

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

FICHE EN COURS DE REVISION (nouvelle version pour fin 2017)

Importance en Santé Publique

Historiquement, la diphtérie a été l'une des maladies infantiles les plus redoutées, se caractérisant par des flambées dévastatrices. Grâce à la vaccination, l'incidence de la diphtérie a considérablement diminué en Belgique : elle est passée de 7412 cas dont 370 décès entre 1950 et 1959, à moins de 15 cas entre 1980 et 2012. La diphtérie est une maladie difficile à éliminer car, si le vaccin protège efficacement contre les manifestations dues à la toxine, il n'empêche pas la colonisation du nasopharynx, même chez les sujets vaccinés.

À l'heure actuelle, des cas sporadiques sont observés en Europe. Les souches toxigènes circulent encore dans toutes les régions du monde, ce qui pose une menace constante pour la population à faible niveau de séroprotection (ce qui est le cas en Belgique avec des taux d'anticorps supérieurs au seuil protecteur chez seulement 20 à 45% des adultes de plus de 40 ans).

Ces dernières années, le *C. ulcerans* se présente principalement comme une maladie zoonotique émergente (maladie transmise par les animaux de compagnie tels que les chats ou les chiens), menace qui semblait être contrôlée ces 20 dernières années. Cependant, des cas rares de transmission interhumaine ont été décrits.

Les mesures à prendre sont urgentes devant un cas isolé. Celles-ci concernent son entourage afin de limiter la circulation du bacille.

Actuellement, l'antitoxine diphtérique, seul traitement possible pour le malade, n'est pas disponible en Belgique mais peut éventuellement être obtenue à l'étranger. L'administration rapide dans les 48h est malgré tout indispensable si l'on veut réduire le risque de décès ou d'effets tardifs tels que la myocardite ou la névrite.

Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

1. Déclarer :

Tout cas suspect d'infection à *Corynebacterium diphtheriae* et tout cas confirmé d'infection à *Corynebacterium ulcerans* seront déclarés le plus rapidement possible à la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ.

Il existe actuellement quatre voies de déclaration possibles :

- Par téléphone: 071/205.105
- Par voie électronique, en cliquant directement [ici](#)
- Par email à l'adresse suivante : surveillance.sante@aviq.be
- Par fax : 071/205.107

2. Evaluer avec l'inspecteur les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage



Wallonie

AViQ

Agence pour une Vie de Qualité

Familles Santé Handicap

Diphtérie



(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

Mesures de contrôle prises par la cellule de surveillance des maladies infectieuses

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

Mesures chez le malade

- S'assurer de la mise en isolement du cas-index suspect jusqu'à l'obtention des résultats du laboratoire (isolement respiratoire type gouttelettes si infection ORL et/ou protection mécanique de la plaie si infection cutanée).

Enquête épidémiologique

Si *C. diphtheriae* tox +

- **Recherche de la source d'infection:**
 - Rechercher un contact avec des personnes en provenance de zones à haute endémie ou avec, le cas échéant, des personnes dont l'historique vaccinal est inexistant ou incomplet ;
 - Rechercher de personnes avec lésions cutanées chroniques ;
- **Identification des personnes ayant présenté des contacts à haut risque avec le malade, durant les 7 jours qui ont précédé le début de la symptomatologie :**
 - Sont considérés comme contacts à haut risque :
 - Personnes vivant sous le même toit qu'un malade ;
 - Personnes qui ont eu des contacts intimes avec un malade (relations sexuelles avec un malade, avoir embrassé un malade), personnes qui ont fréquenté la même collectivité qu'un malade ;
 - Personnes qui ont fréquenté régulièrement un malade (visites, activités communes, etc.) ;
 - Personnels de santé exposés aux sécretions oro-pharyngées ;
 - Passagers occupant les places voisines lors d'un voyage en transport en commun d'au moins 4 heures.
- **S'assurer de la bonne prise en charge des personnes à risque :**
 - Frottis nasopharyngé pour culture ou frottis de plaie;
 - Antibio prophylaxie indépendamment du statut vaccinal et de la culture ;
 - Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux.

Si *C. ulcerans* tox +

- **Recherche de la source d'infection:**
 - Rechercher un contact avec des bovidés, chevaux, chiens, chats ;



Wallonie

AViQ

Agence pour une Vie de Qualité

Familles Santé Handicap

Diphtérie

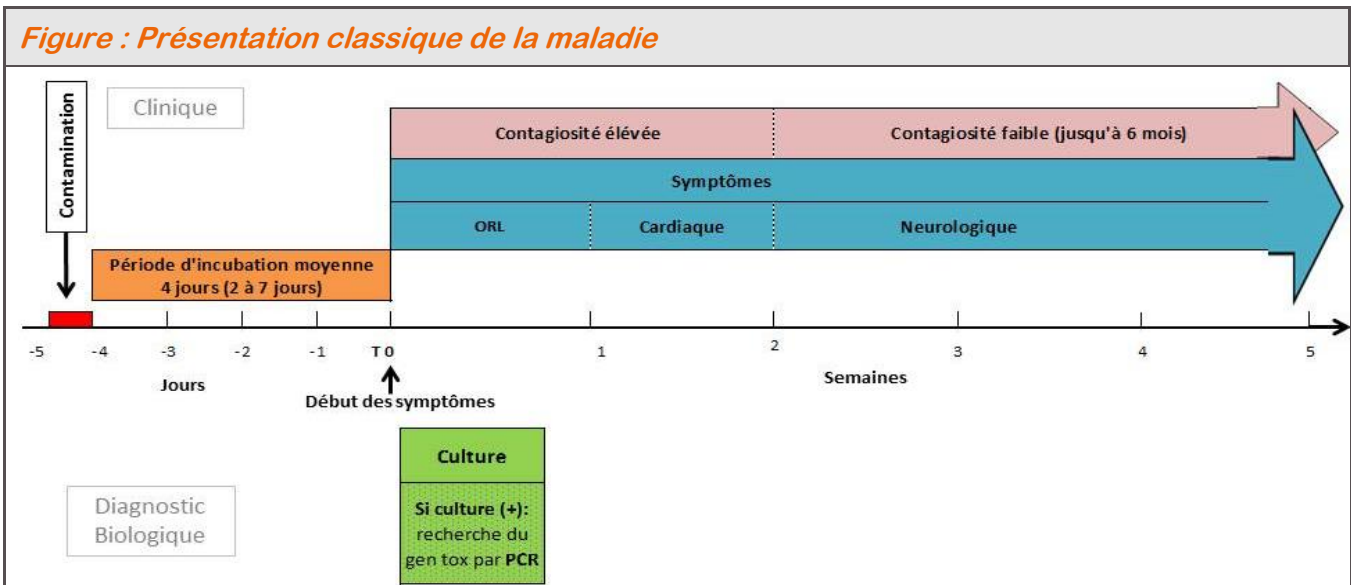


(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

- Recommandation de traitement d'emblée de la source suspecte.
- o Rechercher une consommation de produits à base de lait non pasteurisé.
- **Identification des personnes ayant présenté des contacts à haut risque avec le malade, durant les 7 jours qui ont précédé le début de la symptomatologie :**
 - o Sont considérés comme contacts à haut risque :
 - Personnes ayant eu des contacts proches et répétés avec le cas index (contacts familiaux, amis intimes, personnels exposés aux sécrétions oro-pharyngées si affection ORL) ou avec la source animale suspectée.
- **S'assurer de la bonne prise en charge des personnes à risque :**
 - o Frottis nasopharyngé pour culture ou frottis de plaies;
 - o Antibioprophylaxie en cas de résultat positif du prélèvement; la décision d'antibioprophylaxie sera envisagée au cas par cas (en fonction de la clinique du cas index, et si des personnes à risque de développer des formes graves sont concernées de manière directe ou indirecte). Une éviction du milieu professionnel/collectif peut également être envisagée.
 - o Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux.

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

Figure : Présentation classique de la maladie



Agent pathogène

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

Clinique

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

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

Diagnostic	
Diagnostic biologique	Confirmation du diagnostic par culture.
Définition de cas de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)¹	
Critères de diagnostic	<p>Critères cliniques Tout sujet présentant au moins une des formes cliniques suivantes: <u>Diphthérie respiratoire classique:</u> Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite ET une membrane/pseudomembrane adhérente ;</p> <p><u>Diphthérie respiratoire modérée :</u> Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite SANS membrane/pseudomembrane adhérente ;</p> <p><u>Diphthérie cutanée :</u> Lésion cutanée ;</p> <p><u>Autres formes de diphthérie :</u> Lésion de la conjonctive ou des muqueuses.</p> <p>Critères de laboratoire Isolement de <i>C. diphtheriae</i>, <i>C. ulcerans</i> ou <i>C. pseudotuberculosis</i> toxigène à partir d'un échantillon clinique.</p> <p>Critères épidémiologiques Au moins un des liens épidémiologiques suivants : - Transmission interhumaine ; - Transmission de l'animal à l'homme.</p>
Cas possible	Toute personne répondant aux critères cliniques de la diphthérie respiratoire classique.
Cas probable	Toute personne répondant aux critères cliniques de diphthérie (toute forme) et présentant un lien épidémiologique avec un cas confirmé humain ou avec un cas de transmission de l'animal à l'homme.
Cas confirmé	Toute personne répondant aux critères de laboratoire ET présentant au moins une des formes cliniques.
Epidémiologie	
Groupe d'âge	Tout âge.
Incidence	En Europe de l'Est: recrudescence dans les années 1990 liée à des épidémies dans les états de l'ex-URSS. En 1995, 50 425 cas ont été déclarés en ex-URSS, dont 1 700 décès. Le nombre de cas est en régression depuis 2000 dans cette région du monde. En Europe de l'Ouest, quelques cas sporadiques sont décrits, d'importation à <i>C. diphtheriae</i> et autochtones à <i>C. ulcerans</i> .
Immunité	Immunité naturelle : maladie non immunisante. Immunité vaccinale décroissante avec le temps (10 ans).
Saisonnalité	Hiver – Printemps.

¹ European Centre for Diseases Prevention and Control:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>

(*C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis*)

Géographie Sex-ratio	Régions endémiques : - Sud-Est asiatique (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) ; - Amérique du Sud ; - Moyen-Orient ; - Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigeria).
Populations à risque	
Groupes à risques de développer la maladie	Personnes non vaccinées ou ayant des titres d'anticorps non protecteurs ; Voyageurs en pays d'endémique, 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.
Groupes à risque de développer des formes graves	Immunodéprimés, alcooliques, dénutris.
Grossesse allaitement	N/A.
Prise en charge du patient	
Traitement	Hospitalisation, antitoxine diphtérique et traitement antibiotique. Vaccination contre la diphtérie à distance de l'épisode infectieux.
Mesures d'Hygiène	Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène , disponibles sur ce site.
Isolement	Jusqu'à l'obtention de deux frottis négatifs (isolement respiratoire type gouttelettes si infection ORL et uniquement protection mécanique de la plaie si infection cutanée).
Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)	
Prophylaxie	Frottis nasopharyngé pour culture ou frottis de plaie; Antibioprofylaxie indépendamment du statut vaccinal et de la culture si <i>C. diphtheriae</i> tox +, ou Antibioprofylaxie en cas de résultat positif du prélèvement si <i>C. Ulcerans</i> ou <i>pseudotuberculosis</i> (la décision d'antibioprofylaxie sera envisagée au cas par cas (en fonction de la clinique du cas index, et si des personnes à risque de développer des formes graves sont concernées de manière directe ou indirecte)) Vaccination en cas d'historique incomplet ou douteux.
Mesures d'Hygiène	Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène , disponibles sur ce site.
Isolement	Si personnes de l'entourage dépistées positives, même type d'isolement que pour le cas index.
Collectivité à risque	Action de prévention à entreprendre si le cas est en milieu collectif. Contactez le médecin inspecteur.
Prévention pré-exposition	
Mesures préventives générales	Appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène , disponibles sur ce site. Rappel de vaccination à faire avant un voyage en pays endémique.
Vaccination	Anatoxine diphtérique inactivée n'étant disponible qu'en vaccin combiné ; Schéma vaccinal recommandé : 2, 3, 4 et 15 mois (vaccin hexavalent) puis rappel à 6 ans (vaccin tétravalent), à 16 ans et ensuite tous les 10 ans ; Primo-vaccination complète contre la diphtérie chez l'adulte nécessitant trois injections: deux injections à 4-6 semaines d'intervalle suivies d'une 3ème injection 6 mois à 1 an après la deuxième injection.

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

1. Agent pathogène

- Germe :

Corynebacterium du complexe diphtheriae. Trois espèces existent :

- *C. diphtheriae* ;
- *C. ulcerans* ;
- *C. pseudotuberculosis*.

- Réservoir :

Le réservoir de *C. diphtheriae* est presque exclusivement humain (dans de rares cas, la bactérie a été isolés chez des chevaux et des chats).

Les infections à *C. ulcerans* et à *C. pseudotuberculosis* sont des zoonoses.

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

Des cas rares de transmission interhumaine de *C. ulcerans* ont été décrits.

- Résistance physico-chimique :

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

- Pathogénèse :

Colonisation de l'oropharynx

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

Toxine diphtérique

La toxine diphtérique est une exotoxine protéique de 62 kDa, sécrétée en croissance exponentielle et inhibant la synthèse protéique des cellules de tous les tissus de l'hôte infecté (toxine pantrope). C'est une pro-enzyme avec 3 domaines: un domaine de fixation aux récepteurs, un domaine hydrophobe de translocation à travers la membrane endosomale, et un domaine enzymatique (la sous-unité A de 21 kDa). La toxine se fixe à un récepteur cellulaire: le pro-HB-EGF (heparine-binding EGF-like growth factor) et aux co-récepteurs CD-9 et HSPG (heparan-sulfate-proteo-glycan). La toxine est internalisée par les endosomes puis libérée dans le cytoplasme après protéolyse révélant son activité enzymatique ADP-ribosylase. La toxine diphtérique est codée par le gène *tox* porté par le phage β . Seules les souches lysogènes sont toxigènes. La production de toxine est contrôlée par le gène *toxR* localisé sur le chromosome bactérien. La protéine ToxR est un répresseur actif uniquement en présence de fer (> 100 μ g/l). En l'absence de fer, la toxine est produite en fortes quantités, ce qui correspond bien aux conditions de survie dans les sécrétions oro-pharyngée où le fer disponible est en très faible quantité.

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

2. Clinique

- **Transmission :**

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

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

L'exposition est définie selon l'espèce de corynebactérie en cause, et le type de lésion chez le sujet malade :

1. 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 diphthérie ;

(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).

2. 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 ou toute personne ayant été en contact avec la source animale (réservoir). Ces diphthéries cutanées sont souvent importées pour *C. diphtheriae* mais parfois acquises en pays développés à partir de réservoirs animaux pour *C. ulcerans*.

- **Incubation :**

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

- **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).

Diphtérie

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

- Symptômes :

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

▪ Infection ORL :

- Diphtérie « classique » :

Après une incubation de 2 à 7 jours, la maladie débute insidieusement, avec des malaises, de la fièvre modérée et une angine banale. Ensuite, une angine pseudomembraneuse apparaît, avec des fausses membranes extensives sur les amygdales et la luette et des adénopathies satellites parfois volumineuses (bull neck).

Les fausses membranes typiques sont le plus souvent blanchâtres, grisâtres, très adhérentes. Elles ne sont pas systématiquement présentes.

L'extension des fausses membranes est corrélée à la sévérité des symptômes (risque d'obstruction des voies aériennes par extension au larynx et à la trachée, croup).



Source: DIPNET: <http://www2.aap.org/immunization/illnesses/photos.htm>

- Atteinte nasales pure avec écoulements purulents et/ou sanglants et fausses membranes : L'atteinte est limitée à la partie nasale antérieure ; les symptômes sont d'intensité moyenne et les effets toxigènes sont rares.

- Angine ressemblant à une angine à streptocoques (surtout chez les personnes vaccinées).

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

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

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

▪ **Autres formes cliniques**

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

Des formes génitales, oculaires ou auriculaires existent et sont de diagnostic difficile et sans signe toxique.

Des formes invasives (se présentant chez les patients immunodéprimés) peuvent survenir sous forme de septicémies, endocardites, arthrites. Les souches isolées sont souvent peu toxigènes.

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

- **Complications :**

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

▪ **Complications neurologiques :**

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

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

▪ **Complications myocardiques :**

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

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

▪ **Autres complications :**

- signes digestifs avec diarrhée ;

- signes rénaux avec insuffisance rénale régressive ;

- syndrome hémorragique avec pétéchies cutanéomuqueuses (thrombocytopénie).

3. **Diagnostic**

- **Diagnostic biologique :**

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

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

Le *C. diphtheriae* peut également être isolé à partir de lésions cutanées.

La plupart des isolats cutanés ne sont pas toxigènes.

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

La recherche de la toxinogénèse se fait par recherche du gène et production in vitro (Elek). Un antibiogramme est également réalisé.

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.

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

4. Définition de cas de l'ECDC

- Critère de diagnostic :

Critères cliniques

Tout sujet présentant au moins une des formes cliniques suivantes:

Diphtérie respiratoire classique:

Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite ET une membrane/pseudomembrane adhérente ;

Diphtérie respiratoire modérée :

Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite SANS membrane/pseudomembrane adhérente ;

Diphtérie cutanée :

Lésion cutanée ;

Autres formes de diphtérie :

Lésion de la conjonctive ou des muqueuses.

Critères de laboratoire

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

Critères épidémiologiques

Au moins un des liens épidémiologiques suivants :

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

- Cas possible :

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

- Cas probable :

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

- Cas confirmé :

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

5. Epidémiologie

- Groupe d'âge :

Les personnes de tout âge peuvent être atteintes.

Les enfants sont protégés par les anticorps maternels jusque 6-12 mois. Dans les pays endémiques la diphtérie touche principalement les enfants.

- Incidence :

Historiquement, la diphtérie a été l'une des maladies infantiles les plus redoutées, se caractérisant par des flambées dévastatrices. Bien que la plupart des infections soient asymptomatiques ou

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

montrent une évolution clinique relativement bénigne, de nombreux malades succombaient à une myocardite toxique ou à une obstruction des voies aériennes provoquée par l'atteinte laryngée. Au cours de la grande épidémie de diphtérie qui a sévi en Europe et aux Etats-Unis dans les années 1880, les taux de létalité ont atteint 50% dans certaines régions. Ces taux avaient chuté à environ 15% en Europe au cours de la Première Guerre mondiale, principalement suite à l'utilisation courante du traitement par l'antitoxine. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l'Europe au cours de la Seconde Guerre mondiale, provoquant environ 1 million de cas (16 000 cas en Belgique) et 50 000 décès en 1943. On estime qu'avant que l'anatoxine diphtérique ne devienne facilement accessible dans les années 1980, près de 1 million de cas de diphtérie, dont 50 000 à 60 000 ayant entraîné un décès, se produisaient chaque année dans les pays en développement.

Ces dernières décennies, des taux de létalité dépassant 10% ont été rapportés dans des régions d'endémie.

L'OMS a signalé 4 489 cas de diphtérie dans le monde en 2012 et 2 500 décès estimés en 2011. En Europe de l'Est, une épidémie massive a 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. La situation s'est améliorée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine et Lettonie. Au cours de ces 10 dernières années, les pays de l'Europe de l'Ouest n'ont rapporté que quelques cas sporadiques, le plus souvent d'importation, à *C. diphtheriae*, et autochtones à *C. ulcerans*. Un cas récent autochtone d'infection à *C. diphtheriae* au Royaume-Uni a été décrit en 2008. En France métropolitaine, le dernier cas autochtone déclaré lié à *C. diphtheriae*, date de 1989.

Par ailleurs, le nombre de cas liés à *C. ulcerans* a tendance à augmenter ces dernières années, les personnes touchées rapportant le plus souvent un contact avec un animal domestique.

En Belgique, la vaccination généralisée contre la diphtérie a été introduite en 1959. La surveillance de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire des cas. La définition des cas, jusqu'alors restreinte à l'identification de *C. diphtheriae* toxigènes, a été élargie par l'ECDC et les Communautés en 2008 aux *C. ulcerans* toxigènes. Elle ne concerne pas les souches non productrices de toxines.

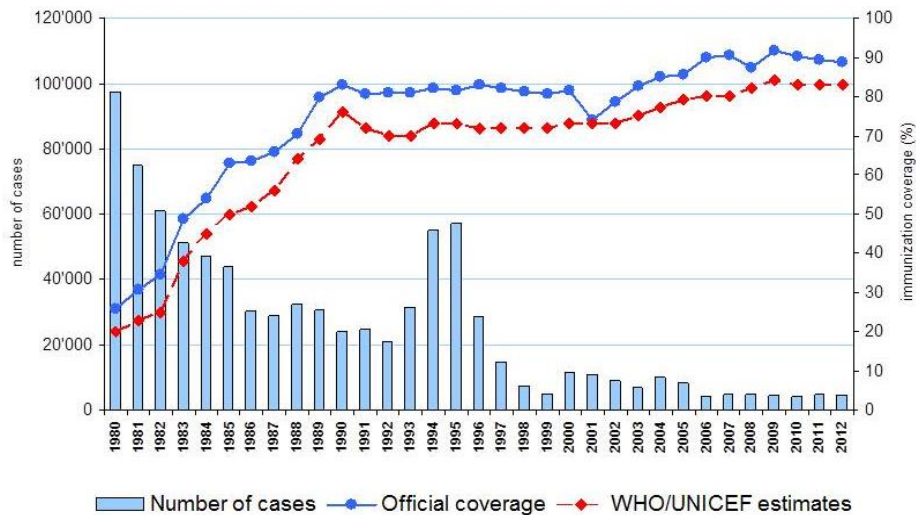
La généralisation de la vaccination a permis de voir chuter le nombre de cas et de décès.

Entre 2000 et 2011, aucune souche toxigène de *C. diphtheriae* n'a été rapportée par le Centre National de Référence (Laboratoire de référence pour *Corynebacterium diphtheriae* : rapports 2000-2011). En 2012, en Wallonie une diphtérie cutanée à *C. ulcerans* tox + a été diagnostiquée chez une femme de 72 ans ayant des contacts avec des animaux domestiques. En 2013, un cas de diphtérie respiratoire sans fausse membrane à *C. ulcerans* tox + a été rapporté en région Wallonne chez une femme de 61 ans suite probablement à un contact avec un animal domestique. En 2015, trois cas de diphtérie cutanée à souche tox + de *Corynebacterium* ont été déclarés en Belgique, en Wallonie. Parmi ces 3 cas, 2 étaient liés à une souche tox + de *C. ulcerans* (origine zoonotique probable) et le troisième cas était causé par une souche tox + de *C. diphtheriae* et vraisemblablement importé. En 2016, un cas fatal de diphtérie respiratoire à *C. diphtheriae* tox + a touché un enfant âgé de 3 ans non vacciné.

Diphtérie

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

Figure 1: Nombre de cas de diphtérie rapporté annuellement et évolution de la couverture vaccinale de DTP3



Source: OMS : <http://www.who.int/topics/diphtheria/en/>

- **Immunité :**

Immunité naturelle : La maladie n'est pas immunisante.

Immunité vaccinale : L'immunité vaccinale décroît avec le temps. L'immunité est conférée dès la deuxième injection chez l'enfant et persiste au moins cinq ans après le rappel. Le seuil de protection est fixé à 0,1 UI/ml. Le taux de conversion après la série de primovaccination est de l'ordre de 95 à 98 %.

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

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

- **Saisonnalité :**

Hiver – Printemps.

- **Géographie et sexe ratio :**

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).

(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

6. Population à risque

- Groupes à risque de développer la maladie :

- Personnes non vaccinées ou ayant des titres d'anticorps non protecteurs ;
- Voyages en pays d'endémie ;
- Personnels de laboratoire, personnels de santé ou s'occupant de personnes en situation de précarité ;
- Vétérinaires et toute personne en contact régulier avec des animaux ;

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

- Groupes à risque de développer des formes graves :

Immunodéprimés, alcooliques, dénutris.

- Grossesse et allaitement :

N/A.

7. Prise en charge du patient

- Traitement :

La diphtérie est une urgence médicale, notamment du fait du croup et des complications cardiaques. En principe, la sérothérapie est administrée sans délai, sans attendre la confirmation microbiologique de la présence de la toxine.

Cependant, **l'antitoxine diphtérique n'est actuellement pas disponible en Belgique** mais peut éventuellement être obtenue à l'étranger.

Il est à signaler que les lésions cutanées sont rarement à l'origine d'une intoxication à la toxine diphtérique.

Une **antibiothérapie** doit être débutée et éventuellement ajustée en fonction de l'antibiogramme.

Deux prélèvements ORL et/ou cutanées doivent être réalisés après l'arrêt de l'antibiothérapie, à J1 et J2 post arrêt, en raison de rechute précoce possible.

Une vaccination systématique sera recommandée en phase de convalescence du fait que la maladie est peu immunisante.

Vaccination systématique en phase de convalescence (maladie peu immunisante): une dose de vaccin sauf si preuve d'antécédents 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. La vaccination antidiphtérique n'existe qu'en association avec les vaccins antitétanique et anti-pertussis, ou alors en association avec le vaccin antitétanique seul. Il convient d'en tenir compte lors de l'évaluation des contre-indications.

(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

- **Mesures d'hygiène :**

Il convient d'appliquer les mesures d'hygiène générales et les mesures spécifiques aux maladies à transmission aérogène, disponibles sur ce site.

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

- **Isolement – éviction :**

Un isolement respiratoire type gouttelettes est nécessaire dès la suspicion de diphtérie et est maintenu jusqu'à confirmation du diagnostic. En cas de diphtérie cutanée, un isolement mécanique des plaies sera réalisé.

Ces isolements sont maintenus en cas de confirmation de diagnostic et ce jusqu'à obtention de deux cultures négatives (à 24 heures d'intervalle au moins) et ce, 24 heures après l'arrêt du traitement antibiotique. 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.

L'éviction suit les règles de l'isolement.

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

- **Prophylaxie :**

Il convient dans l'identification des personnes à risque de distinguer les infections ORL ou cutanées. **Les mesures prophylactiques ne seront envisagées qu'en cas de mise en évidence de toxine chez le cas index.**

Personnes ayant présenté des contacts à risque **si infection ORL :**

- Personnes vivant sous le même toit que le cas index ;
- Personnes qui ont eu des contacts intimes avec un malade (relations sexuelles avec un malade, le fait d'avoir embrassé un malade), personnes qui ont fréquenté la même collectivité qu'un malade ;
- Personnes qui ont fréquenté régulièrement un malade (visites, activités communes, etc.) ;
- Personnels de santé exposés aux sécrétions oro-pharyngées ;
- Passagers occupant les places voisines lors d'un voyage en transport en commun d'au moins 4 heures.

Personnes ayant présenté des contacts à risque **si infection cutanée :**

Personnes ayant eu des contacts proches et répétés avec le cas index (contacts familiaux, amis intimes, personnels exposés aux sécrétions oro-pharyngées si affection ORL) ou avec la source animale suspectée.

- **Echantillon nasopharyngé pour culture et/ou frottis de plaies si présentes ;**

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

- Traitement antibiotique prophylactique :

L'antibioprophylaxie est nécessaire pour rompre la chaîne de transmission.

En cas de ***C. diphtheriae* tox+** chez les cas index, le traitement antibiotique sera administré quel que soit le statut vaccinal des personnes à risque et sans attendre le résultat de la culture de leur échantillon.

En cas de ***C. ulcerans* tox+** chez les cas index, l'antibioprophylaxie est nécessaire en cas de résultat positif du prélèvement chez le contact. La décision d'antibioprophylaxie sans attendre le résultat du prélèvement sera également envisagée au cas par cas (en fonction de la clinique du cas index, et si des personnes à risque de développer des formes graves sont concernées de manière directe ou indirecte). Une éviction du milieu professionnel ou collectif pourra également être envisagée en fonction du type de profession/de collectivité et du type de contact dans cette profession/collectivité. Un refus de l'antibioprophylaxie pourrait également justifier une éviction du milieu professionnel ou collectif.

Schémas proposés par le Sanford guide (2012-2013) :

Schéma 1 : Contacts proches qui peuvent être sous observation : Clarithromycine par voie orale durant 7 jours :

- o Adultes : 500 mg 2 fois par jour durant 7 jours ;
- o Enfants : 7,5 mg/kg. 2 fois par jour durant 7 jours.

Schéma 2 : Contacts proches qui ne peuvent être sous observation : **Benzathine penicillin G** par voie intramusculaire :

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

Contre-indications de l'antibioprophylaxie et remarques :

- Délai maximal d'administration de l'antibioprophylaxie : 10 jours après le dernier contact avec le malade (sur base de la période d'incubation maximale) ;
- Il convient de tenir compte des effets secondaires et des interactions médicamenteuses avant toute administration ;
- En particulier, il convient d'éviter l'antibioprophylaxie en cas d'antécédents allergiques sérieux vis-à-vis d'un des composants de l'antibiotique.

En cas de souche tox-, il n'y a pas d'indication à un traitement prophylactique des sujets exposés. 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.

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.

(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

- Mesures d'hygiène :

Il convient d'appliquer les mesures d'hygiène générales et spécifiques aux maladies à transmission aérogène, disponibles sur ce site.

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

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

- Isolement – éviction :

N/A.

- Collectivité à risque :

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

La surveillance des personnes à risque de développer une forme grave (personnes immunodéprimées, femmes enceintes mal vaccinées ou non-vaccinées, adultes mal vaccinés ou non-vaccinés) s'impose. Elle durera au moins le temps nécessaire à l'incubation, c'est-à-dire de 12 à 25 jours.

Dans tous les cas, il a lieu de contacter le médecin inspecteur.

9. Prévention pré-exposition

- Mesures préventives générale :

Il convient d'appliquer les mesures d'hygiène générale et les mesures d'hygiène spécifiques aux maladies à transmission aérogène, disponibles sur ce site.

- Vaccination :

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

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

Les vaccins antidiphtérique et antitétanique sont constitués des anatoxines (dénaturées par le formaldéhyde) diphtérique et tétanique. Selon l'âge, deux dosages des anatoxines tétanique (40 et 20 UI) et diphtérique (30 et 2 UI) sont utilisés. Les vaccins comportant le

(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

dosage le plus élevé peuvent être administrés jusqu'à l'âge de 12 ans. Au-delà de l'âge de 12 ans, les vaccins à dosage réduit sont recommandés.

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

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

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

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

Effets indésirables et contre-indications vaccin dT :

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

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

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

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



Wallonie

AViQ

Agence pour une Vie de Qualité

Familles Santé Handicap

Diphtérie



(C. diphtheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis)

Personnes de contact

Centre National de référence

UZ Brussel - Microbiologie en Ziekenhuishygiëne

Personne de contact: Prof. Dr. D. Piérard

Adresse: Laarbeeklaan 101, 1090 Jette

Tel.: 02/4775000

E-mail: labomicro@uzbrussel.be

https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_labu/corynebacterium_diphtheriae/default.aspx

Institut Scientifique de Santé Publique

Personne responsable : Elise Mendes da Costa

E-mail : Elise.Mendes@wiv-isp.be

Tél. : 02/642.57.47

Fax : 02/642.57.47

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

Références

1. Vaccine-preventable Diseases: Monitoring System, country profile: Belgium. Organisation, Mondial de la Santé (OMS). [Consulté le 16/04/2014]. Disponibilité sur internet : http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BEL&commit=OK
2. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko G. Resurgence of diphtheria. Eur J Epidemiol 1995; 11: 95-105.
3. Wagner KS *et al.* Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multi-centre European study. Clin Microbiol Infect 2011; 17(4): 519-25.
4. Wagner KS *et al.* Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008. The increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. Epidemiol Infect 2010; 138(11): 1519-30.
5. Hogg RA, Wessels J, Hart J, Efstratiou A, De Zoysa A, Mann G, Allen T, Pritchard GC. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria. Vet. Rec 2009; 165: 691-2.
6. Taylor J, Saavedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G, Raphaely N, Kapadia S, Efstratiou A, White J, Balasegaram S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, United Kingdom, May 2010. Euro Surveill. 2010; 15(31): 19634.
7. Bonmarin I *et al.* Diphtheria: a zoonotic disease in France. Vaccine 2009; 27: 4196-4200.
8. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Définition de cas de diphthérie [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>
9. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-van Spaendonck MA, Hallander HO, Olander R, Maple PA *et al.* The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. Epidemiol Infect. 2000; 125(1):113-25.
10. Neal, S. and A. Efstratiou, DIPNET - establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe. Euro Surveill, 2007. 12(12): E9-E10.
11. Wagner J. *et al.* Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. CID 2001; 33: 1598-1600.
12. Van Damme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, Roelants M. Studie Vaccinatiegraad in Vlaanderen 2012. Januari 2013.
13. Vaccinatiegraad bij baby's en adolescenten. Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid [Consulté le 16/04/2014]. Disponibilité sur internet : <http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/#vaccinatiegraadstudie>
14. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en région de Bruxelles-Capitale, décembre 2012, ESP-ULB. [Consulté le 16/04/2014].

(*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*)

Disponibilité sur internet : <http://www.observatbru.be/documents/news-items/news-enquete-couverture-vaccinale-2012.xml>

15. Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PA *et al.* *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 (2) : 999-1001.
16. Theeten H, Hutse V, Hens N, Yavuz Y, Hoppenbrouwers K, Beutels P, Vranckx R, Van Damme P. Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium. *Epidemiology and Infection*, 2002; 139, pp 494-504. doi:10.1017/S0950268810001536.
17. Wagner KS *et al.* A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine* 2010; 28:14-20.
18. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie. [Consulté le 16/04/2014]. Haut Conseil de la Santé Publique, 2011. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>
19. Instruction n° DGS/RI1/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie. Site santé du Ministère des Affaires sociales et de la santé, 2011.
20. Rousseau C, Belchior E, Broche B, Badell E, Guiso N, Laharie I, Patey O, Lévy-Bruhl D. Diphtheria in the south of France, March 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(19): 19867.
21. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007; 357(19) : 1905-1915.
22. Basnyat B. Death due to diphtheria. *J Travel Med* 1998; 5(2) : 101.
23. Konrad R, Hörmansdorfer S, Sing A. Possible human-to-human transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(8):768-71.
24. Detemmerman L, Rousseaux D, Efstratiou A, Schirvel C, Emmerechts K, Wybo I, Soetens O, Piérard D. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* in human and non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in cat. *New Microbes New Infect* 2013; 1(1):18-9.
25. ECDC. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Disponible sur internet: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Diphtheria-Belgium.pdf>