

Recrudescence de la diphtérie cutanée en Europe

Cherkaoui Sara

Plan

- ❖ Généralités
- ❖ Clinique
- ❖ Epidémiologie
 - Dans le monde
 - En Europe
 - En Belgique
- ❖ Diagnostic bactériologique et expérience au LHUB-ULB
- ❖ Prise en charge et prévention



Généralités

La diphtérie est une infection **pharyngée** ou **cutanée aiguë** provoquée principalement par des souches toxinogènes de *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* et plus rarement *C. pseudotuberculosis* = ***C. diphtheriae* complex**

*Pathologie **exceptionnelle** dans les pays à haut revenu depuis l'instauration de programmes de vaccination nationaux.* *situations très rares en Belgique et relevant souvent de cas d'importation.

Demeure endémique dans certains pays d'Europe de l'Est (Russie) et dans d'autres parties du monde comme l'Amérique du Sud (Brésil, Equateur), l'Asie de l'Est (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigéria).

Généralités

Genre *Corynebacterium* : plus de 100 espèces. La majorité des espèces sont saprophytes (air, sol, eau douce), commensales (Homme et animal) et peu pathogènes.

Les espèces commensales suivantes ont prouvé leur pathogénicité:

- *C. jeikeium*
- *C. urealyticum*
- *C. glucuronolyticum*
- *C. kroppenstedtii*

C. diphtheriae: l'Homme est un réservoir important (nasopharynx, lésions cutanées, porteurs sains +).

Mode de transmission : gouttelettes, par contact direct avec des infections cutanées, vêtements souillés.

Généralités



Edwin Klebs

Friedrich Loeffler

Les manifestations cliniques de la diphtérie sont connues depuis Hippocrate (400 avant J.-C) malgré une évidence bactériologique tardive.

Le rôle de *C. diphtheriae* a été découvert en 1883 par Edwin Klebs et son isolement par culture en 1884 par Friedrich Loeffler.

D'où l'éponyme de bacille de Klebs-Loeffler.



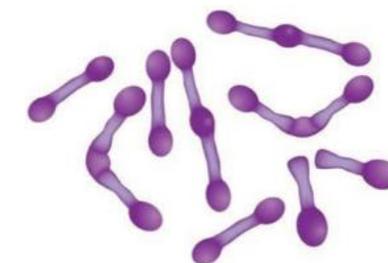
Généralités



Bacilles à Gram positif, bâtonnets pléomorphes, non mobiles, non sporulés et non capsulés.

Les bacilles sont arrangés de manière caractéristique : en “V” ou en “L” (“**en lettres chinoises**”).

En forme de massue : granules métachromatiques aux extrémités composées de polymétaphosphates (dépôts de stockage d'énergie).



Aérobic et anaérobic facultatif.

Température optimale de croissance : 37°C.

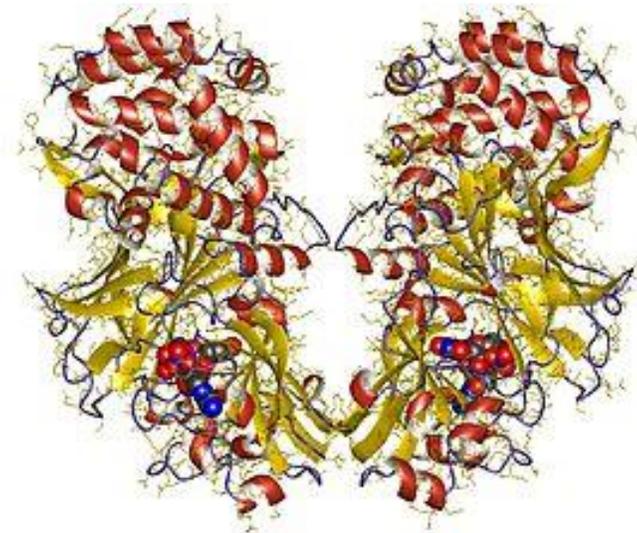
Aspect: petites colonies, circulaires, blanches ou crémeuses et luisantes.

Pathogenèse

Production par certaines souches d'une **exotoxine**, la **toxine diphtérique** (diphtheria toxin, DT).

Cette toxine est codée par un phage (virus qui parasite une bactérie) et la toxigénicité dépend de la transmission du gène *tox* par certains bactériophages (β *tox+*, γ *tox+*, ω *tox+*) et à son intégration dans l'ADN de l'hôte.

La toxine est produite par la bactérie lorsqu'elle se multiplie activement.



Synthétisée sous forme d'un peptide précurseur de 62 kDa qui est activé par clivage en deux sous-unités A et B (associées par un pont disulfure) :

Sous unité B : fixation de la toxine sur le récepteur cellulaire

Sous unité A : domaine catalytique A qui porte l'activité toxique

Clinique

❑ Deux types de pathologies

- Angine diphtérique pseudo-membraneuse : + commune
- Diphtérie cutanée: + rare

❑ Incubation rapide (manifestation après 2 à 5 jours)

❑ Complications

- Infections articulaires
- Endocardites
- Dissémination hématogène pouvant entraîner une atteinte cardiaque (myocardite), nerveuse (paralysie des nerfs crâniens et périphériques), ou rénale (IR).



La diphtérie cutanée

Clinique

Se développe souvent sur des lésions préexistantes (plaies ou piqûres d'insectes) → deviennent pustuleuses → transformation en ulcères douloureux.

Présentation typique: ulcères superficiels arrondis ou ovalaires, à fond fibrineux, bien circonscrits, avec une bordure érythémato-violacée et recouverts par des membranes grisâtres adhérentes.

- Formation de pseudo-membranes : altération de l'épithélium cutané par la prolifération locale des bacilles diphtériques, avec apparition d'un exsudat fibrino-leucocytaire nécrotique
- Circulation minimale de la toxine dans l'organisme: les effets toxiques surviennent rarement contrairement à la diphtérie respiratoire



La diphtérie cutanée

Populations à risque

La diphtérie cutanée survient sur des terrains débilisés :

- Mauvaises conditions socio-économiques
- Situations de promiscuité
- Migrants arrivant de pays endémiques (Amérique du Sud, Asie de l'Est, Afrique)
- Patients avec dépendance à l'alcool ou à d'autres drogues
- Sans-abri.



Epidémiologie

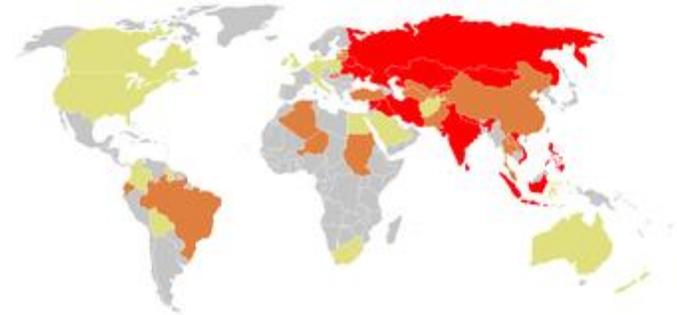
18ème siècle :

1 personne sur 20
atteinte de diphtérie
(enfant ++)

Taux de mortalité: 50 à
100 pour 100,000
habitants/an

Guerre froide:

Recrudescence des cas
en Ex-URSS et
extension en Europe
(>150000 cas et 5000
décès)



Epidémie se stabilise
en 1995

Années 50 :

Introduction de la
vaccination

Quasi disparition de la
maladie vers les
années 90 (pays
industrialisés)

2014 :

38 cas en Europe, cas
sporadiques importés

Epidémiologie

En Europe



Figure 1. Number of diphtheria cases among migrants per week, by country, and date of reporting in 2022.

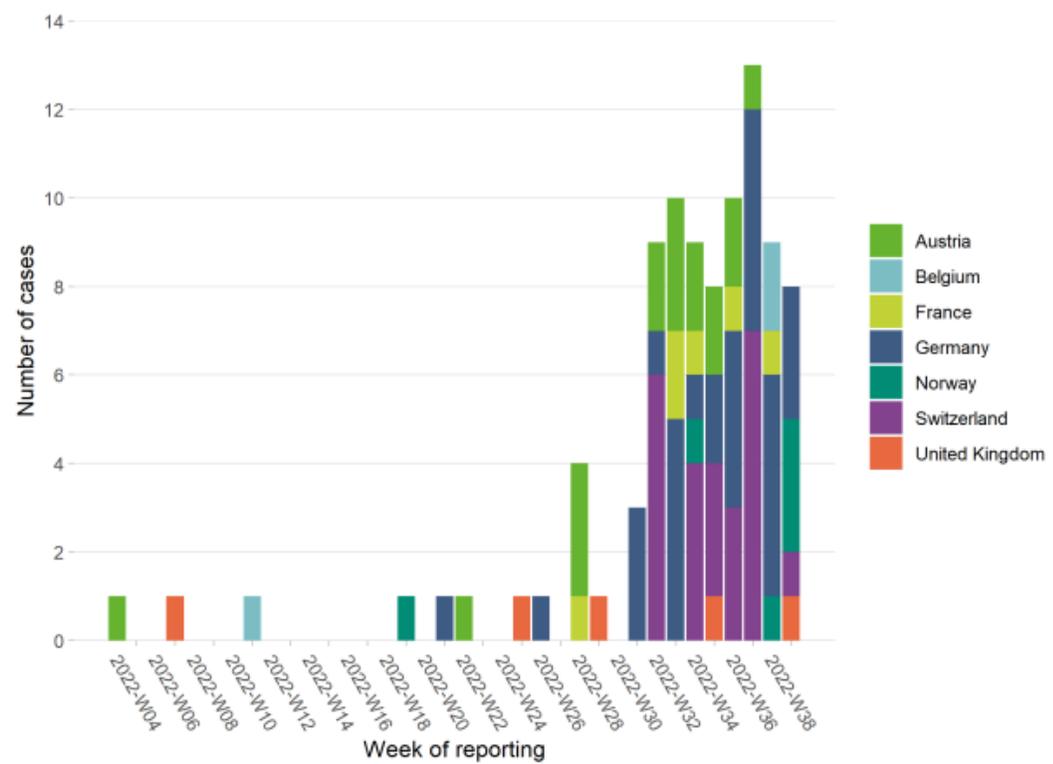
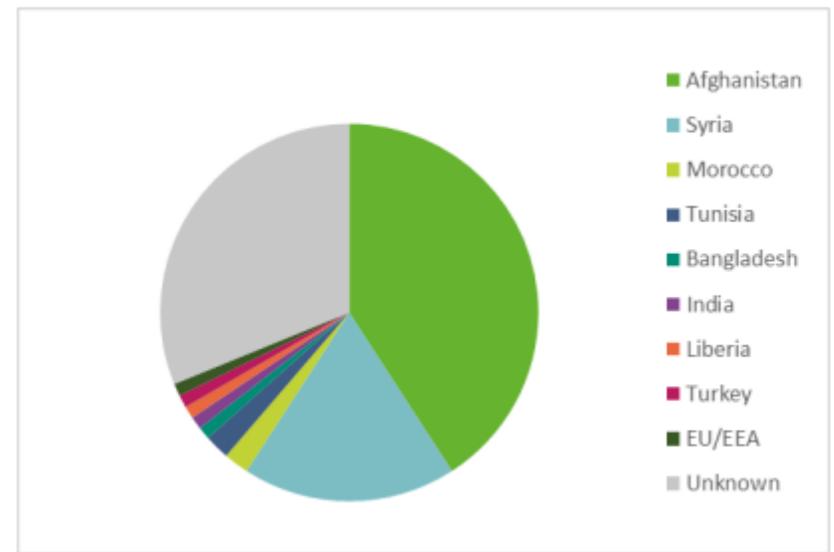


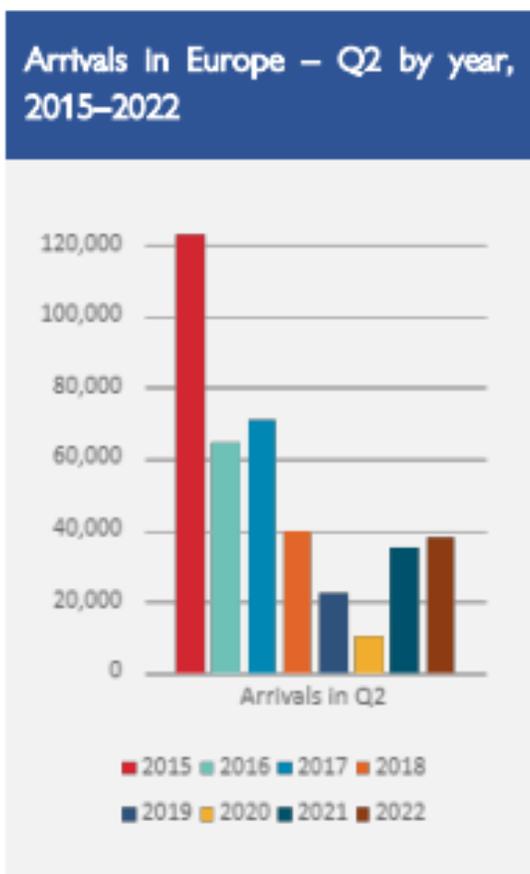
Figure 2. Nationality/country of origin among migrants with diphtheria for cases reported in 2022



2021 : 47 cas de diphtérie signalés
2022 : 92 cas de diphtérie signalés (principalement depuis juillet 2022).

Epidémiologie

En Europe



Rapport régional trimestriel avril-juin 2022 de la matrice de suivi des déplacements (DTM) Europe :

Au cours du deuxième trimestre (Q2) de 2022, un total de 38 008 migrants et réfugiés ont été enregistrés comme arrivant en Europe, soit **8% de plus qu'en 2021** et près de **quatre fois plus qu'en 2020**.

L'Afghanistan, le Maroc, la Syrie, le Bangladesh, l'Égypte sont les pays d'origine les plus fréquemment signalés parmi les arrivées enregistrées en Europe.

Epidémiologie

En Europe



Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022

Franziska Badenschier, Anja Berger, [...], and
Andreas Sing

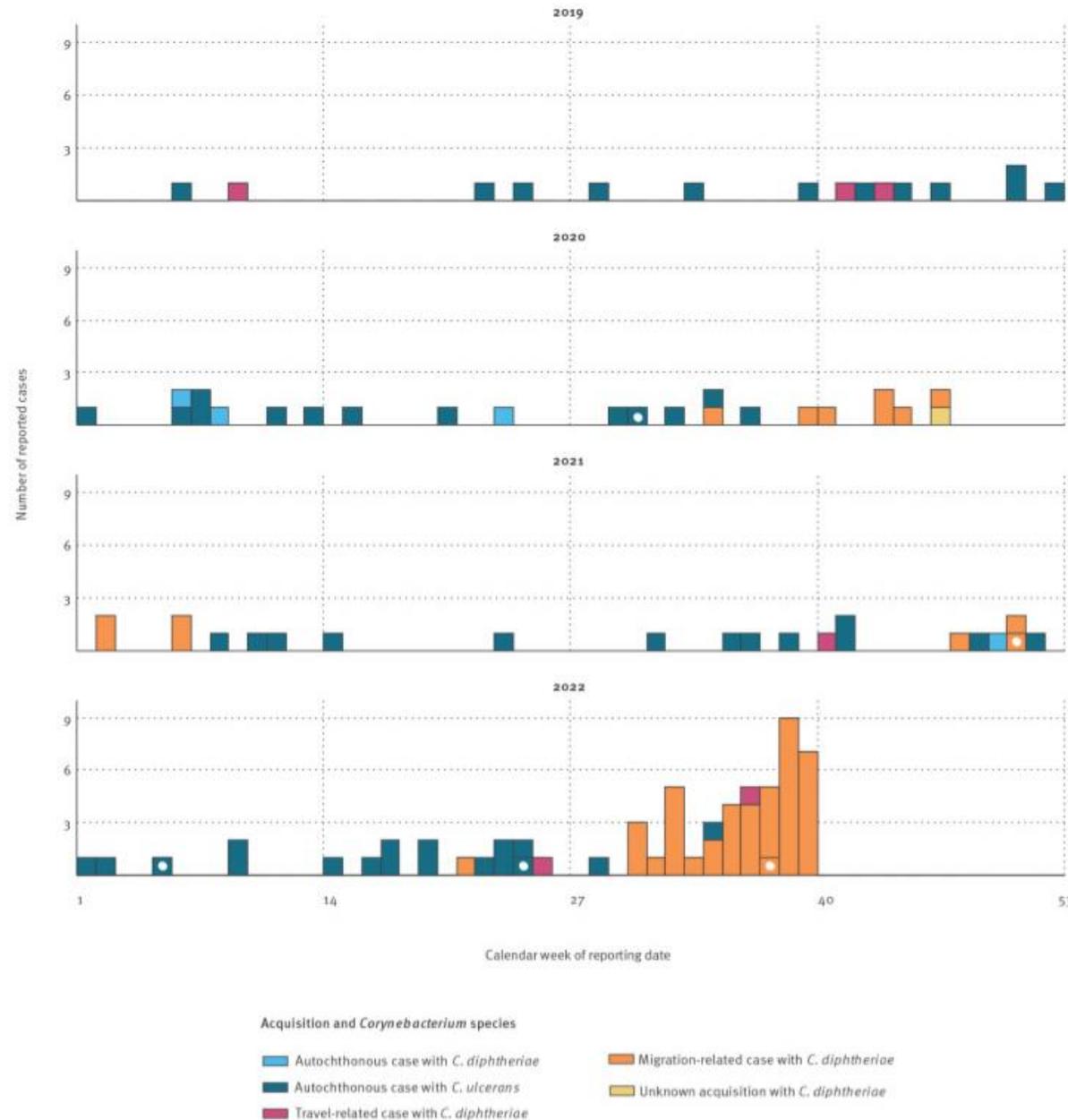


Etude allemande publiée en Novembre 2022

Augmentation des cas de diphtérie cutanée (*C. diphtheriae* tox+) importés par la migrants arrivant en Allemagne depuis janvier 2022.

Tout les cas sont identifiés dans les centres de refuge et ont été confirmés tox +.

Phylogénie et informations disponibles sur le voyage montrent que les migrants s'infectent sur la route des Balkan



Institut Robert Koch (institut national de santé publique d'Allemagne) : rapports concernant 44 cas de diphtérie entre le 1er janvier et le 30 septembre 2022.

- 42 cas de diphtérie cutanée
- 1 cas de diphtérie respiratoire
- 1 cas sans informations cliniques

44 cas sont des hommes jeunes (entre 15 et 24 ans).

Origine :

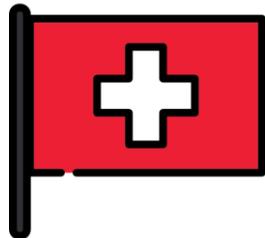
- 21 Syrie
- 17 Afghanistan
- 1 Tunisie
- 1 Yémen

Epidémiologie

En Europe

Ongoing toxin-positive diphtheria outbreaks in a federal asylum centre in Switzerland, analysis July to September 2022

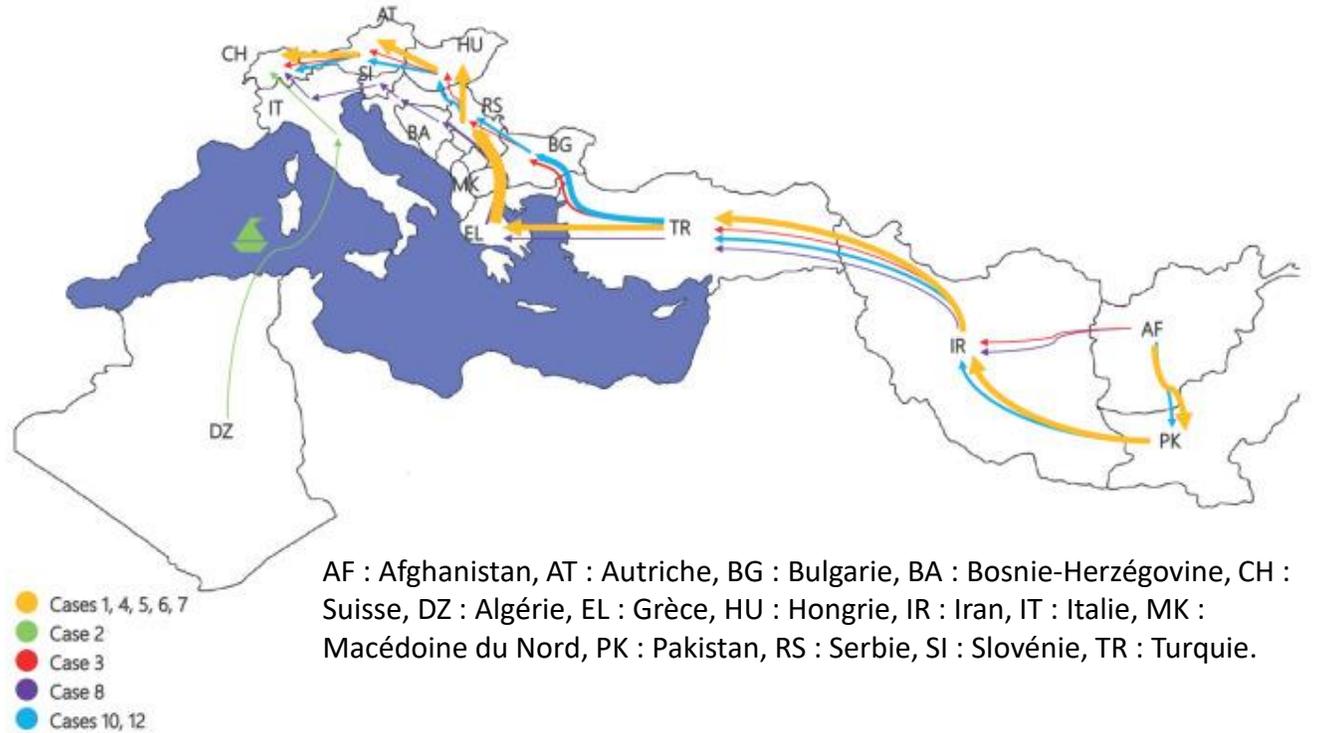
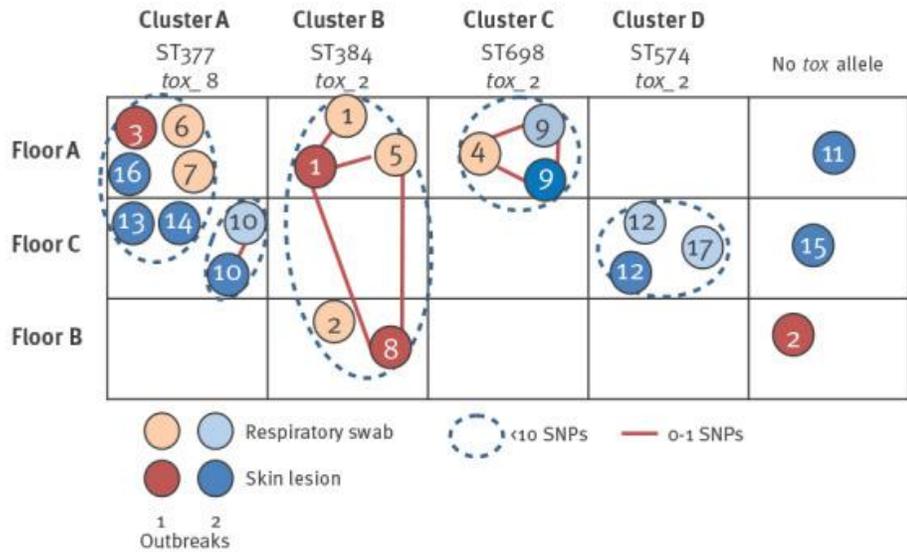
Jacob Kofler, Alban Ramette, [...], and Barbara Grützmacher



Etude suisse publiée en novembre 2022

Décrit deux épidémies de diphtérie survenues dans un centre d'asile suisse de juillet à octobre 2022.

Principalement des **migrants jeunes** avec des cas non sévère de **diphtérie cutanée**.



Isolats de *Corynebacterium diphtheriae* obtenus auprès de résidents lors de deux épidémies dans un centre d'asile, Suisse, juillet-septembre 2022

La plupart des cas ont probablement été infectés pendant leur voyage vers la Suisse (route des Balkans).

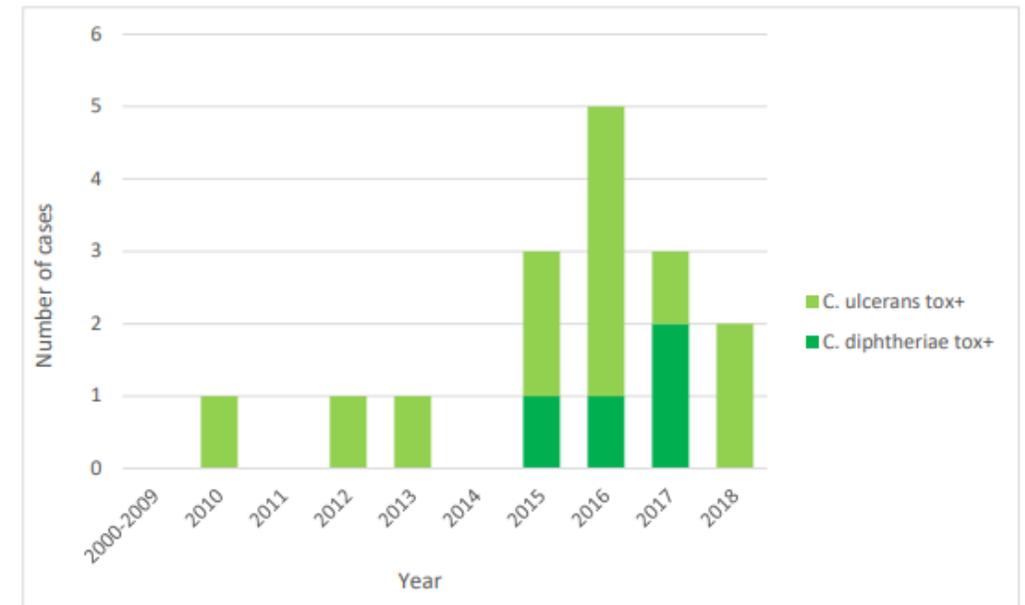
Epidémiologie

En Belgique



Généralisation en Belgique de la **vaccination** contre la diphtérie depuis **1959**

- ❑ 1943 : 16 157 cas et 982 décès
- ❑ 1980 – 2012 : moins de 15 cas et 1 décès (survenu à Moscou chez une personne de nationalité belge)
- ❑ 2013 : 1 cas de diphtérie respiratoire dû à une souche toxigène de *C. ulcerans*
- ❑ 2014 : 0 cas
- ❑ 2015 : 3 cas de diphtérie cutanée
- ❑ 2016 : 5 cas dont 1 cas fatal de diphtérie respiratoire chez un enfant âgé de 3 ans non vacciné



Epidémiologie



En Belgique

Données de l'UZ Brussel (CNR) pour l'année 2021 et 2022 :

Année 2021 :

- 0 *C. diphtheriae*
- 3 toxigenic *C. ulcerans*
 - o 2 cutaneous
 - o 1 isolated from blood culture
- 1 *C. ulcerans* non-toxigenic
 - o 1 cutaneous

Année 2022 :

- **26 toxigenic *C. diphtheriae***
 - o 22 cutaneous
 - o 1 respiratory DAT was administered
 - o 1 cutaneous and respiratory
 - o 2 unknown clinical presentation
- 5 toxigenic *C. ulcerans*
 - o 3 cutaneous
 - o 1 isolated from blood culture

Résistances:

- érythromycine : 2 (*C. diphtheriae*)
- clindamycine : 10 (2 *C. diphtheriae*, 8 *C. ulcerans*)



Epidémiologie

Au LHUB-ULB

Depuis le 01 janvier 2021 : 5 cas de *C. diphtheriae*

- **Femme de 47 ans** : Frottis nez

Co-infection *C. koseri* et *C. diphtheriae tox* - → connu depuis 2013 en portage nasal

- **Homme de 17 ans** : Frottis pus vésicule

Co-infection *S.aureus* et *S. pyogenes*. Malheureusement pas de suivi

- **Homme de 19 ans** : Frottis pus vésicule

Co-infection *S.aureus* et *S. pyogenes*. *C. diphtheriae tox* +

- **Homme de 27 ans** : Frottis pus vésicule

Co-infection *S.aureus* et *S. pyogenes*. *C. diphtheriae tox* +

- **Homme de 39 ans**: frottis de pus plaie

Co-infection *S.aureus* et *S. pyogenes*. *C. diphtheriae tox* +

100 % des cas proviennent du CHU Saint-Pierre.

Pas de cas dans les autres hôpitaux partenaires du LHUB-ULB

Diagnostic bactériologique

H-1



Récéption du frottis cutanéomuqueux*



H-1 : Examen direct montre des BGP en palissade



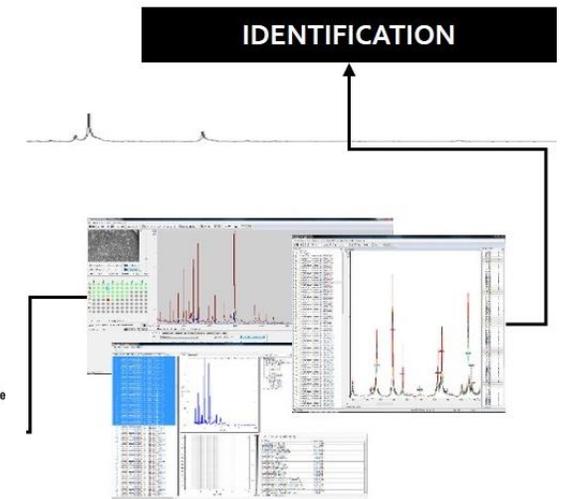
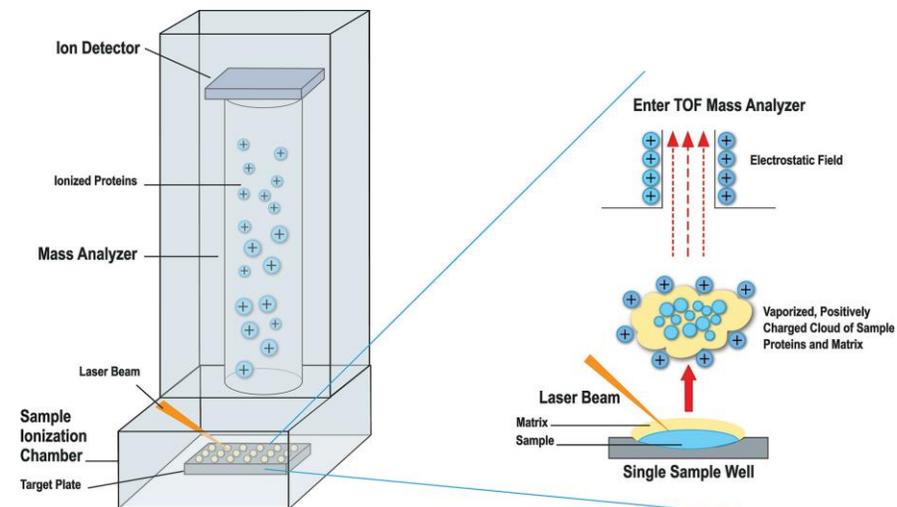
*prélèvement de fausses membranes (oropharynx, muqueuse nasale ou **peau lésée**, selon la localisation clinique)

Diagnostic bactériologique

H-24



- ✓ Réception du frottis cutanéomuqueux
- ✓ H-1 : ED montre des BGP en palissade
- ✓ H-24 : identification sur la culture par MALDI-TOF



Diagnostic bactériologique

H-48

- ✓ Réception du frottis cutanéomuqueux
- ✓ H-1 : ED montre des BGP en palissade
- ✓ H-24 : id sur la culture par MALDI-TOF
- ✓ H-48 : obtention de l'antibiogramme

Antibiogramme :

- Penicilline 1 μ g : S > 50 et R < 12
- Clindamycine 2 μ g : S > 15 et R < 15
- Rifampicine 5 μ g : S > 24 et R < 24
- Ciprofloxacine 5 μ g : S > 50 et R < 24
- Tétracycline 30 μ g : S > 24 et R < 24

Autres molécules possibles : Céfotaxime, Meropenem, Erythromycine, Linézolide, Triméthoprime-sulfamethoxazole



European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

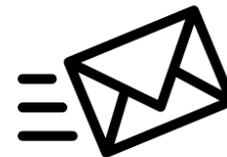
Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 13.0, valid from 2023-01-01

Diagnostic bactériologique

H-48

- ✓ Réception du frottis cutanéomuqueux
- ✓ H-1 : ED montre des BGP en palissade
- ✓ H-24 : id sur la culture par maldi-tof
- ✓ H-48 : obtention de l'antibiogramme
- ✓ Envoi de la souche au CNR pour recherche de toxine



Communication clinico-biologiste et envoi de la souche au CNR.



Maladie à déclaration obligatoire

Diagnostic bactériologique

Guidelines au LHUB-ULB suite à la recrudescence des cas :

- ❖ Identification de **toutes les souches de corynebactéries** (majorité commensales de la peau, souvent cultures polymicrobiennes → co-infection avec du *S.aureus* et *S. pyogenes* ++)
- ❖ En cas de confirmation de *C. diphtheriae* dans un prélèvement: contacter le plus rapidement les infectiologues et hygiénistes
- ❖ Envoi au CNR (Sciensano) pour identifier la présence de toxines
- ❖ Antibiogramme systématique
- ❖ Respect strict des consignes de bio-sécurité

**CENTRE DE RÉFÉRENCE POUR CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE
ET AUTRES CORYNÉBACTÉRIES TOXINOÈNES**



ANALYSES DEMANDÉES	
<input type="checkbox"/> Culture <i>C. diphtheriae</i> e.a. corynebactéries toxinogènes <input type="checkbox"/> Confirmation de l'identification d'une souche et typage <i>Prrière d'envoyer ce formulaire accompagné de l'échantillon à:</i> Prof. Dr. D. Piérard UZ Brussel – Microbiologie en Ziekenhuishygiëne Laarbeeklaan 101, 1090 Jette Tel.: 02/477.50.00 E-mail: labomicro@uzbrussel.be	<input type="checkbox"/> Demande de sérologie (anti-DT IgG)* <i>Prrière d'envoyer ce formulaire accompagné d'un sérum à:</i> Dr. I. Desombere SCIENSANO – Dispatching + Service Immunologie Rue Juliette Wytsman 14, 1050 Bruxelles Tel.: 02/373.33.76 ou 02/373.32.94 Fax: 02/373.33.67 E-mail: caroline.rodeghiero@sciensano.be
	
RÉSERVÉ AU CENTRE DE RÉFÉRENCE	RÉFÉRENCE DU CENTRE _____ / _____ / _____ DATE DE RÉCEPTION _____ / _____ / _____
LABORATOIRE DEMANDEUR: Nom du responsable: _____ Nom du laboratoire/service: _____ Adresse: _____ _____ Tel.: _____ Fax: _____ E-mail: _____	MÉDECIN DEMANDEUR: Nom: _____ N° INAMI: _____ Adresse: _____ Tel.: _____ *FACTURATION À: (nom et adresse) _____
RENSEIGNEMENTS PATIENT: Votre n° de référence: _____ Nom: _____ Sexe: <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> autre/inconnu Date de naissance/âge: _____ Code postal/localité: _____ Nationalité: _____ N° du registre national: _____ Séjour récent à l'étranger: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser (pays, dates): _____ _____ Contact récent avec des personnes qui ont voyagé à l'étranger: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser (pays, dates): _____ _____ Contact avec des animaux/du lait cru: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser (espèces, contexte (ex. ferme),...): _____ _____	INFORMATIONS CLINIQUES: Date de début des symptômes: _____ Symptômes: Infection des voies respiratoires avec fièvre: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Croup (stridor): <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Pseudomembrane (membrane adhérente) au niveau des amygdales, du pharynx ou du nez: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Écoulement nasal uni- ou bilatéral (initialement clair, puis sanglant): <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lésions cutanées: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser: _____ Lésions des conjonctives ou autres muqueuses: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser: _____ Signes et symptômes typiques associées à la diphtérie: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Complications associées à la diphtérie: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Évolution clinique: Le patient a-t-il été hospitalisé: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Issue: <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/> guéri <input type="checkbox"/> encore malade <input type="checkbox"/> décédé (date: _____)
RENSEIGNEMENTS ÉCHANTILLON: Frottis: <input type="checkbox"/> nasopharynx <input type="checkbox"/> gorge <input type="checkbox"/> autre _____ N° d'identification: _____ Date de prélèvement: _____ Souche: (<input type="checkbox"/> isolat humain <input type="checkbox"/> isolat animal) N° d'identification: _____ Date d'isolation: _____ Isolée de: _____ Sérum: N° d'identification: _____ Date de prélèvement: _____	ÉTAT DE VACCINATION: _____ DATE DE LA DERNIÈRE VACCINATION: _____ INFORMATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES: Y a-t-il un lien avec d'autres cas? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, veuillez préciser: _____ AUTRES INFORMATIONS/REMARQUES: _____

*Si la demande concerne un titre d'anticorps anti-DT IgG après vaccination, le coût sera à charge du patient.

https://www.sciensano.be/sites/default/files/formulaire_corynebacterium.pdf



Déclaration des maladies transmissibles

Bienvenue sur le **site de déclaration obligatoire des maladies infectieuses** de la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ, destiné aux professionnels de la santé.

COMMUNICATION IMPORTANTE

Dès le 16 janvier 2023, Trace.In.Wal, nouvel outil d'enregistrement des déclarations en Région wallonne, sera accessible. Il remplacera le formulaire de déclaration MATRA, utilisé actuellement.

Cette page matra.sciensano.be restera le bon lien. En cliquant sur « Déclarer », vous serez dirigé vers une nouvelle page où vous devrez vous identifier à l'aide de l'application ITSME ou votre carte d'identité.

Covid 19

La déclaration des cas suspects ou confirmés de COVID-19 (y compris les décès) des résidents et travailleurs des collectivités résidentielles agréées par l'AViQ se remplit via l'application en ligne : <https://portail-plasma.aviq.be>.

Nouveau Flash : janvier 2023

Déclarer un cas en wallonie	Maladies à déclaration obligatoire	Fiches informatives	Flash
Déclarer un cas en région bruxelloise ou en communauté germanophone	Liens utiles	SPSE/CPMS Lettres type	Contacts

<https://matra.sciensano.be/>

Diagnostic bactériologique



Consignes de bio-sécurité

- ❖ Travailler sous **flux lumineux** lorsqu'on manipule les prélèvements et/ou cultures bactériennes
- ❖ Porter des **gants et vêtements de protection**
- ❖ Porter un **masque** aux **postes à haute exposition** avec les cultures bactériennes
- ❖ **Ne pas sentir** les boîtes de petri
- ❖ Se laver les mains avec de **l'eau et du savon**

Prise en charge

Traitement antibiotique



Antibiothérapie par voie orale:

Clarithromycine 2 x 500 mg/j pendant 14 jours

En cas de tableau toxique: Injection intraveineuse d' IG spécifiques (antitoxine)

Mesures de protection



Isolement du patient dès la suspicion du diagnostic (jusqu'à 2 prélèvements négatifs à 24h d'intervalle)

Prise en charge des contacts : 2 frottis, traitement prophylactique (Azythromycine 500 mg/j 3 jours), évaluation de l'immunité, vaccination si besoin

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

Prévention

Politique vaccinale

En Belgique, la vaccination généralisée contre la diphtérie date de 1959.



➤ Pour les enfants : la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est recommandée 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 la santé

! Les rappels sont recommandés aux âges de 6 ans, 11-13 ans puis entre les âges de 16 et 18 ans + rappel de vaccination diphtérique tous les 10 ans.

*Vaccin combiné: diphtérie, tétanos et coqueluche

Take home message

- ❖ Maladie causée principalement par *C. diphtheriae* tox + (plus rarement par *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*)
- ❖ Recrudescence des cas en Europe suite aux mouvements migratoires (conditions difficiles des camps de réfugiés, population non vaccinée, majorité de cas importés)
- ❖ Maladie qui peut causer des complications graves si elle n'est pas traitée à temps : importance d'un diagnostic optimal impliquant la coopération clinico-biologique.
- ❖ Importance des règles de bio-sécurité
- ❖ Maladie à déclaration obligatoire
- ❖ Importance de la vaccination



Merci pour votre attention !

Des questions ?

