

Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie

Collection
Documents

COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES

Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie

Rapport du groupe de travail

4 mars 2011

SOMMAIRE

MANDAT	5
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	6
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
POINT DES CONNAISSANCES	9
1 - Epidémiologie	9
1.1 - En France	9
1.1.1. - <i>Bactéries porteuses du gène tox (tox+)</i>	9
1.1.2. - <i>Bactéries non porteuses du gène tox (tox-)</i>	11
1.2 - En Europe et dans le monde	12
1.2.1 - <i>Europe centrale et orientale</i>	12
1.2.2 - <i>Europe de l'Ouest</i>	12
1.2.3 - <i>Pays en développement</i>	13
1.2.4 - <i>Amérique du Nord</i>	13
2 - Transmission	13
2.1 - Modes de transmission	13
2.2 - Réservoirs bactériens	14
2.2.1 - <i>Homme</i>	14
2.2.2 - <i>Animal</i>	14
3 - Manifestations cliniques	15
3.1 - Formes ORL	15
3.2 - Formes cutanées	15
3.3 - Complications toxiniques	16
3.3.1 - <i>Neurologiques</i>	16
3.3.2 - <i>Myocardiques</i>	16
3.4 - Autres formes cliniques	16
4 - Diagnostic	17
4.1 - Isolement	17
4.2 - Identification	17
4.3 - Recherche de la toxinogénèse	18
4.4 - Antibiogramme	18
4.5 - Techniques de typage des bactéries	18
4.6 - Sérologie	18

5 - Prévention. Politique vaccinale	19
5.1 - La vaccination antidiphthérique est obligatoire	19
5.2 - Les rappels	19
5.3 - Caractéristiques des vaccins	19
5.4 - Effets indésirables	20
6 - Sérothérapie	21
CONDUITE A TENIR EN CAS DE DIPHTERIE	23
1 – Isolat porteur du gène <i>tox</i>	24
1.1 - Atteinte ORL due à <i>C. diphtheriae</i>	24
1.1.1 - Mesures concernant le cas	24
1.1.2 - Mesures concernant les sujets contacts	27
1.2 - Atteinte ORL due à <i>C. ulcerans</i>	29
1.3 - Atteinte cutanée isolée due à <i>C. diphtheriae</i>	29
1.3.1 - Mesures concernant le cas	29
1.3.2 - Mesures concernant les sujets contacts	30
1.4 - Atteinte cutanée isolée due à <i>C. ulcerans</i>	30
1.5 - Infections dues à <i>C. pseudotuberculosis</i>	30
2 - Bactéries non porteuses du gène <i>tox</i> (<i>tox</i>-)	31
REFERENCES	32
CONTACTS UTILES	37
GLOSSAIRE	38
ANNEXES	39
TABLE DES MATIERES	51

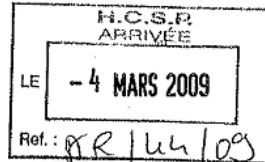
MANDAT



Ministère de la Santé et des Sports

Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau Risques infectieux et politique vaccinale

DGS/RII/RI3 - N° 70
Personne chargée du dossier : Dr Marie-Claire Paty
Tél. : 01 40 56 55 75 ; Fax : 01 40 56 78 00
Mail : marie-claire.paty@sante.gouv.fr



PD
FS
26 FEV 2009

La Ministre de la Santé et des Sports

à

Monsieur le Président du
Haut Conseil de la Santé Publique

18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

000040

Objet : Saisine du Haut conseil de la Santé publique (HCSP) pour l'actualisation des recommandations autour d'un cas de diphtérie

La diphtérie a été contrôlée en France grâce à la très bonne couverture vaccinale chez l'enfant et l'adolescent. Depuis près de 20 ans, les cas de diphtérie sur le territoire sont devenus rarissimes. En 1998, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a validé un guide de conduite à tenir autour d'un cas de diphtérie, diffusé dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH 23/1998).

Depuis la publication de ce guide, les critères de notification de la diphtérie, maladie à déclaration obligatoire, ont été élargies au *Corynebacterium ulcerans* toxigènes. L'InVS rapporte qu'après une absence de cas pendant 12 ans, 14 cas ont été identifiés entre 2002 et 2007, parmi lesquels 11 étaient dus à des corynébactéries productrices de toxine (9 *C. ulcerans* et 2 *C. pseudotuberculosis* toxigènes). Il existe peu de données sur *C. ulcerans* et encore moins sur *C. pseudotuberculosis*, il est cependant établi que les infections à *C. ulcerans* toxigènes peuvent être sévères et conduire au décès. A la différence de la diphtérie, maladie strictement humaine, les infections à *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* toxigènes sont liées à des contacts avec des animaux, le plus souvent domestiques.

Il apparaît donc nécessaire d'actualiser les réflexions menées en 1998 et de prendre en compte les données concernant *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* toxigènes. Ceci, alors que l'InVS a analysé les cas français d'infections à *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* toxigènes et que le réseau européen DIPNET, dont le CNR des corynébactéries est membre, travaille sur ce sujet.

De plus, à l'occasion de cas de diphtérie survenus à Mayotte, la question de la prise en charge de personnes contacts insuffisamment vaccinées a été posée et nécessite une clarification.

Aussi, je souhaite que la commission « maladies transmissibles » du HCSP actualise les recommandations autour d'un cas d'infection à corynébactéries, après avoir évalué la pertinence de mesures à prendre autour des cas d'infections à *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* toxigènes.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire et pour présenter cette saisine lors de son inscription à l'ordre du jour de la commission concernée.

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL DU HCSP

Emmanuel BELCHIOR, épidémiologiste, InVS, Saint-Maurice

Isabelle BONMARIN, épidémiologiste, InVS, Saint-Maurice.

Eric CAUMES, infectiologue, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, HCSP-CMVI, Président du groupe de travail

Nicole GUIISO, microbiologiste, Institut Pasteur, Paris.

Sabine HENRY, médecin de santé publique, DGS

Corinne LE GOASTER, médecin de santé publique, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, épidémiologiste, InVS, Saint-Maurice

Olivier PATEY, infectiologue, Centre Hospitalier, Villeneuve-St-Georges

Isabelle MORER, médecin, Afssaps

François MOUTOU, vétérinaire, Anses, Maisons-Alfort

Isabelle PELLANNE, médecin, Afssaps

François PUISIEUX, gériatre, HCSP-CSMT

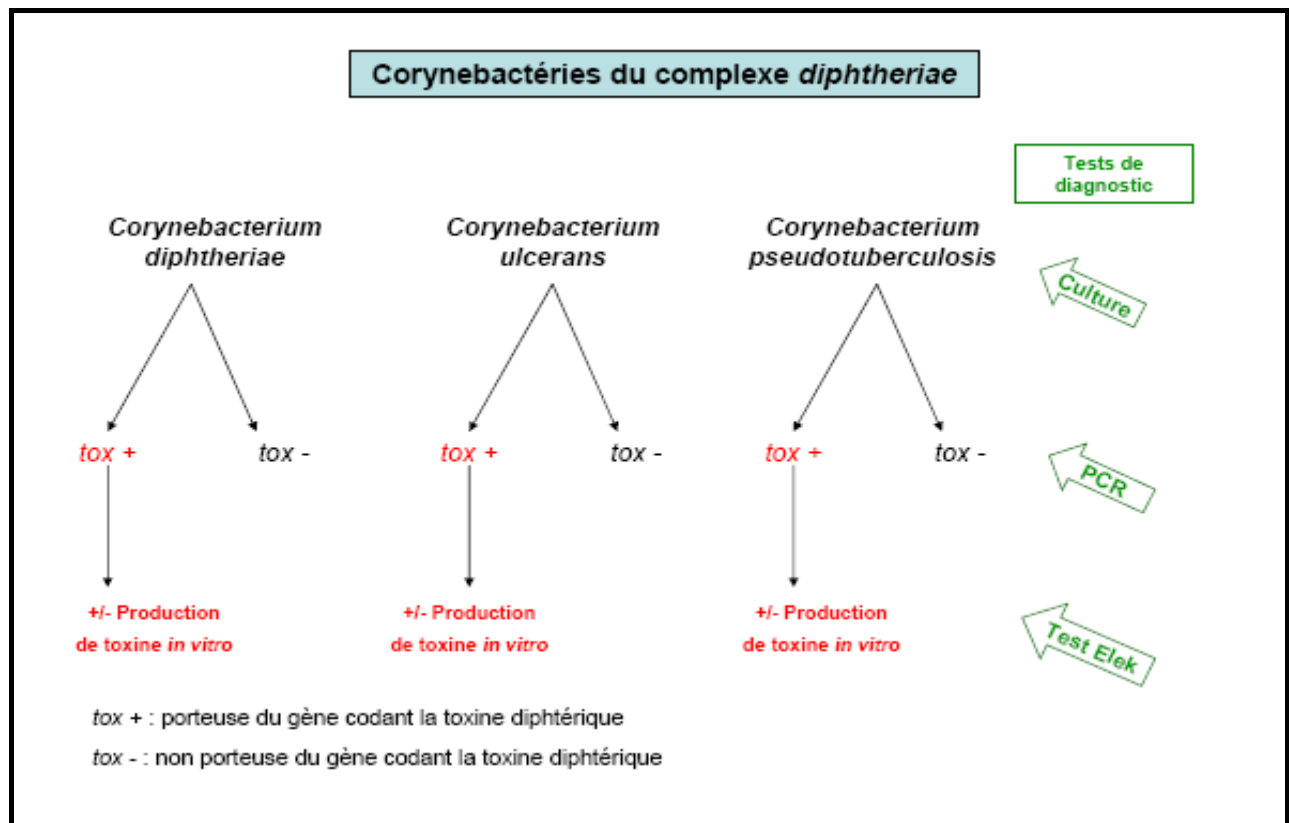
CONDUITE A TENIR LORS DE L'APPARITION D'UN CAS DE DIPHTERIE

AVANT PROPOS

La diphtérie, du grec « diphtheria » qui signifie « membrane » est l'infection due à une corynebactérie du complexe *diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*). Elle inclut donc les bactéries porteuses (*tox+*) ou non (*tox-*) du gène *tox*.

Seules les infections dues aux bactéries porteuses du gène *tox* doivent faire l'objet d'une sérothérapie et d'une déclaration obligatoire (DO).

Cependant, toute suspicion de diphtérie ORL et cutanée doit être signalée sans délai à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'Agence régionale de santé (ARS) concernée afin d'initier l'investigation épidémiologique.



INTRODUCTION

La survenue, ces dernières années, de plusieurs cas d'importation de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* et surtout l'émergence de cas autochtones de diphtérie liés à *C. ulcerans*, par transmission zoonotique, justifie un rappel des formes cliniques actuelles induites par les bactéries du complexe *diphtheriae* ainsi que de leur contexte épidémiologique. Une révision des recommandations concernant la prise en charge des cas de diphtérie et les mesures de contrôle à mettre en place autour du cas était donc nécessaire.

Trois espèces sont concernées par la diphtérie : *C. diphtheriae*, mais également deux autres espèces appartenant au complexe *diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*. Ces bactéries peuvent être porteuses ou non du gène codant la toxine diphtérique (*tox*) et productrices ou non de toxine diphtérique *in vitro*. Il a été décidé d'intégrer sous le terme de diphtérie l'ensemble des infections dues à ces bactéries. En effet, les bactéries *tox-* peuvent également être responsables de signes cliniques de sévérité variable, dont la production de fausses membranes. Par ailleurs, des bactéries *tox+* et *tox-* ont été isolées d'hémocultures. Les bactéries *tox-* représentent la majorité des bactéries du complexe *diphtheriae* isolées chaque année en France et dans la plupart des pays européens, bien que les données soient encore parcellaires.

POINT DES CONNAISSANCES

1 - Epidémiologie

1.1 - En France

1.1.1 - Bactéries porteuses du gène *tox* (*tox+*)

La surveillance actuelle de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire (DO) des cas¹. La définition de cas, jusqu'alors restreinte à l'identification de *C. diphtheriae* a été élargie en 2003 aux *C. ulcerans* du fait de l'augmentation de son identification en France.

La dernière grande épidémie française due à *C. diphtheriae* remonte à la fin de la seconde guerre mondiale. La généralisation de la vaccination, effective à partir de 1945, a permis de voir chuter le nombre de cas et de décès :

- de plus de 45 000 cas et plus de 3000 décès enregistrés en 1945 ;
- à 1000 cas et 36 décès en 1960 ;
- de 50 cas et trois décès en 1970 à moins de cinq cas annuels (aucun décès en France métropolitaine) depuis 1982 (fig. 1) [2, 4].

Le dernier cas autochtone déclaré, lié à *C. diphtheriae*, date de 1989. Après plus de 10 ans sans aucun cas notifié, quatre cas d'infection à *C. diphtheriae* ont été rapportés entre 2002 et 2010 [9,13]. Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés, excepté chez une femme en situation irrégulière, *a priori* en France depuis plusieurs mois. Hormis un patient présentant une diphtérie cutanée, les trois autres patients souffraient d'une angine de gravité très variable (allant d'une angine érythémateuse chez un enfant âgé de 6 ans, qui devait recevoir un rappel vaccinal à une angine avec fausses membranes extensives chez une personne âgée, nécessitant une assistance ventilatoire pendant plusieurs jours). Aucun des cas n'est décédé.

¹ « Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire » de l'InVS :

<http://www.invs.sante.fr/>

Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie

Par ailleurs, 18 cas autochtones de diphtérie à *C. ulcerans* tox+ ont été signalés en France depuis le début des années 2000 [9, 13]. L'âge moyen était de 66 ans (28 - 89 ans) et 67 % (12/18) des cas étaient des femmes. Parmi ces 18 personnes :

- douze avaient un animal domestique, une nourrissait des chats, trois n'avaient pas d'animaux domestiques et l'information était inconnue pour deux autres. Dans deux cas, un même isolat de *C. ulcerans* a été retrouvé chez le patient et chez l'animal en contact avec lui [45] ;
- douze présentaient des ulcérations ou suppurations cutanées, six présentaient une angine pseudomembraneuse avec dans deux cas des atteintes toxiques. Une patiente présentait une bactériémie sans porte d'entrée retrouvée. Un décès est survenu mais a été jugé non imputable à la diphtérie ;
- quatre seulement rapportaient une vaccination par l'anatoxine diphtérique. La date du dernier rappel, connue pour trois d'entre eux, remontait à 30 ans pour l'un et à un an pour les deux autres.

Lorsque des prélèvements ont été effectués dans l'entourage des cas de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*, aucune transmission secondaire interhumaine n'a été observée.

A Mayotte, depuis 2008, cinq cas d'infections à *C. diphtheriae* tox+ ont été notifiés. Un cas a présenté une diphtérie classique. Il s'agissait d'un enfant âgé de 2 mois non vacciné qui en est décédé. Les quatre autres cas présentaient une infection cutanée. Dans un cas il y a eu transmission entre conjoints.

Une étude de séroprévalence, menée en 1998 sur près de 2500 prélèvements représentatifs de la population française, montre que 30 % des patients âgés de 50 ans et plus ont un titre d'anticorps non détectable ou inférieur au seuil considéré comme protecteur (0,01 UI/ml) [21]. Une autre étude menée en 2008, chez 331 sujets âgés de 18 à 60 ans ayant suivi les recommandations vaccinales françaises, montre aussi une diminution avec l'âge des sujets ayant des anticorps antitoxines diphtériques [46]. Ces données reflètent le manque de suivi des recommandations vaccinales, notamment des rappels chez les adultes [10].

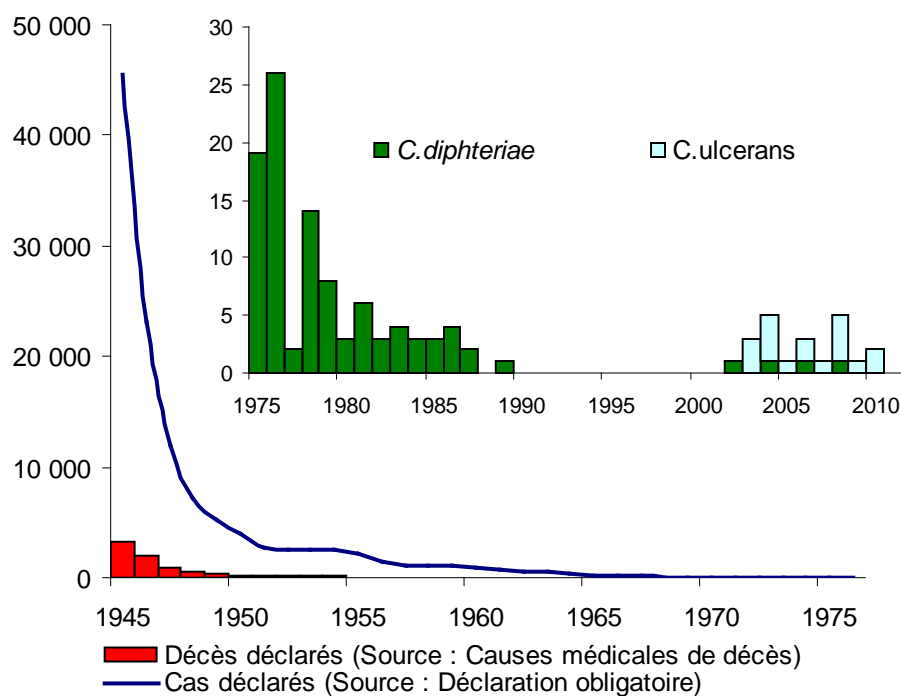


Fig.1 - Nombre de cas de diphtérie à bactéries *tox+* et nombre de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010 [9, 13]

1.1.2 - Bactéries non porteuses du gène *tox* (*tox-*)

Des infections liées à des bactéries *tox-* et donc non productrices de toxines sont décrites depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Ces bactéries peuvent co-exister avec des bactéries *tox+* et tendent à les remplacer avec la généralisation de la vaccination [71, 52]. Entre 1988 et 1999, 96 isolats de *C. diphtheriae tox-* ont été adressés au laboratoire d'identification bactérienne de l'Institut Pasteur (47 de biotype *mitis*, 33 *belfanti* et 16 *gravis*). Trente et un isolats provenaient d'hémocultures, dont beaucoup correspondaient à un clone circulant en France et parfois associés à une endocardite, ou d'un liquide articulaire, de prélèvements cutanés et de prélèvements pulmonaires [58]. Un seul isolat de *C. ulcerans* a été adressé en 1999.

Durant la période allant de 2000 à 2010, 65 isolats *tox-* ont été adressés au CNR [13, Données non publiées]. Elles se répartissaient de la façon suivante selon la provenance géographique.

➤ France métropolitaine

Quarante-quatre isolats de *C. diphtheriae* ne portant pas le gène *tox* ont été reçus au CNR. Vingt-neuf isolats provenaient de prélèvements respiratoires. Parmi ces isolats, un était impliqué dans une laryngite avec fausses membranes et un était impliqué dans une endocardite. Les autres isolats ont été obtenus à partir de divers prélèvements (nasal, de gorge, bronchique ou cutané). En France métropolitaine, 90 % des *C. diphtheriae* reçus au CNR ne portent pas le gène *tox*.

Quatre *C. ulcerans tox-* provenaient de lésions cutanées. Ces isolats ne représentent que 18 % des *C. ulcerans* reçus au CNR pendant la même période.

Deux cas d'infection à *C. pseudotuberculosis tox-* ont été publiés pendant la même période [40, 34].

➤ **Mayotte**

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

➤ **Nouméa**

Cinq isolats de *C. diphtheriae tox-* ont été reçus au CNR, un provenant d'un prélèvement respiratoire et quatre d'hémocultures. Le typage est en cours pour savoir s'il s'agit d'un même clone et s'il est semblable à celui qui avait été mis en évidence dans les années 1990 en France métropolitaine.

1.2 - En Europe et dans le monde

Les données épidémiologiques mondiales correspondent principalement aux cas liés à des bactéries *tox+*.

1.2.1 - Europe centrale et orientale

Une épidémie massive a d'abord concerné la Russie en deux vagues : la première de faible ampleur en 1982-83, touchant surtout les enfants, et la deuxième en 1990, concernant une majorité d'adultes. L'Ukraine (1991) puis les autres pays de la communauté des états indépendants de l'ex-URSS ont été atteints. L'épidémie a culminé en 1995 avec environ 50 000 cas déclarés par an et est depuis en régression suite au plan de lutte élaboré en concertation avec le bureau de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'Europe (J Infect Dis 2000, suppl. 1).

Les raisons de la résurgence de la diphtérie en Russie et en Ukraine sont multiples : chute de la couverture vaccinale chez les enfants (jusqu'à moins de 50 % dans certaines régions), essentiellement liée à de " fausses contre-indications " de la vaccination, manque de vaccins, mauvaise utilisation des préparations vaccinales, baisse de l'immunité chez les adultes du fait de l'absence de rappels vaccinaux ou naturels, et importants mouvements de population au cours des dernières années favorisant la diffusion de souches *tox+* du sud vers le nord [25, 28, 29, 65]. La situation s'est améliorée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine et Lettonie [82].

La circulation de bactéries *tox-* parfois associées à des bactéries *tox+* avec changement de biotype en période post-épidémique, a été décrite [52, 65].

1.2.2 - Europe de l'Ouest

Au cours des dernières années, les pays de l'Europe de l'Ouest n'ont rapporté que quelques cas sporadiques, le plus souvent d'importation, à *C. diphtheriae*, et autochtones à *C. ulcerans* [81, 79, 16, 38]. Les vétérinaires sont potentiellement exposés à *C. ulcerans* [76]. Un cas récent autochtone d'infection à *C. diphtheriae* au Royaume-Uni a été décrit [62]. Cependant une grande partie de la population adulte est mal protégée contre la toxine diphtérique, plus particulièrement les adultes âgés de plus de 40 ans (près de la moitié de cette population), comme l'ont montré diverses études séro-épidémiologiques dans les pays de l'Union Européenne [21, 28].

Des épidémies liées à des *C. diphtheriae tox-* ont également été rapportées au Royaume Uni [84, 39].

Des souches de *C. diphtheriae tox-* sont régulièrement isolées de prélèvements respiratoires et cutanés, voire sanguins dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest comme en France [82, 85, 84, 79].

Tous les pays proposent des recommandations pour les voyageurs et quelques-uns un rappel de vaccin dT à intervalles réguliers pour tous les adultes².

1.2.3 - Pays en développement

De nombreuses épidémies ont été décrites en Algérie (1993-94 : 1500 cas dont 3/4 concernant des sujets âgés de plus de 10 ans), en Equateur (1994 : plus de 500 cas, affectant principalement les 15-44 ans) [25], en Thaïlande [11, 75] où une épidémie est survenue en 1994 touchant principalement des sujets âgés de 5 à 14 ans et en Afghanistan en 2003 dans un camp de réfugiés (OMS, 29 août 2003, *Disease outbreak reported*). Des cas de diphtérie respiratoire avec une létalité élevée et des complications fréquentes sont rapportées en Afrique (en 2001, 2500 cas déclarés au Nigeria), en Asie (en 2008, 6000 cas déclarés en Inde) et en Amérique latine (en 2008, 85 cas déclarés au Brésil)³.

Deux épidémies sont également survenues en République dominicaine et à Haïti respectivement en 2004 et 2009 [3]. Une épidémie est survenue en Inde en 2009 [68].

Si dans les pays tropicaux, l'immunité est acquise très tôt grâce aux trois injections proposées chez le nourrisson dans le cadre du Programme élargi de vaccination, l'immunisation naturelle s'effectuait dans de nombreux pays par les portages cutanés très fréquents par rapport aux formes respiratoires [55, 49].

1.2.4 - Amérique du Nord

Des *C. diphtheriae* et *C. ulcerans tox+* sont régulièrement isolés en Amérique du Nord [17] ainsi que des *C. diphtheriae tox-* dont certains appartenant à un même clone [66].

De plus, deux observations avec manifestations toxiques ont été rapportées faisant suspecter des co-infections dues à des isolats *tox-* et *tox+* passées inaperçues au plan microbiologique [41].

2 - Transmission

2.1 - Modes de transmission

Le bacille est habituellement localisé au niveau des voies aériennes supérieures et la transmission se fait par voie directe par les gouttelettes de Pflügge émises en parlant, toussant ou éternuant. Très rarement, la transmission peut être indirecte du fait de la résistance durant plusieurs mois du germe dans le milieu extérieur (Précis de microbiologie, 1894). La diffusion du germe se fait à partir des malades, porteurs de lésions cutanées chroniques non diagnostiquées et surtout à partir des sujets asymptomatiques pouvant être porteurs de la bactérie au niveau des voies aériennes supérieures et de plaies cutanées chroniques pendant plusieurs semaines ou mois en l'absence de traitement [7, 54]. L'antibiothérapie élimine rapidement la bactérie du foyer infectieux. Cependant il est nécessaire de s'assurer de la négativité de deux prélèvements de gorge à 24 h d'intervalle à J15 / J16 (J7 / J8 pour l'azithromycine) après le début de l'antibiothérapie avant de pouvoir lever l'isolement. Un contrôle sera effectué à J30 après le début du traitement du fait de l'existence de cas de rechutes tardives [51].

L'incubation de la maladie est courte, le plus souvent de deux à cinq jours.

² EUVAC.NET : <http://www.euvac.net/graphics/euvac/index.html>

³ Données disponibles sur

http://www.who.int/immunization_monitoring/data/incidence_series.xls#diphtheria!A1 (site consulté le 24 janvier 2011).

La transmission par contact cutané de bactéries, *tox+* ou non, à partir de lésions cutanées (ulcères, plaies, ...) est décrite [44]. Ces diphtéries cutanées sont importées pour *C. diphtheriae* [26, 86] mais parfois acquises en pays développés à partir de réservoirs animaux pour *C. ulcerans* et survenant alors volontiers sur terrain débilite ou en cas d'hygiène précaire [9, 81, 66, 31]. Ces infections jouent un rôle très important dans la transmission du bacille diphtérique, passant de la peau au pharynx tant chez un même individu que dans l'entourage des porteurs [5, 6, 14, 32]. Elles représentaient un mode important de diffusion dans les zones endémiques avant la généralisation de la vaccination, en particulier chez les enfants [49, 69]. La fréquence des lésions cutanées hautement contagieuses précède les épidémies de diphtérie à localisation respiratoire [5, 44].

2.2- Réservoirs bactériens

2.2.1 - Homme

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

2.2.2 - Animal

De nombreux animaux sont des réservoirs potentiels de corynebactéries du complexe *diphtheriae*. Il s'agit principalement de *C. ulcerans*, retrouvées surtout chez les carnivores domestiques (chats et chiens) [38, 77]. Elles sont retrouvées au niveau de lésions cutanéomuqueuses mais de rares études effectuées chez ces animaux ont permis de montrer un portage chez des animaux asymptomatiques [18]. De nombreux autres animaux sont concernés par ces bactéries : les vaches porteuses de lésions au niveau des mamelles avec transmission par les produits laitiers, des cochons, certains singes, des dromadaires, des écureuils, etc. [77]. Un contact avec la salive des animaux (léchage d'une plaie) constituerait un facteur de risque de diphtérie cutanée à *C. ulcerans*. Le cheval est également connu comme porteur potentiel de souches de *C. ulcerans tox+* [74].

C. pseudotuberculosis est retrouvée classiquement chez les caprins [19].

C. diphtheriae a été récemment isolée chez des chats [30] et un cheval [35, 48]. Des études ont montré l'existence de telles infections dès le début du XX^{ème} siècle, avec des prélèvements cutanés ou des muqueuses nasales ou pharyngées positifs [8]. Une étude roumaine réalisée dans les années 60 sur des chevaux sains, destinés à la production de sérum, montrait que des corynebactéries étaient présentes chez 57 % d'entre eux. *C. diphtheriae tox+* était présente chez 2 % des animaux et *C. ulcerans tox+* chez 7 % [74]. Les personnels d'écurie, en contact avec ces chevaux pendant plus d'un an, présentaient tous des prélèvements négatifs.

3 - Manifestations cliniques

La gravité de la diphtérie est liée, sur le plan local, à la production de fausses membranes plus ou moins extensives et, sur le plan général, à la diffusion de la toxine diphtérique, à tropisme myocardique et neurologique périphérique. Cependant tous les isolats ne sécrètent pas la toxine. La physiopathologie de la formation des fausses membranes et de leur extension est mal connue.

Les présentations cliniques de l'infection à *C. diphtheriae* ou à *C. ulcerans tox+* sont identiques et classiquement ORL ou cutanées. Les infections à *C. pseudotuberculosis* ou les infections dues à des bactéries *tox-* revêtent d'autres formes.

3.1 - Formes ORL

L'angine diphtérique est la forme habituelle. Elle est révélée par une dysphagie, peu fébrile, plus ou moins intense, avec adénopathies sous-maxillaires. Sur les amygdales, des fausses membranes caractéristiques sont observées : blanchâtres, crèmes ou grisâtres, très adhérentes, plus ou moins extensives dans le pharynx. Des aspects moins typiques peuvent se rencontrer où l'exsudat fait évoquer en particulier une mononucléose infectieuse (MNI). Une polynucléose neutrophile est présente. Au contraire, la MNI est plutôt associée à un syndrome mononucléosique, une hépatite cytolitique, une thrombopénie, et son diagnostic peut être confirmé par sérologie spécifique, notamment. Les angines graves comportent des fausses membranes extensives, saignantes avec atteinte du nasopharynx et jetage nasal (unilatéral), voire une paralysie du carrefour et un œdème cervical. L'extension peut concerner le larynx avec obstruction et asphyxie (croup). Elle peut également concerner la trachée et les bronches. Cependant, durant les récentes épidémies russes, jusqu'à 20 à 50 % des formes respiratoires ne s'accompagnaient pas de fausses membranes [65].

L'extension des fausses membranes, en particulier au niveau du larynx, est un facteur de gravité important avec un risque d'obstruction des voies respiratoires pouvant conduire au décès par asphyxie. Cette complication est responsable de 10 à 50 % des décès selon les séries lors de la dernière épidémie en ex-URSS [64, 65].

3.2 - Formes cutanées

La diphtérie cutanée se repère également par la présence des fausses membranes sur une plaie ou une ulcération cutanée préexistante, alors volontiers polymicrobienne (association classique de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*) [53]. Le diagnostic microbiologique est alors difficile et nécessite l'utilisation de milieux de culture spécifiques. Les signes locaux inflammatoires sont plus ou moins marqués. Elle représente un mode de diffusion important dans l'entourage d'un cas, car souvent méconnue et de diagnostic tardif [83].

La porte d'entrée est souvent une plaie ou une piqûre d'insecte. Elle débute par une lésion pustuleuse qui évolue typiquement vers une ulcération ronde douloureuse, à bordure indurée, violacée parfois recouverte d'une croûte grisâtre, voire de fausses membranes. Toute la peau peut être touchée, mais les muscles et les tendons sont respectés. Les lésions peuvent être multiples et prédominent aux membres inférieurs. La guérison spontanée est longue (plusieurs semaines). Les complications toxiques sont identiques mais moins fréquentes que dans les atteintes respiratoires [37].

3.3 - Les complications toxiques

La gravité de l'infection due à des corynebactéries *tox+* et productrices de toxine est en fait liée à la diffusion de la toxine diphtérique dans l'organisme. Les principaux sites de prédilection pour la fixation de la toxine sont le myocarde et le système nerveux périphérique. Elle se fixe également sur les cellules rénales.

3.3.1 - Neurologiques

Sur le plan neurologique, la toxine est responsable de paralysies périphériques qui grèvent le pronostic tardivement (syndrome malin tardif de Grenet et Mezart vers le 50^{ème} jour). Ces dernières sont ascendantes, régressant spontanément en quelques semaines mais pouvant relever temporairement de l'assistance respiratoire en cas d'extension aux membres supérieurs, aux muscles respiratoires et aux nerfs crâniens.

Les paralysies vélopalatines, troubles de la phonation et de la déglutition, et les paralysies de l'accommodation sont au contraire précoces et annonciatrices de myocardite.

Ces tableaux classiquement observés chez l'enfant, se voient de plus en plus chez des adultes de tous âges [65].

3.3.2 - Myocardiques

La myocardite aiguë est la complication majeure, fréquente, précoce, survenant vers les 6-8^{ème} jours. Elle est dépistée par l'électrocardiogramme (ECG) qui montre une tachycardie, des troubles du rythme avec des extrasystoles ventriculaires ou des blocs auriculo-ventriculaires.

Le tableau peut aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque aiguë, responsable de la plupart des décès (syndrome malin secondaire de Marfan). Les taux de létalité varient selon les séries de 2 à 20 %, beaucoup plus élevés qu'avec les atteintes neurologiques [43]. Une prise en charge cardiologique est alors indispensable (entraînement électrosystolique) [20].

3.4 - Autres formes cliniques

Les autres formes cliniques sont nombreuses et de présentation systémique : septicémies, endocardites, arthrites septiques, etc. Ce sont des isolats *tox-* en particulier de *C. diphtheriae*, qui sont responsables de la plupart de ces infections [58]. Elles touchent plus volontiers des sujets immunodéprimés vivant dans des conditions précaires. Une atteinte particulière ganglionnaire (adénite nécrosante) est liée à *C. pseudotuberculosis* [40]. Des septicémies liées à des *C. diphtheriae tox+* ont été rapportées [17, 36].

4 - Diagnostic

Le diagnostic de diphtérie constitue une des urgences du laboratoire de microbiologie [22].

Toutes les corynebactéries du complexe *diphtheriae* doivent être envoyées en urgence au Centre national de référence (CNR) pour la recherche du gène de la toxine et l'identification de l'espèce. Ceci implique l'identification des isolats de corynebactéries en situation pathogène par les laboratoires de microbiologie.

L'envoi au CNR ne doit pas différer la mise en route urgente du traitement devant toute suspicion clinique de diphtérie.

Pour la confirmation bactériologique d'une diphtérie, le CNR doit être averti et être destinataire des renseignements cliniques et épidémiologiques (séjour à l'étranger, profession, statut vaccinal, contact avec un ou des animaux, etc.) recueillies lors du signalement initial.

4.1 - Isolement

L'isolement s'effectue à partir d'écouvillons de prélèvements rhinopharyngés, de membranes ou de prélèvements cutanés, sauf dans le cas des infections systémiques récemment rapportées. A partir de ces échantillons le plus souvent polymicrobiens, l'isolement des colonies suspectes de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* nécessite un milieu sélectif. En effet, si ces bactéries poussent sans problème sur les milieux usuels y compris gélose au sang avec acide nalidixique ou Mueller Hinton, **le milieu de Tinsdale** permet un repérage aisé de colonies noires entourées d'un halo brun lié à la présence d'une cystéinase spécifique des corynebactéries appartenant au complexe *diphtheriae*. A ce niveau, l'aspect microscopique des bactéries (bacilles à Gram positif fins, granuleux, disposés en V et en palissades) doit être vérifié, sachant que les bacilles peuvent varier de taille (1 à 8 µ) et présenter des extrémités plus ou moins renflées. Les colonies suspectes sont repiquées sur gélose au sang et/ou milieu de Loeffler, ce dernier se prêtant particulièrement bien à la mise en évidence des corpuscules métachromatiques (coloration d'Albert).

A noter que la présence de colonies d'autres bactéries (streptocoques, association fusospirillaire, ...) sur l'isolement n'exclut pas la présence de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* : il faut être attentif lors du repérage des colonies et savoir qu'une association est possible [22]. Cela est particulièrement vrai pour les atteintes cutanées qu'il s'agisse de bactéries *tox+* ou *tox-* (jusqu'à 10 % des leishmanioses cutanées au Brésil [78] et plus de 15 % d'un grand nombre de lésions cutanées de l'enfant à Rio [50]).

4.2 - Identification

L'identification des trois espèces se fait en utilisant une galerie prête à l'emploi (API – Coryne® - Biomérieux), des tests Rosco et Hiss serum.

Ces tests permettent de confirmer l'espèce : *diphtheriae*, *ulcerans* ou *pseudotuberculosis*. Ils permettent aussi de déterminer les biotypes de *C. diphtheriae* principalement au nombre de trois (*gravis*, *mitis* et *belfanti* ; le biotype *intermedius* ne semble plus circuler depuis plusieurs décennies).

Ces tests doivent être complétés par des tests moléculaires : PCR classique amplifiant les gènes, *pld*, *16S* et *dtxR* et permettant de différencier les trois espèces [57, 61].

4.3 - Recherche de la toxinogénèse

Cette recherche doit être réalisée en urgence. Tous les isolats de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* ne sont pas *tox+* et la signification clinique et épidémiologique des isolats *tox-* est différente [58]. Certaines formes pseudomembraneuses s'observent avec des bactéries *tox-*.

La première recherche est celle du **gène *tox*** par **PCR** classique modifiée d'après celle décrite par Hauser [33]. Elle se pratique après extraction de l'ADN bactérien, lequel peut être extrait soit à partir de culture de l'isolat à analyser, soit directement sur les prélèvements (tissu ou écouvillons), avant même l'identification de la bactérie, d'où l'importance de l'envoi de fausses membranes au CNR.

Suite à la détection du gène *tox*, la recherche de la production de **toxine *in vitro*** par la bactérie doit être réalisée. Cette recherche se fait grâce à une technique d'immunoprécipitation, le **test Elek** [23]. Elle n'a pas été retenue comme nécessaire pour la déclaration de diphtérie due à des bactéries *tox+*.

La toxine produite par *C. ulcerans* présente quelques différences nucléotidiques ne semblant pas interférer sur les tests diagnostics et l'utilisation thérapeutique du sérum antidiphtérique produit à partir d'isolats de *C. diphtheriae tox+* [72].

4.4 - Antibiogramme

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

4.5 - Techniques de typage des bactéries

Les méthodes de typage, permettent, en complément du biotypage, de suivre l'évolution des isolats épidémiques et d'une façon générale de l'ensemble des isolats de *C. diphtheriae* à travers le monde. La technique de ribotypie [27] qui était la technique de référence, est actuellement remplacée par la technique du MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) [8]. Cette technique est maintenant pratiquée par le CNR. Elle permet de séparer les isolats en deux grands lignages : les isolats de *C. diphtheriae* biotype *belfanti* de tous les autres isolats.

4.6 - Sérologie

Des échantillons de sérum du patient doivent être obtenus avant toute sérothérapie (sérothèque et envoi au CNR). La détermination du titre en anticorps antitoxine diphtérique peut permettre de déterminer, en fonction du statut vaccinal, si la bactérie isolée exprimait la toxine. Le titre en anticorps est déterminé soit par la technique de référence de séroneutralisation pratiquée par le centre de référence, soit par un test immunoenzymatique (Diphtheria ELISA IgG Testkit, Virotech).

Les niveaux de protection sont :

- <0,01 UI/ml : sujets non protégés ;
- 0,01-0,1 UI/ml : sujets ayant une protection insuffisante ;
- 0,1 UI/ml : sujets bien protégés.

Cependant des cas de diphtérie sont possibles avec des titres d'anticorps > 1 UI/ml, sans toutefois présenter des signes de gravité, notamment toxiques (chez 52 % des porteurs et 17 % des malades lors d'une épidémie en 2004 en Lettonie chez des militaires vaccinés [56]).

5 - Prévention. Politique vaccinale

La vaccination contre la diphtérie est une vaccination antitoxinique qui protège contre les manifestations toxiques des bactéries porteuses du gène *tox* [1, 70].

5.1 - La vaccination diphtérique est obligatoire

- **Pour les enfants** (Article L.6 du Code de la santé publique) : la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est obligatoire et doit être réalisée avant l'âge de 18 mois. Elle comprend trois injections à un mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois et un rappel entre les âges de 16 et 18 mois.
- **Pour les professionnels de santé**, elle concerne " Toute personne qui, dans un établissement ou organisme de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination ... " (Article L.10 du Code de la santé publique).

5.2 - Les rappels

Les rappels sont recommandés aux âges de 6 ans, 11-13 ans puis entre les âges de 16 et 18 ans. La recommandation d'un rappel de vaccination diphtérique tous les 10 ans, pour tous les adultes, a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2005 [10]. Il est particulièrement important d'être à jour de ses rappels pour tout adulte voyageant dans une zone d'endémie [12]. A partir de l'âge de 16 ans, les rappels doivent être faits avec une anatoxine à faible concentration (1/10 de la dose normale).

5.3 - Caractéristiques du vaccin

Le vaccin est constitué d'anatoxine diphtérique obtenue après traitement de la toxine par le formaldéhyde puis adsorbée sur hydroxyde d'aluminium afin de la rendre plus immunogène. Tous les vaccins diphtériques commercialisés en France sont associés à d'autres valences (tableau 1). Pour l'enfant, on utilise pratiquement exclusivement pour la primo-vaccination et le premier rappel les vaccins hexa ou pentavalents. Pour le rappel à l'âge de 6 ans, on utilise, lorsqu'il est disponible, le vaccin DTPolio Mérieux® ou, en son absence, le vaccin Revaxis® (dTP), à faible concentration en anatoxine diphtérique. Pour le rappel à l'âge de 11-13 ans, on utilise les vaccins quadrivalents DTCoq(acellulaire)Polio.

Chez l'adulte, on utilise soit le vaccin Revaxis®, soit, lorsqu'il existe une recommandation de vaccination contre la coqueluche, un des deux vaccins dTCoq(acellulaire)Polio à faible concentration en anatoxine diphtérique (Repevax® ou Boostrixtetra®).

Tableau 1 - Vaccins contenant une valence diphtérique commercialisés en France en 2011

1/ A concentration normale en anatoxine diphtérique

**Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite,
Haemophilus influenza b, hépatite B**
INFANRIXHEXA® (GSK)

Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite, *Haemophilus influenza b*
INFANRIXQUINTA® (GSK)
PENTAVAC® (Sanofi Pasteur-MSD)

Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite
INFANRIXTETRA® (GSK)
TETRAVAC-ACELLULAIRE® (Sanofi Pasteur-MSD)

Diphtérie, tétanos, poliomyélite
D.T. POLIO MERIEUX® (Sanofi Pasteur)

2/ A concentration réduite en anatoxine diphtérique

Diphtérie, tétanos, poliomyélite
REVAXIS® (Sanofi Pasteur-MSD)

Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire
BOOSTRIXTETRA® (GSK)
REPEVAX® (Sanofi Pasteur MSD)

5.4 - Effets indésirables

Les effets indésirables sont dans l'ensemble bénins et transitoires. Une douleur (60 %), un œdème et une rougeur (30 %) au point d'injection sont habituels. Un malaise, une céphalée (20 %) ou une fièvre (5 %) peuvent également survenir [47, 63, 73]. Un nodule indolore peut se former au site d'injection pour régresser spontanément au bout de quelques semaines. En revanche, le risque de réactions locales et fébriles d'intensité sévère augmente généralement avec l'âge, la dose d'anatoxine diphtérique et le nombre de doses administrées. Ces réactions indésirables peuvent être diminuées par l'utilisation d'un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine pour la revaccination des personnes âgées de 16 ans ou plus. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles (1 à 10 cas/million) [67]. Enfin, des réactions neurologiques ont été très rarement décrites.

6 - Sérothérapie (Wagner 2010)

Le ministère chargé de la santé a constitué un stock national d'antitoxines diphtériques, dont l'acquisition, le stockage et la distribution sont confiés à l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus), conformément aux dispositions de l'article L 3135-1 du Code de la santé publique.

Le produit retenu est une antitoxine diphtérique purifiée d'origine équine, fournie par le laboratoire INTERVAX [80].

En France, cette spécialité ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché, elle peut être mise à disposition dans le cadre d'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ce sérum complète le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative puis le transmet au pharmacien de l'établissement de santé qui remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire et l'envoie par fax à l'unité ATU de l'Afssaps (Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier, Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques).

CONDUITE A TENIR EN CAS DE DIPHTERIE (INFECTION LIEE A UNE BACTERIE DU COMPLEXE *DIPHTHERIAE*)

La diphtérie doit être évoquée systématiquement devant une angine à fausses membranes ou une ulcération cutanée subaigüe pseudomembraneuse.

Les mesures à prendre sont urgentes et concernent non seulement le cas mais son entourage afin d'empêcher la transmission et la diffusion du bacille diphtérique. Elles diffèrent suivant la clinique (atteinte ORL, cutanée ou autres), selon l'espèce de corynebactérie identifiée et son caractère *tox+* ou *tox-*.

- **Toute corynebactérie du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudo-tuberculosis*) doit être adressée en urgence au CNR des corynebactéries. Devant une suspicion de diphtérie, un échantillon de fausses membranes doit être envoyé simultanément au CNR (cf. Annexe II).**

- **Doivent être signalés aux ARS**

- Toute suspicion clinique de diphtérie ORL avec fausses membranes. Un cas sera suspecté devant toute angine à fausses membranes extensives survenant notamment chez un sujet résidant ou en provenance d'une zone d'endémie (ou en contact avec un sujet revenant d'une zone d'endémie) ou chez un sujet aux conditions de vie précaires. Un antécédent de vaccination ne doit pas faire rejeter le diagnostic. En l'absence d'extension des fausses membranes en dehors des amygdales, la clinique et la biologie peuvent aider à différencier diphtérie et mononucléose infectieuse.
- Toute diphtérie cutanée avec fausses membranes **et** présence de *Corynebacterium* du complexe *diphtheriae*.
- Toute diphtérie avec présence de corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) porteuses du gène *tox* (*tox+*).

Ceci permettra en particulier aux ARS, de s'assurer de l'envoi effectif au CNR des prélèvements et d'initier l'investigation épidémiologique.

- Dans la très grande majorité des cas, la confirmation simultanée par le CNR du caractère *tox+* de la bactérie et de l'espèce en cause (*C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* voire *C. pseudotuberculosis*) permet la mise en œuvre immédiate de mesures adaptées à l'espèce.
- La conduite à tenir est identique quel que soit le résultat du test Elek réalisé dans un deuxième temps par le CNR. Il mesure la production de toxine *in vitro*. **L'examen de référence pour la conduite à tenir est donc la mise en évidence du gène *tox* par PCR.**

La première partie concerne la conduite à tenir (CAT) face à un isolat *tox+*. La deuxième partie concerne la CAT particulière face à un isolat *tox-*.

1 - Isolat porteur du gène *tox*

1.1 - Atteinte ORL due à *C. diphtheriae*

1.1.1 - Mesures concernant le cas

➤ **Isolement du patient**

Un isolement respiratoire vis-à-vis des gouttelettes s'impose dès la suspicion du diagnostic, en attendant les résultats des prélèvements permettant d'identifier *C. diphtheriae* puis de mettre en évidence le gène *tox*. Cet isolement sera maintenu en cas de confirmation du diagnostic, jusqu'à ce que deux prélèvements à 24 heures d'intervalle au moins, réalisés au décours de l'antibiothérapie (au moins 24 h après arrêt) soient négatifs. Les prélèvements seront effectués à J15 et J16 (ou J7 et J8 pour l'azithromycine) après le début du traitement antibiotique et à J30 dans tous les cas.

Par ailleurs, tous les objets en contact avec le patient seront désinfectés avec un désinfectant classique.

➤ **Antibiothérapie (tableau 2)**

L'antibiothérapie doit être débutée immédiatement après réalisation des prélèvements. Le choix des antibiotiques tient compte des données de sensibilité des bactéries aux antibiotiques en France, de même que de leur pharmacologie, leur sécurité d'emploi et de l'expérience clinique. La voie d'administration dépend de la gravité et du terrain, mais la voie orale doit être privilégiée quand elle est possible.

Les antibiotiques⁴ recommandés sont les suivants :

- amoxicilline (adulte, enfant) : voie injectable IV, voie orale ;
- macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines:
 - voie injectable IV (adulte, enfant) : spiramycine (ou érythromycine en cas d'indisponibilité de la spiramycine) ;
 - voie orale (adulte, enfant) : azithromycine ou clarithromycine ou érythromycine ou josamycine ou roxithromycine ou spiramycine (tableau 2).

⁴ Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'Afssaps :< www.afssaps.fr > répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Tableau 2 - Schémas d'administration préconisés pour les antibiotiques recommandés dans la diphtérie

Antibiotiques	Adulte (Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)	Enfant (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)
Bêta-lactamines		
Amoxicilline		
<i>voie injectable IV</i>	3 g/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 1 g à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 2 g à la fois.	100 mg/kg/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 25 m/kg à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 50 m/kg à la fois.
<i>voie orale</i>	3 g/jour en 3 prises	100 mg/kg/jour en 3 prises
Macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines		
<i>voie injectable IV</i>		
Spiramycine	9 MUI/jour en perfusions de 60 minutes	150 000 UI/kg/jour en perfusions de 60 minutes (hors AMM)
Erythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine)	3 à 4 g/jour - en perfusion continue sur 24 heures ; -ou en 3 ou 4 perfusions de 60 minutes.	30 à 40 mg/kg/jour, -en perfusion continue sur 24 heures ; -ou en perfusions de 60 minutes 4 fois par jour
<i>voie orale</i>		
Azithromycine	500 mg/jour en 1 prise	20 mg/kg/jour en 1 prise (hors AMM)
Clarithromycine (standard)	500 mg à 1 g/jour en 2 prises	15 mg/kg/jour en 2 prises
Clarithromycine (libération modifiée)	500 mg à 1 g/jour en 1 prise	
Erythromycine	2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	30 à 50 mg/kg/jour en 2 à 3 prises
Josamycine	1 à 2 g/jour en 2 prises	50 mg/kg/jour en 2 prises
Roxithromycine	300 mg/jour en 2 prises	5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises
Spiramycine	6 à 9 MUI/jour en 2 à 3 prises ⁵	150 000 à 300 000 UI/kg/jour en 2 à 3 prises

MUI : Millions d'unités internationales

La durée du traitement est de 14 jours, sauf pour l'azithromycine où la durée du traitement est de trois jours (dose totale cumulée 1,5g). Il faut s'assurer que le prélèvement de gorge se négative sous traitement à J15 et J16 (J7 et J8 pour l'azithromycine). En raison de rechutes bactériologiques précoces après traitements, un prélèvement à J30 est recommandé (Miller 1974).

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

➤ **Sérothérapie [42, 80]**

Le sérum équin disponible en France fait l'objet d'une demande d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative octroyée par l'Afssaps. Le prescripteur de l'établissement de santé qui a en charge le patient et le pharmacien de la Pharmacie à usage intérieur (PUI) adressent par fax le formulaire de demande à l'unité ATU de l'Afssaps (Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier – Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques).

La sérothérapie ne s'applique que pour les infections liées à des bactéries *tox+* (PCR positive, quel que soit le résultat du test d'Elek). Cela impose un envoi de la souche ou du prélèvement microbiologique dans les 24h au CNR pour réaliser cet examen.

Elle doit être effectuée dès la confirmation diagnostique du caractère *tox+* de la bactérie car la neutralisation de la toxine doit être la plus précoce possible. **En présence de signes toxiques, la sérothérapie doit être instituée en urgence avant la confirmation du caractère *tox+*.** En effet, une fois la toxine fixée sur ses cibles, le traitement est inefficace.

Le sérum antidiphtérique est un sérum équin avec un risque de réaction anaphylactique. La technique de Besredka permet de tester la tolérance au sérum. Cette technique consiste à injecter par voie sous cutanée 0,1 ml de sérum puis 15 minutes plus tard 0,25 ml. En l'absence de réaction dans le quart d'heure qui suit, la totalité de la dose requise peut être injectée.

Si la dose initiale est mal supportée, on peut diluer le sérum en doses croissantes tous les quarts d'heure jusqu'à tolérance de l'injection. Les complications de la sérothérapie sont soit immédiates (choc anaphylactique) survenant dans les deux heures suivant l'injection, soit tardives (maladie sérique) dans les 8 à 12 jours.

La posologie dépend de l'atteinte clinique et des schémas thérapeutiques recommandés par le fabricant (cf. Annexe III).

➤ **Vaccination**

La diphtérie est une maladie peu immunisante et la vaccination antidiphtérique doit être systématique à la phase de convalescence.

Le patient doit recevoir une dose d'un vaccin contenant la valence D pour les enfants ou la valence d pour les adultes, sauf si l'on peut documenter un antécédent de primo-vaccination d'au moins trois doses et un dernier rappel datant de moins de cinq ans. Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le schéma vaccinal (cf. Calendrier vaccinal 2011).

➤ **Signalement immédiat et déclaration obligatoire (cf. Annexe I)**

Toute suspicion clinique ou biologique de diphtérie ORL doit être **signalée** par téléphone à la plateforme de veille et d'urgences sanitaires de l'ARS concernée qui en avisera aussitôt le Département des maladies infectieuses (DMI) de l'Institut de veille sanitaire (InVS), la Direction générale de la santé (DGS) et le CNR.

Le déclarant remplit ensuite une fiche de **déclaration obligatoire** pour tous les patients répondant à la définition de cas, qu'il envoie à l'ARS.

La définition actuelle de cas est : « Isolement de *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* ET mise en évidence du gène codant la toxine diphtérique et ce indépendamment du résultat du test Elek destiné à mesurer la production de la toxine *in vitro* ».

➤ **Prélèvements sérologiques**

Un prélèvement sérique de 1 ml sera adressé au CNR pour dosage des anticorps antitoxine avant toute sérothérapie, et un mois après la détection de la bactérie *tox+* ou *tox-* si aucune sérothérapie n'a été pratiquée.

➤ **Suivi microbiologique**

En raison des risques de rechute microbiologique et l'apparition des résistances aux bêta-lactamines, un prélèvement au site d'isolement initial est nécessaire à J15 et J16 (J7 et J8 pour l'azithromycine) et J30 après le début du traitement.

1.1.2 - Mesures concernant les sujets contacts

➤ **Dès la suspicion** : identification des sujets exposés et recherche de la source d'infection.

Dès qu'un cas de diphtérie lié à *C. diphtheriae tox+* est suspecté, il est nécessaire de prévenir l'apparition de cas secondaires et de détecter des porteurs asymptomatiques susceptibles de transmettre la bactérie. Toutes les personnes ayant été dans les sept jours précédents en contact rapproché avec un cas de diphtérie sont à risque.

La définition de contacts proches comprend : les membres de la famille vivant sous le même toit, les relations intimes (baisers, etc.), les sujets travaillant dans la même classe ou la même pièce, les amis proches, les visites fréquentes, le personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées, les passagers occupant les places voisines lors d'un voyage de plusieurs heures en transport en commun. Ces sujets peuvent avoir été contaminés par le cas mais il peut également s'agir de sujets ayant été à la source de la contamination du cas.

➤ **En cas de confirmation du cas**

- **Surveillance clinique** : pour recherche de signes de diphtérie pendant sept jours à partir de la date du dernier contact avec le cas.

- **Investigation microbiologique** : par un écouvillonnage nasal et pharyngé pour culture en précisant de rechercher *C. diphtheriae*. Le résultat de ces cultures ne modifie pas l'antibioprophylaxie mais permet l'identification de porteurs asymptomatiques qui seront isolés (éviction du lieu de travail, de l'école, etc.) et contrôlés bactériologiquement après antibioprophylaxie, selon les mêmes modalités que le cas index.

La recherche dans l'entourage du cas, de personnes avec des lésions cutanées chroniques ayant pu être à l'origine du passage de la bactérie au niveau des voies aériennes supérieures s'avère nécessaire.

Si le prélèvement initial met en évidence un portage de *C. diphtheriae*, le sujet même asymptomatique, est considéré comme un cas et toutes les mesures décrites ci-dessus doivent être mises en œuvre (cf. 1.1.1).

- *Antibioprophylaxie* : l'antibioprophylaxie est nécessaire pour rompre la chaîne de transmission. **Elle concerne tous les contacts proches (définis auparavant) quel que soit leur statut vaccinal et le résultat de la culture.** Même si l'OMS propose un traitement par pénicilline injectable, compte tenu des données de sensibilité des souches aux antibiotiques en France, tenant compte de la pharmacologie, de la sécurité d'emploi et de l'expérience clinique des antibiotiques, l'amoxicilline ou un macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines, administré par voie orale, sont recommandés. (tableau 3).
La durée du traitement est de 7 à 10 jours, sauf pour l'azithromycine où la durée du traitement est de 3 jours (dose totale cumulée 1,5g).

Tableau 3 - Schémas d'administration préconisés pour l'antibioprophylaxie de la diphtérie

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

MUI : Million d'unités internationales

* Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr répertoire des spécialités pharmaceutiques.

- *Vaccination* : tous les contacts proches considérés exposés doivent recevoir une dose d'un vaccin contenant la valence D pour les enfants ou la valence d pour les adultes, sauf si l'on peut documenter un antécédent de primo-vaccination d'au moins trois doses et un dernier rappel datant de moins de cinq ans. Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le schéma vaccinal (cf. Calendrier vaccinal 2011).

1.2 - Atteinte ORL due à *C. ulcerans*

Les mesures décrites ci-dessus doivent également être mises en œuvre. Les seules différences concernent la définition des sujets exposés et la conduite à tenir pour ces sujets. Cette différence est liée à l'absence de documentation à ce jour d'une possible transmission interhumaine de *C. ulcerans tox+* mais, *a contrario*, à l'absence de preuve de l'impossibilité d'une transmission.

En pratique :

- la définition de sujets exposés sera restreinte aux contacts proches et répétés avec le patient (contacts familiaux, relations intimes, amis proches, personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées) ou avec la source animale suspectée ;
- investigation microbiologique : écouvillonnage pharyngé des sujets contacts identifiés pour culture et identification de corynebactéries porteuses du gène *tox* ;
- l'antibioprophylaxie des contacts ne sera mise en œuvre qu'en cas de résultat positif du prélèvement.

De plus, une recherche de contact récent du cas avec des animaux domestiques, de compagnie ou d'élevage (de rente), sera effectuée. Dans l'affirmative, ces animaux devraient être prélevés **systematiquement** pour une recherche de corynebactérie (prélèvement oculaire, nasal et cutané le cas échéant). En cas de prélèvement positif, le groupe de travail recommande d'informer la Direction départementale de la protection des populations (DDPP) et de traiter l'animal systematiquement par des antibiotiques.

En l'absence de prélèvement, le groupe de travail recommande également le traitement de l'animal. Il n'existe cependant à ce jour aucune prise en charge financière.

1.3 - Atteinte cutanée isolée due à *C. diphtheriae*

1.3.1 - Mesures concernant le cas

➤ **Isolement du patient**

La plaie doit être couverte mais l'isolement respiratoire n'est pas requis. Cependant, le prélèvement de gorge sera systématique. En cas de positivité, la conduite à tenir sera celle décrite pour les atteintes ORL (cf 1.1).

➤ **Antibiothérapie**

➤ **Sérothérapie**

➤ **Vaccination**

➤ **Déclaration obligatoire**

Voir paragraphe 1.1.1

1.3.2 - Mesures concernant les sujets contacts

➤ **Identification des sujets exposés et recherche de la source d'infection**

Les sujets exposés sont ceux ayant pu être récemment exposés à un contact avec la plaie. Il s'agit essentiellement des personnes vivant sous le même toit et des professionnels de santé ayant effectué des soins locaux. Ces sujets peuvent avoir été contaminés par le cas mais il peut également s'agir de sujets ayant été à la source de la contamination du cas.

➤ **Mesures à mettre en œuvre dès la confirmation du cas**

Voir paragraphe 1.1.2. et tableau 3.

1.4 - Atteinte cutanée isolée due à *C. ulcerans*

Les mesures décrites ci-dessus pour une atteinte ORL due à un *C. ulcerans* doivent également être mises en œuvre en plus de la protection mécanique de la plaie, de la recherche des sujets contacts et de la source d'infection. L'isolement respiratoire n'est pas nécessaire.

Les sujets exposés sont ceux ayant pu être récemment exposés à un contact avec la plaie. Il s'agit essentiellement des personnes vivant sous le même toit et des professionnels de santé ayant effectué des soins locaux. Ces sujets peuvent avoir été contaminés par le cas mais il peut également s'agir de sujets ayant été à la source de la contamination du cas.

En pratique :

- la définition de sujets exposés sera restreinte aux contacts proches et répétés avec le patient (contacts familiaux, relations intimes, amis proches, personnel de santé exposé la plaie) ou avec la source animale suspectée ;
- investigation microbiologique : écouvillonnage pharyngé ou prélèvement cutané s'il y a une plaie des sujets contact identifiés pour culture et identification de corynebactéries porteuses du gène *tox* ;
- l'antibioprophylaxie des contacts ne sera mise en œuvre qu'en cas de résultat positif du prélèvement.

De plus, une recherche de contact récent du cas avec des animaux domestiques, de compagnie ou d'élevage (de rente), sera effectuée. Dans l'affirmative, ces animaux devraient être prélevés **systématiquement** pour une recherche de corynebactérie (prélèvement oculaire, nasal et cutané le cas échéant). En cas de prélèvement positif, le groupe de travail recommande d'informer la Direction départementale de la protection des populations (DDPP) et de traiter l'animal systématiquement par des antibiotiques.

En l'absence de prélèvement, le groupe de travail recommande également le traitement de l'animal. Il n'existe cependant à ce jour aucune prise en charge financière.

1.5 - Infection due à *C. pseudotuberculosis*

A ce jour il n'a pas été identifié de *C. pseudotuberculosis tox+*, les diagnostics initiaux de *C. pseudotuberculosis tox+* ayant toujours, après analyse par les méthodes récentes appropriées, été infirmés au profit du diagnostic de *C. ulcerans*. Dans l'hypothèse où de telles bactéries seraient identifiées dans l'avenir, la conduite à tenir serait identique à celles décrites ci-dessus pour *C. ulcerans* (cf. Annexes IV et V).

2 - Bactéries non porteuses du gène *tox* (*tox*-)

Rappelons que l'isolement de toute corynebactérie doit donner lieu à une identification minimale (galerie API-Coryné®, laboratoire BioMérieux) et que tous les isolats de corynebactéries du complexe *diphtheriae* doivent être adressés en URGENCE au CNR des corynebactéries toxigènes pour confirmation d'identification et recherche du gène *tox* par PCR.

Les infections à corynebactéries *tox*- ne donnent pas lieu actuellement à une déclaration obligatoire. Elles sont beaucoup plus fréquentes que celles liées aux bactéries *tox*+.

Des bactéries *tox*- peuvent être responsables d'épisodes de cas groupés d'infections ORL. Une antibioprophyllaxie des contacts a été effectuée pour interrompre la chaîne épidémiologique [39, 84].

Enfin des bactéries *tox*- peuvent être responsables de fausses membranes (amygdaliennes, laryngées, cutanées) semblables à celles liées à des bactéries toxigènes [84, 58, données personnelles CNR].

En pratique :

- traitement des cas par antibiotique : voir paragraphe 1.1.1 - tableau 2 ;
- recherche de cas symptomatiques dans l'entourage familial et prélèvement systématique en cas d'atteinte ORL (angine, laryngite) ou de lésion cutanée évocatrice. En cas d'infection à *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, il faut rechercher des animaux contacts. Les sujets contacts pour lesquels l'infection diphtérique serait confirmée devront recevoir un traitement antibiotique adapté. Si au moins deux cas sont identifiés dans l'entourage, des prélèvements de l'ensemble des contacts familiaux sont recommandés, suivi, le cas échéant, du traitement des porteurs asymptomatiques (cf. supra) ;
- recueil des informations épidémiologiques et cliniques des cas sur la fiche accompagnant le prélèvement ;
- contrôle systématique du statut vaccinal avec rappel vaccinal selon le calendrier vaccinal.

En présence d'autres situations épidémiologiques inhabituelles ou de cas groupés dans une collectivité, un signalement doit être fait à l'ARS, qui informera le DMI (InVS), la DGS et le CNR.

La DGS pourra décider de la mise en place d'une cellule d'aide à la décision.

REFERENCES

1. Anonymous. Diphtheria vaccine. Wkly Epidemiol Rec 2006; 81(3): 24-32.
2. Anonymous. Les cas de diphtérie déclarés dans l'Union européenne. BEH 1997; 39: 179.
3. Anonymous. Epidémie de diphtérie à Haïti et Saint-Domingue. Bulletin d'alerte et de surveillance Antilles-Guyane 2004; 5 : 1-4. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/basag/Basag2004-5.pdf> (consulté le 23 février 2011).
4. Bacou J. Le point sur la diphtérie en France de 1984 à 1987. BEH 1987; 52.
5. Belsey MA *et al.* Skin infections and the epidemiology of diphtheria: acquisition and persistence of *Corynebacterium diphtheriae* infections. Am J Epidemiol 1975; 102: 179-84.
6. Belsey MA *et al.* *Corynebacterium diphtheriae* skin infections in Alabama and Louisiana. A factor in the epidemiology of diphtheria. NEJM 1969; 280: 135-41.
7. Bergamini M *et al.* Persistence of circulation of *Corynebacterium diphtheriae* strains and low prevalence of carriers in a sample of children vaccinated against diphtheria. Ann. Ig. 2003; 15: 191-7.
8. Bolt F, Cassiday P, Tondella ML, Dezoysa A, Efstratiou A, Sing A, Zasada A, Bernard K, Guiso N, Badell E, Rosso ML, Baldwin A, Dowson C. Multilocus sequence typing identifies evidence for recombination and two distinct lineages within *Corynebacterium diphtheriae*. J Clin Microbiol 2010; 48(11): 4177-85.
9. Bonmarin I *et al.* Diphtheria: a zoonotic disease in France. Vaccine 2009; 27: 4196-200.
10. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2011; N°10-11: 101-56.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diphtheria outbreak--Saraburi Province, Thailand, 1994. Morb Mortal Wkly Rep. 1996; 45(13): 271-3.
12. Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation du HCSP. Recommandations aux voyageurs. BEH 2011 ; N°18-19: 205-28.
13. Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes (CNR) <http://www.pasteur.fr/cnr/corynebacteries>
14. Cockcroft WH, Boyko WJ, Allen DE. Cutaneous infections due to *Corynebacterium diphtheriae*. Can Med Assoc J 1973; 108(3): 329.
15. Comité technique des vaccinations du HCSP. Calendrier vaccinal 2011. BEH 2011, N°10-11: 101-56.
16. De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, Taylor D, Efstratiou A. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. J Clinical Microbiol 2005; 43(9): 4377-81.
17. Dewinter LM, Bernard KA, Romney MG. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. J Clin Microbiol 2005; 43(7):3447-49.
18. Dias AA *et al.* *Corynebacterium ulcerans* isolated from an asymptomatic dog kept in an animal shelter in the metropolitan area of Rio de Janeiro, Brasil. Vector Borne Zoonotic Dis 2010; 10: 1-6.
19. Dorella FA *et al.* *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. Vet. Res. 2006; 37: 201-18.

20. Dung N *et al.* Treatment of severe myocarditis by temporary ionsertion of a cardiac pace maker. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1425-1429
21. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, Hallander HO, Olander R, Maple PA, Melker HE, Olin P, Fievet-Groyne F, Rota C, Salmaso S, Tischer A, von-Hunolstein C, Miller E. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect.* 2000 Aug;125(1):113-25.
22. Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, Popovic T. Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria. *J. Infect. Dis* 2000; 181 Suppl 1: S138-45.
23. Engler KH, Glushkevich T, Mazurova IK, George RC, Efstratiou A. A modified Elek test for detection of toxigenic corynebacteria in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 495–8.
24. Engler KH, Warner M, George RC. In vitro activity of kétolid kétolides HMR3004 and HMR 3647 and seven other antimicrobial hagents against *Corynebacterium diphtheriae*. *Journal of Antimicrob Chemother* 2001; 47: 27-31.
25. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko G. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 95-105.
26. Gamlin C, Stewart GH. Cutaneous diphteria in Bristol. *Communicable Disease Report* 1994; 4(7): R83-4.
27. Grimont PA, Grimont F, Efstratiou A, De Zoysa A, Mazurova I, Ruckly C, Lejay-Collin M, Martin-Delautre S, Regnault B. European Laboratory WorkingGroup on Diphtheria. International nomenclature for *Corynebacterium diphtheriae* ribotypes. *Res. Microbiol.* 2004; 155: 162–66.
28. Guérin N, Roure C. Immunisation coverage in the European Union. *Euro Surv* 1997; 2(1): 2-4.
29. Groupe d'auteurs. Control of epidemic diphtheria in the newly independent States of the former soviet Union 1990-1998 *J Infect Dis* 2000; 181 supp1 : S1-S248.
30. Hall AJ *et al.* Novel *Corynebacterium diphtheriae* in domestic cat. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 688-91.
31. Harnisch JP, Tronca E, Nolan .M, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med* 1989; 111: 71-82.
32. Hart PE *et al.* Cutaneous and pharyngeal diphtheria imported from the Indian subcontinent. *Postgrad Med J* 1996; 72(852): 619-20.
33. Hauser D, Popoff M, Kiredjian M, Boquet P, Bimet F. Polymerase Chain Reaction assay for diagnosis of potentially toxinogenic *Corynebacterium diphtheriae* strains: corrélation vvith ADP-Ribosylation Activity assay. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2720-23.
34. Hémond V *et al.* Lymphadénite axillaire à *Corynebacterium pseudotuberculosis* chez une patiente de 63 ans. *Med Mal Inf* 2009; 39: 136-9.
35. Henricson B *et al.* Toxygenic corynebacterium diphtheriae associatd with an equine wound infection. *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 253-7.
36. Hirata Jr R, Pereira GA, Filardy AA, Gomes DL, Damasco PV, Rosa AC, Nagao PE, Pimenta FP, Mattos-Guaraldi AL. Potential pathogenic role of aggregative-adhering *Corynebacterium diphtheriae* of different clonal groups in endocarditis. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(11): 986-91.
37. Höfler W. Cutaneous diphteria. *Int J Dermatol* 1991; 30: 845-7.

38. 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.
39. Jephcott AE, Gillespie EH, Davenport C, Emerson JW, Moroney PJ. Non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* in a boarding school. *Lancet* 1975; 1025-26.
40. Join-Lambert OF, Ouache M, Canioni D, Beretti JL, Blanche S, Berche P, Kayal S. *Corynebacterium pseudotuberculosis* necrotizing lymphadenitis in a twelve-year-old patient. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9): 848-51.
41. Kanungo R, Vijayalakshmi N, Nalini P, Bhattacharya S. Diphtheria due to non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae*: a report of two cases. *Indian J Med Microbiol* 2002; 20: 50-52.
42. Keller M, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4): 602-14.
43. Kneen R *et al.* Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1591-1598
44. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in the diphtheria epidemic. *J Infect Dis* 1975; 131(3): 239-44.
45. Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PAD, Benet JJ, Durrbach A, Fabre M, Nordmann P. *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J. Clinical Microbiol* 2005; 43(2): 999-1001.
46. Launay O *et al.* Antibodies to tetanus, diphtheria and pertussis among healthy adults vaccinated according to the french vaccination recommendations. *Human Vaccines* 2009; 5: 1-6.
47. Lee SY *et al.* Immunogenicity and safety of diphtheria-tetanus vaccine in pre-adolescent and adolescent South Koreans. *Vaccine* 2009; 27(24): 3209-12. Epub 2009 Apr 7.
48. Leggett BA *et al.* Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec* 2010; 166: 656-657.
49. Liebow AA, MacLean PD *et al.* Tropical ulcers and cutaneous diphtheria. *Arch Med Interna* 1946; 78: 255-95.
50. Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Hirata Júnior R. Diphtheria remains a threat to health in the developing world--an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98(8): 987-93. Epub 2004.
51. Miller LW, Bickham S, Jones WL, Heather CD, Morris RH. Diphtheria carriers and the effect of erythromycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6(2): 166-9.
52. Mokrousov I. *Corynebacterium diphtheriae*: genome diversity, population structure and genotyping perspectives. *Infect Genet Evol.* 2009; 9(1): 1-15. Epub 2008 Oct 19.
53. Mofredj A *et al.* La diphtérie cutanée. *Rev Med Interne* 1994; 15: 515-20.
54. Mouton Y, Bissagnene E, Deboscker Y. Diphtérie. *Encycl Méd Chir, Paris, France. Maladies infectieuses*, 8017 P¹⁰, 4 -1986.
55. Muyembe JJ, Gatti F, Spaepen J, Vandepitte J. Epidemiology of diphtheria in the Republic of Zaïre. Role of cutaneous infection. *Ann Soc Belge Med Trop* 1972; 52(2): 141-52.
56. Ohuabunwo G *et al.* Respiratory diphtheria among highly vaccinated military trainees in Latvia: improved protection from DT compared with Td booster vaccination. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 813-20.

57. Pacheco LG *et al.* Multiplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from pure cultures and for rapid detection of this pathogen in clinical samples. *J Med Microbiol* 2007; 56(Pt 4): 480-6.
58. Patey O, Bimet F, Riegel Ph *et al.* Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infection in France. *J. Clin Microbiol* 1997; 35: 441-5.
59. Patey O, Bimet F, Femond JP *et al.* Antibiotic susceptibilities of 38 non toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. *J. Antimicrobial Chemother* 1995; 36: 1108-10.
60. Pereira GA, Pimenta FP, Santos FR, Damasco PV, Hirata Júnior R, Mattos-Guaraldi AL. Antimicrobial resistance among Brazilian *Corynebacterium diphtheriae* strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 507-10.
61. Pimenta FP, Matias GA, Pereira GA, Camello TF, Alves GB, Rosa AC, Hirata R, Mattos-Guaraldi AL. * A PCR for *dtxR* gene: Application to diagnosis of non-toxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *Molecular and Cellular Probes* 2008; 22: 189–92.
62. Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, Efstratiou A, Anaraki S. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *Eurosurveillance* 2010; 15(16).
63. Pichichero ME *et al.* Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006; 117(4):1084-93.
64. Quick ML, Sutter RW, Kobaidze K, Malakmadze N, Strebel PM, Nakashidze R, Murvanidze S. Epidemic diphtheria in the Republic of Georgia, 1993-1996: risk factors for fatal outcome among hospitalized patients. *J Infect Dis* 2000;180: S130-7.
65. Rakhmanova AG, Lumio J, Groundstroem K, Valova E, Nosikova E, Tanasijchuk T, Saikku J. Diphtheria outbreak in St Petersburg: clinical characteristic of 1860 adult patients. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 37-40.
66. Rommey MG *et al.* Emergence of an invasive clone of non toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver Canada. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1626-29.
67. Rüggeberg JU *et al.* Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5675-84.
68. Saikia L. A diphtheria outbreak in assam, India. *Southeast Asian J Trop Public Health* ; 2010; 41: 647-52.
69. Schwarz *et al.* Diphtheria in « Pathology of Emerging Infections 2 » 1998 ; pp 145-65.ASM Ed
70. Scheifele DW, Ochnio JJ. The immunological basis for immunization series – Module 2: Diphtheria – Update 2009. In: “Immunization, Vaccines and biologicals”. WHO 2009, pp 12-14
71. Simmons LE, Abbott JD, Macaulay ME, Jones AE, Ironside AG, Mandal BK, Stanbridge TN, Maximescu P. Diphtheria carriers in Manchester: simultaneous infection with toxigenic and non-toxigenic mitis strains. *Lancet* 1980; 1(8163): 304-5.
72. Sing A, Bierschenk S, Heeseman J. Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C ulcerans*. *Clin infect Dis* 2005; 40: 325-26.
73. Southern J, Andrews N, Burrage M, Miller E. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine* 2005; 3: 829-35.

74. Stanica F *et al.* Niveau de l'immunité antitoxique et le portage de bacilles diphtériques chez les chevaux dans le stade actuel de diminution de la morbidité par la diphtérie. Arch Roum Pathol Exp Microbiol 1968; 37: 555-62.
75. Tharmaphornpilas P, Yoocharoan P, Prempre P, Youngpairoj S, Sriprasert P, Vitek CR. Diphtheria in Thailand in the 1990s. J Infect Dis 2001;184: 1035-40.
76. Taylor J, Saveedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G, Raphaely N, Kapadia S, Efstratiou A, White J, Balasegaram S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, united Kingdom, May 2010. Eurosurveillance 2010; 15(31).
77. Tiwari TS *et al.* Investigation of 2 cases of Diphtheriae-like illness due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 395-401.
78. Vera LA *et al.* Cutaneous leishmaniotic ulcers with *Corynebacterium diphtheriae*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2002; 35: 311-13.
79. von Hunolstein C *et al.* Molecular epidemiology and characteristics of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated in Italy during the 1990s. J Med Microbiol 2003; 52: 181-8.
80. 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.
81. Wagner KS. *et al.* Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008. The increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. Epidemiol Infect 2010; 138(11): 1519-30. Epub 2010 Aug.
82. 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.
83. Wagner J. *et al.* Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. CID 2001; 33: 1598-1600.
84. Wilson AP. The return of *Corynebacterium diphtheriae*: the raise of non-toxigenic strains. J Hosp Infect 1995; 30 (supp): 306-12.
85. Zasada AA, Baczewska-Rej M, Wardak S. An increase in non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infections in Poland--molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of strains isolated from past outbreaks and those currently circulating in Poland. Int J Infect Dis. 2010 Oct; 14(10): e907-12.
86. Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. Am J Clin Dermatol 2008; 9(4): 219-32.

CONTACTS UTILES

➤ Centre national de référence des Corynebactéries toxinogènes

**Unité de Prévention et Thérapie Moléculaires des Maladies Humaines
URA CNRS 3012**

Institut Pasteur - 25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 – France

Téléphone du Centre : 33 (1) 45 68 80 05

Télécopie du Centre : 33 (1) 40 61 35 33

Adresse électronique du Centre : coryne@pasteur.fr

Responsable : Nicole GUIISO - Tel : 33 (1) 45 68 83 34

Adjoint : Edgar BADELL-OCANDO

Adresse du site : <http://www.pasteur.fr/cnr/corynebacteries>

➤ Institut de veille sanitaire

**Département des maladies infectieuses, Unité des maladies à prévention
vaccinale**

12 rue du val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France

Tél. : 33 (0) 1 41 79 68 74

Fax : 33 (0)1 41 79 68 72

Adresse électronique : Diphtherie-InVS@invs.sante.fr

Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>, **dossiers thématiques** : Diphtérie

➤ Direction générale de la santé

**Département des urgences sanitaires (DUS) pour le signalement des cas de
diphtérie :**

Adresse de messagerie : alerte@sante.gouv.fr

Téléphone : 01.40.56.57.84 (pour les urgences et en dehors des heures ouvrables).

**Commande de sérum antidiphtérique auprès de l'Établissement de préparation et
de réponse aux urgences sanitaires (Eprus) : voir annexe III (page 39).**

GLOSSAIRE

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CDC	<i>Center for Diseases control and prevention</i> (Atlanta, USA)
CMVI	Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation
CNR	Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CsMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations du HCSP
CVGAS	Cellule de veille et de gestion des alertes sanitaires
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DDPP	Direction départementale de la protection des populations
DMI	Département de maladies infectieuses (InVS)
DUS	Département des urgences sanitaires de la DGS
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Stockholm - Suède)
Eprus	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
InVS	Institut de veille sanitaire
MLST	<i>Multi Locus Sequence Typing</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne "amplification en chaîne par polymérase" (cf. JO du 23 novembre 2006 ou le site de "France termes")
PUI	Pharmacie à usage interne
tox +	Corynebactérie du complexe <i>diphtheriae</i> porteuse du gène <i>Tox</i>
tox -	Corynebactérie du complexe <i>diphtheriae</i> non porteuse du gène <i>Tox</i>

ANNEXES

Annexe I - Définition et déclaration obligatoire des cas de diphtérie

Annexe II - Envoi de matériel au CNR des Corynebactéries

Annexe III - Rappel pratique sur les vaccins antidiphtériques et la sérothérapie

Annexe IV - Conduite à tenir selon l'espèce de corynebactérie et la détection du gène tox

Annexe V - Conduite à tenir selon la présentation clinique

Annexe I - Définition et déclaration obligatoire des cas de diphtérie

1. Définition des cas

La diphtérie est l'infection due à une corynebactérie du complexe *diphtheriae* (*Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*). Elle inclut donc les bactéries porteuses du gène *tox*, codant la toxine diphtérique (*tox* +) ou non porteuses de ce gène (*tox* -).

Pour une corynebactérie, la mise en évidence de la toxine correspond au fait d'être porteuse du gène *tox* (*tox* +), détecté par PCR, indépendamment du résultat du test Elek destiné à mesurer dans un deuxième temps la production de la toxine *in vitro*.

Seules les infections dues aux corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis*) ET porteuses du gène *tox* (*tox* +) doivent faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO).

Cependant, toute suspicion de diphtérie ORL et cutanée doit être signalée sans délai à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'Agence régionale de santé (ARS) concernée afin d'initier l'investigation épidémiologique.

2. Déclaration obligatoire (signalement et notification)⁶

Les acteurs de la déclaration sont :

- les déclarants : les cliniciens ou les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent un cas ;
- le médecin ou l'infirmière en charge de la veille sanitaire à l'ARS ;
- les épidémiologistes du département des maladies infectieuses (DMI) et des cellules de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région (Cire).

▪ **Signalement : procédure d'urgence pour la mise en œuvre des mesures nécessaires**

En pratique, doivent être signalées, **sans délai et par téléphone**, à la plateforme de veille et de gestion des alertes sanitaires de l'ARS concernée :

- Toute suspicion de diphtérie ORL avec fausses membranes.
- Toute diphtérie cutanée avec fausses membranes **ET** présence de corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*).
- Toute diphtérie avec présence de corynebactéries du complexe *diphtheriae* porteuses du gène *tox* (*tox*+).

Le signalement s'effectue **24 heures/24, y compris week-ends et jours fériés**.

L'ARS en avisera aussitôt l'InVS, le CNR des Corynebactéries toxigènes et la DGS. Le déclarant remplit ensuite une fiche de notification⁷ qu'il envoie à l'ARS, même si toutes les données ne peuvent être encore renseignées. Le signalement permet à l'ARS de mettre en œuvre les mesures nécessaires et de s'assurer qu'elles ont été prises. Il revient à l'ARS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion. Elle peut, si besoin, s'appuyer sur l'expertise de la Cire concernée.

▪ **Notification : suivi épidémiologique des cas de diphtérie**

Au décours du signalement, la fiche de notification est complétée pour tous les cas de diphtérie répondant à la définition de cas et transmise à l'ARS qui l'adresse ensuite au DMI de l'InVS.

⁶ Cf. « Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire » de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/>

⁷ Téléchargement de la fiche de notification : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12198.do

Annexe II - Envoi de matériel au CNR des Corynebactéries toxigènes

1. Recherche de la toxinogénèse

La recherche de la toxinogénèse correspond à la recherche du gène *tox* codant la toxine diphtérique par amplification génique (PCR) suivie, en cas de détection du gène *tox*, de celle de la production de toxine *in vitro* par technique d'immunoprécipitation (test Elek).

2. Envoi des bactéries et autres matériels biologiques au CNR

- Toute corynebactérie du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis*) isolée doit être adressée en urgence au CNR pour confirmation d'identification et recherche du gène de la toxine par PCR.
- Devant une suspicion de diphtérie ORL, un échantillon de fausses membranes doit être envoyé simultanément au CNR.
- Devant une suspicion de diphtérie cutanée, un échantillon de tissu ou pus doit être envoyé au CNR.
- Un échantillon de sérum du patient doit être obtenu avant toute sérothérapie (sérothèque) et adressé au CNR.

Pour la confirmation bactériologique d'une diphtérie, le CNR doit être destinataire des renseignements cliniques et épidémiologiques (séjour à l'étranger, profession, statut vaccinal, contact avec un ou des animaux...) recueillies lors du signalement initial.

En pratique

- Contacter préalablement le CNR pour l'informer de l'envoi :
Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes
Institut Pasteur -25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris cedex 15
Téléphone : 01 45 68 80 05 - Télécopie : 01 40 61 35 33
Adresse électronique : coryne@pasteur.fr
- Chaque isolat, de préférence en culture pure, doit être fraîchement ensemencé sur un milieu approprié (gélose au sang frais ou gélose trypto-caséine-soja).
- Les isolats doivent impérativement être envoyés sur des milieux gélosés contenus dans des tubes à bouchage hermétique, pouvant résister aux chocs, et placés dans des emballages respectant la législation en vigueur.
- Les échantillons biologiques (fausses membranes) doivent être contenus dans un minimum d'eau physiologique stérile.
- Les échantillons pour réalisation d'une culture doivent être envoyés à +4°C. Ces échantillons peuvent être envoyés à température ambiante si seule une PCR doit être réalisée.
- Prélèvements sérologiques : prélèvement sérique de 1 ml pour dosage des anticorps antitoxine et titrage des anticorps antidiphtériques, avant toute sérothérapie et 1 mois après la détection de la bactérie *tox+* ou non, si aucune sérothérapie n'a été pratiquée.
- Chaque envoi d'isolats doit être accompagné de la fiche de renseignements, fournie par le CNR (remplie aussi complètement et aussi précisément que possible). téléchargeable :

<http://www.pasteur.fr/ip/portal/action/WebdriveActionEvent/oid/01s-00003k-02d>

Vous pouvez consulter l'ensemble de ces instructions sur le site Internet de l'Institut Pasteur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-referance-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-des-corynebacteries-toxinogenes/identite-et-coordonnees>

Annexe III - Rappel pratique sur les vaccins diphtériques et la sérothérapie

1. Les vaccins diphtériques

Le vaccin est constitué d'anatoxine diphtérique obtenue après traitement de la toxine par le formaldéhyde puis adsorbée sur hydroxyde d'aluminium afin de la rendre plus immunogène. Tous les vaccins contre la diphtérie commercialisés en France sont associés à d'autres valences (tableau ci-dessous).

Tableau 1- Vaccins contenant une valence diphtérique commercialisés en France en 2011

<i>A concentration normale en anatoxine diphtérique</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite, <i>Haemophilus influenza b</i>, hépatite B : INFANRIXHEXA® (GSK)▪ Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite, <i>Haemophilus influenza b</i> : INFANRIXQUINTA® (GSK) PENTAVAC® (Sanofi Pasteur-MSD)▪ Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite : INFANRXTETRA® (GSK) TETRAVAC-ACELLULAIRE® (Sanofi Pasteur-MSD)▪ Diphtérie, tétanos, poliomyélite D.T. POLIO MERIEUX® (Sanofi Pasteur)
<i>A concentration réduite en anatoxine diphtérique</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Diphtérie, tétanos, poliomyélite REVAXIS® (Sanofi Pasteur-MSD)▪ Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire BOOSTRIXTETRA® (GSK) REPEVAX® (Sanofi Pasteur MSD)

Chez l'enfant :

- Primo-vaccination et rappel du nourrisson : la primo vaccination qui comprend trois injections espacées d'un mois (à 2, 3 et 4 mois) suivies d'un rappel à l'âge de 16-18 mois est obligatoire. On utilise pratiquement exclusivement les vaccins hexa ou pentavalents.
- Rappel à 6 ans : on utilise, lorsqu'il est disponible, le vaccin DTPolio MERIEUX® ou, en son absence, le vaccin REVAXIS® (dTP), à faible concentration en anatoxine diphtérique.
- Rappel à 11-13 ans : on utilise les vaccins quadrivalents DTCoq (acellulaire)Polio.

Chez l'adulte : on utilise soit le vaccin REVAXIS®, soit, lorsqu'il existe une recommandation de vaccination contre la coqueluche, un des deux vaccins dTCoq(acellulaire)Polio à faible concentration en anatoxine diphtérique (REPEVAX® ou BOOSTRIXTETRA®).

2. Sérothérapie

Le ministère chargé de la santé a constitué un stock national d'antitoxines diphtériques (laboratoire INTERVAX) dont l'acquisition, le stockage et la distribution sont confiés à l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus).

▪ ***Posologies selon les recommandations du laboratoire***

Les posologies varient en fonction du type d'infection, de la sévérité de l'atteinte et du délai entre l'apparition des signes cliniques et la mise en route du traitement.

Les posologies détaillées ainsi que les modalités de reconstitution et d'administration sont précisées dans la note d'information diffusée par le laboratoire INTERVAX (cf. pages suivantes).

- **En pratique**

- Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative

- Cette spécialité ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, elle peut être mise à disposition dans le cadre d'ATU nominatives octroyées par l'Afssaps⁸. Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ce sérum renseigne le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative puis le transmet au pharmacien de l'établissement de santé. Celui-ci remplit la partie du formulaire qui lui est réservée et l'envoie par fax à l'unité ATU de l'Afssaps (*Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier - Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques – Fax : 01 55 87 36 12*).

- Le formulaire est accessible à l'adresse suivante :

- https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10058.do

- Modalités de commande de sérum diphtérique auprès de l'Eprus :

- Sur demande du médecin prescripteur, la pharmacie à usage intérieur (PUI) adresse un bon de commande à l'Eprus, comprenant la désignation et la quantité de produit à livrer ainsi que l'adresse exacte de livraison.

- (Se référer à l'instruction DGS/DUS du 28 avril 2011 concernant la mise à disposition des stocks nationaux destinés à la gestion de certaines alertes sanitaires).

⁸ Cf. articles L 5121-12 b, R 5121-68 et suivants du Code de la santé publique.
Haut Conseil de la santé publique



diphtheria antitoxin (equine)
immunoserum diphthericum (equinum)

composition

1 ml of preparation contains:

Active ingredient:

- immunoglobulin (equine) not more than 170 mg
(minimal antibody activity against *C. diphtheriae* 1000 I.U.)

Excipients:

- m-Cresol (preservative) 0.027 mmol
- Sodium chloride 0.150 mmol
- Sterile water for injection up to 1 ml

pharmaceutical form and packaging

Sterile solution for injections.

Carton box with 1 glass vial which contains 10 000 I.U.

Carton box with 50 glass vials which contains 10 000 I.U.

pharmacotherapeutic group (ATC code):

J 06 A A01

name and address of manufacturer and marketing authorisation holder

Institute of Immunology, Inc., Rockefellerova 2, HR-10000 Zagreb, Croatia

legal category

Subject to medical prescription, supply through medical institutions only.

therapeutic indications

Diphtheria antitoxin (equine) is used for treatment of diphtheria, and very rarely, for prevention of diphtheria in cases of asymptomatic unimmunized persons who were exposed to diphtheria. The diphtheria toxin antibodies present in antitoxin bind to a toxin and neutralize toxin that is produced by a toxigenic species *Corynebacterium diphtheriae*. Before administration of antitoxin, the patient should be tested for allergy (i.e. skin-prick test). In the treatment of diphtheria, diphtheria antitoxin should be administered as soon as clinical evidence of diphtheria appears (clinical diagnosis); one should not wait for bacterial proof of diagnosis to administer antitoxin since the patient's condition with diphtheria can deteriorate rapidly. Antitoxin doses used for treatment of diphtheria are empiric and related to the site and size of the membrane formation, degree of toxicity and duration of the disease. The presence of soft, diffuse cervical lymphadenitis indicates medium to intensive toxin absorption. Anti-infective therapy (i.e. erythromycin, penicillin G) can eliminate bacteria from the infected sites; prevent spreading of bacteria and further toxin production as well as prevent or stop bacteria transmission. However, anti-infective agents cannot neutralize diphtheria toxin and should not replace antitoxin therapy. Though efficacy of the treatment with antitoxin for cutaneous diphtheria is not determined (in most cases a skin form of diphtheria is caused by the nontoxic species of *C. diphtheriae*), some physicians recommend the use of antitoxin for this form also, because the toxic sequel can also be seen in these patients. For prophylaxis in asymptomatic, unimmunized persons exposed to diphtheria administration of diphtheria antitoxin (equine) should be considered because of the risk of side effects (hypersensitivity, serum disease). Chemoprophylaxis with an anti-infective agent (i.e. erythromycin orally for 7 to 10 days or 1 intramuscular injection of penicillin G) and active immunization with diphtheria toxoid is recommended for prevention of respiratory or cutaneous diphtheria in asymptomatic, unimmunized patients who were in close contact with the patient.

contraindications

Injection of the antitoxin to persons with a history of allergic reactions to equine protein and to allergic individuals is contraindicated.

Antishock therapy should be available in case of an anaphylactic reaction.

special warnings and precautions for use

Prior to administering the antiserum, a detailed anamnesis should be taken and an inquiry should be made concerning previous application of horse proteins; as well as an inquiry concerning any allergic manifestations (asthma, eczema, etc.).

If the patient did not previously receive horse proteins, a complete dose can be administered at once, except in patients with allergic diseases in their personal or family anamnesis.

In patients who have previously received horse proteins without allergic reaction, a 0.2 ml dose is administered subcutaneously. If after at least 30 minutes no allergic reaction occurs, the remainder of the dose can be administered intramuscularly (IM). In patients who have previously received horse antiserum with local or general reactions (as in individuals with allergy), an antiserum of another animal should be administered. Only if it is unavoidable (there is no antiserum available of another animal), desensitization should be tried with 0.2 ml of a 1:10 dilution subcutaneously, and after 30 minutes with 0.2 ml undiluted antiserum. If in the next 30 minutes there is no reaction, the remaining quantity of antiserum can be administered intramuscularly.

interaction with other medicinal products

None known.

pregnancy and lactation

Diphtheria antitoxin (equine) must not be administered during pregnancy.

posology and methods of administration

It is administered intramuscularly (*im*).

Prophylaxis

Diphtheria antitoxin is rarely used for prophylaxis of diphtheria. When prophylactic therapy with diphtheria antitoxin is considered necessary in an asymptomatic, nonimmunized contact of a patient with respiratory or cutaneous diphtheria, the contact should receive chemoprophylaxis with an appropriate anti-infective agent (i.e. a 7 to 10-day course of oral erythromycin or a single intramuscular dose of penicillin G), active immunization with a diphtheria toxoid preparation and a single dose of antitoxin. The dose of diphtheria antitoxin (equine) for prophylaxis depends on the time since exposure, the extent of exposure, and the medical condition of the individual, but is usually 5 000 to 10 000 I.U. administered intramuscularly as a single dose to adults or children. Diphtheria antitoxin (equine) and diphtheria toxoid (diphtheria and tetanus vaccine) should not be injected simultaneously or in the same place due to possible diphtheria toxoid neutralization in the composition of the vaccine.

Treatment

The therapeutic dose of diphtheria antitoxin is determined by the severity and duration of the disease, age and body weight of the patient. The entire dose should be administered at one time. Any delay in administration of the antitoxin may result in an increased dose requirement and decreased effectiveness. The usual dose of diphtheria antitoxin in adults and children is 250 I.U./kg for laryngeal or pharyngeal disease of 48 hours duration. In advanced diphtheria (nasopharyngeal lesions), the dose is 500 I.U./kg. In cases of pretoxic diphtheria the dose is 750 to 1000 I.U./kg. Toxic diphtheria requires a dose of 1000 to 2000 I.U./kg, and diphtheria croup requires 100 000 I.U. in a single dose. If administration of diphtheria antitoxin started three days after the duration of the disease, the dose should be doubled. In very severe cases, half of the first dose can be administered diluted with saline solution by slow intravenous infusion. In the therapeutic protocol for diphtheria antitoxin anti-infective therapy should be included (e.g. erythromycin, penicillin G).

side effects

In administering diphtheria antitoxin (equine), a foreign protein enters the body and this may cause hypersensitivity reactions. Reactions occur in individuals sensitized to horse proteins or proteins of other animals either by previous administration of the antiserum or in some other way. Reactions to a foreign protein may be manifested as an anaphylactic reaction and serum sickness.

An anaphylactic reaction to horse antiserum is immediate and includes urticaria, dyspnoea, and vascular collapse due to disorder in the blood system and sudden drop in blood pressure accompanied by paleness, cyanosis and an accelerated pulse.

Serum sickness (7-12 days after the first injection of antiserum, or 3-5 days after the second injection, which follows 4-5 months after the first), is evident in a small percentage of patients with more or less generalised erythema, urticaria, itching, occasionally fever, pain and oedema of the joints and lymph nodes.

The incidence of anaphylactic reaction and serum sickness depends on the quantity of the horse proteins administered for treatment. During manufacture of diphtheria antitoxin (equine), non-specific proteins, other than immunoglobulins, are removed by purification, so that in the preparation less than 50% of the total proteins present in the hyperimmune horse plasma remain. Purification increases the specific activity of the preparation considerably.

storage

Store at 2 °C to 8 °C. Once the vial is opened, the preparation must be used immediately.

shelf-life

The expiration date is indicated on the outer carton.

manufactured exclusively for

InterVax Ltd., Toronto, Canada

Annexe IV - Conduite à tenir selon la clinique, l'espèce de corynebactérie et la détection du gène *tox*

Les mesures à prendre sont urgentes et concernent non seulement le cas mais son entourage afin d'empêcher la transmission et la diffusion du bacille diphtérique. Elles diffèrent suivant la clinique, l'espèce de corynebactérie identifiée et son caractère *tox +* ou *tox-* (Tableaux ci-dessous).

Seules les infections dues aux corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis*) ET porteuses du gène *tox* (*tox +*) doivent faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO).

Pendant, toute suspicion de diphtérie ORL et cutanée doit être signalée sans délai à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'Agence régionale de santé (ARS) concernée afin d'initier l'investigation épidémiologique.

Il n'a pas été identifié à ce jour de *C. pseudotuberculosis tox +*. Dans l'hypothèse où de telles bactéries seraient identifiées, la conduite à tenir serait identique à celle décrite pour *C. ulcerans*.

Conduite à tenir si atteinte ORL, selon l'espèce de corynebactérie et le gène *tox*.

Atteinte ORL	<i>C. diphtheriae</i>		<i>C. ulcerans</i>			
	<i>tox +</i>	<i>tox -</i>	<i>tox +</i>	<i>tox -</i>		
Cas index						
Antibiothérapie	oui	oui	oui	oui		
Sérothérapie ¹	oui	non	oui	non		
Vaccination ²	oui	oui	oui	oui		
Isolement respiratoire ³	oui	oui	oui	oui		
Contrôle microbiologique ⁴	oui	oui	oui	oui		
↘ Signalement immédiat ARS	oui	DO	selon les cas	oui	DO	selon les cas
↘ Notification	oui		non	oui		non
Recherche contacts animaux	-	-	oui	oui		
Sujets contacts du cas⁵						
Antibiothérapie	oui	à discuter selon les cas	oui pour les contacts proches et si culture positive	à discuter selon les cas		
Sérothérapie	non	non	non	non		
Vaccination	mise à jour selon le calendrier vaccinal					
Isolement respiratoire	non	non	non	non		

¹ **Sérothérapie** : cf. annexe III.

² **Vaccination** : à la phase de convalescence si *tox+* ; contrôle systématique du statut vaccinal

³ **Isolement respiratoire strict en cas d'atteinte ORL (angine avec fausses membranes)** : dès suspicion du diagnostic avec maintien jusqu'à négativation des contrôles microbiologiques réalisés au décours de l'antibiothérapie.

⁴ **Contrôle microbiologique** : J15 - J16 (J7 - J8 si azithromycine) et J30 dans tous les cas après le début du traitement.

⁵ Si le prélèvement initial met en évidence un portage de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*, les mesures décrites pour un cas index doivent être mises en œuvre.

Conduite à tenir si atteinte cutanée, selon l'espèce de corynebactérie et le gène *tox*.

Atteinte cutanée	<i>C. diphtheriae</i>		<i>C. ulcerans</i>		
	<i>tox</i> +	<i>tox</i> -	<i>tox</i> +	<i>tox</i> -	
Cas index					
Antibiothérapie	oui	oui	oui	oui	
Sérothérapie ¹	oui	non	oui	non	
Vaccination ²	oui	oui	oui	oui	
Isolement respiratoire	non	non	non	non	
Contrôle microbiologique ³	oui	oui	oui	oui	
↘ Signalement immédiat ARS ↘ Notification	oui oui	DO	selon les cas non	oui oui	DO selon les cas non
Recherche contacts animaux	-	-	oui	oui	
Sujets contacts du cas⁴					
Antibiothérapie	oui	à discuter selon les cas	oui pour les contacts proches et si culture positive	à discuter selon les cas	
Sérothérapie	non	non	non	non	
Vaccination	mise à jour selon le calendrier vaccinal				
Isolement respiratoire	non	non	non	non	

¹**Sérothérapie** : cf. annexe III.

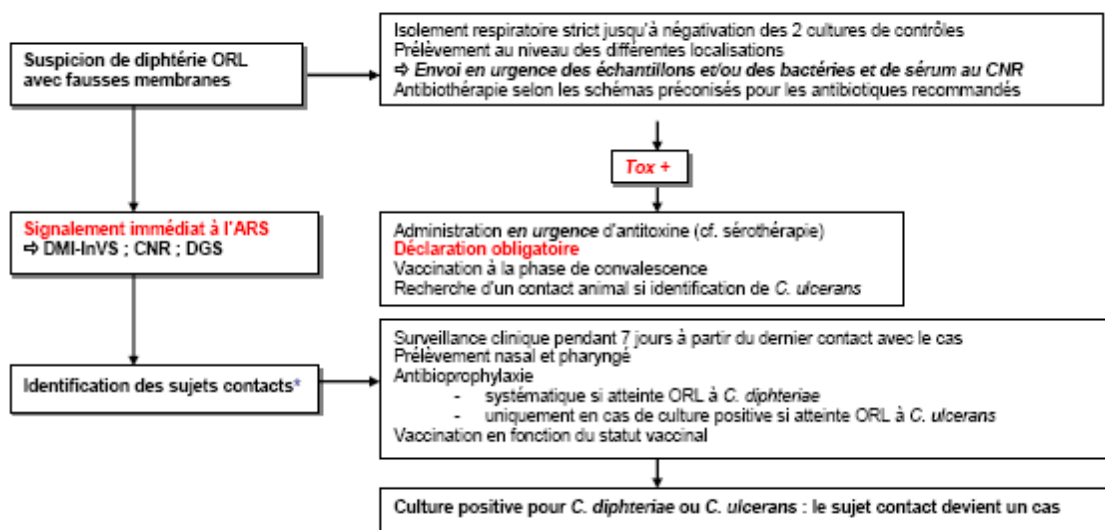
²**Vaccination** : à la phase de convalescence si *tox*+ ; contrôle systématique du statut vaccinal

³**Contrôle microbiologique** : J15 - J16 (J7 - J8 si azithromycine) et J30 dans tous les cas après le début du traitement.

⁴Si le prélèvement initial met en évidence un portage de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*, les mesures décrites pour un cas index doivent être mises en œuvre.

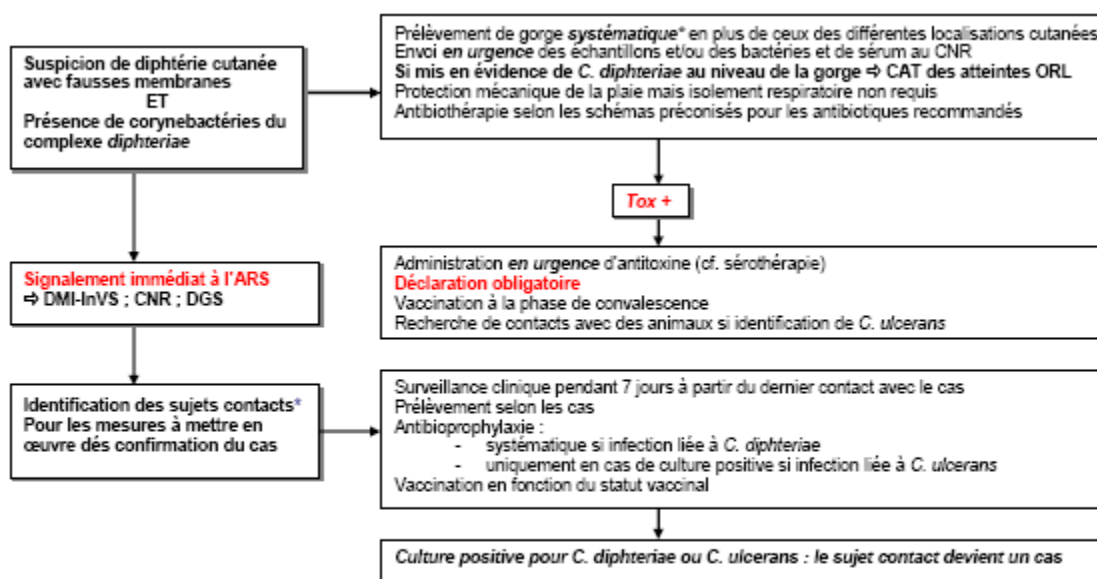
Annexe V – Schémas récapitulatifs de la conduite à tenir selon la clinique

A. Devant une atteinte ORL à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*



* *C. diphtheriae* : il s'agit des contacts proches c'est-à-dire les personnes vivant sous le même toit, les amis intimes ou visites fréquentes à domicile, les personnes travaillant dans la même classe ou pièce, le personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées et les passagers occupant les places voisines lors d'un voyage de plusieurs heures en transport en commun
C. ulcerans : la définition des sujets exposés est restreinte aux contacts proches et répétés avec le patient ou avec la source animale suspectée.

B. Devant une atteinte cutanée à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*



* *C. diphtheriae* : il s'agit des sujets exposés à un contact avec la plaie, c'est-à-dire personnes vivant sous le même toit et professionnels de santé ayant effectué des soins locaux.
C. ulcerans : idem sans oublier l'exposition avec la source animale suspectée.

Rappel

A ce jour il n'a pas été identifié de *C. pseudotuberculosis* porteuse du gène *tox*. Dans l'hypothèse où de telles bactéries seraient identifiées, la conduite à tenir serait identique à celle décrite pour *C. ulcerans*.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
MANDAT	5
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	6
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
POINT DES CONNAISSANCES	9
1 - Epidémiologie	9
1.1 - En France	9
1.1.1. - <i>Bactéries porteuses du gène tox (tox+)</i>	9
1.1.2. - <i>Bactéries non porteuses du gène tox (tox-)</i>	11
- <i>France métropolitaine</i>	11
- <i>Mayotte</i>	12
- <i>Nouméa</i>	12
1.2 - En Europe et dans le monde	12
1.2.1 - <i>Europe centrale et orientale</i>	12
1.2.2 - <i>Europe de l'Ouest</i>	12
1.2.3 - <i>Pays en développement</i>	13
1.2.4 - <i>Amérique du Nord</i>	13
2 - Transmission	13
2.1 - Modes de transmission	13
2.2 - Réservoirs bactériens	14
2.2.1 - <i>Homme</i>	14
2.2.2 - <i>Animal</i>	14
3 - Manifestations cliniques	15
3.1 - Formes ORL	15
3.2 - Formes cutanées	15
3.3 - Complications toxiques	16
3.3.1 - <i>Neurologiques</i>	16
3.3.2 - <i>Myocardiques</i>	16
3.4 - Autres formes cliniques	16

4 - Diagnostic	17
4.1 - Isolement	17
4.2 - Identification	17
4.3 - Recherche de la toxinogénèse	18
4.4 - Antibiogramme	18
4.5 - Techniques de typage des bactéries	18
4.6 - Sérologie	18
5 - Prévention. Politique vaccinale	19
5.1 - La vaccination antidiphthérique est obligatoire	19
5.2 - Les rappels	19
5.3 - Caractéristiques des vaccins	19
5.4 - Effets indésirables	20
6 - Sérothérapie	21
CONDUITE A TENIR EN CAS DE DIPHTERIE	23
1 – Isolat porteur du gène <i>tox</i>	24
1.1 - Atteinte ORL due à <i>C. diphtheriae</i>	24
1.1.1 - Mesures concernant le cas	24
- Isolement du patient	24
- Antibiothérapie	24
- Sérothérapie	26
- Vaccination	26
- Signalement immédiat et déclaration obligatoire	26
- Prélèvements sérologiques	27
- Suivi microbiologique	27
1.1.2 – Mesures concernant les sujets contacts	27
- Dès la suspicion	27
- En cas de confirmation du cas	27
1.2 – Atteinte ORL due à <i>C. ulcerans</i>	29
1.3 – Atteinte cutanée isolée due à <i>C. diphtheriae</i>	29
1.3.1 – Mesures concernant le cas	29
- Isolement du patient	29
- Antibiothérapie	29
- Sérothérapie	29
- Vaccination	29
- Déclaration obligatoire	29

1.3.2 - Mesures concernant les sujets contacts	30
- Identifications des sujets exposés et recherche de la source d'infection	30
- Mesures à mettre en œuvre dès la confirmation du cas	30
1.4 - Atteinte cutanée isolée due à <i>C. ulcerans</i>	30
1.5 - Infections dues à <i>C. pseudotuberculosis</i>	30
2 - Bactéries non porteuses du gène <i>tox</i> (<i>tox</i>-)	31
REFERENCES	32
CONTACTS UTILES	37
GLOSSAIRE	38
ANNEXES	39
Annexe I - Définition et déclaration obligatoire des cas de diphtérie.	41
Annexe II - Envoi de matériel au CNR des Corynebactéries	42
Annexe III - Rappel pratique sur les vaccins antidiphtériques et la sérothérapie	43
Annexe IV - Conduite à tenir selon l'espèce de corynebactérie et la détection du gène <i>tox</i>	47
Annexe V - Conduite à tenir selon la présentation clinique	49
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Vaccins contenant une valence diphtérique commercialisés en France en 2011	20
Tableau 2 - Schémas d'administration préconisés pour les antibiotiques recommandés dans la diphtérie	25
Tableau 3 - Schémas d'administration préconisés pour l'antibioprophylaxie de la diphtérie	28
Figure 1 - Nombre de cas de diphtérie à bactéries <i>tox</i> + et nombre de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010	11

Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie

La diphtérie est classiquement une toxi-infection liée à *Corynebacterium diphtheriae*. Cependant, toutes les espèces du complexe *diphtheriae* sont concernées (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*). L'infection est liée à des bactéries porteuses du gène *tox* codant la toxine diphtérique (*tox+*) ou à des bactéries non porteuses du gène (*tox-*). Les atteintes cutanées sont fréquentes et facteur potentiel de diffusion.

La survenue, ces dernières années, de cas d'importation de diphtérie à *C. diphtheriae* et surtout l'émergence de cas autochtones à *C. ulcerans*, par transmission zoonotique, a justifié la révision par un groupe de travail du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) des recommandations de prise en charge des patients et de leur entourage.

Dans la première partie de ce guide, le HCSP fait le point des connaissances épidémiologiques au niveau national et international, rappelle les modes de transmission et les différentes manifestations cliniques de la maladie, précise les modalités diagnostiques et présente les mesures de prévention existantes.

Dans la seconde partie, le HCSP détermine les conduites à tenir selon l'atteinte clinique, ORL ou cutanée, et selon l'espèce de corynebactérie et le gène *tox*. Seules les infections dues aux bactéries porteuses du gène *tox* doivent faire l'objet d'une sérothérapie et d'une déclaration obligatoire (DO). Cependant, toute suspicion de diphtérie ORL et cutanée doit être signalée sans délai à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'Agence régionale de santé (ARS) concernée afin d'initier l'investigation épidémiologique.