

DIPHTÉRIE RESPIRATOIRE

ET

DIPHTÉRIE CUTANÉE

Rédigé par :

Louise Valiquette, m.d., M.Sc
Doris Deshaies, m.d.
Unité Maladies infectieuses
Direction de la santé publique de Montréal-Centre

Approuvé par :

Comité sur l'immunisation du Québec

Janvier 1999

Des frais d'administration sont exigés pour des exemplaires supplémentaires de ce document.

Pour plus de renseignements :

Téléphone : (418) 643-5573

Télécopieur : (418) 644-4574

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec,

Bibliothèque nationale du Canada,

ISBN : 2-550-34325-5

Tous droits réservés pour tous pays

Reproduction par quelque procédé que ce soit et traduction, même partielle, interdites sans autorisation du ministère de la Santé et des Services sociaux.

© Gouvernement du Québec

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier sincèrement les personnes suivantes, qui ont commenté la première et la deuxième version du présent document :

- mesdames Lucie Bédard et Marthe Laurin, ainsi que les docteurs Anne Bruneau, Denise Beauséjour, Jean-Guy Bonnier, Paul Le Guerrier et Pierre Pilon, de la Direction de la santé publique de Montréal-Centre;
- le docteur Gilles Delage, du Laboratoire de Santé publique du Québec (LSPQ);
- les membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ);

La troisième version de travail de ce document (septembre 1997) fait suite aux précieux commentaires des individus et des groupes suivants :

- le docteur Réjean Dion, Direction de la santé publique de Montréal-Centre;
- l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec;
- l'Association des pédiatres du Québec;
- les directions de la santé publique de l'Outaouais, de l'Abitibi-Témiscamingue et de la Montérégie.

Nous remercions enfin :

- madame Marie-Andrée Simard et monsieur Conrad Tessier, pour la recherche de documents;
- mesdames Hélène Collette et Denise Larivière, pour la mise en pages et le traitement de texte.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

Introduction.....	8
1. Rappel historique	9
1.1. Diphtérie respiratoire.....	9
1.2. Diphtérie cutanée.....	10
1.2.1. Pays en voie de développement.....	10
1.2.2. Pays industrialisés.....	11
2. Rappel clinique.....	12
2.1. Description de l'agent	12
2.2. Manifestations cliniques.....	13
2.2.1. Diphtérie respiratoire	13
2.2.2. Diphtérie cutanée	15
2.3. Période d'incubation	17
2.4. Modes de transmission	17
2.5. Période de contagiosité.....	18
2.6. Diagnostic.....	18
2.7. Traitement.....	20
2.7.1. Diphtérie respiratoire	20
2.7.2. Diphtérie cutanée	20
3. Prévention.....	22
4. Surveillance.....	24

DEUXIÈME PARTIE : PROTOCOLE D'INTERVENTION

1. Intervention relative à un cas présumé ou confirmé de diphtérie respiratoire ou cutanée.....	30
2. Intervention relative à un individu asymptomatique, dont les sécrétions nasopharyngées présentent du <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	34

ANNEXES

A Technique d'administration de l'antitoxine diphtérique	35
B Éléments essentiels dans un questionnaire d'enquête.....	39

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

Le présent travail fait suite à trois événements survenus au cours de 1994 et 1995. Dans un premier temps, l'Unité Maladies infectieuses (UMI) était avisée, à l'automne 1994, de la découverte fortuite de *Corynebacterium diphtheriae* lors d'une analyse de routine des expectorations d'un jeune homme de 18 ans atteint de fibrose kystique. Le patient avait présenté deux semaines auparavant une toux et un mal de gorge. Des prélèvements nasopharyngés ont été effectués chez celui-ci et chez les membres de sa famille. Un *C. diphtheriae* de type *mitis* non toxigène a été isolé chez le patient; la recherche de *C. diphtheriae* s'est révélée négative chez les trois personnes vivant au même endroit que lui. Quelques semaines plus tard, l'officier de prévention des infections d'un hôpital de soins de courte durée demandait l'avis de l'UMI quant à la conduite à tenir face à l'isolement de *C. diphtheriae* des sécrétions endotrachéales d'une patiente de 69 ans admise aux soins intensifs pour une atteinte de l'état de conscience reliée à une hydrocéphalie normotensive. L'analyse avait été effectuée pour tester une technique de laboratoire. La souche s'est avérée être de type *mitis*. Quelques mois plus tard, un article paru dans l'édition de mai/juin du *Canadian Journal of Infectious Diseases* faisait état d'un cas de diphthérie cutanée chez un militaire canadien de retour de Somalie.

Ces événements ont mené au constat suivant : personne à l'UMI ne détenait une expérience particulière ni une expertise suffisamment poussée pour faire des recommandations relativement à la prise en charge de ce type de cas et de leurs contacts. Un petit groupe de travail a été formé avec le mandat de fournir des lignes directrices quant aux mesures de santé publique recommandées advenant la découverte de *C. diphtheriae* chez un individu, symptomatique ou non, et de répondre à d'autres interrogations, concernant notamment la disponibilité des analyses de laboratoire, le délai pour l'obtention des résultats et la disponibilité des antitoxines.

La littérature révisée témoigne de l'absence de consensus par rapport à la prise en charge de cette maladie au point de vue de la santé publique et par rapport à la définition de cas aux fins de la surveillance. Tenant compte de ces incertitudes, après le rappel de quelques notions générales relativement à la diphthérie respiratoire et à la diphthérie cutanée (première partie), nous proposons un

protocole d'intervention pour la prise en charge des cas et des contacts de cas de diphthérie respiratoire et de diphthérie cutanée et des porteurs nasopharyngés (deuxième partie).

1. RAPPEL HISTORIQUE

Dans l'hémisphère Nord, la diphthérie sévit surtout en hiver; la majorité des cas de diphthérie cutanée et respiratoire sont signalés entre octobre et mars, avec une activité maximale en novembre. Les individus non vaccinés sont principalement touchés.

1.1. *Diphthérie respiratoire*

Au début des années 1920, la diphthérie représentait la première cause de décès chez les enfants canadiens âgés de 2 à 14 ans. Depuis, l'incidence de la diphthérie a chuté de façon radicale. Des cas sporadiques et des éclosions de diphthérie ont été rapportés dans le « Rapport hebdomadaire des maladies au Canada » jusqu'au début des années 1980. Des éclosions de diphthérie ont notamment été signalées au Québec en 1974 et en 1977.

Au cours des dix dernières années, un maximum de cinq cas a été rapporté annuellement au Canada; aucun décès n'y a été signalé depuis 1983.

Des souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae* continuent néanmoins d'être isolées chez des porteurs dans le Nord et l'Ouest canadien. Des cas de diphthérie ont été signalés au cours des dernières années aux États-Unis; un cas mortel est survenu en 1994 au Massachusetts chez un enfant de 4 ans non vacciné. Des flambées de diphthérie sévissent depuis le début des années 1990 dans certaines républiques de l'ex-Union Soviétique, où environ 50 000 cas et 1 700 décès ont été rapportés en 1994. Parmi les souches de *C. diphtheriae* toxigènes isolées, seuls les biotypes *gravis* et *mitis* ont été signalés. Les données de caractérisation moléculaire laissent entendre que depuis la fin des années 1980, deux ribotypes sont devenus prédominants, le G1 et le G4. Une éclosion a été rapportée en Thaïlande en 1994. Au moins une vingtaine de cas sporadiques ont également été signalés en Europe (Finlande, Norvège, Allemagne, Pologne, Bulgarie, etc.). Ces événements sont d'autant plus inquiétants qu'une proportion importante d'adultes nord-américains sont

inadéquatement protégés contre la diphthérie. En effet, des études sérologiques révèlent des taux d'anticorps non protecteurs chez 20 à 60 % des adultes américains âgés de plus de 20 ans; la situation ne serait guère plus rassurante du côté des adultes canadiens. Les données préliminaires d'une étude réalisée en 1996 auprès de 1 240 donneurs de plasma à la Croix-Rouge canadienne indiquent que 17,6 % des personnes âgées de 20 ans et plus ont un niveau d'anticorps antidiphthériques insuffisant pour les protéger de la maladie. Cette proportion varie, selon le groupe d'âge, de 8,2 % (30-39 ans) à 40,0 % (60 ans et plus) (P. Duclos et L. Pelletier, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM), communication personnelle, 1996). Tous ces phénomènes laissent supposer que les intervenants en santé publique du Canada, y compris ceux du Québec, pourraient de nouveau être confrontés à cette maladie dans un avenir rapproché.

1.2. Diphthérie cutanée

D'abord considérée comme une maladie tropicale, la diphthérie cutanée a été à l'origine de plusieurs éclosions en Europe et en Amérique du Nord au cours des dernières décennies.

1.2.1. Pays en voie de développement

La diphthérie cutanée est fréquente dans les pays à climat chaud et humide, notamment comme infection secondaire. Begg et Balraj (1995) citent une étude indienne dans laquelle on avait démontré la présence de *C. diphtheriae* dans 15 % des prélèvements provenant de 1 100 lésions cutanées.

La rareté de la diphthérie respiratoire dans certains pays, et ce, en l'absence de tout programme de vaccination, laisse croire que le degré relativement élevé de protection de la population par rapport à cette maladie serait attribuable à un processus d'immunité acquise par la présence fréquente du *C. diphtheriae* dans des lésions cutanées de toutes sortes. Certains craignent qu'avec l'amélioration des standards d'hygiène dans les pays en développement, on assiste à la baisse de l'immunité acquise au regard de la diphthérie cutanée et, par conséquent, à un accroissement de cas de diphthérie respiratoire.

1.2.2. Pays industrialisés

Les épidémies survenues au cours des dernières décennies ont touché des populations socioéconomiquement défavorisées. L'éthylisme chronique a été souvent un facteur mis en évidence dans ces populations.

On a soupçonné la diphthérie cutanée d'être à l'origine d'épidémies de diphthérie au retour des soldats américains après la Deuxième Guerre mondiale. Depuis, son rôle dans le déclenchement et le maintien des épidémies de diphthérie (cutanée ou respiratoire) a été bien documenté, notamment lors des épidémies survenues dans l'État de Washington pendant les années 1970, ainsi qu'à Vancouver de 1968 à 1972. Cette situation s'expliquerait par la grande contagiosité de la maladie.

2. RAPPEL CLINIQUE

2.1. Description de l'agent

Le *Corynebacterium diphtheriae* fut décrit par Klebs en 1883. Loeffler le cultiva, en décrivit les caractéristiques et prouva son rôle dans l'étiologie de la diphthérie en 1884.

Il s'agit d'un bacille gram positif dont l'humain est le seul réservoir connu. Trois biotypes sont le plus souvent décrits : *gravis*, *mitis* et *intermedius*¹. La production de toxine survient lorsque la bactérie est infectée par un phage contenant le gène codant pour la toxine diphthérique (*tox*⁺).

Les trois biotypes ont un potentiel épidémique. Il y a corrélation entre le biotype et la production de toxine. En se basant sur des données américaines des années 1960, MacGregor rapporte que 98,9 % des souches *intermedius* sont toxigènes comparativement à 84 % des souches *gravis* et à 34,1 % des souches *mitis*. L'association entre la virulence et le biotype n'a cependant pas été clairement établie chez l'humain.

L'infection donne lieu plus souvent à un état de porteur asymptomatique qu'à des manifestations cliniques aiguës. Les porteurs jouent un rôle important dans la transmission de la maladie. L'immunité acquise par la vaccination ou naturellement ne prévient pas l'état de porteur. Cependant, dans les populations bien vaccinées, on détecte rarement des porteurs de souches toxigènes.

Bien que le taux de portage de souches de *C. diphtheriae* toxigènes soit faible dans l'hémisphère occidental, l'introduction d'une souche toxigène dans une communauté pourrait amener le transfert du phage *tox*⁺ à une souche non toxigène.

1. Certains auteurs mentionnent un quatrième sous-type : le *belfanti*.

2.2. *Manifestations cliniques*

Il faut distinguer les effets de la bactérie de ceux de sa toxine. La bactérie elle-même reste généralement dans les couches superficielles des muqueuses respiratoires et des lésions cutanées où elle ne produit qu'une réaction inflammatoire légère. Cependant, certaines souches de *C. diphtheriae* sont capables d'invasion tissulaire, même en l'absence de toxine. Ainsi, quelques cas d'endocardite infectieuse, d'arthrite septique, d'abcès spléniques et de bactériémie attribués à des souches de *C. diphtheriae* non toxigènes ont été rapportés dans la littérature traitant du sujet.

Les souches de *C. diphtheriae* toxigènes libèrent une puissante exotoxine entraînant des atteintes systémiques. La toxine peut inhiber la synthèse protéique dans toutes les cellules corporelles; elle agit préférentiellement sur le cœur, les nerfs et les reins.

On distingue principalement deux formes de manifestations cliniques de la diphthérie : respiratoire et non respiratoire. Dans cette dernière catégorie, on compte la diphthérie otique, la diphthérie conjonctivale, la diphthérie génitale et la diphthérie cutanée. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de n'aborder que la diphthérie respiratoire et la diphthérie cutanée.

2.2.1. *Diphthérie respiratoire*

Seules les souches toxigènes causent les manifestations cliniques associées à la diphthérie respiratoire. La fréquence des symptômes et la gravité de la maladie varient en fonction du statut immunitaire du cas. La moitié des cas rapportés aux États-Unis sont peu graves, souvent sans membrane. La létalité varie de 3,5 à 12 % et est plus élevée chez les plus jeunes et les plus âgés. La plupart des décès surviennent dans les quatre premiers jours à la suite d'une asphyxie ou de complications cardiaques. Les décès sont rares chez les individus bien immunisés. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont le mal de gorge (85-90 %), la fièvre (50-85 %) et la dysphagie (26-40 %). Il y a présence de membranes et d'adénopathies cervicales dans 50 % des cas.

- **Forme nasale**

Généralement peu grave, cette forme de diphthérie respiratoire se manifeste par la présence d'un écoulement sérosanguinolent ou séropurulent souvent associé à une membrane blanchâtre sur la muqueuse septale. Ses manifestations toxiques sont rares.

- **Forme amygdalienne et pharyngée**

Il s'agit de la forme clinique la plus fréquemment rencontrée. Elle se manifeste par un début abrupt, une fièvre légère (généralement $< 39\text{ }^{\circ}\text{C}$), des malaises, un mal de gorge, une rougeur du pharynx et l'apparition sur les amygdales d'une membrane pouvant s'étendre aux piliers des amygdales, à la luette, au palais mou, à l'oropharynx et au nasopharynx. Cette membrane, initialement d'un blanc brillant, devient grisâtre, avec des zones nécrotiques. Elle résulte de l'action d'une toxine produite localement et est composée de fibrine de cellules épithéliales, de bactéries, de leucocytes et d'érythrocytes; comme elle adhère aux tissus, toute tentative de la déloger entraînera un faible saignement.

Il y a corrélation entre le degré d'extension de la membrane et la gravité des symptômes. Lorsque l'atteinte se limite aux amygdales, la maladie est relativement moins grave; lorsqu'il y a extension de la membrane au pharynx postérieur, au palais mou ou à la zone périglottique, les manifestations cliniques seront beaucoup plus importantes. L'œdème des tissus mous sous-jacents et l'adénite cervicale associée peuvent alors entraîner une gêne respiratoire, un stridor, et créer l'apparence d'un cou proconsulaire (*bull neck*).

- **Forme laryngée et trachéobronchique**

Il peut s'agir d'une extension de l'atteinte pharyngée ou du site de manifestation clinique initial. Les symptômes qui lui sont associés sont les suivants : raucité de la voix; dyspnée; stridor; toux et tirage

(chez les enfants). L'aspiration de la membrane peut entraîner la suffocation. En l'absence d'intubation et d'exérèse de la membrane, le patient peut mourir d'épuisement.

Complications de la diphthérie respiratoire

Le risque de complications est relié à la gravité de l'infection primaire et au délai entre le début de la maladie et l'administration de l'antitoxine.

Des signes de myocardite peuvent être détectés chez les deux tiers des patients; entre 10 et 25 % présenteront des signes ou des symptômes de dysfonction cardiaque. Les premières manifestations de toxicité cardiaque apparaissent généralement au cours des deux premières semaines après le début de la maladie, même en présence d'une amélioration de la symptomatologie oropharyngée. Il peut s'agir de changements à l'ECG, d'arythmie, d'insuffisance cardiaque congestive ou de choc cardio-vasculaire.

Environ trois patients sur quatre atteints d'une maladie grave développeront une neuropathie. Dès les premiers jours, on peut observer une paralysie du palais mou et de la paroi pharyngée postérieure pouvant entraîner des problèmes de régurgitation. Par la suite, une neuropathie des nerfs crâniens pourra se manifester. Une névrite périphérique peut apparaître dans les semaines (de dix jours à trois mois) suivant le début de la maladie. En général, il y aura récupération complète de l'atteinte nerveuse.

2.2.2. Diphthérie cutanée

La forme cutanée peut se manifester par différentes lésions ayant une ressemblance avec d'autres types de lésions allant de l'ulcère à l'impétigo. L'ulcère rond, profond, découpé à l'emporte-pièce, décrit comme la lésion typique, n'est que rarement observé. De façon générale, l'existence d'une lésion cutanée initiale joue le rôle de porte d'entrée pour l'infection. Dans les pays tropicaux, la fréquence des plaies, des abrasions traumatiques ou des piqûres d'insectes jouerait un rôle prépondérant dans l'incidence de la diphthérie cutanée. Une brûlure, une plaie chirurgicale ou toute

autre affection cutanée comme l'eczéma, le psoriasis, la pyodermite, l'impétigo, la teigne, l'intertrigo peuvent servir de porte d'entrée à la maladie. Le délai est variable entre la lésion initiale (porte d'entrée), qui peut passer inaperçue, et l'infection, allant de un à 27 jours. Une lésion initiale, une égratignure par exemple, s'agrandit et s'élargit au lieu de guérir. Elle se couvre également d'une pustule. Les berges, initialement linéaires, deviennent rondes, déclives, indurées et d'un rouge violacé. Le fond se creuse, touchant tout l'épiderme, mais ne s'étend pas aux muscles ni aux tendons. L'ulcère ainsi constitué est grossièrement rond et très douloureux. L'évolution entre la pustule et l'ulcère est d'environ deux semaines. La douleur disparaît en une à deux semaines. Le fond de la lésion est généralement propre, quelquefois recouvert d'une croûte grisâtre d'où suinte un liquide séropurulent. Il est occasionnellement recouvert de fausses membranes et son diamètre peut atteindre plusieurs centimètres. Les lésions sont multiples dans les trois quarts des cas et presque toujours situées aux extrémités.

La guérison spontanée survient après six à douze semaines et laisse une cicatrice plate, atrophique et déprimée. Des cas ayant duré un an ont été décrits. Parfois la lésion peut devenir hypoesthésique ou anesthésique si on la découvre tardivement.

La présence simultanée d'un streptocoque ou d'un staphylocoque a été notée dans un certain pourcentage de cas, mais ce pourcentage varie d'une étude à l'autre. La contribution relative de ces bactéries et du *C. diphtheriae* à la genèse des lésions cutanées n'est pas claire.

Des souches de *C. diphtheriae* non toxigènes ont été isolées dans les lésions des deux tiers des cas de diphthérie cutanée rapportés en Alberta et dans les Territoires-du-Nord-Ouest entre 1969 et 1981. Les bacilles diphthériques non toxigènes peuvent être à l'origine de maladies bénignes ou d'états septiques localisés, mais leur propagation n'a jamais présenté un danger pour la santé publique.

Complications de la diphthérie cutanée

Les complications systémiques de la diphthérie cutanée sont moins fréquentes que dans les cas de diphthérie respiratoire et sont causées par les souches toxigènes. Elles surviennent dans 3 à 28 % des

cas. Plus fréquentes chez le sujet de plus de 60 ans, elles pourraient apparaître chez lui plusieurs semaines après la première lésion. Les complications neurologiques, quand elles surviennent, se manifestent le plus souvent sous forme de polynévrites, de paralysie d'un nerf crânien ou de syndrome de Guillain-Barré. La myocardite est très rare.

2.3. Période d'incubation

La période d'incubation de la diphthérie respiratoire se situe habituellement entre deux et cinq jours. Il est difficile de déterminer la période d'incubation de la diphthérie cutanée puisque le *C. diphtheriae* peut coïnfecter ou surinfecter une lésion cutanée.

2.4. Modes de transmission

Le *C. diphtheriae* se transmet par voie aérienne (macrogouttelettes provenant des voies respiratoires supérieures) ou par contact direct avec des sécrétions respiratoires ou des exsudats provenant de lésions cutanées. Les individus symptomatiques transmettent la bactérie beaucoup plus facilement que les personnes asymptomatiques. Le risque de développer la diphthérie après avoir été exposé à un individu présentant une diphthérie symptomatique a été estimé, en 1925, à 2,1 %, comparativement à 0,3 % en cas d'exposition à un porteur. Les personnes atteintes de diphthérie cutanée sont fréquemment porteuses de la bactérie au niveau des voies respiratoires. La transmission de personne à personne s'effectue beaucoup plus facilement à partir de lésions cutanées qu'à partir des voies respiratoires. Ainsi, la transmission peut se faire de la peau à la peau (auto-inoculation et de personne à personne), des voies respiratoires à la peau (auto-inoculation et de personne à personne), de la peau aux voies respiratoires (auto-inoculation et de personne à personne) et des voies respiratoires aux voies respiratoires (personne à personne).

Plus rarement, la transmission se produira par contact avec des articles souillés par une personne infectée. Le lait cru a par ailleurs déjà servi de véhicule.

Le risque de transmission du *C. diphtheriae* est directement relié à la durée et à l'intensité du contact. Selon l'Organisation mondiale de la santé, le taux de portage d'une souche toxigène de *C. diphtheriae* chez les membres de la maisonnée d'un cas peut atteindre 25 %². La recherche de contacts se limitera aux personnes ayant eu un contact physique ou respiratoire étroit avec un cas de diphthérie ou le porteur d'une souche toxigène.

2.5. Période de contagiosité

La transmission est possible tant que les bacilles virulents sont présents dans les écoulements ou les lésions. Dans le cas de la forme respiratoire, la transmission se fait généralement deux semaines ou moins après le début des symptômes, rarement après plus de quatre semaines. La durée exacte de la période de contagiosité précédant l'apparition des symptômes n'est pas connue. L'excrétion bactérienne des infections cutanées dure plus longtemps par comparaison à sa durée dans le cas de la forme respiratoire. Les individus atteints de diphthérie cutanée restent rarement porteurs pendant plus de six mois.

Dans les deux cas, une antibiothérapie adéquate permet généralement de mettre fin à l'excrétion en moins de quatre jours.

La survie du *C. diphtheriae* dans l'environnement pourrait atteindre plusieurs mois, soit de quatorze semaines à six mois, s'il est enrobé de fibres textiles ou de poussière. Sa survie n'est que de quelques heures lorsqu'il est projeté dans des particules de salive. La diphthérie cutanée contamine davantage l'environnement et entraîne des infections de la gorge plus facilement que la colonisation pharyngée.

2.6. Diagnostic

2. Lors d'une éclosion de dix-huit cas de diphthérie respiratoire survenue en Thaïlande en 1994, le taux de portage du *C. diphtheriae* a été estimé à 4 % chez les contacts vivant sous le même toit que les cas et à 8 % pour les contacts fréquentant la même classe.

On envisagera le diagnostic de diphthérie respiratoire en présence d'une maladie des voies respiratoires supérieures caractérisée par un mal de gorge, un état subfébrile et une membrane grisâtre adhérente aux amygdales, au pharynx ou à la muqueuse nasale ou septale lorsqu'il n'y a aucune autre cause apparente. Le diagnostic différentiel comprend notamment la mononucléose infectieuse, la pharyngite virale ou bactérienne, l'angine de Vincent et l'épiglottite aiguë.

Le diagnostic de diphthérie cutanée est difficile à poser sur une base clinique sauf, peut-être, lorsqu'il y a présence d'un ou de plusieurs ulcères ronds à l'emporte-pièce.

Le diagnostic microbiologique repose sur la morphologie des colonies, l'apparence microscopique de la bactérie et le résultat de tests biochimiques. Bien qu'on puisse observer une certaine croissance du *C. diphtheriae* dans des milieux non spécifiques (ex. : gélose sang), on utilisera préférablement un milieu sélectif (ex. : Loeffler, Tinsdale), que l'on peut trouver au LSPQ.

Le *C. diphtheriae* croît lentement. Un délai minimal de 48 heures est nécessaire pour observer des colonies typiques. Le diagnostic définitif repose sur l'utilisation de tests biochimiques, étape requérant 48 heures supplémentaires. Par la suite, la détermination de la toxigénicité, effectuée par le test d'Elek, demandera environ 72 heures (une nouvelle technique permettrait l'obtention de résultats en 24 à 48 heures). Toutes ces étapes peuvent être réalisées au LSPQ. Toutes les souches de *C. diphtheriae* devraient faire l'objet d'une épreuve de toxigénicité, quel que soit le tableau clinique du patient.

La mesure des anticorps contre la toxine diphthérique dans un spécimen sérique prélevé avant l'administration des antitoxines peut aider à soutenir le diagnostic si le niveau d'anticorps s'avère non protecteur ($< 0,01$ UI/ml)³. Cette information se révélera particulièrement utile pour appuyer le diagnostic lorsque les cultures sont négatives. La technique utilisée pour le dosage des anticorps est la microagglutination. Cette analyse requiert une à deux semaines et est effectuée en Alberta. Les arrangements sont faits par le LSPQ.

3. Les critères recommandés pour la détermination de l'état immunitaire sont les suivants : $< 0,01$ UI/ml : réceptivité; $0,01-0,099$ UI/ml : protection de base; $> 0,1$ UI/ml : protection complète.

2.7. Traitement

2.7.1. Diphthérie respiratoire

L'antitoxine diphthérique équine doit être administrée dès que l'on soupçonne un diagnostic de diphthérie respiratoire puisqu'elle agit en neutralisant la toxine circulante non liée aux tissus. La dose, variant entre 20 000 et 100 000 unités, est ajustée de façon empirique selon la durée de la maladie et l'extension des membranes. Un test d'allergie doit préalablement être effectué pour tous les patients puisque 10 % d'entre eux peuvent présenter une réaction d'hypersensibilité aux protéines de cheval.

L'antibiothérapie a pour but de détruire la bactérie, amenant ainsi l'arrêt de la production de toxine, l'amélioration de l'infection locale et la prévention de la transmission. La pénicilline ou l'érythromycine sont généralement recommandées pour une durée de quatorze jours. Certains auteurs recommandent les posologies suivantes :

Pénicilline G procainée IM (25 000 à 50 000 unités/kg/jour pour les enfants ou 1,2 million d'unités par jour pour les adultes, divisé en deux doses) OU érythromycine IV (40-50 mg/kg/jour, max. 2 g par jour). Lorsque le patient peut avaler, on passe à la thérapie PO (érythromycine QID ou pénicilline V 125-250 mg QID) pour une durée totale de quatorze jours.

En phase de convalescence, le patient doit recevoir une dose d'anatoxine puisque la maladie ne produit pas nécessairement des niveaux adéquats d'antitoxine.

2.7.2. *Diphthérie cutanée*

Il est recommandé de bien nettoyer les lésions avec de l'eau et du savon et d'administrer une antibiothérapie par voie systémique.

La pénicilline G est très active et est considérée comme le premier choix pour le traitement de la diphthérie cutanée. En cas d'allergie à la pénicilline, l'érythromycine est au moins aussi efficace, même si des cas de résistance ont été rapportés. On peut recommander les mêmes posologies que celles recommandées pour le traitement de la diphthérie respiratoire.

L'antitoxine diphthérique équine est indiquée si la souche est toxigène. Par contre, comme l'information sur la toxigénicité de la souche n'est obtenue que tardivement, il faut évaluer les bénéfices escomptés et les risques inhérents à un tel traitement puisque son efficacité diminue au fur et à mesure qu'augmente la durée de la maladie. Si un diagnostic présumé de diphthérie cutanée est posé sur une base clinique et sur des résultats bactériologiques préliminaires, l'antitoxine diphthérique pourrait être administrée (20 000-40 000 unités, IM ou IV) après que le patient ait passé un test de sensibilité.

3. PRÉVENTION

Au début du siècle, jusqu'à 10 % des enfants américains développaient une diphthérie clinique; à l'âge de 15 ans, de 70 à 80 % des citoyens étaient immunisés naturellement contre la diphthérie. La quasi-élimination de cette maladie dans les pays développés nous confronte cependant à un nouveau défi dans le domaine de la santé publique : la perte d'immunité dans la population adulte. Cette perte d'immunité résulte de la rareté des expositions à des souches toxigènes combinée à la disparition graduelle de l'immunité vaccinale en l'absence de doses de rappel.

L'anatoxine procure une immunité antitoxique mais non antibactérienne; ainsi, elle protège contre les effets systémiques potentiellement mortels de la toxine diphthérique mais ne protège pas directement contre l'infection locale. La vaccination ne prévient pas l'état de porteur. Cependant, dans les populations bien vaccinées, le portage de souches toxigènes est plus rare.

L'instauration d'un programme de vaccination au cours des années 1930 a contribué de façon importante, mais non exclusive, au déclin de l'incidence de la diphthérie au Québec et au Canada; l'activité cyclique (cycle de cent ans) de la maladie contribuerait également à la rareté actuelle des cas cliniques et des porteurs. D'autres facteurs inconnus joueraient probablement un rôle à cet égard.

L'épidémie de diphthérie survenue dans les républiques de l'ex-Union Soviétique a été attribuée à la grande réceptivité de la population adulte et pédiatrique à la diphthérie. Les importants mouvements de population des dernières années, l'instabilité socio-économique, la détérioration de l'infrastructure sanitaire y ont aussi contribué. L'émergence d'un nouveau clone plus facilement transmissible aurait aussi joué un rôle dans ce cas.

Au Québec, près du tiers des individus de 20 ans et plus et près de 40 % des adultes âgés de 40 ans et plus n'ont pas d'immunité par rapport à la diphthérie si l'on se fie aux résultats des analyses sérologiques réalisées sur le sang des donneurs de plasma à la Croix-Rouge en 1996 (L. Pelletier, LLCM, communication personnelle, 1996); cette situation est comparable à celle observée dans

d'autres pays développés. La même année, une étude menée par le Centre d'épidémiologie d'intervention du Québec auprès de 1 234 adultes québécois non institutionnalisés montrait que deux adultes sur trois n'avaient pas reçu de rappel de vaccin contre le tétanos au cours des dix dernières années. La couverture vaccinale à l'égard de la diphtérie est, au mieux, comparable, puisque l'anatoxine tétanique est administrée seule ou combinée à l'anatoxine diphtérique.

Du côté des enfants, une enquête postale réalisée en 1992 sur le territoire du DSC Maisonneuve-Rosemont, situé dans l'est de l'île de Montréal, estimait à 7,7 % la proportion d'enfants de 2 ans n'ayant pas reçu au moins quatre doses de DCT (L. Valiquette, données non publiées). L'analyse des données de vaccination de tous les enfants inscrits en maternelle, en 1994-1995 dans les écoles publiques du même territoire, révélait qu'entre 10,5 et 28,7 % d'entre eux n'avaient pas reçu au moins quatre doses d'anatoxine diphtérique, dont l'une après l'âge de 4 ans (Marjolaine Guay, DSP Montréal-Centre, communication personnelle, 1997).

Une bonne couverture vaccinale en bas âge et le maintien de l'immunité chez les adultes constituent la meilleure forme de protection contre la résurgence de cette maladie. Pour éliminer la diphtérie, Begg estime qu'au moins 90 % des enfants et 75 % des adultes doivent être immuns.

Il faut s'assurer que les voyageurs, notamment ceux qui séjourneront dans un pays où il y a une éclosion, aient une couverture vaccinale de base à jour.

4. SURVEILLANCE

La révision des définitions de cas aux fins de la surveillance démontre une grande diversité dont il faut tenir compte dans l'interprétation des données de surveillance.

- **Canada**

Entre 1980 et 1992, 127 cas de diphthérie ont été rapportés au Canada (55 cas en 1980; 2 cas en 1992). Les deux derniers cas ont été rapportés en Ontario chez une fillette âgée entre 10 et 14 ans et en Alberta chez une femme âgée entre 25 et 29 ans. Pendant la même période, on ne rapportait qu'un cas au Québec (en 1985).

Voici les définitions de cas utilisées au Canada :

Définition d'un cas

« Symptômes cliniques compatibles avec ce diagnostic au niveau des voies respiratoires supérieures (pharyngite ou laryngite) avec ou sans fausses membranes ou symptômes de nature toxique (cardiaques ou nerveux) chez une personne à partir de qui on a isolé un *Corynebacterium diphtheriae* toxinogène (sic). »

Cas évitable : « Cas observé chez un habitant du Canada non ou mal immunisé mais admissible à la vaccination (sic). »

Définition d'un porteur

« Toute personne qui héberge et peut disséminer la forme toxigène de *C. diphtheriae* sans présenter de symptômes ni locaux (au niveau des voies respiratoires supérieures : pharyngite ou laryngite), ni généraux. Compte parmi les porteurs toute personne souffrant d'otite moyenne,

d'infection nasale ou cutanée, ou d'infection pharyngée asymptomatique attribuable au *C. diphtheriae* toxigène (sic). »

« Les sujets présentant ou non des symptômes dont l'organisme héberge *C. diphtheriae* non toxigène ne sont considérés ni comme des porteurs, ni comme des cas (sic). »

- **Québec** (définition révisée, 1997)

Cas confirmé

« Manifestations cliniques compatibles au niveau des voies respiratoires supérieures (pharyngite ou laryngite), avec ou sans membranes, avec ou sans symptômes toxiques (cardiaques ou neurologiques) **et** une des deux conditions suivantes :

- isolement d'une souche toxigène de *Corynebacterium diphtheriae*; **ou**
- lien épidémiologique avec un cas confirmé par une culture (sic). »

- **Ontario** (traduction libre)

Cas à déclarer

Signes et symptômes cliniquement compatibles avec isolement de *C. diphtheriae* toxigène de sites nasopharyngés, nasaux ou cutanés.

Porteur

Isolement de *C. diphtheriae* chez un individu asymptomatique.

- **États-Unis** (traduction libre)

Définition d'un cas clinique

Maladie des voies respiratoires supérieures caractérisée par un mal de gorge, un état subfébrile et une membrane adhérente aux amygdales, au pharynx ou au nez sans autre cause apparente, et rapportée par un professionnel de la santé.

Critère de laboratoire pour le diagnostic

Isolement du *C. diphtheriae* d'un spécimen clinique⁴.

Classification des cas

Cas probable : répond à la définition d'un cas clinique, n'est pas confirmé par le laboratoire et n'est pas relié épidémiologiquement à un cas confirmé par le laboratoire.

Cas confirmé : répond à la définition d'un cas clinique et est soit confirmé par le laboratoire, soit relié épidémiologiquement à un cas confirmé.

Commentaire :

La diphthérie cutanée ne devrait pas être rapportée⁵.

- **Organisation mondiale de la santé (OMS)** (traduction libre)

L'OMS recommande l'utilisation des catégories suivantes pour classer les cas : cas suspect, cas probable ou cas confirmé. On devrait également spécifier si le cas est indigène ou importé. Les définitions de cas suivantes sont proposées.

Cas suspect :

- laryngite **ou** nasopharyngite **ou** amygdalite **et**

4. On ne précise pas que la souche doit être toxigène.

5. La diphthérie cutanée n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1979.

- pseudomembrane

Cas probable :

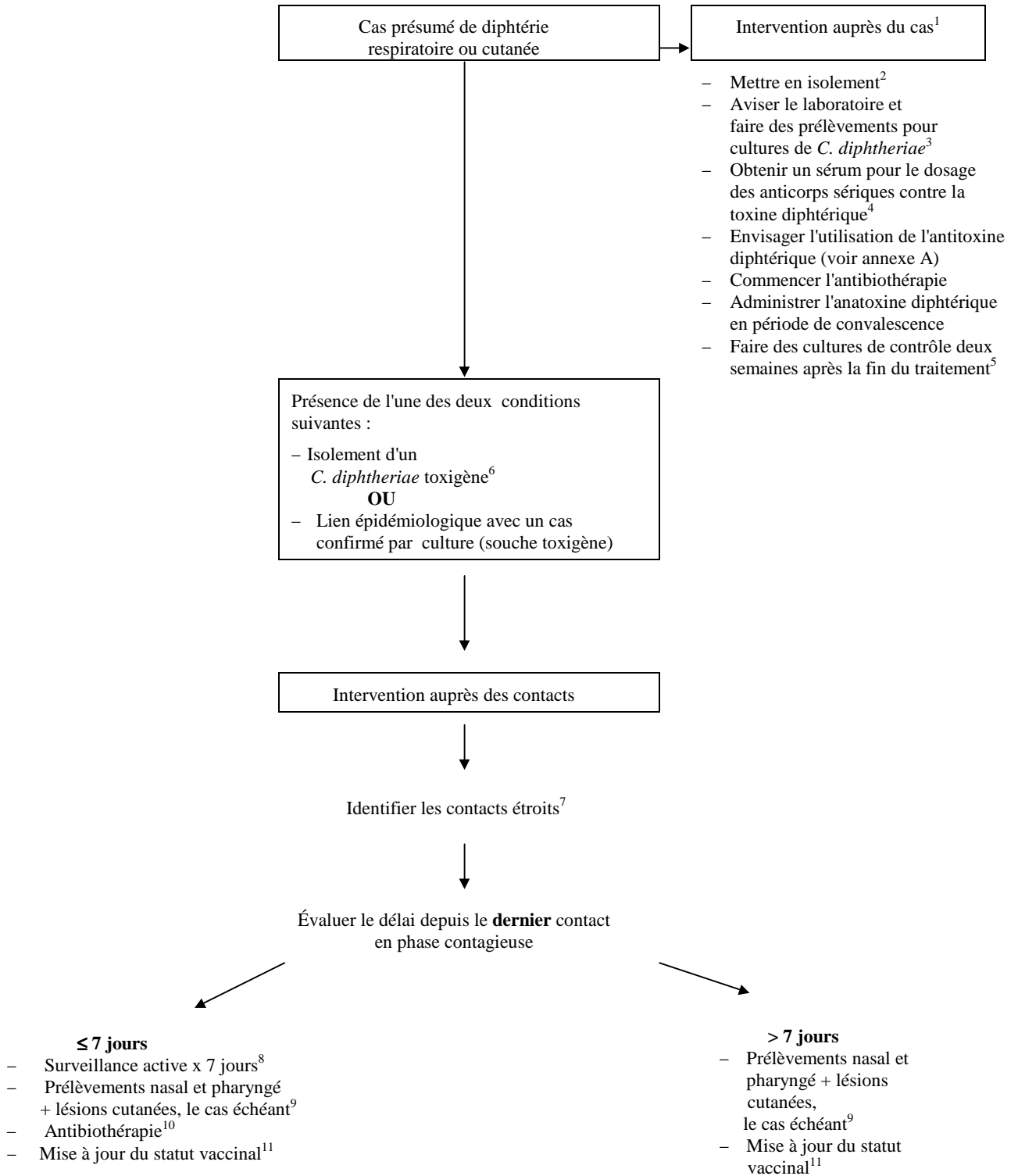
- cas suspect **et** une des conditions suivantes :
 - contact récent (< 2 semaines) avec un cas confirmé
 - épidémie de diphthérie en cours dans la région
 - stridor
 - gonflement/œdème du cou
 - hémorragies pétéchiales cutanées ou sous-muqueuses
 - choc toxique
 - insuffisance rénale aiguë
 - myocardite ou paralysie motrice de une à six semaines après le début de la maladie
 - décès

Cas confirmé :

- cas probable **et**
- isolement d'une souche toxigène de *C. diphtheriae* d'un site typique (nez, gorge, ulcère cutané, plaie, conjonctive, oreille, vagin) **ou** détection sérologique d'un titre d'antitoxine au moins quatre fois quadruplé (il faut que les deux spécimens aient été obtenus avant l'administration de l'anatoxine ou de l'antitoxine).

N.B. Les maladies causées par le *Corynebacterium ulcerans* et les souches de *Corynebacterium diphtheriae* non toxigènes sont exclues de cette définition de cas.

DEUXIÈME PARTIE : PROTOCOLE D'INTERVENTION

PROTOCOLE 1 Intervention relative à un cas de diphthérie (respiratoire ou cutanée) présumé ou confirméAdapté de Farizo *et al.* 1993

Notes

1. La décision d'appliquer ces mesures relève du clinicien selon la plausibilité du diagnostic. À titre d'information, on envisagera le diagnostic de diphthérie respiratoire en présence d'une maladie des voies respiratoires supérieures caractérisée par un mal de gorge, un état subfébrile et une membrane grisâtre adhérente aux amygdales, au pharynx ou à la muqueuse nasale ou septale lorsqu'il n'y a aucune autre cause apparente. Le diagnostic différentiel comprend notamment la mononucléose infectieuse, la pharyngite virale ou bactérienne, l'angine de Vincent et l'épiglottite aiguë. En l'absence de membranes, la présence d'un ou plusieurs des éléments suivants renforcera la présomption de diphthérie :
 - contact récent (≤ 2 semaines) avec un cas présumé ou confirmé;
 - voyage récent (≤ 2 semaines) en zone endémique ou épidémique;
 - raucité de la voie ou stridor;
 - gonflement du cou;
 - pétéchies sous-muqueuses ou sous-cutanées;
 - choc toxique;
 - insuffisance rénale aiguë;
 - atteinte neurologique ou cardiaque (de une à six semaines après le début);
 - décès.

Le diagnostic de diphthérie cutanée est difficile à poser sur une base clinique sauf, peut-être, lorsqu'il y a présence d'un ou de plusieurs ulcères ronds à l'emporte-pièce.

2. a) Les mesures d'isolement recommandées dans le *Guide de prévention des infections* de Santé et Bien-être social Canada (1990) sont les suivantes :
 - diphthérie respiratoire : chambre individuelle (sans mention de ventilation spéciale), port d'un masque et d'une blouse pour toute personne entrant dans la chambre et port de gants s'il y a contact avec du matériel infectieux;
 - diphthérie cutanée : chambre individuelle, port d'un masque d'une blouse et de gants s'il y a risque de contamination, par exemple lors du changement d'un pansement.
 - b) Maintenir l'isolement jusqu'à élimination de l'organisme; cela doit être confirmé par l'obtention de deux cultures de contrôle négatives (nasales et pharyngées et des lésions, le cas échéant); les prélèvements doivent être effectués à 24 heures d'intervalle, au moins 24 heures après la fin du traitement.
3. Prélèvements nasal et pharyngé (diphthérie respiratoire et cutanée) : prélèvement des lésions cutanées (diphthérie cutanée). S'il y a présence d'une membrane, prélever un morceau de membrane ou faire le prélèvement en-dessous de son pourtour. Toutes les souches de *C. diphtheriae* devraient faire l'objet d'une épreuve de toxigénicité.
 4. Le dosage n'est pas fait de façon systématique mais pourrait être effectué en cas de besoin.
 5. Si le résultat est positif, poursuivre l'antibiothérapie pendant dix jours avec érythromycine PO et refaire des prélèvements à la fin du traitement.

6. On pourrait choisir d'amorcer l'intervention auprès des contacts sans attendre le résultat de l'épreuve de toxigénicité d'une personne rencontrant les trois conditions suivantes :
 - manifestations cliniques compatibles avec une diphthérie respiratoire;
 - isolement du *C. diphtheriae*;
 - voyage récent (≤ 2 semaines) dans une zone endémique ou épidémique.

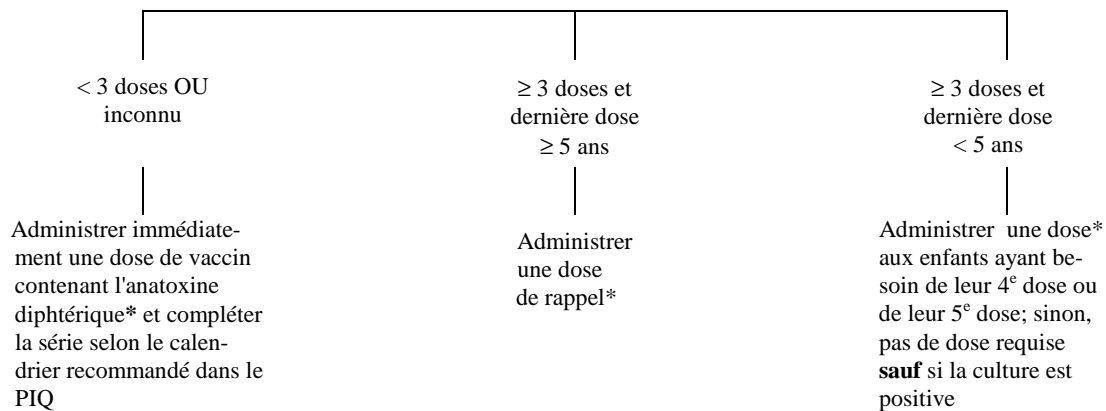
7. Toute personne ayant été en contact étroit avec un cas de diphthérie causé par une souche toxigène de *C. diphtheriae* entre les sept **jours ayant précédé le début des symptômes et les quatre jours suivant le début du traitement** (diphthérie respiratoire) OU entre le début de la maladie et les quatre jours suivant le début du traitement (diphthérie cutanée) devrait être considérée comme une personne à risque. Sont inclus dans la liste des contacts étroits :
 - les personnes vivant sous le même toit;
 - les amis, les parents et les gardiens visitant régulièrement la maison;
 - les flirts et les contacts sexuels;
 - les contacts de classe, incluant ceux de la garderie;
 - les compagnons de travail partageant la même pièce;
 - les travailleurs de la santé exposés aux sécrétions oropharyngées.

8. Pendant les sept jours suivant le dernier contact en phase contagieuse, on recommande au moins une relance téléphonique quotidienne. Le patient doit être avisé de consulter un médecin s'il constate l'apparition de symptômes suspects (ex. : mal de gorge).

9. Si la culture est positive, voir protocole 2.

10. L'efficacité de l'antibioprophylaxie chez les contacts est présumée mais non prouvée. On recommande l'érythromycine 40-50 mg/kg/jr (max 1g/jr) PO pour 7 à 10 jours OU la pénicilline G Benzathine 600 000 (≤ 30 kg) à 1 200 000 unités (> 30 kg) IM (dose unique). L'OMS préfère la pénicilline pour des raisons de fidélité au traitement.

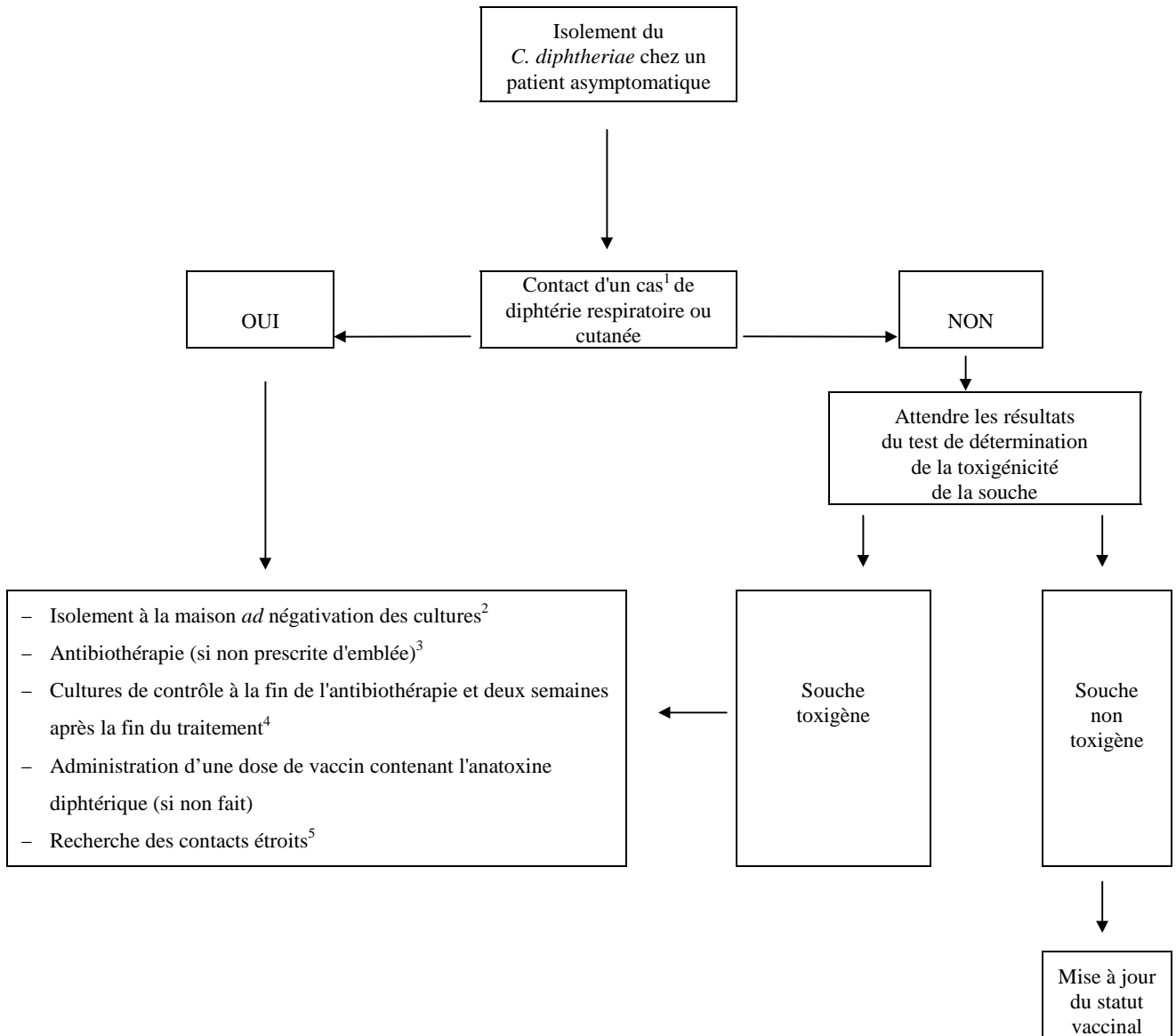
11. Évaluation du statut vaccinal à l'égard de la diphtérie.



L'utilisation de l'antitoxine équine chez les contacts, même non immunisés, n'est généralement pas recommandée en raison des risques de réactions allergiques (hypersensibilité immédiate, 7 %; maladie sérique, 5 %).

- Utiliser un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique et adapté en fonction de l'âge et du statut vaccinal.

**PROTOCOLE 2 Intervention relative à un individu asymptomatique dont les sécrétions nasopharyngées
présent du *Corynebacterium diphtheriae***



1. Isolement d'un *C. diphtheriae* toxigène ou lien épidémiologique avec un cas confirmé par culture (souche toxigène).
2. Maintenir l'isolement jusqu'à l'élimination de l'organisme; cela doit être confirmé par l'obtention de deux cultures de contrôle négatives (nasales et pharyngées et des lésions, le cas échéant); les prélèvements doivent être effectués à 24 heures d'intervalle, au moins 24 heures après la fin du traitement.
3. L'efficacité de l'antibioprophylaxie chez les contacts est présumée mais non prouvée. On recommande l'érythromycine 40-50 mg/kg/jr PO pour 7 à 10 jours OU la pénicilline G Benzathine 600 000 (≤ 30 kg) à 1 200 000 unités (> 30 kg) IM (dose unique). L'OMS préfère la pénicilline pour des raisons de fidélité au traitement.
4. Si le résultat est positif, poursuivre l'antibiothérapie pendant dix jours avec érythromycine PO et refaire des prélèvements à la fin du traitement.
5. Les mesures préventives recommandées pour les contacts de cas peuvent être appliquées aux contacts des personnes asymptomatiques, mais leur application est jugée moins prioritaire. On limitera la recherche aux personnes ayant été en contact étroit (voir protocole 1, note 7) avec le porteur dans les sept jours précédant le prélèvement.

ANNEXE A

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DE L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

TECHNIQUE D'ADMINISTRATION DE L'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

L'antitoxine diphthérique équine est produite par la compagnie Pasteur Mérieux Connaught. En date de décembre 1997, l'antitoxine diphthérique ne peut être obtenue que par l'entremise du Programme des médicaments d'urgence. Pour l'obtenir, on doit s'adresser au Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, aux numéros de téléphone suivants : (613) 941-2108 (durant les heures de bureau), ou (613) 941-3061 (en dehors des heures de bureau); le numéro de télécopieur est le (613) 941-3194. Sur avis du Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, la compagnie Pasteur Mérieux Connaught livrera ce produit à l'endroit désigné.

L'antitoxine diphthérique se présente en fioles de 20 000 unités.

DÉSENSIBILISATION

- 10 % de réactions allergiques aux antitoxines diphthériques équines
- Technique de désensibilisation (Mac Gregor RR)
 - dilution 1:10 et instillation conjonctivale
ou
 - dilution de 1:10 à 1:100 et injection sous-cutanée
 - Adrénaline au chevet
 - Si réaction immédiate : utiliser des doses progressives
 - Risque de maladie sérique : 10 %

ADMINISTRATION DE L'ANTITOXINE

Les recommandations qui suivent sont incluses à titre informatif seulement; la décision d'appliquer l'une ou l'autre relève du médecin traitant.

I- Recommandations tirées de Mac Gregor et de l'American Academy of Pediatrics.

Site	Début de la maladie	Dose (unités)	Voie
Pharyngé ou laryngé	≤ 48 heures	20 000-40 000	IV ¹
Cutané (<i>Tox</i> ⁺) ²	(non spécifiée)	20 000-40 000	IV ou IM
Nasopharyngé	(non spécifiée)	40 000-60 000	IV ¹
Atteinte extensive	≥ 72 heures	80 000-120 000	IV ¹
Œdème important du cou	---	80 000-120 000	IV ¹

1. Infusion sur une période de soixante minutes. Certains auteurs recommandent la voie IM si la maladie est modérée et la combinaison des voies IM et IV si l'atteinte est grave.
2. L'administration d'antitoxine ne fait pas l'unanimité mais est recommandée par certains auteurs.

II- Recommandations de l'OMS

Type de diphthérie	Dose (unités)	Voie
Nasale	10 000-20 000	IM
Amygdalienne	15 000-25 000	IM ou IV
Pharyngée ou laryngée	20 000-40 000	IM ou IV
Forme combinée ou diagnostic tardif	40 000-60 000	IV

N.B. L'antitoxine n'a peut-être pas d'utilité pour la diphthérie cutanée; cependant, l'American Academy of Pediatrics préconise son utilisation puisque des séquelles toxiques ont été rapportées dans certains cas. Les lésions cutanées doivent être vigoureusement nettoyées avec de l'eau et du savon.

III- Monographie (Pasteur Mérieux Connaught)

Type de diphthérie	Dose (unités)	Voie
Pharyngée, sans complication	≥ 20 000 (enfant) ≥ 40 000 (adulte)	IM
Cas toxiques graves OU diphthérie laryngée OU cas non traités pendant plusieurs jours	Jusqu'à 150 000 (10 000 à 20 000 par voie IV)	Combinaison des voies IM et IV ¹

1. Sérum dilué 1 :10.

ANNEXE B

ÉLÉMENTS ESSENTIELS DANS UN QUESTIONNAIRE D'ENQUÊTE

Les renseignements suivants devraient être obtenus lors de l'enquête auprès d'un cas

- **Renseignements concernant le patient**

Nom, prénom

Date de naissance

Sexe

Adresse de la résidence (et de la garderie ou de l'école, le cas échéant)

Nom de l'hôpital (si hospitalisé)

Nom du médecin traitant

- **Renseignements concernant le laboratoire**

Source des prélèvements

Dates de prélèvement

- **Renseignements cliniques**

Signes et symptômes

Date de début du traitement :

- antibiotiques
- antitoxine

- **Renseignements épidémiologiques**

Contact avec un cas ?

Contact avec un porteur ?

Statut vaccinal contre la diphthérie

Histoire de voyage (en zone endémique ou épidémique) au cours des six derniers mois :

- chez le cas
- chez ses contacts étroits

Liste des contacts étroits

BIBLIOGRAPHIE

American Academy of Pediatrics. Diphtheria. Dans: Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases. Illinois. 1997: 191-5.

American Public Health Association. Diphtheria. Dans: Control of Communicable Diseases Manual. Washington: Abram S Benenson, éditeur, 16ème édition, 1995 : 150-5.

Antos H, Mollison LC, Richards MJ, Boquest AI, Tosolini FA. Diphtheria: an other risk of travel (case report). J Infect 1992; 25 : 307-10.

Auteur anonyme. *Corynebacterium diphtheriae* en Australie Centrale. RHMC 1986; 12(12) : 51-2.

Auteur anonyme. Diphthérie - deux incidents récents. Royaume-Uni. Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS 1993; 41 : 301-2.

Auteur anonyme. Diphtheria in the United Kingdom - two recent incidents. Commun Dis Rep 1993; 3(33) : 149.

Auteur anonyme. Épidémie de diphthérie, Ukraine. Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS 1994; 34 : 253-8.

Auteur anonyme. Flambée de diphthérie. Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS 1994; 47 : 349-52.

Auteur anonyme. Vaccination des adultes contre la diphthérie. Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS 1995; 8 : 56-9.

Begg N. Manual for the management and control of diphtheria in the European region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen 1994. Rapport No.: ICP/EPI 038(B).

Begg N, Balraj V. Diphtheria: are we ready for it? Archives of Disease in Childhood 1995; 73 : 568-72.

Belsey MA, LeBlanc DR. Skin infections and the epidemiology of diphtheriae: Acquisition and persistence of *Corynebacterium diphtheriae* infections. Am J Epidemiol 1975; 102(2) : 179-84.

Belsey MA, Sinclair M, Roder MR, LeBlanc DR. *Corynebacterium diphtheriae* Skin infections in Alabama and Louisiana. N Engl J Med 1969; 280(3) : 135-41.

Berih A. Cutaneous *Corynebacterium diphtheriae*: A traveller's disease? Can J Infect Dis 1995; 6(3) : 150-2.

Bezjak V, Farsey SJ. *Corynebacterium diphtheriae* in skin lesions in Ugandan children. Bull Org Mond Santé 1970; 43 : 643-50.

Breton JP, Martineau G. Écllosion de diphthérie - Québec. RHMC 1978; 4(1) : 1-2.

Carlson J. Commentaire. RHMC 1982; 8(12) : 63.

CDC. Case definitions for public health surveillance. Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39 (RR-1) : 11.

CDC. Diphtheria acquired by U.S. citizens in the Russian Federation and Ukraine - 1994. Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44(12) : 237,243-4.

CDC. Diphtheria outbreak - Saraburi Province, Thailand, 1994. Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45(13) : 271-3.

CDC. Prevention of diphtheria among contacts of a diphtheria patient. Morb Mortal Wkly Rep 1991; 40(RR-10) 19-21.

CDC. Update: Childhood Vaccine - preventable diseases - United States, 1994. Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43(39).

Chen RT, Broome CV, Weinstein RA, Weaver R, Tsai TF. Diphtheria in the US, 1971-1981. Am J Public Health 1985; 75(12) : 1393-7.

Christenson B, Hellström L, Aust-Kettis A. Diphtheria in Stockholm with a theory concerning transmission. Journal of Infection 1989; 19(2) : 177-83.

Cockroft WH, Boyko WJ, Allen DE. Cutaneous infections due to *Corynebacterium diphtheriae*. Can Med Assoc J 1973; 108 : 329-31.

Collins CH, Dulake C. Diphtheria: the logistics of mass swabbing. Journal of Infection 1983; 6(3) : 227-30.

Connelly KK, Starke JR. Vaccine - preventable respiratory Infections in childhood. Seminars in Respiratory Infections 1991; 6(4) : 210-11.

Doull JA, Lara H. The epidemiological importance of diphtheria carriers. American Journal of Hygiene 1925; 5 : 508-29.

Duclos P, Arruda H, Dessau J-C et al. Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisée - Québec (au 30 mai 1996). RMTC 1996; 22(21) : 177-81.

Efstratiou A, Maple C. Diphtheria - Laboratory diagnosis of diphtheria. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen 1994. Rapport No.: ICP/EPI 038(C).

Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: Case report and review of guidelines for management, investigation, and Control. Clin Infect Dis 1993; 16 : 59-68.

Fontanarosa PB. Diphtheria in Russia a reminder of risk. JAMA 1995; 273(16) : 1245.

Gamlin C, Stewart GH. Cutaneous diphtheria in Bristol. Commun Dis Rep 1994; 4(7) : R83-4.

Gauvreau L, Breton JP, Bergeron MG, Dorval J, Martineau G, Frenette G. Épidémie de diphthérie survenue sur la Côte Nord du St-Laurent à l'automne de 1974. Can Med Assoc J 1977; 116 : 1279-83.

Gemmill IM, Keelan P, Dale L. Diphthérie - Ontario. RHMC 1986; 12(12) : 49-51.

Gully PR, Bay C, Aldrich M, Reid J, Jellard CH. Diphthérie - Cambridge Bay et Coppermine, T.N.O. RHMC 1977; 3(5) : 202-3.

Gunatillake PDP, Taylor G. The role of cutaneous diphtheria in the acquisition of immunity. J Hyg Camb 1968; 66 : 83-8.

Hamour AA, Efstratiou A, Neill R, Dunbar EM. Epidemiology and molecular characterisation of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae var mitis* from a case of cutaneous diphtheria in Manchester. Journal of Infection 1995; 31(2) : 153-7.

Hardy IRB, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. The Lancet 1996; 347 : 1739-44.

Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults - a decade of experience in Seattle. Ann Intern Med 1989; 111(1) : 71-82.

Hatton P. A report of the investigation and control measures instituted after the isolation of toxin - producing *Corynebacterium diphtheriae mitis* from a child in Leeds. Community Medicine 1989; 11(4) : 316-9.

Hennekens CH, Saslaw MS. A diphtheria outbreak in Dade County, Florida. Southern Medical Journal 1976; 69(6) : 759-63.

Höfler W. Cutaneous Diphtheria. Int J Dermatol 1991; 30(12) : 845-7.

Hukowich A, Cahoon FE, Lynch BJ, Wallace EM. Diphthérie - Nord de l'Ontario. RHMC 1982; 8(12) : 59-63.

Jellard CH. Diphtheria Infection in North West Canada 1969, 1970 and 1971. J Hyg Camb 1972; 70 : 503-10.

Jellard CH. Diphthérie dans le nord de l'Alberta et dans les Territoires du Nord-Ouest-Régions du Mackenzie et d'Inuvik - de 1969 à 1981. RHMC 1982; 8(12) : 57-9.

Joly J, Delage G, Chicoine L, Girodias JB, Filion G, Robert J. Diphthérie - Québec. RHMC 1977; 3(5) : 201.

Jones EE, Kim-Farley RJ, Algunaid M, Parvez MA, Ballad YA, Hightower AW et al. Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic. Bull Org Mond Santé 1985; 63(2) : 287-93

Karzon DT, Edwards KM. Diphtheria outbreaks in immunized populations. N Engl J Med 1988; 318(1) : 41-3.

Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. J Infect Dis 1975; 131(3) : 239-44.

Larsson P, Brinkhoff B, Larsson L. *Corynebacterium diphtheriae* in the environment of carriers and patients. J Hosp Infect 1987; 10 : 282-6.

Liebow AA, MacLean PD, Bumstead JH, Welt LG. Tropical ulcers and cutaneous diphtheria. Arch Intern Med 1946; 78(3) : 255-95.

Livingood CS, Perry DJ, Forrester JS. Cutaneous diphtheria: A report of 140 cases. J Invest Dermatol 1946; 7 : 341-64.

MacGregor RR. *Corynebacterium diphtheriae*. Dans: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 4^e édition. 1995 : 1865-72.

Ministère de la santé et des services sociaux, Gouvernement du Québec. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec - Définitions nosologiques 1997 : 5.

Mofredj A, Guérin JM, Falfoul-Borsali N, Level C. La diphthérie cutanée. Rev Méd Int 1994; 15 : 515-20.

Ontario 1990 (Définitions de surveillance - référence non disponible).

Pedersen AHB, Spearman J, Tronca E, Bader M, Harnisch J. Diphtheria on skid road, Seattle, Washington, 1972-75. Public Health Rep 1977; 92(4) : 337-42.

Popovic T, Wharton M, Wenger JD, McIntyre L, Wachsmuth IK. Are we ready for diphtheria? A report from the diphtheria diagnostic workshop, Atlanta, 11 and 12 July 1994. *J Infect Dis* 1995; 171 : 765-7.

Santé et Bien-être social Canada. Guide de prévention des infections - Techniques d'isolement et précautions. 1990. 71 p.

Santé et Bien-être social Canada. Programme canadien de surveillance des maladies transmissibles. RHMC (supplément) 1991; 17S3.

Santé et Bien-être social Canada. Sommaire annuel des maladies à déclaration obligatoire 1992. RMTC 1994; volume 20S1 : 17-59.

Saxén H, Ukkonen P, Peltola H. More about diphtheria in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(11) : 1018-9.

Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, Munro R. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: Report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16 : 271-5.

Varughese P. Diphthérie au Canada. RHMC 1978; 4(17) : 65-8.

Wehrle PF. Diphtheria. Dans: *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Alfred S Evans et Philip S Brachman, éditeurs. Plenum Medical, 2ème édition, New York, 1991 : 227-37.

Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(RR-13) : 11.

WHO. Diphtheria Epidemic - New Independent States of the former Soviet Union, 1990-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(10) : 177-81.