

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

D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud (Brésil, Equateur), le Moyen-Orient et l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigeria).

Exceptionnelle en France :

Après une absence de cas déclarés de diphtérie dus à *Corynebacterium diphtheriae* de 1989 (dernier cas autochtone) à 2001, 9 cas à *C. diphtheriae* (tox+) ont été rapportés entre 2002 et 2012, tous importés sauf un contact porteur asymptomatique. Ces derniers cas importés en France métropolitaine étaient dus à des souches importées de pays endémiques (Russie, Madagascar, Cameroun, Pakistan...).

A Mayotte, depuis 2008, 5 cas d'infection à *C. diphtheriae* tox+ ont été notifiés, la grande majorité importés depuis les autres îles des Comores.

A noter que la déclaration obligatoire des cas de diphtérie a été élargie à *C. ulcerans* en 2003 et à *C. pseudotuberculosis* en 2011, uniquement pour ceux porteurs du gène codant pour la toxine diphtérique (tox+).

Entre 2003 et 2012, 22 cas à *C. ulcerans* tox+ ont été rapportés, tous autochtones et dus à une infection par transmission zoonotique.

Des infections liées à des bactéries tox- 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. Ainsi, entre 2000 et 2010, 65 isolats tox- ont été adressés au CNR.

Milieu professionnel

Cas historiques de décès liés à la diphtérie parmi les personnels de santé avant la vaccination. Plus aucun cas décrit dans cette population depuis la vaccination systématique.

Un cas de zoonose d'origine professionnelle chez un vétérinaire présentant une diphtérie à *C. ulcerans* tox+ au Royaume Uni en 2010.

En laboratoire :

Cas en laboratoires d'analyse (médicales, vétérinaire...) publiés depuis 1985 : Un cas d'infection avec une souche toxinique de *Corynebacterium diphtheriae* publié en 1998 en Angleterre chez un technicien de laboratoire qui avait préparé une suspension bactérienne riche en germes sans PSM.

Cas en laboratoire de recherche publiés depuis 1985 : Pas de cas publié.

Cas historiques publiés avant 1985 : 33 cas survenus avant 1985 (étude de Pike). Pas de cas depuis car vaccination.

Pathologie

Nom de la maladie

Diphtérie

Transmission

Mode de transmission :

Par l'intermédiaire des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures, générées par la toux, les éternuements ou la parole d'un sujet infecté ou porteur sain.

Plus rarement par contact des muqueuses avec des mains souillées par les sécrétions oro-pharyngées infectées, ou par un support inerte souillé par la salive (jouets, livres, literie).

La transmission par contact cutané à partir de lésions cutanées est décrite. Ces diphtéries cutanées sont souvent importées pour *C. diphtheriae* 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 (ex. : léchage de plaie par un chien infecté).

Période de contagiosité :

Période de contagiosité variable : 2 semaines environ (contagiosité importante) voire des mois à partir d'un porteur sain (contagiosité prolongée mais faible).

La maladie

Incubation :

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

Clinique :

Le symptôme caractéristique est la présence de fausses membranes au siège de la multiplication des bacilles diphtériques.

L'angine diphtérique (forme habituelle) : peu fébrile, ± dysphagique. Les fausses membranes sont sur les amygdales, ± extensives au niveau du pharynx. Elles sont extensives, adhérentes, cohérentes, saignant au contact (caractéristique). L'extension au larynx entraîne une obstruction et une asphyxie : c'est le croup. L'angine s'accompagne d'adénopathies sous-angulomaxillaires. Il existe des aspects moins typiques faisant penser à une mononucléose infectieuse.

La forme cutanée plus rare se repère par les fausses membranes sur la plaie souvent ulcérée et polycontaminée.

La gravité de l'infection est liée à la diffusion de l'exotoxine du bacille diphtérique : dans le myocarde, entraînant une myocardite vers le 6^e - 8^e jour (parfois jusqu'à 6

semaines), ou dans le système nerveux entraînant une polyradiculonévrite apparaissant vers la 3^e - 6^e semaine, et régressant spontanément, mais pouvant nécessiter temporairement une assistance respiratoire.

Les formes cliniques liées aux isolats tox- sont cutanées, ORL avec parfois fausses membranes et systémiques (septicémie, endocardites, arthrites...).

Une atteinte ganglionnaire particulière (adénite nécrosante) est liée à *C. pseudotuberculosis*.

Diagnostic :

La diphtérie doit être évoquée systématiquement devant une angine à fausses membranes ou une ulcération cutanée subaigue pseudo-membraneuse.

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

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

Toutes les corynebactéries du complexe diphtheriae isolées par les laboratoires de microbiologie doivent être adressées en urgence au CNR des Corynebactéries pour la recherche du gène de la toxine et l'identification de l'espèce. Devant une suspicion de diphtérie, un échantillon de fausses membranes doit être envoyé simultanément au CNR.

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.

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

Méthodes :

- isolement/identification + recherche toxigénèse (gène tox + production in vitro (Elek))+ antibiogramme ;

- des échantillons de serum 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.

Traitement :

Sérothérapie administrée sans retard si signes toxiques avant même confirmation de la présence du gène codant pour la toxine diphtérique (tox+), pour neutraliser la toxine le plus rapidement possible (faire demande d'Autorisation temporaire d'utilisation nominative ATU).

Antibiothérapie à ajuster en fonction de l'antibiogramme : Amoxicilline 3g/jr chez l'adulte en 3 prises (voie orale ou IV), macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Durée de traitement pendant 14 jours sauf pour Azithromycine pendant 3 jours (modalités faire un lien avec rapport HCSP 2011). S'assurer de la négativité des prélèvements de gorge (ou cutanés) sous traitement à J15 et J16 (J7 et J8 pour azithromycine) en raison de rechute précoce possible après traitement.

Vaccination systématique en phase de convalescence (maladie peu immunisante) : une dose de vaccin sauf si preuve d'antécédent de primovaccination d'au moins 3 doses avec rappel de moins de 5 ans. Les sujets incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles en fonction du calendrier vaccinal.

Populations à risque particulier

Terrain à risque accru d'acquisition :

Terrain de débilite, hygiène précaire ; non vaccinés, et personnes ayant des titres d'anticorps inférieurs à 0,1 UI/ml (cf. immunité).

Terrain à risque accru de forme grave :

Alcooliques, dénutris, personnes en situation de précarité.

Cas particulier de la grossesse :

Pas de pathologie spécifique.

Immunité et prévention vaccinale

On considère que l'individu est pleinement protégé pour des taux d'anticorps sériques supérieurs à 0,1 UI/ml. Toutefois, seuls les sujets ayant des taux d'anticorps inférieurs à 0,01 UI/ml sont réellement à risque de diphtérie.

Immunité naturelle

La maladie n'est pas immunisante.

Prévention vaccinale

Vaccin disponible _____ oui

Le vaccin est constitué d'anatoxine diphtérique rendue immunogène par adjonction d'hydroxyde d'alumine. Les seuls vaccins disponibles en France sont des associations de 2 types : concentration normale en anatoxine pour l'enfant et à faible concentration (1/10 de la dose normale) pour l'adulte car mieux toléré.

Consultez le calendrier vaccinal 2019 ¹

¹ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf

Immunité vaccinale :

L'immunité vaccinale décroît avec le temps. D'après deux études réalisées en 1995 et 1998, presque la moitié des français ont des taux d'antitoxine diphtérique inférieurs à 0,1 UI/ml (taux \geq à 0,1 : sujet certainement protégé).

La durée de protection a longtemps été estimée à 10 ans ; des études récentes suggèrent une durée de protection d'au moins 20 ans.

Que faire en cas d'exposition ?

Définition d'un sujet exposé

Sujet vacciné ou non ayant été en contact dans les 7 jours précédents avec un cas d'angine diphtérique (cf. évaluation du risque) ou avec la plaie d'un cas de diphtérie cutanée ou avec une source animale suspectée.

Principales professions concernées :

Voyages en pays d'endémie, personnels de laboratoire, personnels de santé ou s'occupant de personnes en situation de précarité, vétérinaires et toute personne en contact régulier avec des animaux.

Conduite à tenir immédiate

- 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 :
 - S'assurer de la mise en isolement ou de l'éviction du cas source jusqu'aux résultats de laboratoire (isolement respiratoire si infection ORL et uniquement protection mécanique de la plaie si infection cutanée) ;
 - Identifier les sujets exposés et faire pratiquer un prélèvement de gorge et de rhinopharynx ou cutané si plaie chez le sujet contact pour isoler l'espèce en cause et identifier le gène de la toxine pour mettre en évidence les porteurs asymptomatiques (qui seront isolés et éventuellement traités, cf **texte de référence HCSP 2011**).
- Les sujets exposés ainsi dépistés qui sont porteurs, même asymptomatiques, doivent être exclus de leur lieu de travail si ils sont en contact avec des personnes non immunisées (enfant et personnes âgées).

Evaluation du risque

Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

La CAT diffère selon la clinique (atteinte ORL ou autre), selon l'espèce de corynebactérie identifiée et son caractère tox+ ou tox-. L'évaluation de risque devra tenir compte de tous ces paramètres.

Rappel - Définitions des cas :

- *cas suspect* (signalement ARS) :

- Toute angine à fausse membrane chez un sujet en provenance d'une zone d'endémie ou chez un sujet aux conditions de vie précaire ou chez un sujet ayant été exposé à un cas ou ayant eu un contact animal.
- Toute lésion cutanée avec fausse membrane ET présence de corynebactéries du complexe diphtheriae.

- *cas confirmé* (DO) : cas symptomatique avec isolement de corynebactérie du complexe diphtheriae (*diphtheriae*, *ulcerans*, *pseudotuberculosis*) ET mise en évidence du gène codant la toxine diphtérique (tox+) à partir de prélèvement nasal ou pharyngé ou cutané.

- *porteur* : personne qui héberge une souche porteuse gène codant la toxine diphtérique (tox+) et qui ne présente aucun signe clinique ORL ou cutané.

Produit biologique : exsudats ou sécrétions du nez, de la gorge, pharynx, larynx ou cutanés.

Type d'exposition :

Contamination par gouttelettes et plus rarement par contact avec des mains souillées par les sécrétions oro-pharyngées infectées, ou par un support inerte souillé par la salive, par contact direct avec des plaies cutanées, par consommation de lait contaminé par des lésions des mamelles des vaches pour *C. ulcerans*.

Plus le contact est proche et prolongé plus le risque est élevé. L'exposition est définie selon l'espèce de corynebactérie en cause, et le type de lésion chez le sujet malade. Ainsi :

- si cas avec atteinte ORL est considérée comme exposée :

- pour *C. diphtheriae* : toute personne ayant été dans les 7 jours précédents en contact proche avec un cas de diphtérie (Contact proche = membres de la famille vivant sous le même toit ou ayant des relations intimes (baisers), sujets travaillant dans la même classe ou même pièce, amis, visiteurs fréquents, personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées, voisins lors d'un voyage en transport en commun)
- pour *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* : toute personne ayant été dans les 7 jours précédents en contact proche ET répété avec le patient ou la source animale suspectée. (Contact proche = membres de la famille vivant sous le même toit, intime (baisers), amis proches, personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées).

- si cas avec lésion cutanée, est considérée comme exposée toute personne ayant eu un contact récent avec la plaie = personnes vivant sous le même toit ou professionnel de santé ayant effectué des soins locaux.

Spécificité de l'exposition au laboratoire :

Source potentielle : cultures en milieu liquide (suspension bactérienne).

Circonstances d'exposition : inhalation d'aérosols, projection muqueuse de gouttelettes.

Selon les caractéristiques du sujet exposé

Immunité, risques particuliers : Le risque est plus important si le sujet n'est pas vacciné ou est incomplètement vacciné, mais la vaccination n'élimine pas totalement le risque.

Prise en charge du sujet exposé

Mesures prophylactiques

Des mesures prophylactiques seront envisagées uniquement pour les sujets considérés comme exposés et seulement si l'isolat est tox + chez le cas index :

C. Diphtheriae : pour tous les contacts proches quel que soit le statut vaccinal et le résultat de la culture : amoxicilline 3g/jour en 3 prises ou macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines (azithromycine 500 mg/jr en 1 prise) pendant 7 à 10 jours sauf pour l'azithromycine où la durée de traitement est de 3 jours.

C. ulcerans et *pseudotuberculosis* : antibioprofylaxie uniquement en cas de résultat positif du prélèvement pharyngé de la source.

NB : en cas de souche tox-, il n'y a pas d'indication à un traitement prophylactique des sujets exposés, néanmoins il conviendra de traiter les sujets contact qui auront été dépistés comme porteurs.

Vaccination : tous les contacts proches considérés exposés doivent recevoir une dose de vaccin (DTP pour les enfants dTP pour les adultes) sauf si on peut documenter une vaccination d'au moins 3 doses avec une dernière injection datant de moins de cinq ans.

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

Suivi médical

Surveillance quotidienne du sujet exposé à la recherche de signes de diphtérie pendant 1 semaine (angine, lésions cutanées, fausses membranes).

Vérifier l'absence de portage asymptomatique par un prélèvement de gorge et de rhinopharynx chez le cas et les contacts.

Pour tout sujet porteur, le portage doit être contrôlé par 2 prélèvements de gorge à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 24 heures après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les sujets porteurs même asymptomatiques de corynebactéries du complexe diphtheriae tox + sont considérés comme des cas et toutes les mesures précédemment décrites doivent être mise en oeuvre. Ils doivent être isolés (évacuation du lieu de travail, de l'école...) en cas d'atteinte ORL.

En cas de grossesse :

Pas de recommandation spécifique.

Pour l'entourage du sujet exposé

En attendant les résultats du prélèvement rhinopharyngé ou cutané, le cas contact doit suivre des règles d'hygiène rigoureuses : protection du nez et de la gorge en cas de toux, d'éternuement ou de mouchage, se laver soigneusement les mains principalement après contact avec les sécrétions oropharyngées, protection de la plaie... Eviter le contact avec les enfants et les personnes âgées.

Démarche médico-légale

Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire _____ oui

Toute suspicion de diphtérie ORL avec fausses membranes ou diphtérie cutanée avec fausses membranes ET présence de corynebactéries du complexe diphtheriae (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) ou diphtérie avec présence de corynebactéries du complexe diphtheriae porteuses du gène tox (tox +) doit être signalée sans délai et par téléphone à l'ARS qui en avisera l'INVS, le CNR et la DGS.

Liste des maladies à DO **Consultez le site Santé Publique France ²**

² <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/Liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

Réparation

Accident du travail

Consultez le site **Santé Publique France ³**.

³ <http://invs.santepubliquefrance.fr/>

Maladie professionnelle

Tableau Régime Général _____ Non

Tableau Régime Agricole _____

Non

Maladie hors tableau et fonction publique : selon expertise.

Éléments de référence

CNR

Centre national de référence Corynebacteries du complexe diphtheriae

■ Institut Pasteur

Unité de Recherche Prévention et Thérapie Moléculaires des Maladies Humaines (PTMMH)

25-28 rue du Docteur Roux

75 724 PARIS CEDEX 15

Nom du responsable : Dr Sylvain BRISSE

Tél. : 01 45 68 83 34 ou 80 05 - Adjointe : 01 44 38 94 40

Fax : 01 40 61 35 33

Courriel : coryne@pasteur.fr⁴ // sbrisse@pasteur.fr // edgard.badell-ocando@pasteur.fr

⁴ <mailto:nicole.guiso@pasteur.fr>

Site CNR Corynebactéries du complexe diphthérie : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/corynebacteries-du-complexe-diphtheriae>

Accès à la liste des CNR

Consultez le site Santé Publique France⁵

⁵ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-referenc/Liste-et-coordonnees-des-CNR>

Textes de référence

R1 | Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie⁶. Avis du 04 Mars 2011. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2011.

⁶ <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>

R2 | Instruction n° DGS/R11/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie⁷. Ministère chargé de la santé, 2011.

⁷ <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=33827>

Bibliographie

1 | Corynebacterium diphtheriae. Fiches technique santé-sécurité. Agents pathogènes⁸. Agence de la santé publique du Canada, 2012.

2 | Launay O, Piroth L, Yazdanpanah Y (Eds) - E. Pilly 2012.

3 | Maladies infectieuses et tropicales. 23e édition. Vivactis Plus ; 2011 : 607 p.

4 | Diphtérie.⁹ Dossier thématique. Agence Santé Publique France, 2012.

5 | La Diphtérie¹⁰. Institut Pasteur, 2013.

6 | Simplification du calendrier vaccinal.¹¹ Haut Conseil de la Santé Publique, 2012.

7 | Bonmarin I - **La diphtérie en France, 2001-2003.**¹² Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. INVS, 2007.

8 | Belchior E, Bonmarin I, Antona D, Guiso N et al. - **Is diphtheria re-emerging, the France point of view?**¹³ European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE), poster, 6-8th November 2011, Stockholm.

9 | Taylor J, Saveedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G et al. - Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, United Kingdom, May 2010. *Euro Surveill.* 2010 ; 15 (31) : 1-3.

10 | Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PA et al. - *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 (2) : 999-1001.

11 | Guide des conduites à tenir en cas de maladie transmissible dans une collectivité d'enfants¹⁴. Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2003.

⁸ <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/corynebacterium-diphtheriae-fra.php>

⁹ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Diphterie>

¹⁰ <http://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphterie>

¹¹ <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320>

¹² <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/snmi/diphterie.html>

¹³ http://www.invs.sante.fr/content/download/30184/154525/version/1/file/poster_diphtheria_reemerging.pdf

¹⁴ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_conduites_a_tenir_en_cas_de_maladie_transmissible_dans_une_collectivite_d_enfants.pdf

Bibliographie (suite)

Survenue de maladies infectieuses dans une collectivité ¹⁵. Haut Conseil Santé Publique (HCSP), 2012.

¹⁵ <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=306>