaîne de transmission (éradication du portage).

- En cas de **forme ORL à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* tox+** ou en cas de forme ORL avec une clinique hautement suspecte **chez le cas index** : le traitement antibiotique prophylactique sera administré immédiatement (sans attendre le résultat de leur dépistage) à toutes les personnes ayant eu un contact à risque. Ce traitement prophylactique sera interrompu si les frottis de dépistage reviennent négatifs.
- En cas de **forme cutanée à *C. diphtheriae* tox+ chez le cas index** : un traitement antibiotique prophylactique sera administré à toutes les personnes ayant eu un contact à risque si le frottis nasopharyngé du cas index est positif. En cas de frottis pharyngé négatif, une antibioprophylaxie sera administrée uniquement aux contacts « plaie », c'est-à-dire, les personnes susceptibles d'avoir été en contact avec l'exsudat de la plaie dès l'apparition de celle-ci (principalement personnes vivant sous le même toit et soignants ayant effectués des soins locaux).
- En cas de **forme cutanée à *C. ulcerans* tox+ chez le cas index** : l'antibioprophylaxie sera administrée aux contacts à risque uniquement si leur dépistage revient positif pour une souche tox +.



Schémas proposés :

Schéma 1 = schéma préféré :

Azithromycine : voie orale durant 5 jours

- Adulte : 500 mg/j pendant 5 jour.
 - Enfants : 10 mg/kg/j pendant 5 jours
 - Schéma facile. L'antibiotique va agir 7-10jours (longue demi-vie)

Schéma 2 : vu qu'il y a un risque de résistance contre la pénicilline, ce schéma est uniquement à considérer pour des contacts proches chez qui une compliance avec un schéma de 5 jours est incertaine :

Benzathine penicillin G par voie intramusculaire :

- 600 000 IU, en dose unique pour patients de < 30kg.
- 1.2 MIU, en dose unique pour patients de ≥ 30 Kg.

Contre-indications de l'antibioprophylaxie et remarques :

- Délai maximal d'administration de l'antibioprophylaxie : 7 jours après le dernier contact avec le malade (sur base de la période d'incubation maximale) ;
- Il convient de tenir compte des effets secondaires et des interactions médicamenteuses avant toute administration ;
- En particulier, il convient d'éviter l'antibioprophylaxie en cas d'antécédents allergiques sérieux vis-à-vis d'un des composants de l'antibiotique.
- **En cas d'identification d'un porteur asymptomatique d'une souche tox+ parmi les contacts, en plus de l'antibioprophylaxie, l'évaluation de ses propres contacts à risque est nécessaire, suivant la même procédure que pour le cas index.**
- **Prise en charge d'un porteur ou cas présentant une souche avec gène tox non fonctionnel** (culture positive, pcr gène tox positif mais test Elek négatif) : une antibiothérapie est toujours indiquée mais sera adaptée à la présentation clinique (à discuter au cas par cas). La vaccination et le contrôle de l'éradication devront être réalisés comme pour les autres cas. En revanche, la déclaration n'est pas nécessaire et le dépistage ou l'antibioprophylaxie de l'entourage n'est pas indiqué.
- **Vaccination** : tous les contacts proches considérés exposés doivent recevoir une dose de vaccin (DTP pour les enfants dTP pour les adultes) sauf si on peut documenter une vaccination d'au moins 3 doses avec une dernière injection datant de moins de 10 ans.

Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le calendrier vaccinal.

- **Contrôle de l'éradication du pathogène en cas de frottis positif** : des frottis de contrôle (nasopharyngé, gorge +/- plaie) doivent être réalisés au J15 post arrêt de l'antibioprophylaxie. Si persistance de la positivité, à priori reprise de l'antibioprophylaxie (discussion avec spécialiste en maladies infectieuses préconisé).



Mesures d'hygiène :

Il convient d'appliquer les [mesures d'hygiène générale](#) et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.

En particulier : Tousser dans un mouchoir jetable et éternuer dans un mouchoir jetable ou au niveau du pli du coude, se moucher régulièrement au moyen de mouchoir en papier jetable, assurer une bonne aération des locaux, se laver fréquemment les mains, surtout après contact avec des sécrétions respiratoires.

Appliquer les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission directe en cas de diphtérie cutanée.

Quarantaine - éviction :

En cas d'identification d'un porteur asymptomatique d'une souche tox+ parmi les contacts, les mêmes critères d'isolements que pour un cas symptomatique sont d'application.

Collectivité à risque :

En collectivité, il est nécessaire d'informer le personnel et les parents de l'existence de cas dans la collectivité.

La surveillance des personnes à risque de développer une forme grave (personnes immunodéprimées, adultes et femmes enceintes mal vaccinés ou non-vaccinés) s'impose. Elle durera au moins le temps nécessaire à l'incubation, c'est-à-dire de 7 jours.

Dans tous les cas, il y a lieu de contacter l'inspecteur régional de l'AVIQ.

9. Prévention pré-exposition

Mesures préventives générale :

Il convient d'appliquer les [mesures d'hygiène générale](#) et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène.

Vaccination :

Le vaccin est constitué d'un toxoïde (obtenu en dénaturant la toxine diphtérique par le formaldéhyde) adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant (facteur immunologique co-stimulant). Le vaccin antidiphtérique n'existe pas sous forme monovalente mais uniquement sous forme de vaccin combiné (associé à la coqueluche, tétanos et/ou à la poliomyélite).

Après une vaccination complète dans l'enfance, l'immunité résiduelle diminue toutefois progressivement. Une absence d'immunité chez les adultes a contribué à une recrudescence de la diphtérie en Europe de l'Est dans les années 90 du siècle dernier. Le nombre croissant de personnes voyageant dans les pays en développement où la diphtérie est encore présente constitue un argument important qui plaide en faveur du maintien d'un programme de vaccination et de la nécessité de vaccination de rappel tous les dix ans.



Les vaccins antidiphtérique et antitétanique sont constitués des anatoxines (dénaturées par le formaldéhyde) diphtérique et tétanique. Selon l'âge, deux dosages des anatoxines tétanique (40 et 20 UI) et diphtérique (30 et 2 UI) sont utilisés. Les vaccins comportant le dosage le plus élevé peuvent être administrés jusqu'à l'âge de 12 ans. Au-delà de l'âge de 12 ans, les vaccins à dosage réduit sont recommandés.

Une primo-vaccination complète contre la diphtérie chez l'adulte nécessite trois injections : deux injections à 4-6 semaines d'intervalle suivies d'une 3ème injection 6 mois à 1 an après la deuxième injection.

Après une vaccination de base complète, les vaccinations de rappel sont recommandées à intervalle de 10 ans sans limite d'âge. Lorsque la dernière injection - chez un sujet complètement vacciné antérieurement - remonte à plus de 20 ans, une revaccination complète comportant 3 doses n'est pas nécessaire, mais 2 injections à 6 mois d'intervalle sont recommandées (la deuxième injection est utile pour assurer une protection de bonne qualité et de longue durée).

L'utilisation d'un dosage pédiatrique de toxoïde diphtérique (30 UI) chez un sujet possédant déjà une immunité peut provoquer de sévères réactions immunologiques. Pour cette raison, en cas de vaccination de rappel ou de rattrapage, à partir de l'âge de 13 ans, un vaccin à dosage réduit sera utilisé (> 2 UI de toxoïde diphtérique).

Vaccination de rattrapage antidiphtérique et antitétanique à partir de l'âge de 8 ans (associée à la coqueluche et/ou à la poliomyélite).

Effets indésirables principaux :

Rougeur, induration et douleur au site d'injection sont fréquemment rapportées mais disparaissent rapidement et ne nécessitent généralement aucun traitement. Occasionnellement, une poussée de température peut y être associée. La grossesse ne constitue pas une contre-indication.

Pour une description complète, nous nous référons à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices/>

http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm



Personnes de contact

Direction Surveillance des Maladies Infectieuses de l'AVIQ



071/33.77.77

surveillance.sante@aviq.be

traceinwal.aviq.be

Centre National de référence Coryne

Responsable du CNR et personne de contact : Dr H.Martini

UZ Brussel - Microbiologie en Ziekenhuishygiëne

Tél. : 02/477.50.00

<https://www.sciensano.be/fr/nrc-nrl/centre-national-de-referance-cnr-de-corynebacteries-toxinogenes>

Sciensano

Personne responsable : Stéphanie Jacquinet

Service épidémiologie des maladies infectieuses

Institut scientifique de Santé Publique, Rue Juliette Wytsman 14, 1050 Bruxelles

Tél. : 02/642.57.47

Email : stephanie.jacquinet@sciensano.be



Références

1. Vaccine-preventable Diseases: Monitoring System, country profile: Belgium. Organisation, Mondial de la Santé (OMS). [Consulté le 16/04/2014]. Disponibilité sur internet : http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BEL&commit=OK
2. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko G. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 95-105.
3. 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.
4. Wagner KS *et al.* Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008. The increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010; 138(11): 1519-30.
5. 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.
6. Taylor J, Saavedra-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. *Euro Surveill.* 2010; 15(31): 19634.
7. Bonmarin I *et al.* Diphtheria: a zoonotic disease in France. *Vaccine* 2009; 27: 4196-4200.
8. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Définition de cas de diphtérie [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>
9. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, Hallander HO, Olander R, Maple PA *et al.* The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. *European Sero-Epidemiology Network. Epidemiol Infect.* 2000; 125(1):113-25.
10. Neal, S. and A. Efstratiou, DIPNET - establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe. *Euro Surveill.* 2007. 12(12): E9-E10.
11. Wagner J. *et al.* Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *CID* 2001; 33: 1598-1600.
12. Van Damme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, Roelants M. Studie Vaccinatiegraad in Vlaanderen 2012. Januari 2013.
13. Vaccinatiegraad bij baby's en adolescenten. Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid [Consulté le 16/04/2014]. Disponibilité sur internet : <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/#vaccinatiegraadstudie>
14. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en région de Bruxelles-Capitale, décembre 2012, ESP-ULB. [Consulté le 16/04/2014]. Disponibilité sur internet : <http://www.observatbru.be/documents/news-items/news-enquete-couverture-vaccinale-2012.xml>
15. Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PA *et al.* *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 (2) : 999-1001.
16. Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutels P, Vranckx R, Van Damme P. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiology and Infection*, 2002; 139, pp 494-504. doi:10.1017/S0950268810001536.
17. 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.
18. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. [Consulté le 16/04/2014]. Haut Conseil de la Santé Publique, 2011. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>
19. Instruction n° DGS/RI1/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Site santé du Ministère des Affaires sociales et de la santé, 2011.
20. Rousseau C, Belchior E, Broche B, Badell E, Guiso N, Laharie I, Patey O, Lévy-Bruhl D. Diphtheria in the south of France, March 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(19): 19867.
21. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007; 357(19) : 1905-1915.
22. Basnyat B. Death due to diphtheria. *J Travel Med* 1998; 5(2) : 101.
23. CDC yellow book. Chapter 3 Infectious diseases related to travel: Diphtéria, by Tejpratap S. P. Tiwari. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria>
24. Control of Communicable Diseases Manual. David L Heymann. 19th edition
25. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria/en/
26. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf
27. Völzke H1, Kloker KM, Kramer A, Guertler L, Dören M, Baumeister SE, Hoffmann W, John U. Susceptibility to diphtheria in adults: prevalence and relationship to gender and social variables. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12(10):961-7.



28. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.



Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif de prise en charge du cas index

Prise en charge du cas index		
MESURES GENERALES (communes)		
Dépistage	Toujours compléter les prélèvements multisites si non réalisé initialement : <ul style="list-style-type: none"> • 1 Frottis de gorge • 1 Frottis nasopharyngé • Frottis de plaie(s) (si plaie chronique) Si possible avant la mise sous antibiotique, et sous les membranes si présentes Prévenir le laboratoire de l'envoi. Si culture +, envoi au CNR (recherche toxines)	
Hygiène	Mesures d'hygiène générales et les mesures spécifiques à la transmission aérogène <u>Milieu hospitalier</u> : désinfection chambre en après l'hospitalisation <u>Domicile</u> : désinfection domicile	
Traitement antibiotique (plus d'info)	Traitement antibiotique immédiatement pour la forme ORL - à adapter selon l'antibiogramme. Attendre les résultats des prélèvements dans la forme cutanée. Antibiothérapie indiquée si tox + et manifestations cliniques sévères. A discuter avec un infectiologue si <i>C. diphtheriae</i> tox + et pas de manifestations systémiques. Pas d'antibiothérapie si tox -	
Vaccination	Vaccination systématique en phase de convalescence (disparition des symptômes), nombre de doses et timing selon historique vaccinal (pour schéma vaccinal complet).	
Contrôle éradication	Frottis de contrôles (multisites) à réaliser : <ul style="list-style-type: none"> • J1 et J2 après arrêt du traitement antibiotique : afin de permettre la levée de l'isolement (cfr ci-dessous) • J15 après arrêt du traitement antibiotique : afin d'exclure les rares cas de rechutes tardives nécessitant une nouvelle cure d'antibiotique (si rechute, à discuter avec spécialiste en maladies infectieuses) 	
MESURES SPECIFIQUES (selon formes cliniques et l'espèce)		
	FORME ORL	FORME CUTANEE
Isolement-éviction	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement respiratoire (type gouttelettes) : <u>Maintenu</u> jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis nasopharyngé et de gorge) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie) • Isolement mécanique (précautions de contact) si plaie cutanée chronique : <u>Maintenir</u> jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis plaie) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement mécanique (précautions de contact) <u>Maintenu</u> jusqu'à obtention de deux cultures négatives (frottis plaie) à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie) • Isolement respiratoire (type gouttelettes): <u>Pourra être levé</u> si les frottis de dépistage (nasopharyngé et gorge), réalisés avant la mise sous antibiotique, reviennent négatifs. <u>Si positifs ou non disponibles</u>, maintien de l'isolement jusqu'à obtention de deux cultures négatives à 24h d'intervalle post traitement antibiotique (J1 et J2 post arrêt antibiothérapie)
Activation procédure antitoxine	<ul style="list-style-type: none"> • Dès suspicion clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Uniquement indiqué si tox + et manifestations systémiques



Annexe 2 : Procédure de commande antitoxine antidiphtérique

Commande diphtérie antitoxine auprès du SPF santé publique (garde de vigilance sanitaire)

1. L'hôpital (médecin infectiologue) contacte l'inspecteur régional en charge de la surveillance des maladies infectieuses qui délibère avec l'infectiologue (tox + ou non).
Contact inspecteur régional :
BXL : 0490/52.28.23
WAL : 071/33.77.77
Si l'inspecteur d'hygiène régional n'est pas joignable, le médecin infectiologue contacte directement la vigilance sanitaire du SPF Santé Publique (cf. 2).
2. L'inspecteur d'hygiène ou le médecin infectiologue informe le médecin de garde de vigilance sanitaire (0476/605 605) et délibère avec lui
3. Si accord, la vigilance sanitaire du SPF santé publique contacte le gestionnaire de stock d'antitoxine (centre antipoison ou un partenaire externe) pour une demande de livraison d'antitoxine.
4. Le gestionnaire du stock fournit le produit dans le délai convenu à la pharmacie communiquée par le médecin traitant, étant donné que certains produits doivent être administrés dans un délai critique. Le gestionnaire du stock remet aux professionnels de la santé une lettre d'information, accompagnée d'un modèle de rapportage qui répond aux obligations légales fixées dans l'arrêté ministériel (Le médecin qui supervise l'administration doit obtenir le consentement écrit du patient et notifier les effets indésirables graves et inattendus à l'AFMPS. Si le patient ne sait pas lire ni écrire, le médecin documente le consentement conformément à l'article 8, § 1er, alinéa 2 de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient).

Remarque :

Le SPF santé publique dispose d'une liste des personnes nommées par les communautés/régions autorisées à commander l'antitoxine diphtérique. Cette liste est à mettre à jour sur base annuelle.



Annexe 3 : Notice anti-toxines

DIPHTHERIA ANTITOXIN I.P.

(For the use of only by a Registered Medical Practitioner or Hospital or Laboratory)
(LIQUID ENZYME REFINED EQUINE IMMUNOGLOBULINS)

COMPOSITION:

Diphtheria Antitoxin, I.P. is a sterile solution containing enzyme refined Anti diphtheria equine immunoglobulin F(ab')₂ fragments as a clear and colorless to yellowish liquid for parenteral administration. It contains Glycine as a stabilizer, Sodium chloride as excipient and Cresol as preservative.

It is produced by pepsin digestion, heat inactivation at controlled temperature and Caprylic acid precipitation of hyper immune plasma derived from healthy equines immunized with Diphtheria toxoid.

INDICATION:

Diphtheria Antitoxin I.P. gives passive immunity to persons having no or minimal immunity against the toxin formed by *Corynebacterium diphtheriae*, the causative organism for Diphtheria.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Diphtheria Antitoxin is recommended for treatment of Diphtheria and in rare circumstances, for prophylaxis in unimmunized persons who were exposed to Diphtheria. Diphtheria Antitoxin is given as soon as clinical evidence of diphtheria appears without waiting for bacterial isolation as patient condition may deteriorate rapidly. The therapeutic dose is determined by site & size of membrane formation, severity and duration of disease. Antibiotics can stop spread of bacteria and eliminate them, however, it cannot neutralize diphtheria toxin and hence is not a replacement of antitoxin.

For prophylaxis - The use of diphtheria antitoxin is generally not recommended for prophylaxis as its protective effect is of short duration (1 to 2 weeks only) and furthermore, it may cause sensitization to horse sera. When it is considered necessary, the dose depends on time since exposure, clinical condition and the extent of exposure. Usually a dose of 5000 to 10000 I.U. is administered intramuscularly as a single dose to adults and children. In addition, the patient should receive active immunization by a dose diphtheria toxoid at different place along with antibiotics.

For treatment - The dose depends on the age, body weight, severity and duration of disease. The entire dose should be administered at one time. Any delay in administration may result in increased dose requirement and decreased effectiveness. The usual dose in adults and children is from 250 IU/kg to 1000 IU/kg depending on severity of disease. A dose of 10,000 to 30,000 I.U. of diphtheria antitoxin may be injected intramuscularly in mild to moderately severe cases of diphtheria and doses up to a maximum of 1,00,000 IU in severe cases can be given. In addition, antibiotics & corticosteroids may be administered.

ADVERSE REACTIONS:

Diphtheria antitoxin being derived from equines is heterologous to humans and hence the foreign proteins in the product can give occasional reaction such as pallor, sweating, nausea, vomiting, urticaria or fall of blood pressure, which could be countered immediately by **injection of 1 ml. of 1:1000 adrenaline which should be always kept handy, before injecting the dose of Diphtheria antitoxin.**

Every care should be taken to prevent these reactions. Before injection of Diphtheria antitoxin, it is necessary to enquire from the patient,

- 1) Whether he has had injections of any equine origin serum product previously.
- 2) Whether there is personal or family history of allergy, i. e. asthma, eczema or drug allergy.

In allergic individuals, the Diphtheria antitoxin can be injected 15 to 30 min. after administration of antihistamines, Hydrocortisone intramuscularly and 1 ml of Adrenaline 1:1000 may be injected intramuscularly at the same time as the antiserum. Administration of hydrocortisone or Adrenaline may be repeated, if necessary. In some cases symptoms such as itching, urticarial rash, pain in joints and muscles, fever, enlargement of lymph glands, appear about 7-12, days after injection of serum. These should be treated with antihistamines and corticosteroids. Usually these symptoms of serum sickness last a few days and patients recover without any complications.

HOW IT IS SUPPLIED:

Diphtheria Antitoxin-10,000 I.U. in 10 ml

STORAGE:

It should be stored at + 2° C to + 8° C
Do not freeze.

CONTRAINDICATIONS AND PRECAUTIONS:

Proper precautions are necessary while dealing with persons with a known hypersensitivity to constituents of product. The predictability value and necessity of skin sensitivity test is controversial, however, it may be performed at the discretion of doctor. However, it may be performed at the discretion of doctor as follows-

- a. Inject 0.1 ml Diphtheria Antitoxin diluted 1:10 in physiological saline intra-dermally into the flexor surface of the forearm to raise a bleb of about 3-4 mm diameter.
- b. Inject an equal amount of normal saline as a negative control on the flexor surface of the other forearm.
- c. After 15 minutes, an increase in diameter to > 10 mm of induration surrounded by flare is taken as positive skin test, provided the reaction on the saline test was negative.
- d. An increase or abrupt fall in blood pressure, syncope, hurried breathing, palpitation and any other systemic manifestation should be taken as positive test.
- e. A negative skin test must never assure physician that no anaphylactic reaction will occur.

MANUFACTURED BY:

Premium Serums & Vaccines Pvt. Ltd.,
S. No.354-1,354-2A/1, At & post-Narayangaon,
Behind Champagne Indage, Tal. Junnar,
Dist. Pune (M.S.) 410504, INDIA.
marketing@premiumserums.com



MANUFACTURED AT:

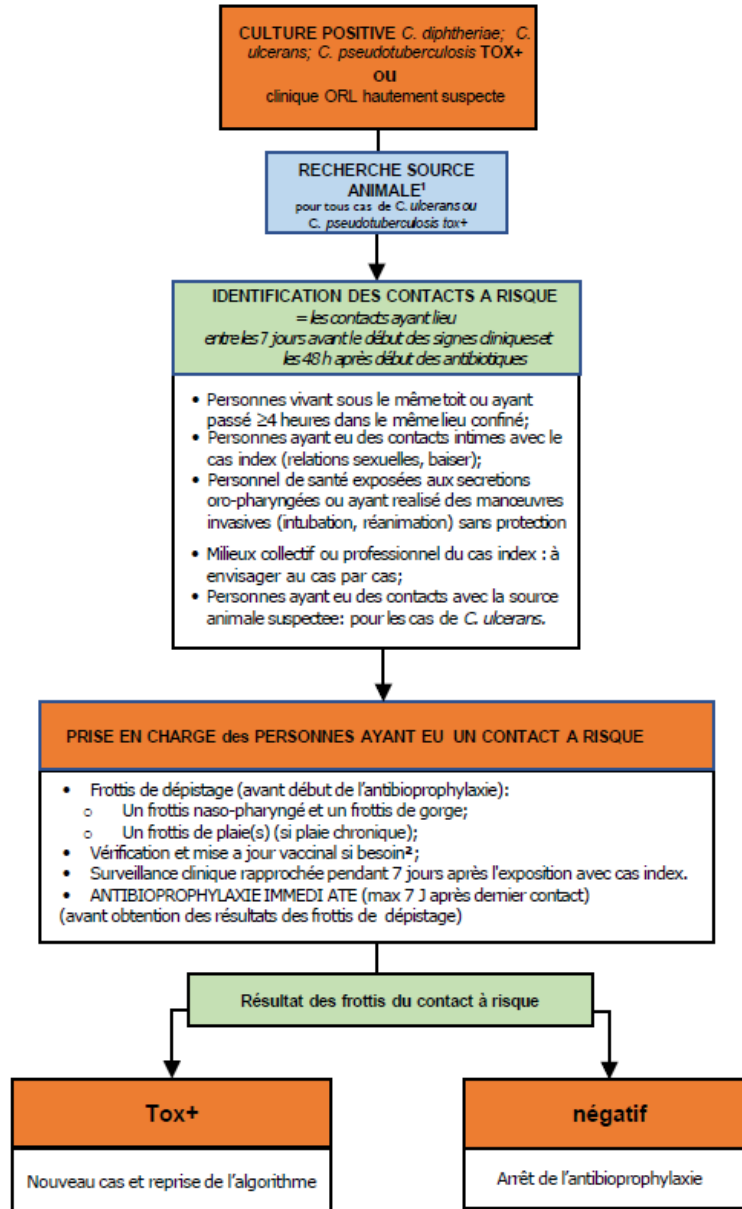
Survey No.172, Part,
Gagillapur, Quthbullapur,
RR Dist.Telagana-500043, INDIA.

P18/ADS/D



Annexe 4 : Algorithme de prise en charge de l'entourage

Forme ORL

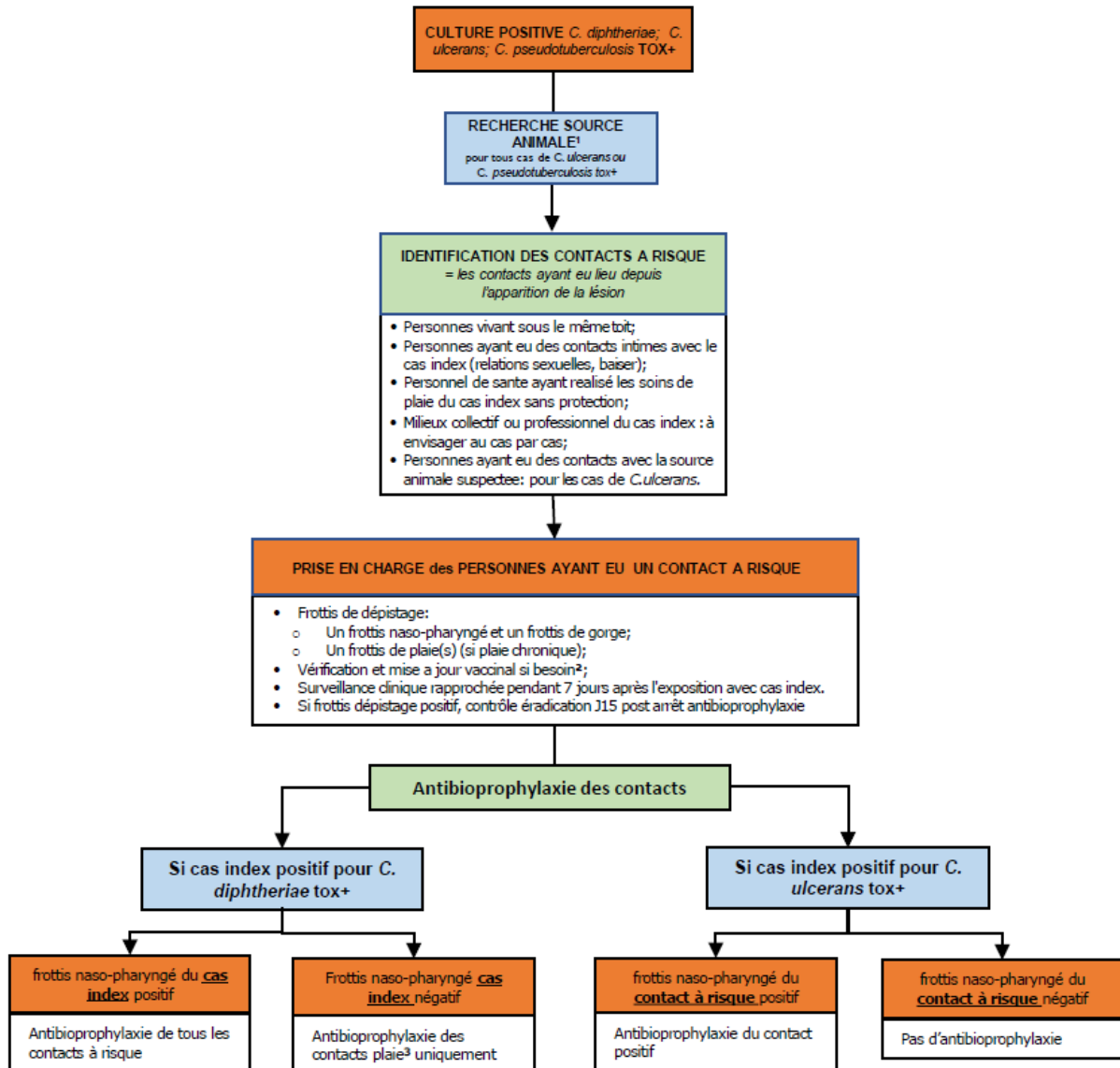


1 Contact animal (bovins, animaux domestiques etc.) et consommation de produits laitiers non pasteurisés.

2 Une dose de vaccin (enfants DTP, adultes dTP) pour tous les contacts à risque, sauf si on peut documenter une vaccination d'au moins 3 doses avec une dernière injection datant de moins de dix ans.



Forme cutanée



1 Contact animal (bovins, animaux domestiques etc.) et consommation de produits laitiers non pasteurisés.

2 Une dose de vaccin (enfants DTP, adultes dTP) pour tous les contacts à risque, sauf si on peut documenter une vaccination d'au moins 3 doses avec une dernière injection datant de moins de dix ans.

3 Les contacts « plaie » sont les personnes susceptibles d'avoir été en contact avec l'exsudat de la plaie dès l'apparition de celle-ci.