

# Flambées de diphtérie

Orientations générales pour la préparation  
et la réponse en matière de santé publique  
dans la Région africaine de l'OMS

**Février 2024**



# Flambées de diphtérie

Orientations générales pour la préparation  
et la réponse en matière de santé publique  
dans la Région africaine de l'OMS

**Février 2024**

## **Flambées de diphtérie : orientations générales pour la préparation et la réponse en matière de santé publique dans la Région africaine de l'OMS, février 2024**

**WHO:AFRO/EPR:2024-03**

**© Région africaine, 2024**

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué cidessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

**Citation suggérée.** Flambées de diphtérie : orientations générales pour la préparation et la réponse en matière de santé publique dans la Région africaine de l'OMS, février 2024. Brazzaville : Organisation mondiale de la Santé, Région africaine, 2024. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

**Ventes, droits et licences.** Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

**Matériel attribué à des tiers.** Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

**Clause générale de non responsabilité.** Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

**Conception et mise en page : Brazzaville, Congo**

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>V</b>
<b>I. Le contexte.....</b>	<b>1</b>
L'épidémiologie.....	1
La diphtérie dans la Région africaine de l'OMS, 2013-2023 .....	2
Agent pathogène et maladie.....	4
<b>II. Recommandations de l'OMS .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Surveillance de la diphtérie .....</b>	<b>11</b>
Définitions des cas de diphtérie et classification finale .....	12
<b>2.2 Diagnostic de la diphtérie en laboratoire .....</b>	<b>17</b>
Collecte et conservation des échantillons .....	18
Transport des échantillons.....	19
Isolement de <i>C. Diphtheriae</i> par culture .....	20
Tests de toxicité et biotypage .....	20
<b>2.3 Prise en charge et traitement de la diphtérie.....</b>	<b>24</b>
Étapes de la prise en charge clinique .....	24
Admission à l'hôpital .....	25
Prévention et contrôle de l'infection.....	26
Les antibiotiques.....	28
Antitoxine diphtérique (DAT) .....	28
<b>2.4 Prévention de la diphtérie .....</b>	<b>32</b>
Position de l'OMS sur le vaccin antidiphtérique.....	32
<b>2.5 Préparation aux flambées de diphtérie .....</b>	<b>36</b>
Objectifs de la préparation aux flambées de diphtérie.....	36
Outils d'orientation pour la réponse aux flambées de diphtérie.....	37
Cartographie détaillée et mobilisation des ressources .....	37
Soutien des laboratoires .....	38
Surveillance.....	39
Formation du personnel de santé .....	39
Soins de suivi et recherche des contacts.....	39
<b>2.6 Lutte contre les épidémies de diphtérie .....</b>	<b>39</b>
Objectifs de la réponse aux épidémies de diphtérie .....	39
Évaluation des risques .....	40
Notification d'une épidémie .....	40
Enquête détaillée sur les cas .....	40
Suivi et gestion des contacts .....	41

Identification des contacts .....	41
Examen en laboratoire des contacts étroits et des contacts à risque éligibles .....	42
Intensification de la surveillance.....	43
Communication pour la santé .....	44
Vaccination en réponse à une épidémie .....	44
Renforcement de la vaccination systématique .....	45
<b>III. Annexes .....</b>	<b>46</b>
Annexe 1 : Utilisation du DAT : protocole de gestion opérationnelle des cas .....	46
Annexe 2 : Triage et cheminement clinique.....	52
Annexe 3 : Suggestions d'indicateurs clés de performance (ICP).....	53
<b>IV. Références .....</b>	<b>56</b>

# Résumé d'orientation

**Contexte et justification.** La Région africaine de l'OMS est confrontée à une résurgence de la diphtérie, une maladie rare et mortelle, avec cinq flambées épidémiques actives en Afrique du Sud, en Guinée, en Mauritanie, au Niger et au Nigéria. Considérés comme les pays les plus vulnérables à cette maladie, l'Angola, le Congo, l'Éthiopie, la Guinée équatoriale, Madagascar, le Mali, la République centrafricaine, la République démocratique du Congo, la Somalie, le Soudan du Sud et le Tchad suscitent des inquiétudes quant à sa transmission éventuelle. Malgré des progrès considérables en matière d'accès aux soins de santé, de nombreux États Membres n'ont jamais eu une couverture vaccinale suffisante contre la diphtérie, laquelle a encore reculé pendant la pandémie de COVID-19. L'OMS s'efforce de comprendre les risques encourus par les autres États Membres et de hiérarchiser les mesures de prévention des flambées.

Pour résoudre ces problèmes et conformément à sa mission qui est de fournir des orientations aux États Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (AFRO) a élaboré des lignes directrices complètes pour la préparation et la riposte du secteur de la santé publique aux épidémies de diphtérie. Ce document contient des recommandations opérationnelles actualisées qui ont été passées en revue par des experts et qui s'appuient sur les données disponibles évaluées systématiquement au regard de la qualité à l'aide de la méthodologie GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) et de l'expérience acquise sur le terrain (dans la Région du Pacifique occidental, par exemple). Guide technique, il met l'accent sur les principaux piliers de la riposte ainsi que sur la préparation des pays vulnérables, aborde la transmission potentielle de la maladie et fournit des orientations sur les questions de politique de santé à l'intention des États Membres.

Bien que la charge mondiale de morbidité due à la diphtérie ait diminué de plus de 80 % entre 1980 et 2018, de récentes flambées épidémiques mettent en évidence la menace pour la santé publique que représente la diphtérie respiratoire, qui touche particulièrement les populations non protégées. Au moins huit pays dans le monde, dont cinq de la Région africaine, signalent des flambées épidémiques en cours, à savoir : Afrique du Sud, Guinée, Mauritanie, Niger et Nigéria. Le Bureau régional fournit un appui à ces pays pour qu'ils puissent riposter efficacement aux dites flambées, notamment en renforçant la coordination, en identifiant activement et rapidement les cas, en assurant la fourniture d'antitoxine diphtérique et d'antibiotiques, et en soutenant des campagnes de vaccination de rattrapage. La majorité des cas sont des enfants et de jeunes adultes qui ne sont pas complètement vaccinés contre la diphtérie.

Environ 20 autres pays de la Région sont considérés comme vulnérables et exposés à un risque accru d'épidémie de diphtérie, compte tenu de facteurs tels que la couverture vaccinale chez les enfants de moins de 15 ans, les flambées actives d'arbovirus (dengue, chikungunya, fièvre jaune, etc.) signalées actuellement, les épidémies dans les pays voisins, le pourcentage de la population ayant accès à des installations de lavage des mains et le score de préparation aux épidémies du Programme mondial de sécurité sanitaire (GHS). Étant donné que le risque de diphtérie est

essentiellement concentré dans la Région africaine, surtout dans les zones vulnérables d'accès difficile ou en proie à des conflits, le Bureau régional offre son assistance pour la mise en œuvre efficace des activités de préparation.

Selon cette dernière cartographique préliminaire de la vulnérabilité à la diphtérie dans la Région, la catégorisation suivante a été proposée pour classer les pays par ordre de priorité.

- Groupe 1. Riposte d'urgence — flambées actives, y compris épidémies de diphtérie en cours et faible couverture vaccinale : Afrique du Sud, Guinée, Mauritanie, Niger et Nigéria.
- Groupe 2. Préparation hautement prioritaire/« mode riposte » — très faible couverture ou existence probable de plusieurs zones sensibles peu couvertes à l'échelon infranational : Angola, Éthiopie, Mali, République centrafricaine, Somalie et Tchad.
- Groupe 3. Préparation moyennement prioritaire — faible couverture vaccinale : Congo, Guinée équatoriale, Madagascar, République démocratique du Congo et Soudan du Sud.
- Groupe 4. Préparation : Algérie, Bénin, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Libéria et Mozambique.

**La maladie.** La diphtérie est due à *Corynebacterium diphtheriae*, une espèce anaérobie facultative claviforme qui comprend quatre biotypes (*gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius*). *Corynebacterium* est une bactérie à Gram positif. *C. diphtheriae* se transmet par *gouttelettes respiratoires*, *contact physique étroit*, lésions cutanées diphtériques contagieuses, vêtements et objets contaminés. La période d'incubation de la diphtérie respiratoire est de 2 à 5 jours. Cependant, la maladie peut se développer jusqu'à 10 jours après l'exposition et on estime que son taux de létalité se situe entre 5 et 10 %. Le taux de reproduction de base est de six à sept cas secondaires. Les facteurs de risque sont les suivants : surpeuplement, mauvaise hygiène et vaccination inexistante ou incomplète.

L'exotoxine produite par *C. diphtheriae* est de loin le facteur pathogène le plus important associé à cet organisme. La toxine (poison) inhibe la synthèse des protéines cellulaires et provoque la destruction cellulaire locale de la muqueuse. Un exsudat fibrineux, accompagné de débris accumulés, durcit pour former une pseudomembrane caractéristique semblable au cuir. L'absorption de la toxine dans la circulation sanguine entraîne des manifestations systémiques en affectant divers organes tels que le cœur, les nerfs et les reins. La toxine diphtérique est responsable de la morbidité et de la mortalité dues à la bactérie toxigène *C. diphtheriae*. La diphtérie présente diverses manifestations cliniques en fonction du site anatomique, la forme la plus courante étant la diphtérie respiratoire/pharyngée et amygdalienne. Parmi les complications figure l'absorption de la toxine diphtérique dans le flux sanguin, qui provoque une atteinte toxique de certains organes tels que le cœur, les reins et les nerfs périphériques.

**Définitions et classification des cas.** Les cas suspects de diphtérie se caractérisent par des maladies des voies respiratoires supérieures telles que pharyngite, rhinopharyngite, amygdalite ou laryngite et une pseudomembrane adhérente. Certains pays peuvent élargir la définition des cas suspects pour inclure les cas bénins sans pseudomembrane, les ulcères non cicatrisants chez les personnes ayant des antécédents de voyage dans des pays d'endémie ou touchés par la diphtérie, et l'aspect de cou de taureau causé par un gonflement des ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs, une inflammation et un œdème des tissus environnants. La classification finale des cas de diphtérie comprend : a) les cas confirmés en laboratoire ; b) les cas confirmés ayant un lien



épidémiologique ; c) les cas confirmés cliniquement compatibles ; et d) les cas écartés (pas des cas de diphtérie, diagnostic final à préciser).

- Les cas confirmés en laboratoire sont des personnes atteintes de *C. diphtheriae* isolée par culture et qui présente un résultat positif pour la production de toxine, quels que soient les symptômes. La toxigénicité doit être confirmée par un test phénotypique d'Elek et une amplification en chaîne par polymérase (PCR) peut compléter la surveillance.
- Les cas confirmés en laboratoire peuvent être classés dans trois sous-catégories en fonction du type de surveillance existant dans le pays.
- Les cas confirmés ayant un lien épidémiologique satisfont la définition d'un cas suspect et sont associés sur le plan épidémiologique à un cas confirmé en laboratoire.
- Les cas confirmés cliniquement compatibles répondent à la définition du cas suspect, mais ne présentent pas de résultats de tests de confirmation en laboratoire ni de lien épidémiologique avec un cas confirmé en laboratoire.
- Un cas écarté est un cas suspect qui répond à l'un des deux critères suivants : un test de *Corynebacterium spp.* non-toxinogène, mais un test d'Elek négatif ou un test PCR négatif pour le gène de la toxine diphtérique.

**Prélèvement, stockage, transport et diagnostic d'échantillons.** Pour détecter *C. diphtheriae*, au premier contact, effectuer deux prélèvements (gorge et nez) chez les cas suspects à l'aide d'écouvillons à embout en polyester, alginate de calcium, dacron, nylon ou tampon floqué. (Ne pas utiliser de coton, car il peut inhiber les réactions PCR.) Idéalement, cette opération doit être réalisée avant la mise en route des antibiotiques. Pour les écouvillons pharyngés, examiner le pharynx, abaisser la langue et les frotter vigoureusement sur les membranes. En ce qui concerne les écouvillons nasaux, s'assurer qu'ils sont bien insérés dans la cavité nasale. Il convient de noter que la tige de l'écouvillon étant un peu épaisse, elle provoquera une gêne en pénétrant dans la cavité. S'agissant de lésions cutanées cicatrisées, appuyer fermement sur l'écouvillon pour l'introduire dans la lésion puis le transporter au laboratoire pour sa mise en culture. Stocker et transporter rapidement les échantillons arborant des étiquettes sur lesquelles sont inscrits leur identifiant unique et leur source. Les placer dans un milieu approprié (milieu de transport Amies ou Stuart) ou mettre ceux qui sont secs dans des sachets de gel de silice. Transporter immédiatement les écouvillons (dans les 24 heures) au laboratoire à température ambiante. En cas de retard dans le transport, conserver les échantillons à une température de 2 à 8 °C ; des échantillons de pseudomembrane doivent être prélevés et envoyés au laboratoire. Les principales analyses de la diphtérie à réaliser en laboratoire sont les suivantes, entre autres : 1) isolement de *C. diphtheriae* par culture ; 2) tests de toxicité et biotypage pour le diagnostic et la confirmation de la production de toxine ; et 3) tests de sensibilité aux antimicrobiens. Le diagnostic de diphtérie est confirmé par la mise en culture et la production de toxine au moyen de réactions d'immunoprécipitation. On utilise des cultures primaires en milieu tellurique sanguin et des cultures sélectives en milieu cystine pour analyser les échantillons cliniques. Des tests de toxigénicité et le biotypage sont également nécessaires.

**Riposte aux flambées.** Un seul cas de diphtérie confirmé en laboratoire et/ou deux cas épidémiologiquement liés à au moins un cas confirmé en laboratoire sont considérés comme une flambée épidémique et déclenchent une riposte de santé publique. Les principaux objectifs de la

riposte sont la prévention et la réduction de la propagation des cas ; la prévention des complications et des décès par un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée ; l'accompagnement des agents de santé publique dans l'évaluation des risques ; le repérage des zones très exposées ; la mise en œuvre de mesures de santé publique appropriées ; et la sensibilisation des populations à la diphtérie et à sa prévention.

Au début d'une flambée, il est indispensable de tester tous les cas suspects, les cas cliniquement compatibles et les cas ayant un lien épidémiologique afin de mieux caractériser l'épidémie et d'orienter la prise en charge des cas. Toutefois, compte tenu des moyens limités pour le prélèvement et le transport d'échantillons, il serait irréaliste de tester tous les cas lorsque la flambée est déjà caractérisée et que la sensibilité aux antimicrobiens a été déterminée. Il est donc conseillé de définir des critères de prélèvement d'échantillons et de classer les zones nouvellement touchées par ordre de priorité. Les cas graves doivent être confirmés en laboratoire et traités par antibiotiques et antitoxine diphtérique. Le choix des antibiotiques doit être guidé par les résultats des antibiogrammes. L'administration d'antitoxine diphtérique neutralise la toxine et réduit les complications et la mortalité. L'antitoxine diphtérique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité, des réactions fébriles ou une maladie sérique. La vaccination est indispensable pour prévenir les cas et enrayer les flambées. La préparation aux flambées de diphtérie suppose de comprendre les principales catégories de risque, d'assurer une bonne coordination préparatoire de la riposte, de détecter et d'évaluer rapidement les événements connexes, et de maîtriser les stocks existants d'antitoxine diphtérique.

## RECOMMANDATIONS DE L'OMS

- La lutte contre la diphtérie repose sur la prévention primaire de la maladie en assurant une forte immunité de la population par la vaccination et sur la prévention secondaire de la propagation par la recherche rapide des contacts étroits afin d'assurer un traitement rapide des personnes infectées.
- La notification et la prise en charge précoces des cas suspects de diphtérie sont cruciales pour démarrer rapidement le traitement des malades et la prise en charge des contacts.
- Un système de surveillance épidémiologique garantissant une détection précoce des flambées de diphtérie doit être en place dans tous les pays, et ceux-ci doivent avoir accès à des moyens de laboratoire permettant une identification fiable de la bactérie toxigène *C. diphtheriae*.
- Pour une prise en charge efficace des cas de diphtérie, il est recommandé d'acquérir et d'acheminer des quantités optimales d'antitoxine diphtérique par anticipation, aux niveaux mondial et régional, en s'appuyant sur une cartographie approfondie des vulnérabilités.
- La vaccination est essentielle pour prévenir les cas et les flambées.
- Une prise en charge clinique adéquate implique l'administration d'antibiotiques et d'antitoxine diphtérique pour neutraliser la toxine et réduire les complications et la mortalité.
- Les conseils à suivre au moment de mettre en œuvre les mesures de lutte anti-infectieuse dans les établissements de santé comprennent :
  - o Appliquer toujours les précautions standard, en mettant l'accent sur l'hygiène des mains, le port d'un équipement de protection individuelle (EPI) et le nettoyage et la désinfection de l'environnement.
  - o Sur le lieu du dépistage ou du triage, isoler immédiatement les patient(e)s présentant des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures jusqu'à l'examen et, en cas de

suspicion, les héberger et les traiter avec d'autres patient(e)s présentant un diagnostic similaire. Séparer la zone d'isolement des autres zones de soins aux patient(e)s.

- o Maintenir une distance d'un mètre entre les patient(e)s. Bien aérer les zones de soins aux patient(e)s.
- o Éviter de déplacer ou de transporter les patient(e)s hors de la zone d'isolement. S'il est nécessaire de faire sortir le ou la patient(e) de la zone d'isolement, lui demander de porter un masque médical et couvrir toutes les plaies ou lésions sur son corps.
- La prise en charge des cas doit se faire conformément aux lignes directrices de l'OMS. Il convient en outre de vacciner en priorité les groupes à haut risque, comme les enfants de moins de 5 ans, les enfants d'âge scolaire, les personnes âgées, les personnes en contact étroit avec des cas de diphtérie et les agents de santé.
- Une coordination efficace et une véritable participation des populations sont essentielles pour assurer le succès de la riposte.
- Des antibiotiques à vocation prophylactique (pénicilline ou érythromycine, en fonction des profils de sensibilité) sont indiqués pour les contacts proches des cas confirmés pendant sept jours. Si la culture est positive pour la bactérie toxigène *C. diphtheriae*, tous les contacts doivent être traités comme des cas avec une antibiothérapie pendant deux semaines (l'antitoxine diphtérique n'est pas nécessaire pour les cas asymptomatiques ou sans pseudomembrane).
- Bien que les voyageurs(euses) ne présentent pas de risque particulier d'infection diphtérique, il est recommandé aux autorités nationales de rappeler à ceux ou celles qui se rendent dans les zones où sévissent des flambées de diphtérie d'être vaccinés convenablement, conformément à la liste des vaccins requis dans chaque pays avant un voyage. Une dose de rappel est recommandée si plus de cinq ans se sont écoulés depuis la dernière dose.
- Les pays où sévissent des flambées actives doivent répertorier les progrès réalisés par rapport aux normes de performance définies par l'OMS pour les flambées de diphtérie de niveaux 2 et 3 ou pour toute situation d'urgence connexe.

# I. CONTEXTE

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La diphtérie respiratoire est une maladie bactérienne potentiellement mortelle causée par des souches de *C. diphtheriae* toxinogènes. Tout au long de l'histoire, la diphtérie a compté parmi les maladies infectieuses les plus redoutées dans le monde, donnant lieu à des épidémies dévastatrices qui ont surtout frappé les enfants. Lors des grandes épidémies de diphtérie survenues en Europe et aux États-Unis d'Amérique dans les années 1880, les taux de létalité de la forme respiratoire pouvaient atteindre 50 % dans certaines régions. Ils ont chuté à environ 15 % en Europe au cours de la Première Guerre mondiale, principalement grâce à l'adoption à grande échelle du traitement par l'antitoxine diphtérique. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l'Europe au cours de la Seconde Guerre mondiale, provoquant environ 1 million de cas et 50 000 décès en 1943. À la fin des années 1940, des vaccins à base d'anatoxine diphtérique désormais disponibles en Europe et en Amérique du Nord se sont montrés efficaces pour réduire les flambées dans les populations vaccinées. Dans les années 1970, avant que ces vaccins ne deviennent facilement accessibles et ne soient utilisés partout dans le monde, on estime qu'environ 1 million de cas de diphtérie, dont 50 000 à 60 000 mortels, se produisaient chaque année dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. À la suite de l'établissement du Programme élargi de vaccination (PEV) en 1974, qui comptait au départ six vaccins parmi lesquels le vaccin antidiphtérique, l'incidence de la diphtérie a baissé de manière spectaculaire à l'échelle mondiale. Le nombre total de cas signalés a ainsi chuté de plus de 90 % entre 1980 et 2000.

La diphtérie respiratoire, qui était autrefois une cause majeure de morbidité et de mortalité des enfants partout dans le monde, est désormais rare dans les pays bénéficiant d'une forte couverture par le vaccin contenant l'anatoxine diphtérique. La charge mondiale de morbidité due à la diphtérie a diminué de plus de 80 %, passant de 97 511 cas notifiés en 1980 à 16 651 cas en 2018. Toutefois, de récentes flambées mettent en évidence la menace pour la santé publique que représente la diphtérie respiratoire, laquelle entraîne une morbidité considérable dans les groupes non protégés. La plus grande flambée enregistrée récemment est celle qui a touché la Fédération de Russie et les anciennes républiques soviétiques dans les années 1990, avec plus de 170 000 cas et 5000 décès notifiés au cours de la période 1990-1998. Quelque 8819 cas de diphtérie ont été signalés dans le monde en 2017, soit le nombre le plus élevé enregistré depuis 2004. Selon les estimations les plus récentes, 86 % des enfants à travers le monde reçoivent les trois doses de vaccin contenant l'anatoxine diphtérique qui sont recommandées dans le calendrier vaccinal des nourrissons, les 14 % restants étant vaccinés partiellement ou ne l'étant pas du tout. Tous les pays comportent des poches d'enfants non vaccinés et des taux de létalité dépassant 10 %, en particulier là où l'antitoxine diphtérique n'est pas disponible. Dans les régions à climat tempéré, la plupart des cas surviennent pendant la saison froide, tandis que dans les climats plus chauds, la transmission a lieu tout au long de l'année.

Une récente analyse épidémiologique de la diphtérie montre que la charge de morbidité réelle de la maladie est probablement plus importante que les notifications l'indiquent. La majorité des cas se rencontrent chez les adolescents et les adultes, ce qui est révélateur du déclin de l'incidence par suite de l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants. Aux États-Unis, 14 cas ont

été signalés entre 1996 et 2018, dont cinq cas de maladie semblable à la diphtérie et causée par *C. ulcerans*. Les demandes d'antitoxine diphtérique concernant les cas suspects ont décliné, ce qui laisse supposer qu'une surveillance de cette affection pourrait être justifiée. La couverture mondiale par la troisième dose de vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC3) n'est pas optimale, alors que celle-ci doit être élevée et les doses de rappel recommandées doivent être administrées pour réduire l'incidence de la diphtérie. La collecte et l'utilisation de données sur la couverture à l'échelon local et par la dose de rappel, le renforcement des capacités des laboratoires et la surveillance fondée sur l'identification des cas permettraient d'améliorer la qualité des informations disponibles. La lutte contre la diphtérie repose sur des efforts de prévention primaire visant à garantir une forte immunité de la population au moyen de la vaccination, ainsi que sur la prévention secondaire de la propagation de la maladie consistant en une recherche rapide des contacts proches afin d'offrir immédiatement un traitement aux personnes infectées.

## SITUATION DE LA DIPHTÉRIE DANS LA RÉGION AFRICAINE DE L'OMS, 2013-2023

La diphtérie n'est pas une maladie courante dans la Région africaine. Sur les 97 438 cas signalés partout dans le monde entre 2013 et 2022, 29 163 (29,9 %) étaient dans la Région africaine (moyenne : 2916 cas par an ; médiane : 1812 cas par an [min 1 ; max 11 400]). Même si des cas sporadiques peuvent avoir échappé à la surveillance en raison de systèmes de surveillance sous-optimaux et d'un manque de capacités de diagnostic en laboratoires spécialisés dans certains pays, quelques-uns ont été identifiés. La couverture régionale élevée par la vaccination avec le DTC3 est considérée comme largement responsable de l'incidence auparavant faible de la maladie dans la Région. Selon les estimations OMS/UNICEF de la couverture vaccinale nationale pour la période 2013-2022, la couverture par la première dose du vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC1) et par le DTC3 était de 77 à 83 % (moyenne : 80,5 %) et 70 à 77 % (moyenne : 73 %), respectivement. De 2019 à 2022, environ 29 millions d'enfants n'ont pas reçu leur première dose de DTC en Afrique. Une couverture de 80 % à 85 % est pourtant nécessaire pour contrer la menace de flambées épidémiques (Position de l'OMS, 2017).

Du 1er janvier au 20 décembre 2022, au total 910 cas de diphtérie ont été notifiés au Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique par l'intermédiaire du système du Règlement sanitaire international (RSI) ou directement au programme de lutte contre les maladies à prévention vaccinale d'AFRO. Ces cas ont été notifiés par ordre décroissant par le Niger (736), Madagascar (92), le Burkina Faso (34), la République démocratique du Congo (44) et l'Algérie (4). La couverture du DTC3 est faible dans la majorité des pays africains.

Depuis le début du mois de juillet 2023 (26e semaine épidémiologique), au moins cinq pays de la Région africaine (Afrique du Sud, Guinée, Mauritanie, Niger et Nigéria) ont enregistré une augmentation inhabituelle du nombre de cas de diphtérie et sont confrontés à des flambées actives.

Au 12 novembre 2023, au total **21 641 cas de cas suspects de diphtérie et 775 décès provoqués par cette maladie** ont été signalés en Afrique du Sud, en Guinée, en Mauritanie, au Niger et au Nigéria. Parmi ces cas suspects, **12 351 ont été confirmés en laboratoire, par lien épidémiologique ou par compatibilité clinique.**

**Tableau 1. Nombre total de cas suspects et confirmés et de décès notifiés par les pays de la Région africaine de l'OMS, du 1er janvier au 12 novembre 2023**

Pays	Nbre total de cas suspects	Nbre total de décès	Taux de létalité (%)	Cas confirmés			Nbre total de cas confirmés
				En laboratoire	Par lien épidémiologique	Par compatibilité clinique	
Nigéria	18 239	572	3,1	288	219	10 707	<b>11 214</b>
Guinée	1 017	69	6,8	21	92	768	<b>881</b>
Niger	2286	128	5,6	123	-	104	<b>227</b>
Mauritanie	20	5	25,0	-	-	20	<b>20</b>
Afrique du Sud	79	1	1,2	9	-	-	<b>9</b>
<b>TOTAL</b>	<b>21 641</b>	<b>775</b>	<b>3,6</b>	<b>441</b>	<b>311</b>	<b>11 599</b>	<b>12 351</b>

L'appui de l'OMS à ces cinq pays consiste, entre autres, en la mise en place d'un système de gestion des incidents pour renforcer la coordination, l'identification des cas et la prise en charge des contacts, l'achat d'antitoxine diphtérique et d'antibiotiques, ainsi que l'organisation de campagnes de vaccination de rattrapage par un vaccin contenant la valence diphtérie ainsi que par les doses supplémentaires ou de rappel requises pour tous les groupes. La majorité des cas sont des enfants et de jeunes adultes qui ne sont pas complètement vaccinés contre la diphtérie (59,2 % des cas confirmés au Nigéria et 100 % des cas au Niger). La couverture vaccinale systématique est de 62 %, 50 % et 47 % au Nigéria, au Niger et en Guinée, respectivement. Cette flambée épidémique appelle une action urgente pour toucher les enfants non vaccinés (zéro dose) et à mettre en œuvre des interventions de rattrapage pour atteindre la couverture vaccinale de 85 % recommandée dans tous les pays de la Région.

### Cartographie préliminaire de la vulnérabilité à la diphtérie dans la Région africaine de l'OMS (novembre 2023)

L'OMS a réalisé une cartographie de la vulnérabilité à la diphtérie et hiérarchisé les pays en prenant en compte le risque associé à des flambées actives dans un contexte de faible couverture vaccinale et le risque proportionné à la couverture vaccinale. Elle a également classé par ordre de priorité les pays limitrophes d'un pays où sévit une épidémie et les pays comportant des « zones sensibles » à l'échelon local qui doivent être ciblées.

D'après une récente cartographie préliminaire de la vulnérabilité face à la diphtérie dans la Région africaine, qui n'a pas encore été publiée, les pays proposés comme prioritaires peuvent être classés comme suit :

- **Groupe 1. Riposte d'urgence** — flambées actives, y compris épidémies de diphtérie en cours, et faible couverture vaccinale : **Afrique du Sud, Guinée, Mauritanie, Niger et Nigéria.**
- **Groupe 2. Préparation hautement prioritaire/« mode riposte »** — très faible couverture ou existence probable de plusieurs zones sensibles peu couvertes à l'échelon infranational : **Angola, Éthiopie, Mali, République centrafricaine, Somalie et Tchad.**
- **Groupe 3. Préparation moyennement prioritaire** — faible couverture vaccinale : **Congo, Guinée équatoriale, Madagascar, République démocratique du Congo et Soudan du Sud.**

- **Groupe 4. Préparation : Algérie, Bénin, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Libéria et Mozambique.**

Il est essentiel de noter que le risque de diphtérie est concentré en majeure partie dans la Région africaine, la plupart des zones à risque se trouvant dans des localités difficiles d'accès ou en conflit.

## AGENT PATHOGÈNE ET MALADIE

*Corynebacterium* est une bactérie à Gram positif. Il en existe différentes espèces. La diphtérie est due à *C. diphtheriae*, une espèce anaérobie facultative claviforme qui comprend quatre biotypes (*gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius*). Ces quatre biotypes varient légèrement dans leur morphologie coloniale et leurs paramètres biochimiques, mais aucune différence constante n'a été observée dans la prévalence ou la gravité de la maladie causée par chacun d'entre eux. L'exotoxine diphtérique est le facteur de virulence le plus important de *C. diphtheriae*. Elle est codée par une séquence hautement conservée du gène *tox* du *corynephage*  $\beta$ , qui est intégré dans le chromosome bactérien circulaire. L'exotoxine est constituée de deux fragments : A et B. Le fragment B non toxique permet la fixation et la pénétration de la cellule hôte, puis le fragment hautement toxique A se détache et inhibe la synthèse des protéines, entraînant la mort de la cellule. En dehors de la cellule hôte, l'exotoxine est relativement inactive.

Outre l'exotoxine produite par la bactérie, les constituants de la paroi cellulaire, tels que les antigènes O et K, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la maladie. Le *corynephage*  $\beta$  peut infecter des souches non toxigènes de deux autres espèces de *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, ce qui entraîne la production de la toxine diphtérique et sa transformation en souche toxigène. Il s'agit dans les deux cas d'agents zoonotiques sans transmission interhumaine constatée à ce jour. L'homme est l'hôte naturel de *C. diphtheriae*, bien que cette bactérie ait occasionnellement été isolée chez les bovins (15) et les chevaux. Les êtres humains constituent le réservoir de *C. diphtheriae*. Lors des flambées, on constate qu'un pourcentage élevé d'enfants sont des porteurs transitoires.

### Transmission

*C. diphtheriae* se transmet d'une personne à l'autre par le biais de gouttelettes respiratoires (lorsqu'on tousse ou éternue) et d'un contact physique étroit. La transmission peut également s'opérer par des lésions cutanées diphtériques contagieuses, comme cela a été observé dans certaines régions tropicales et en cas de mauvaises conditions d'hygiène. La bactérie peut également se propager à travers des vêtements et des objets contaminés. La diphtérie cutanée est plus fréquente dans les climats chauds et dans des conditions de surpeuplement ou de mauvaises pratiques d'hygiène. Le taux de reproduction de base pour la diphtérie est de six à sept cas secondaires. Les facteurs de risque de transmission ou de flambée de diphtérie comprennent la promiscuité, une mauvaise hygiène et l'absence ou l'insuffisance de la vaccination, y compris des doses de rappel. La transmission de *C. diphtheriae* non toxigène à des sujets sensibles entraîne dans la plupart des cas un portage pharyngé transitoire asymptomatique ou des manifestations cliniques bénignes. L'infection peut provoquer une diphtérie respiratoire ou cutanée, menant dans de rares cas à une diphtérie systémique.

### Schéma temporel

Dans les régions tempérées, c'est en hiver et au printemps que la diphtérie est la plus fréquente.

## Période d'incubation

La période d'incubation de la diphtérie respiratoire est de deux à cinq jours, mais la maladie peut apparaître jusqu'à 10 jours après l'exposition.

## Pathogénèse

L'exotoxine produite par *C. diphtheriae* est de loin le facteur pathogène le plus important associé à cet organisme. La toxine (poison) inhibe la synthèse des protéines cellulaires et provoque la destruction cellulaire locale de la muqueuse. Un exsudat fibrineux, accompagné de débris accumulés, durcit pour former une pseudomembrane caractéristique semblable au cuir. L'absorption de la toxine dans la circulation sanguine entraîne des manifestations systémiques en affectant divers organes tels que le cœur, les nerfs et les reins. La toxine diphtérique est responsable de la morbidité et de la mortalité dues à la bactérie toxigène *C. diphtheriae*.

## Tableau clinique

La diphtérie démarre de manière insidieuse, avec des symptômes légers et non spécifiques. Tout au long de la maladie, la température du ou de la patient(e) ne dépasse généralement pas 38,5 °C (101,3 °F). En général, les débuts sont relativement faibles et se caractérisent par une fièvre modérée, un mal de gorge et une pharyngite exsudative bénigne, les symptômes progressant sur une période de deux à trois jours. Dans les cas classiques, l'exsudat s'organise en une pseudomembrane qui se forme progressivement dans le nez, le pharynx, les amygdales ou le larynx. La pseudomembrane est généralement asymétrique, d'apparence blanc-grisâtre et fermement attachée aux tissus sous-jacents. Toute tentative visant à la retirer entraîne un saignement du site concerné. La pseudomembrane peut s'étendre jusqu'à la cavité nasale et au larynx, provoquant une obstruction des voies aériennes, ce qui constitue une urgence médicale nécessitant souvent une trachéotomie. Les ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs enflent et certain(e)s patient(e)s présentent une inflammation et un œdème importants des tissus environnants (aspect de « cou de taureau »), associés à une morbidité et une mortalité accrues. Selon le site anatomique atteint, la maladie respiratoire peut être nasale, pharyngée, laryngée ou combinée. La diphtérie pharyngée est la forme la plus courante. Ensemble, les formes auriculaire, vaginale, conjonctivale et cutanée représentent environ 2 % des cas.

Les manifestations cliniques peuvent être classées en fonction du site anatomique de la maladie.

- **Diphtérie respiratoire/pharyngée et amygdalienne :** C'est la forme la plus fréquente de la maladie observée dans les populations non vaccinées. À l'apparition des symptômes, le pharynx ne montre pas de membrane à l'examen. Environ un jour plus tard, de petites plaques d'exsudat y apparaissent. En deux ou trois jours, elles s'étendent et confluent de manière à former parfois une membrane qui recouvre l'ensemble du pharynx, y compris les zones amygdaliennes, le palais mou et la luette (Fig. 1). Les efforts pour retirer la pseudomembrane entraînent des saignements. Les ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs deviennent nettement enflés et sensibles. Chez les patient(e)s atteint(e)s d'une forme grave de la maladie, le gonflement des ganglions lymphatiques est associé à une inflammation et un œdème importants des tissus mous environnants, qui donnent lieu à l'apparition de ce que l'on appelle le « cou de taureau » (Fig. 2).





**Fig. 1.** Membrane adhérente typique gris-blanc des amygdales et du pharynx



**Fig. 2.** L'aspect « cou de taureau »



**Fig. 3.** Lésion cutanée due à la diphtérie (CDC des États-Unis)

- **Diphtérie respiratoire/laryngée :** La diphtérie laryngée survient dans 25 % des cas, le pharynx étant impliqué dans 75 % de ceux-ci. Cette forme de diphtérie peut survenir à tout âge, mais est particulièrement susceptible de toucher les enfants de plus de 4 ans. La diphtérie laryngée se caractérise par une apparition insidieuse avec augmentation progressive de l'enrouement et du stridor. Le diagnostic est souvent manqué ou retardé lorsque le pharynx n'est pas impliqué en même temps. La diphtérie laryngée est associée à une morbidité et une mortalité plus élevées en raison de l'obstruction des voies respiratoires et d'une plus grande absorption de la toxine par la membrane étendue.
- **Diphtérie respiratoire/nasale :** La diphtérie nasale se caractérise par un écoulement nasal mucopurulent (contenant à la fois du mucus et du pus) qui peut être teinté de sang. Une membrane blanche se forme habituellement sur la cloison nasale. La diphtérie nasale isolée est peu fréquente (environ 2 % des cas) et peut passer inaperçue, car ses symptômes sont semblables à ceux d'un rhume banal.
- **Diphtérie cutanée :** La diphtérie cutanée est une infection indolente de la peau qui se produit souvent au niveau de sites de brûlures ou d'autres plaies et peut être une source d'infection respiratoire chez certaines personnes (Fig. 3). *C. diphtheriae* se réplique à la surface des muqueuses, mais peut également se manifester sur la peau. Cette forme de diphtérie survient rarement, le plus souvent à cause de souches non toxigènes, bien que des cas cutanés causés par *C. diphtheriae* productrice de toxine aient été signalés. La diphtérie cutanée n'est pas mentionnée dans le formulaire de rapport conjoint OMS/UNICEF sur la vaccination, mais on peut tirer occasionnellement des informations de données publiées.
- **Autres sites :** Ensemble, les formes auriculaire, vaginale, conjonctivale et cutanée de diphtérie représentent environ 2 % des cas.

## Complications

L'absorption de la toxine diphtérique dans la circulation sanguine entraîne une atteinte toxique de certains organes tels que le cœur, les reins et les nerfs périphériques. Le degré d'absorption de la toxine lors d'une diphtérie respiratoire dépend en grande partie du site anatomique de l'infection, de l'étendue des lésions muqueuses et de la période pendant laquelle le malade n'a pas reçu de traitement.

- La principale menace de la diphtérie laryngée est l'obstruction respiratoire. Les pseudomembranes peuvent progresser vers le larynx ou vers l'arbre trachéobronchique, entraînant une obstruction respiratoire potentiellement mortelle ou une pneumonie. Leur

desquamation peut entraîner l'asphyxie et la mort. Les enfants sont particulièrement sujets à l'obstruction en raison de la petitesse de leurs voies respiratoires.

- Une toxicité systémique aiguë sévère avec atteinte myocardique peut survenir entre le troisième et le septième jour de la maladie, souvent classée comme une myocardite précoce et porteuse d'un mauvais pronostic. Les modifications de l'électrocardiographie (ECG) telles que les changements de l'onde ST-T, l'allongement de l'intervalle QTc ou le bloc cardiaque du premier degré peuvent être détectées chez jusqu'à deux tiers des patient(e)s. Plus fréquemment, la myocardite tardive apparaît généralement au cours de la deuxième ou de la troisième semaine de la maladie, lorsque les symptômes locaux de la diphtérie dans les voies respiratoires disparaissent et que l'état du ou de la patient(e) s'améliore pour d'autres raisons. La myocardite est généralement associée à une arythmie et une cardiomyopathie.
- Les complications neurologiques sont principalement des neuropathies périphériques toxiques qui surviennent dans 15 à 20 % des cas. Elles surviennent généralement deux à huit semaines après le début de la maladie. Une paralysie des muscles oculaires, des membres et du diaphragme peut se produire, en général au cours de la cinquième à la sixième semaine suivant l'apparition des symptômes. La paralysie diaphragmatique peut être grave et nécessiter une ventilation mécanique.
- Les autres complications de la diphtérie sont la pneumonie, l'otite moyenne, l'insuffisance rénale, l'encéphalite, l'infarctus cérébral et l'embolie pulmonaire.

## Période de transmissibilité

Une personne est contagieuse tant que des bactéries virulentes sont présentes dans ses sécrétions respiratoires (généralement deux semaines et rarement plus de quatre semaines) sans antibiotiques. Dans de rares cas, les porteurs chroniques peuvent excréter des organismes pendant six mois ou plus. Un traitement antibiotique efficace, par exemple la pénicilline ou l'érythromycine, met rapidement fin à l'excrétion.

## Diagnostic différentiel

La diphtérie respiratoire doit être cliniquement différenciée des autres causes de pharyngite membraneuse ou de stridor.

**Tableau 2. Diagnostic différentiel de la pharyngite**

Differential diagnosis of pharyngitis	
<b>Group A streptococcus</b>	Fever, no coughing, tonsillar exudate and follicles, tender anterior deep cervical lymph nodes
<b>Epstein-Barr virus (EBV)</b>	Fever, pharyngitis, adenitis, hepatomegaly, splenomegaly
<b>Adenovirus</b>	Fever, pharyngitis, adenitis
<b>Vincent's angina</b>	Acute onset of painful bleeding gums, ulcers and sluffing of the gingiva
<b>Oral candida</b>	White/yellow patches on the inner cheeks, tongue, roof of the mouth, and throat; gelatinous mass can be removed Cracking and redness at the corners of the mouth

Differential diagnosis of stridor	
<b>Viral croup</b>	Barking cough, respiratory distress, hoarse voice
<b>Retropharyngeal abscess</b>	Soft tissue swelling in back of the throat, difficulty in swallowing, fever
<b>Epiglottitis</b>	Stridor, septic, little or no cough, drooling of saliva, inability to drink
<b>Ludwig's angina</b>	Swelling and pain of submandibular space, neck and oral base, stridor, septic, fever
<b>Anaphylaxis</b>	History of allergen exposure, wheeze, shock, urticaria and oedema of lips and face

Source : tiré du cours en ligne intitulé *Open WHO course on clinical management of respiratory diphtheria* et du document intitulé *WHO operational protocol for clinical management of diphtheria*.

## Flambées épidémiques

Un seul cas de diphtérie confirmé en laboratoire devrait déclencher une riposte de santé publique. Deux cas présentant un lien épidémiologique, dont au moins un a été confirmé en laboratoire, sont considérés comme une flambée épidémique de diphtérie. Dans les pays d'endémie diphtérique, la maladie se manifeste principalement par des cas sporadiques ou par de petites flambées épidémiques.

Les facteurs pouvant influencer sur les flambées sont les suivants :

- population sensible (enfants n'ayant reçu aucune dose [non vaccinés] ou insuffisamment vaccinés) ;
- modification du biotype ;
- urbanisation rapide (diminution de l'hygiène et promiscuité) ; et
- accroissement des mouvements de population (par exemple, camps de migrants ou de réfugiés).

## Diagnostic

Le diagnostic clinique repose généralement sur la présence d'une pharyngite pseudomembraneuse. Bien qu'une confirmation en laboratoire des cas suspects soit recommandée, il convient de démarrer le traitement immédiatement, sans attendre les résultats d'analyse. Le matériel destiné à la mise en culture doit être prélevé par écouvillonnage en bordure des lésions muqueuses, placé dans un milieu de transport approprié (milieu Amies ou Stuart entre des blocs réfrigérants, ou écouvillons secs dans des sachets de gel de silice) et ensemencé rapidement dans un milieu de gélose au sang à base de tellurite, tel que le milieu Tinsdale. On peut déterminer si les colonies suspectes sont toxigènes en utilisant le test d'Elek modifié d'immunoprécipitation en vue de détecter la toxine ; ce test standard prend 24 à 48 heures. L'obtention d'une culture positive de *C. diphtheriae* productrice de toxine confirme le diagnostic étiologique. Le gène de la toxine diphtérique (*tox*) peut être détecté directement dans les isolats de *C. diphtheriae* au moyen de techniques d'amplification en chaîne par polymérase. Cependant, dans certains cas, la présence du gène *tox* ne confirme pas la production de toxine ; les résultats positifs de la PCR doivent donc être confirmés par un test d'immunoprécipitation.

## Traitement

L'administration intraveineuse ou intramusculaire d'antitoxine diphtérique d'origine équine (anticorps IgG polyclonaux) est très efficace et constitue le traitement de référence contre la diphtérie. L'antitoxine n'a pas d'effet sur la toxine diphtérique qui a déjà pénétré dans les cellules hôtes. Par

conséquent, afin de réduire les risques de complications et de mortalité, elle doit être administrée dès que possible après l'apparition de la maladie, de préférence par voie intraveineuse dans les cas graves. La dose thérapeutique complète doit être administrée en une seule fois. La quantité d'antitoxine recommandée varie entre 20 000 et 100 000 unités, les doses les plus importantes étant préconisées pour les sujets présentant des lésions locales étendues ou chez lesquels un intervalle plus long s'est écoulé depuis l'apparition de la maladie. Les enfants et les adultes reçoivent une dose identique. Des manifestations indésirables, telles qu'une anaphylaxie, peuvent survenir.

L'accès mondial à l'antitoxine diphtérique est limité, car la plupart des fabricants ont cessé d'en produire. Des situations d'indisponibilité ou de retard d'approvisionnement de l'antitoxine diphtérique d'origine équine ont récemment été signalées en Europe et ailleurs. Les nouvelles méthodes d'immunisation passive reposent notamment sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux contre la toxine diphtérique et la mise au point de molécules réceptrices recombinantes modifiées qui fixent la toxine. L'efficacité des anticorps monoclonaux a été démontrée par des modèles précliniques, mais leur développement clinique prendra encore plusieurs années. Les antibiotiques (pénicilline ou érythromycine) éliminent la bactérie et la production de toxine, évitent que la maladie soit transmise à des sujets non infectés et limitent le portage, qui peut persister même après la guérison clinique. Le traitement doit se poursuivre deux semaines après. L'assistance respiratoire est cruciale pour les patient(e)s présentant des difficultés respiratoires imminentes ou des membranes laryngées. La prévention du risque d'asphyxie soudaine s'appuie sur des interventions telles que la trachéotomie ou le retrait mécanique des pseudomembranes trachéobronchiques et/ou l'intubation, la ventilation assistée et éventuellement l'oxygénation par membrane extracorporelle, si cette option est disponible. Les patient(e)s doivent également faire l'objet d'une surveillance continue pour déceler toute complication cardiaque.

## Prophylaxie post-exposition

Chez les personnes sensibles qui ont été exposées, la vaccination par un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique est fortement recommandée. Des prélèvements par écouvillons devront être effectués auprès des contacts, les échantillons devront être mis en culture pour *C. diphtheriae*, et un traitement par la pénicilline ou l'érythromycine devra être administré pendant sept jours. L'administration d'antitoxine diphtérique n'est pas recommandée à titre de prophylaxie post-exposition, car peu d'éléments permettent de penser que cette approche soit avantageuse. En situation de flambée, il convient d'examiner les carnets de vaccination de tous les contacts de chaque cas. Les contacts n'ayant jamais été vaccinés devront recevoir la série complète de vaccins contenant l'anatoxine diphtérique et ceux qui n'ont été que partiellement vaccinés se verront administrer les doses nécessaires pour compléter la série.

## Immunité acquise naturellement

L'immunité contre la maladie dépend principalement de la présence d'anticorps contre la toxine diphtérique (IgG). L'immunité à médiation cellulaire pourrait également jouer un rôle. On observe en général une bonne corrélation entre la protection clinique et le titre d'anticorps antitoxine diphtérique dans le sang, que ces anticorps aient été induits par la maladie ou la vaccination. On considère que le titre d'anticorps antidiphtériques, tel que mesuré par un test de neutralisation de la toxine, doit être au minimum de 0,01 UI/ml pour conférer un certain degré de protection. Les titres de 0,1 UI/ml ou plus sont pleinement protecteurs et ceux de 1,0 UI/ml ou plus sont associés à une protection à long terme contre la diphtérie. Il est arrivé dans de rares cas que la maladie soit observée chez des sujets dont le titre d'anticorps est supérieur au seuil de protection. Parfois, les

patient(e)s n'acquièrent pas d'immunité protectrice après avoir guéri de la diphtérie. Les personnes en phase de convalescence doivent donc recevoir une série complète de vaccination par l'anatoxine diphtérique. Le passage transplacentaire des anticorps maternels confère une immunité passive au nourrisson au cours de ses premiers mois de vie.

## Vaccins antidiphtériques

Les vaccins contenant l'anatoxine diphtérique comptent parmi les vaccins les plus anciens utilisés actuellement. Les premières méthodes de vaccination contre la diphtérie faisaient appel à un mélange de toxine et d'antitoxine. Ces vaccins ont largement été employés aux États-Unis d'Amérique en 1914. En 1923, le vaccin à base d'anatoxine diphtérique a été mis au point par détoxification de la toxine diphtérique par le formaldéhyde. En 1926, une anatoxine diphtérique plus immunogène précipitée par l'alun a été mise au point. Dans les années 1940, l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et des antigènes coquelucheux ont été associés pour former le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC), qui est largement utilisé dans le monde entier. Une revue systématique des données a permis de constater que les titres d'antitoxine obtenus après deux doses de primovaccination sont considérablement plus faibles qu'après trois doses. Toutefois, cette différence s'estompe durant la deuxième année de vie et après les doses de rappel et ne semble pas avoir d'impact sur la protection clinique. On a aussi constaté que l'administration d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie, après une série de primovaccination en deux ou trois doses, augmentait notablement les titres d'antitoxine. S'agissant de l'effet de la durée de l'intervalle entre les doses primaires, les données semblent indiquer qu'un calendrier accéléré (2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) donne lieu à des titres d'anticorps deux fois plus faibles lorsque ceux-ci sont mesurés après la troisième dose ou au cours de la deuxième année de vie, par comparaison avec un calendrier plus long (intervalle d'environ six mois entre la deuxième et la troisième dose).

Sur le plan immunologique, un intervalle de six mois entre la deuxième dose de primovaccination et la troisième dose (2p+1) confère une protection plus durable que trois doses administrées à un mois d'intervalle (3p+0). Cela dit, le but de la vaccination précoce des nourrissons par trois doses de vaccin à valence DTC espacées de quatre à huit semaines est de garantir une protection précoce contre la coqueluche, étant donné que les cas graves et la mortalité dus à cette maladie se limitent presque exclusivement aux premières semaines et aux premiers mois de vie. La vaccination a entraîné une baisse considérable de l'incidence de la diphtérie dans le monde et a permis le développement d'une immunité collective. Au niveau de la population, on estime qu'il faut maintenir une couverture vaccinale de 80 à 85 % pour préserver l'immunité collective/communautaire et réduire le risque de flambées. Étant donné que les sujets non immunisés vivant dans des communautés fortement vaccinées peuvent contracter une diphtérie respiratoire, chaque personne doit être convenablement protégée par la vaccination.

# II. Recommandations de l'OMS

## 2.1 SURVEILLANCE DE LA DIPHTÉRIE

La surveillance de la diphtérie doit être basée sur les pays et les établissements de santé, mais comme la maladie est relativement rare dans la Région africaine, elle doit également s'appuyer sur l'identification des cas. Tous les prestataires de soins de santé qui constatent des cas devraient être tenus de les signaler. En principe, tous les cas suspects devraient faire l'objet d'analyses en laboratoire pour être confirmés. La surveillance basée sur l'identification des cas peut être impossible lors de flambées de grande ampleur, lorsque l'analyse en laboratoire de tous les cas suspects devient difficile d'un point de vue logistique.

Les objectifs de la surveillance de la diphtérie sont les suivants : 1) suivre la charge de morbidité et déterminer les modes de transmission ; 2) repérer les flambées pour déclencher les enquêtes et prévenir l'apparition de nouveaux cas ; et 3) déterminer la politique de vaccination appropriée dans le pays, comme la nécessité d'introduire des doses de rappel ou de modifier la formulation du vaccin.

Améliorer la surveillance en se concentrant essentiellement sur les maladies respiratoires causées par les espèces toxigènes de *Corynebacterium*

Les systèmes de surveillance de la diphtérie, y compris les moyens diagnostiques de laboratoire, doivent être adaptés pour éviter de manquer certains cas. Les cliniciens doivent prélever des échantillons cliniques sur les cas suspects et les envoyer **au laboratoire pour une confirmation de la diphtérie toxigène**. Les tests de sensibilité aux antimicrobiens de tous les isolats de *C. diphtheriae* sont également encouragés en raison de la large résistance aux antibiotiques courants. Les laboratoires doivent être dotés de matériel approprié et soumettre les isolats de *C. diphtheriae* potentiellement **toxigène** à un laboratoire de référence ou spécialisé pour confirmation. Un manuel révisé de l'OMS a été publié pour guider les agents de laboratoire dans le diagnostic des cas de diphtérie et les options thérapeutiques. Les pays sont encouragés à respecter les normes de surveillance de la diphtérie recommandées par l'OMS, qui portent principalement sur la diphtérie respiratoire classique. Les symptômes non respiratoires sont moins courants et représentent environ 2 % de l'ensemble des cas de diphtérie. Les cas respiratoires asymptomatiques et bénins sont généralement identifiés par la recherche de contacts. Une surveillance élargie de la diphtérie peut être menée pour inclure d'autres sites anatomiques.

Utilisation des données pour la prise de décision

Afin d'améliorer les politiques et stratégies de vaccination, utiliser des descriptions de cas pour orienter les changements et étayer les mesures correctives. Surveiller les taux de létalité afin d'en déterminer les causes telles que la mauvaise prise en charge des cas, le manque d'antibiotiques

et le traitement tardif. Déterminer les taux d'incidence par âge, les zones géographiques et les saisons concernées pour savoir quels sont les groupes et les périodes à risque. Évaluer l'impact des efforts de lutte, repérer les échecs vaccinaux et modifier les politiques de vaccination. Détecter les flambées et mettre en œuvre des mesures de lutte, y compris une riposte par la vaccination régulière et la vaccination de rattrapage. Enquêter sur les flambées épidémiques pour en comprendre l'épidémiologie et assurer une prise en charge appropriée des cas. Veiller à ce qu'un pourcentage élevé de cas fasse des tests en laboratoire (plus de 80 %). Utiliser les données de surveillance, les données sur la couverture vaccinale et les données d'enquête sérologique pour déterminer les zones dans lesquelles les programmes enregistrent de piètres résultats.

### Sensibilisation accrue et investigation des cas

Le Bureau régional tient à alerter tous les cliniciens, en particulier les responsables de la santé des demandeurs d'asile, des réfugiés et des autres migrants nouvellement arrivés, sur la présence éventuelle de diphtérie cutanée et respiratoire. Les cliniciens qui examinent ou soignent des patient(e)s présentant des lésions cutanées telles que des ulcères ou un mal de gorge sont encouragés à envisager la possibilité d'une diphtérie.

Le risque de propagation de la maladie est plus élevé dans les espaces fermés et très fréquentés, comme on le voit souvent dans des centres de demandeurs d'asile. En revanche, le risque de propagation à la population générale est faible, essentiellement en raison d'une couverture vaccinale élevée. Un clinicien doit notifier aux autorités de santé publique tout cas suspect de diphtérie dans les 24 heures afin qu'elles puissent organiser l'administration d'antitoxine diphtérique au cas concerné. Les responsables de la surveillance doivent enquêter sur le cas dans les 48 heures suivant sa notification, quel que soit son statut vaccinal. Avec la surveillance basée sur l'identification des cas, un formulaire d'investigation doit être rempli pour chaque cas et les contacts proches retrouvés. Tous les cas suspects de diphtérie doivent être isolés et faire l'objet de deux prélèvements (un écouvillon nasal et un écouvillon pharyngé sur la pseudomembrane et les bords de celle-ci) avant le traitement antibiotique. Les cas devraient ensuite être traités rapidement sans attendre la confirmation en laboratoire.

## **Définitions et classification finale des cas de diphtérie**

### **Définition du cas suspect en vue de la recherche de cas**

Aux fins de la détection des cas, un cas suspect de diphtérie est défini comme une maladie des voies respiratoires supérieures qui se caractérise par les éléments suivants :

- pharyngite, rhinopharyngite, amygdalite ou laryngite ;

ET

- pseudomembrane adhérente du pharynx, des amygdales, du larynx et/ou du nez. Une pseudomembrane diphtérique est un exsudat grisâtre, épais, fermement adhérent et parcellaire à confluent. Le retrait de la pseudomembrane est susceptible de provoquer des saignements abondants.

Certains pays peuvent choisir d'élargir la définition du cas suspect comme suit :

- cas bénin sans pseudomembrane ;
- ulcères non cicatrisants chez une personne ayant voyagé dans des pays où la maladie est endémique ou dans des pays touchés par des flambées épidémiques de diphtérie ;

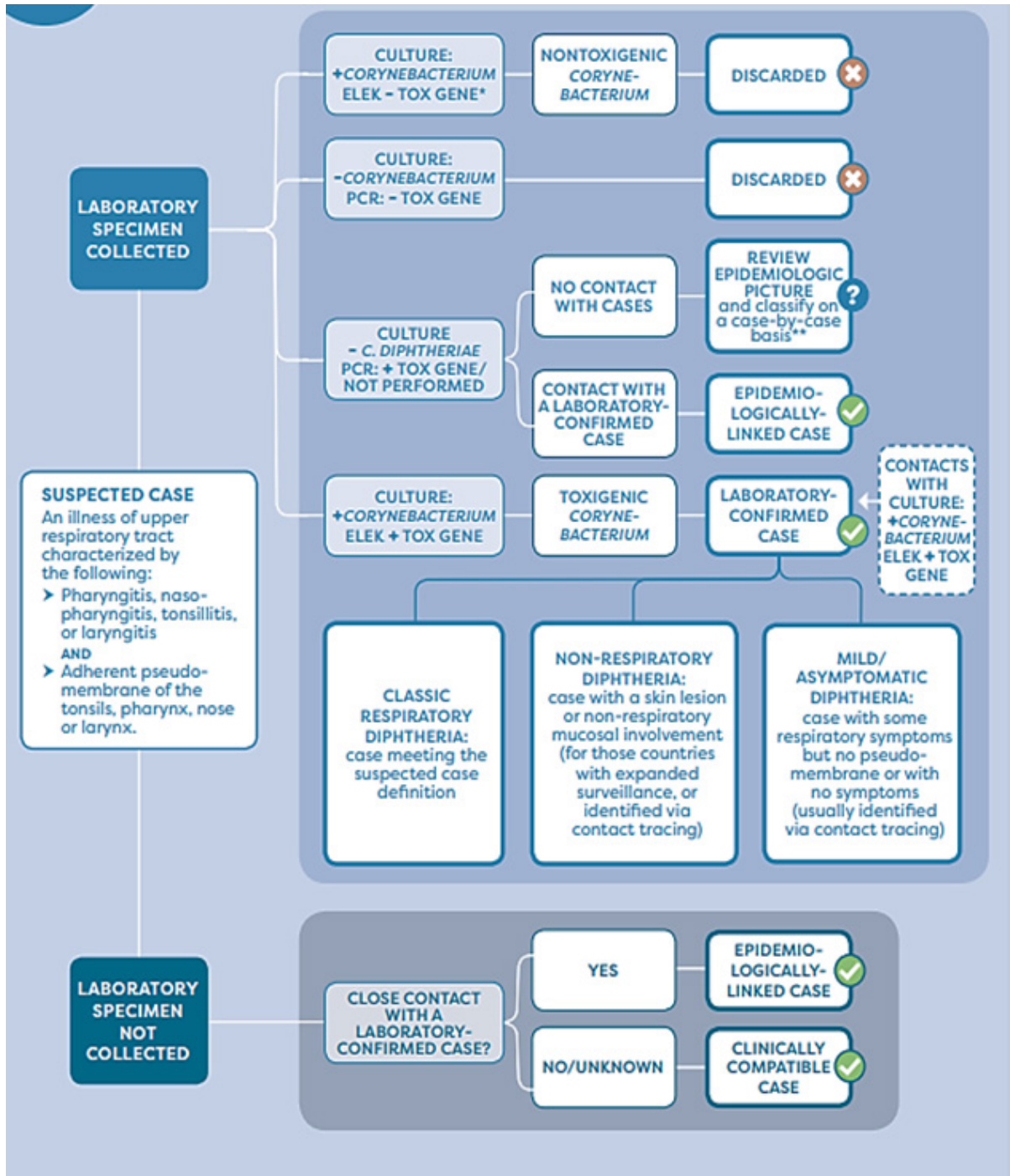
- aspect de cou de taureau causé par le gonflement des ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs, une inflammation et un œdème des tissus environnants.

### Classification finale des cas

- **Cas confirmé en laboratoire.** Un cas confirmé en laboratoire est une personne atteinte de *C. diphtheriae* isolée par culture qui présente un résultat positif pour la production de toxines, quels que soient ses symptômes. La toxigénicité doit être confirmée par le test phénotypique d'Elek dans tous les cas. L'amplification génique (PCR) peut compléter la surveillance et peut être considérée comme une confirmation en laboratoire après examen de l'épidémiologie et des manifestations cliniques du cas. Les cas confirmés en laboratoire peuvent être classés dans trois sous-catégories en fonction du type de surveillance existant dans le pays.
  - o » Les cas classiques de diphtérie respiratoire confirmés en laboratoire répondent à la définition des cas suspects et sont confirmés en laboratoire comme indiqué ci-dessus.
  - o » Les cas de diphtérie respiratoire légère/asymptomatique confirmés en laboratoire présentent certains symptômes respiratoires tels que la pharyngite et l'amygdalite, mais pas de pseudomembrane, ou aucun symptôme (généralement identifiés par recherche des contacts).
  - o » Les cas de diphtérie non respiratoires confirmés en laboratoire ont une lésion cutanée ou une infection muqueuse non respiratoire (par exemple, des yeux, des oreilles ou des organes génitaux) à partir de laquelle *C. diphtheriae* est isolée par culture et testée positive pour la production de toxine.
- **Cas épidémiologiquement lié (confirmé).** Un cas ayant un lien épidémiologique répond à la définition d'un cas suspect et est associé sur le plan épidémiologique à un cas confirmé en laboratoire. Dans cette situation, une personne a eu un contact respiratoire ou physique intime avec un cas confirmé en laboratoire dans les 14 jours précédant l'apparition d'un mal de gorge.
- **Cas cliniquement compatible (confirmé).** Ce type de cas répond à la définition d'un cas suspect et ne présente pas de résultat de test de confirmation en laboratoire ni de lien épidémiologique avec un cas confirmé en laboratoire. Les cas confirmés cliniquement compatibles pour la diphtérie peuvent présenter des symptômes tels que pharyngite, rhinopharyngite, amygdalite, laryngite, pseudomembrane grisâtre, aspect de cou de taureau ou ulcères non cicatrisants chez une personne ayant voyagé dans un pays d'endémie ou touché par la diphtérie (flambée épidémique en cours).
- **Cas écarté (pas un cas de diphtérie, diagnostic final à préciser).** Un cas écarté est un cas suspect qui répond à l'un des critères suivants :
  - o » *C. diphtheriae*, mais test d'Elek négatif (*C. diphtheriae* non toxigène) OU
  - o » un test PCR négatif pour le gène de la toxine diphtérique (*tox*).
- **Classification des cas asymptomatiques ou bénins.** Parfois, lors des enquêtes sur les flambées au cours desquelles on s'intéresse aux contacts familiaux, une personne peut être identifiée comme porteuse de *Corynebacterium* et présenter des signes de toxigénicité, mais ne pas répondre à la définition du cas suspect, car étant asymptomatique ou ne présentant qu'une atteinte bénigne. Ces personnes doivent néanmoins être signalées en tant que cas confirmés en laboratoire, étant donné que leur traitement et l'action de santé publique sont les mêmes que pour les autres cas confirmés en laboratoire.



**Fig. 4. Classification finale des cas de diphtérie**



**Fig. 5. Formulaire de notification et d’investigation de la diphtérie**

[Logo the country and Name of institution]



### Diphtheria Notification and Investigation Form

Case number		District	
State/Province		Neighborhood/Landmarks	
Municipality		Telephone	
Informant			
Service			

**I. CASE IDENTIFICATION**

First and last name			
Address			
Telephone		Father's name	
Mother's name		Date of birth	Day   Month   Year
Sex	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Months _____	Days _____
If date of birth unavailable, age	Years _____		

**II. BACKGROUND**

Date of symptom onset	Day   Month   Year	Consultation date	Day   Month   Year
Notification date	Day   Month   Year	Investigation date	Day   Month   Year
Case identified by:	<input type="checkbox"/> Spontaneous consultation (passive)	<input type="checkbox"/> Institutional search	<input type="checkbox"/> Community search
Contact with confirmed case	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Attendance at school, kindergarten, or day care	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Number of diphtheria vaccine doses	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3 <input type="checkbox"/> Unknown	Date of last dose	Day   Month   Year
Type of vaccine:	<input type="checkbox"/> DTP <input type="checkbox"/> Pentavalent <input type="checkbox"/> Other _____	Vaccination information obtained by:	<input type="checkbox"/> Vaccination card <input type="checkbox"/> Health services <input type="checkbox"/> Parents or another adult

**III. CLINICAL DATA, FOLLOW-UP AND TREATMENT**

<b>Signs and symptoms</b>		<b>Complications</b>	
Fever (grade _____)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Neurological	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Tonsillitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Cardiac	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Pharyngitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Renal	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Laryngitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Tracheotomy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Membranes (where _____)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Other complications	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Thoracic retraction	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Other symptoms and complications:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
		<b>Bull-neck appearance</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Hospitalization	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Admission date	Day   Month   Year
Name of hospital		Registry/history #	Day   Month   Year
Final status	<input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Transferred to _____ <input type="checkbox"/> Dead <input type="checkbox"/> Unknown	Date of discharge/death	Day   Month   Year
Antibiotics	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Type of antibiotics	
Duration of antibiotic therapy (days)		Date of last antibiotic dose	Day   Month   Year
Antitoxin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk		
Dose of antitoxin		Date of antitoxin	Day   Month   Year
Other treatment:			

Example of Diphtheria notification and investigation form. In: Control of diphtheria, pertussis, tetanus, Haemophilus influenzae type B, and hepatitis B. Field guide. Washington (DC): Pan American Health Organization, 2005. Annex 2 (Scientific and Technical Publication, No. 60478p.pdf). <http://paho.org/x/mul/handi/612345678946726/>

**IV. SAMPLES AND LABORATORY ANALYSIS**

	SAMPLE 1			SAMPLE 2			SAMPLE 3			SAMPLE 4		
Type of sample	<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:		
Identification #												
Date taken	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year
Date sent												
<b>FOR LABORATORY USE</b>												
Date received	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year
Laboratory name												
Identification # in laboratory												
Type of test												
Results	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed		
If <i>C. diphtheriae</i> was isolated, toxigenicity	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed		
Result dates	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year

**V. CLASSIFICATION**

Final classification	<input type="checkbox"/> Laboratory confirmation <input type="checkbox"/> Confirmed by epidemiological association <input type="checkbox"/> Clinically compatible confirmed case <input type="checkbox"/> Discarded, final diagnosis	Date classified	Day	Month	Year
Classified by (Name)					

Investigator		Telephone	
Institution			
Signature		Date	

Observations: .....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

## 2.2 DIAGNOSTIC DE DIPHTÉRIE EN LABORATOIRE

Le diagnostic de diphtérie est confirmé par la mise en culture de l'organisme à partir du spécimen et par la mise en évidence de la production de toxine par réaction d'immunoprécipitation (test d'Elek modifié).

- Analyser les échantillons cliniques en effectuant une culture primaire sur un milieu tellurique sanguin suivie d'une culture sélective sur un milieu cystine (Tinsdale). Utiliser le criblage et les tests biochimiques pour identifier l'espèce. Le test de confirmation de la diphtérie repose sur la détection phénotypique de la toxine (test d'Elek).
- La confirmation de *Corynebacterium* ne doit pas reposer sur l'examen microscopique direct de frottis réalisé sur des lésions suspectées à l'aide de méthodes de coloration traditionnelles telles que la coloration de Gram, d'Albert, de Neisser ou de Loeffler.
- Le résultat peut être négatif si le ou la patient(e) a reçu un traitement antibiotique avant le prélèvement, si l'échantillon est de mauvaise qualité ou si le test a été effectué tardivement en raison de retards dans le transport. Tenir compte de cela lors de l'attribution d'une classification finale.
- L'identification des espèces peut être confirmée par des tests microbiologiques tels que le système API Coryne ou VITEK. Les tests biochimiques essentiels pour l'identification de *C. diphtheriae* sont le test de catalase (+) ; la réduction des nitrates (+) *biovar belfanti* (nitrate négatif) ; et la production d'acide à partir de glucose, de maltose et de ribose. Selon le biovar, des réactions variables peuvent être observées pour le glycogène/l'amidon. L'hydrolyse de l'urée pour *C. diphtheriae* est négative (uréase -).
- La PCR peut être effectuée directement sur un échantillon prélevé par écouvillonnage pour détecter la présence des sous-unités A et B du gène *tox*. Cependant, dans certains cas, la présence de ce gène ne confirme pas la production de toxine ; les résultats positifs de PCR doivent donc toujours être confirmés par un test d'Elek lorsqu'il y a un isolat. La PCR n'est disponible que dans certains laboratoires de référence et ne devrait pas remplacer la culture bactérienne comme test diagnostique primaire et de référence. Toutefois, dans certaines situations (par exemple, échantillons prélevés après la prise d'antibiotiques, échantillons de mauvaise qualité ou tests tardifs en raison de retards dans le transport), la PCR peut être positive et la culture négative. Ces cas doivent être passés en revue pour en déterminer la classification.
- L'Agence de sécurité sanitaire du Royaume-Uni, un centre collaborateur de l'OMS, offre ses services à toutes les régions pour la confirmation et l'analyse de la toxigénicité.
- L'antibiogramme de colonies suspectes peut être effectué comme un test auxiliaire pour éclairer les programmes sur le traitement antibiotique des cas et des contacts.
- Le diagnostic de *C. diphtheriae* dépend fortement des actions suivantes :
  - prélèvement d'échantillons appropriés chez le ou la patient(e) après apparition de symptômes ;

- transfert des échantillons au laboratoire de microbiologie dans un délai de deux à huit heures ;
  - o les échantillons peuvent contenir un petit nombre de *C. diphtheriae* viables
- culture et test de sensibilité aux antimicrobiens dans les trois jours qui suivent
  - o apparition de souches résistantes de *C. diphtheriae*
- réalisation de tests de détection de toxines chaque jour
  - o test Elek ou détection du gène *tox* par PCR.

## Prélèvement et stockage des échantillons

Deux échantillons doivent être prélevés sur chaque cas suspect au premier contact avec ledit cas en utilisant un écouvillon pharyngé et un écouvillon nasal. Pour l'écouvillon pharyngé, utiliser un embout en dacron, en nylon, en polyester ou floqué. L'échantillon doit être obtenu sous visualisation directe, de préférence à partir du bord ou directement sous la pseudomembrane. Pour l'écouvillon nasal, un échantillon doit être prélevé dans les narines à l'aide d'un embout en dacron, en nylon, en polyester ou floqué. Idéalement, les échantillons doivent être prélevés avant le début du traitement par antibiotiques. Cependant, il faut toujours en prélever même si une antibiothérapie a déjà été mise en route. Pour s'assurer que le plus grand nombre possible de patient(e)s disposent d'un écouvillon prélevé avant le traitement, fournir aux cliniciens une quantité suffisante de matériel et des informations sur les prélèvements. Veiller à ce qu'il existe un moyen de stocker et de transporter les échantillons de manière à éviter les retards pouvant survenir lorsque des responsables de la santé publique doivent se déplacer pour faire les prélèvements. Les écouvillons devront porter des étiquettes appropriées sur lesquelles sont inscrits un identifiant unique et la source de l'échantillon. Placer les échantillons dans un milieu de transport approprié (milieu de transport Amies ou milieu Stuart) ou placer les écouvillons secs dans des sachets de gel de silice. Les emmener rapidement au laboratoire à température ambiante. En cas de retard dans le transport, les échantillons devraient être conservés entre 2 et 8 °C. Si possible, un échantillon de pseudomembrane doit également être prélevé et placé dans une solution saline (pas de formol). En principe, tous les échantillons doivent être envoyés au laboratoire dans les 24 heures suivant le prélèvement et arriver au laboratoire au plus tard deux jours après le prélèvement, car les retards peuvent compromettre la capacité à isoler la bactérie. Une culture prélevée sur une plaie doit être manipulée de la même manière que les écouvillonnages nasaux et pharyngés.

- **Procédure de prélèvement d'échantillons de la gorge par écouvillonnage chez les cas suspects de diphtérie**
  - Les agents de santé doivent porter un EPI approprié avant de faire un prélèvement sur le ou la patient(e).
  - Le pharynx doit être clairement visible et bien éclairé.
  - Appuyer sur la langue avec un abaisse-langue et frotter la gorge sans toucher la langue ou l'intérieur des joues.
  - Frotter vigoureusement toute membrane, taches blanches ou zones enflammées ; une légère pression avec un mouvement de rotation doit être appliquée sur l'écouvillon.
  - Si une membrane est présente, en soulever le bord et le frotter pour atteindre les organismes situés en profondeur.
  - Placer l'écouvillon dans un milieu de transport Amies ou Stuart et l'envoyer immédiatement au laboratoire pour culture.

- **Procédure de prélèvement d'échantillons nasaux par écouvillonnage chez les contacts de cas suspects de diphtérie**
  - Insérer l'écouvillon dans le nez, au-delà de la partie antérieure de la narine.
  - Introduire doucement l'écouvillon le long de la paroi inférieure de la cavité nasale, sous le cornet moyen, jusqu'à ce que la paroi pharyngée soit atteinte. Il faudra faire attention, car l'épaisseur de la tige de l'écouvillon peut entraîner une gêne pour le ou la patient(e).
  - Ne pas faire usage de la force pour surmonter une obstruction.
  - Placer l'écouvillon dans un milieu de transport Amies ou Stuart et l'envoyer immédiatement au laboratoire pour culture.
- **Procédure de prélèvement par écouvillons sur des lésions cutanées**
  - Nettoyer les lésions avec une solution saline normale stérile et retirer les matières en croûte.
  - Enfoncer fermement l'écouvillon dans la lésion.
  - Placer l'écouvillon dans un milieu de transport Amies ou Stuart.
  - Transporter immédiatement l'écouvillon au laboratoire pour culture.

## Transport des échantillons

Dans l'idéal, tous les échantillons doivent être envoyés aux laboratoires de référence pour la diphtérie dans les 24 à 48 heures suivant leur prélèvement, car un retard pourrait compromettre la capacité à isoler la bactérie. Ils doivent être accompagnés d'un formulaire de soumission d'échantillons établis dans chaque pays. Ce formulaire doit indiquer le nom, l'adresse, les heures de travail (en particulier le vendredi et les week-ends) et les coordonnées des laboratoires de référence. Les pays doivent également disposer de systèmes efficaces de transport et de livraison des échantillons prélevés sur le terrain dans des laboratoires. Les pays ne disposant pas d'établissements d'analyse devraient collaborer avec des laboratoires de référence.

**Fig. 6. Prélèvement et transport d'échantillons**

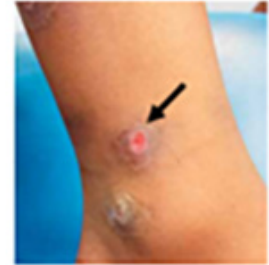
## Diphtheria: Specimen Collection and Transport

### • Collection of oropharynx or nasopharynx or wound

- **At onset of symptoms**
  - Before antimicrobial or antitoxin therapy
- **If a pseudomembrane is present**
  - Collect a swab from beneath the membrane
    - Place in semi-solid transport (Amies/Stuart)
  - Collect a piece of tissue if possible
- Place in a sterile plastic container.

### • Transfer immediately to the laboratory

- Keep at 4-8°C if there is a delay in transport
  - A small number of *Corynebacterium* can be present in the patient sample
  - Transport within 2-8 hours from collection
  - For extended transit times, use silica gel packs



### Isolement de *C. diphtheriae* par culture

Une fois placés dans le milieu de transport approprié et reçus au laboratoire, les écouvillons doivent être rapidement inoculés sur un milieu contenant 5 % de gélose au sang de mouton ou de cheval et de tellurite (1). Le diagnostic de diphtérie est confirmé par la mise en culture de l'organisme à partir de l'échantillon et la mise en évidence de la production de toxine. L'identification des espèces peut être confirmée par des tests microbiologiques, par exemple le système API Coryne ou VITEK.

- La confirmation de *Corynebacterium* ne doit pas reposer sur l'examen microscopique direct de frottis réalisé sur des lésions suspectées à l'aide de méthodes de coloration traditionnelles (par exemple, coloration de Gram, d'Albert, de Neisser ou de Loeffler).
- Le résultat peut être négatif si les échantillons ont été prélevés chez un(e) patient(e) ayant été préalablement traité(e) par des antibiotiques, ou si un échantillon de mauvaise qualité a été prélevé ou si les tests ont été effectués tardivement en raison de problèmes de transport. Il faut en tenir compte lors de l'attribution d'une classification finale. Le diagramme final de classification des cas est joint à l'annexe 1.

### Tests de toxigénicité et biotypage

Après l'isolement de *C. diphtheriae*, il convient de procéder à un biotypage pour déterminer le biovar (*intermedius*, *gravis*, *mitis* et *belfanti*), et des tests de toxigénicité doivent être effectués pour déterminer si ces organismes produisent la toxine diphtérique. Le test d'Elek modifié d'immunoprécipitation est utilisé pour détecter la toxine ; ce test standard prend 24 à 48 heures. L'obtention d'une culture positive de *C. diphtheriae* productrice de toxine confirme le diagnostic étiologique.

## Test de sensibilité aux antimicrobiens de la *Corynebacterium* toxinogène (AST)

- **Prise en charge et traitement de tout cas suspect de diphtérie** : tous les isolats de *C. diphtheriae* (indépendamment de la production de toxines), tous les isolats de *C. diphtheriae* (cas et porteurs) et toutes les souches cliniquement significatives de *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*.
- **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M45 2015** : pas de directive sur la diffusion du disque et la microdilution du bouillon (MIC).
- **Comité européen des antibiogrammes (EUCAST)** : lignes directrices disponibles en matière de diffusion du disque et de microdilution du bouillon (MIC).
- **EUCAST** : test de sensibilité à réaliser sur gélose Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de  $\beta$ -NAD (bouillon MH-F) et incubé à  $35 \pm 1$  °C dans l'air avec 4 à 6 % de CO<sub>2</sub>

Antimicrobial class	Antimicrobial agent	Disc content (ug)	Zone diameter (mm) and breakpoint (EUCAST)	MIC value and breakpoint (CLSI)	MIC value and breakpoint (CLSI)
Penicillins	Penicillin	-	-	-	S $\leq$ 0.12 I=0.25-2 R $\geq$ 4
Macrolides	Erythromycin	-	-	-	S $\leq$ 0.5 I=1 R $\geq$ 2
Lincosamides	Clindamycin	2	R <20 S $\geq$ 20	S $\leq$ 0.5 R>0.5	S $\leq$ 0.5 I=1-2 R $\geq$ 4
Ansamycins	Rifampicin	5	R <25 S $\geq$ 30	S $\leq$ 0.06 R>0.5	S $\leq$ 1 I=2 R $\geq$ 4
Oxazolidinones	Linezolid	10	R <25 S $\geq$ 25	S $\leq$ 2 R>2	S $\leq$ 2
Tetracyclines	Tetracycline	30	R <25 S $\geq$ 25	S $\leq$ 2 R>2	S $\leq$ 4 I=8 R $\geq$ 16

- **La prolifération de la *Corynebacterium* multirésistante constitue un défi pour de nombreux pays** : des souches résistantes au chloramphénicol, à l'érythromycine, à la clindamycine et au triméthoprim-sulfaméthoxazole ont été signalées.
- **Les AST sont donc fortement recommandés, en particulier si, sur le plan clinique, des macrolides sont utilisés à la place de la pénicilline.**

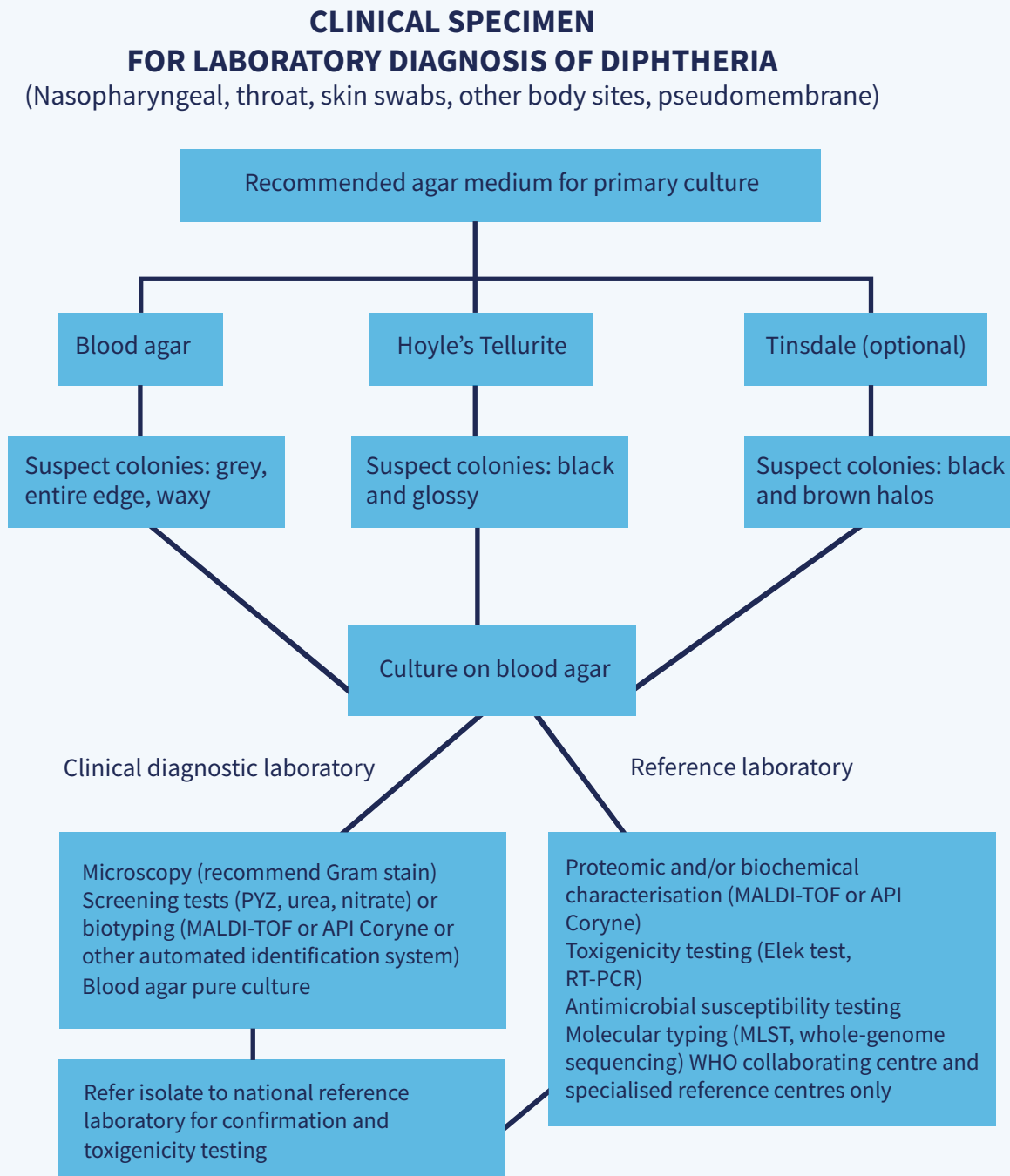
## Test par amplification génique

L'amplification génique (PCR) peut être réalisée directement sur des échantillons ou sur des isolats pour détecter la présence du gène de la toxine diphtérique. Toutefois, cette présence ne confirme pas la production de toxine ; de ce fait, la toxigénicité dans les isolats positifs à la PCR doit être confirmée par le test d'Elek. La PCR n'est disponible que dans certains laboratoires de référence, mais elle ne remplace pas la culture bactérienne comme test diagnostique principal. Dans certaines situations (par exemple, échantillons prélevés après utilisation d'antibiotiques, échantillons de mauvaise qualité ou tests tardifs en raison de retards dans le transport), la culture peut être négative. Toutefois, un résultat positif de PCR peut étayer le diagnostic et être utilisé pour entreprendre des activités de santé publique. La PCR est généralement considérée comme un complément aux cultures et aux tests d'Elek. Lors d'une flambée de très grande ampleur, elle peut être utilisée comme test de confirmation autonome tant que la diphtérie toxinogène a été confirmée par des cultures et des tests d'Elek dans au moins cinq cas. Néanmoins, la mise en culture et le test d'Elek restent essentiels lors de flambées de grande ampleur et doivent être réalisés si de nouveaux cas suspects sont identifiés dans une nouvelle zone sans lien épidémiologique avec la flambée en



cours. En outre, pour les flambées qui durent longtemps, au moins cinq échantillons devraient être testés par culture et Elek chaque mois parmi les cas suspects sans lien épidémiologique avec un cas confirmé par PCR. Cela permet d'établir un équilibre entre les moyens limités et les difficultés rencontrées sur le terrain dans les milieux pauvres en ressources qui sont les plus susceptibles d'être confrontés à une flambée de diphtérie, tout en vérifiant qu'une épidémie toxigène se poursuit effectivement. Les tests Elek et PCR n'étant pas facilement accessibles dans de nombreux laboratoires de microbiologie clinique, les isolats doivent être envoyés à un laboratoire de référence compétent dans la réalisation de ces tests. Pour prendre connaissance des directives les plus récentes concernant le diagnostic en laboratoire, consulter le Manuel de laboratoire de l'OMS pour le diagnostic de la diphtérie et d'autres infections connexes (*WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections*).

**Fig. 7. Procédures et étapes recommandées pour le diagnostic en laboratoire de la diphtérie et l'identification des espèces de *Corynebacterium* toxigènes**



## 2.3 PRISE EN CHARGE DES CAS ET TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

### Étapes de la prise en charge clinique des cas

La prise en charge de tous les cas suspects ou confirmés de diphtérie passe par les étapes suivantes.

- 1. Isolement.** L'isolement des patient(e)s atteints de diphtérie respiratoire avec projection de gouttelettes est obligatoire et des précautions doivent être prises pour éviter les contacts avec des personnes présentant la forme cutanée de la maladie. La diphtérie est hautement transmissible et les cas doivent être isolés dès qu'ils sont suspectés ou confirmés, afin de prévenir la propagation de l'infection. Les unités d'isolement doivent être dédiées et les patient(e)s placé(e)s en isolement jusqu'à ce que deux cultures réalisées à 24 heures d'intervalle donnent des résultats négatifs, après la fin du traitement antibiotique. Tou(te)s les patient(e)s devraient être encouragé(e)s à porter des masques et faire l'objet d'un triage afin de déterminer la gravité de leur maladie en utilisant l'approche systématique ABCDE qui consiste à examiner les voies aériennes, la respiration, la circulation, le handicap et l'exposition. Les échantillons prélevés sur des muqueuses ou des plaies infectées doivent être envoyés au laboratoire pour confirmation. On doit recommander aux patient(e)s présentant des pseudomembranes étendues de faire des bains de bouche avec du peroxyde d'hydrogène à 1 % afin de retirer lesdites membranes en attendant la confirmation et le traitement en laboratoire. Si les établissements de santé ne disposent pas de structures d'isolement pour se prémunir contre des projections de gouttelettes, placer des écrans entre les patient(e)s pour limiter la transmission potentielle et réduire les contacts entre le cas et les autres patient(e)s dans l'établissement de santé.
- 2. Prélèvement d'écouvillons nasaux et pharyngés pour la culture.** Les écouvillons doivent être prélevés dès que possible en cas de suspicion de diphtérie et le traitement ne doit pas être retardé dans l'attente des résultats de laboratoire.
- 3. Antitoxine diphtérique.** L'antitoxine diphtérique constitue la base du traitement. L'évolution et l'issue de la maladie dépendent de la rapidité avec laquelle elle est mise en route après l'apparition des symptômes. Au bout de 3 jours environ, le risque de complications et d'issue fatale augmente pour chaque jour de retard d'administration de l'antitoxine diphtérique. En cas de forte suspicion de diphtérie, l'antitoxine diphtérique doit être administrée immédiatement, sans attendre les résultats de laboratoire, de préférence par voie intraveineuse dans les cas graves, ou par voie intramusculaire. La dose administrée varie en fonction du site et de l'envergure de l'atteinte, du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes et de la gravité de l'infection.
- 4. Traitement antibiotique.** Les antibiotiques éliminent les bactéries et la production de toxines, évitent que la transmission se poursuive et limitent le portage qui peut persister même après la guérison clinique. Le traitement doit se poursuivre pendant deux semaines. Le choix des antibiotiques devrait dépendre de l'antibiogramme. Le traitement doit être administré par voie parentérale jusqu'à ce que le ou la patient(e) puisse avaler facilement.
- 5. Vaccination selon les besoins pendant la convalescence.** L'immunité protectrice ne se développe pas toujours après la guérison. Les personnes en phase de convalescence doivent donc suivre le schéma de vaccination recommandé pour l'anatoxine diphtérique approprié à l'âge des patient(e)s. Pour en savoir plus sur la prise en charge des cas, consulter la page <https://openwho.org/courses/diphtheriaclinical-management>.

- Type :
  - **pentavalent (pour enfant de 6 semaines à 6 ans)**
  - **antitétanique et antidiphtérique (pour enfants de 7 ans et plus).**
- Nombre de doses :
  - **une seule dose si l'on dispose de preuves documentaires attestant que le calendrier de primovaccination est terminé ;**
  - **trois doses — intervalle d'au moins quatre semaines entre chaque dose.**

### Étapes opérationnelles de la prise en charge des cas de diphtérie

- *Placer immédiatement le patient dans la chambre (ou la zone) d'isolement et appliquer les précautions standard contre les projections de gouttelettes et les contacts lors des soins au patient.*
- *Administrer l'antitoxine diphtérique dès que possible. Ne pas attendre la confirmation de la mise en culture pour commencer le traitement (il faut entre 8 et 10 heures pour qu'elle aboutisse).*
- *Administrer des antibiotiques (pénicilline, érythromycine, azithromycine ou clindamycine) dès que possible. Veiller à demander un test de sensibilité aux antimicrobiens pour l'échantillon. Ne pas attendre l'AST ! Démarrer le traitement.*
- *Suivre de près les complications graves et fournir un traitement d'appoint le cas échéant (par exemple, assistance respiratoire, insuffisance cardiaque, neurologique et rénale).*
- *Administrer un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique adapté à l'âge.*

## Hospitalisation

Les cas suspects ou confirmés de diphtérie et les personnes présentant des symptômes graves devront être admis dans des établissements de soins secondaires ou tertiaires capables de prendre en charge les complications respiratoires et systémiques, et procéder à l'isolement des cas et l'administration d'antitoxine diphtérique. Tous les cas en phase initiale d'hospitalisation (48 heures) doivent être examinés toutes les deux à quatre heures et faire l'objet d'une observation attentive, en particulier les jeunes enfants. Chez les patient(e)s hospitalisé(e)s avec des pseudomembranes étendues, une anesthésie ou une consultation oto-rhino-laryngologique est recommandée en raison de la possible nécessité d'une trachéotomie et d'une intubation. Les patient(e)s atteint(e)s de diphtérie respiratoire sévère doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (idéalement en unité de soins intensifs) afin de détecter les complications locales potentiellement mortelles (par exemple, obstruction des voies respiratoires ou atteintes respiratoires dues à une maladie trachéobronchique) ou les manifestations systémiques (en particulier les complications cardiaques). Compte tenu des modifications significatives de l'électrocardiogramme observées chez certain(e)s patient(e)s ne présentant pas de signes cliniques de myocardite, il est important de surveiller régulièrement le tracé ECG de manière systématique.

### **Si la famille ou le ou la patient(e) refuse l'hospitalisation, voici les arguments pour les éduquer.**

- Maladie contagieuse
  - o La diphtérie respiratoire est une maladie contagieuse.
  - o L'hospitalisation permettra d'isoler et de traiter le ou la patient(e) pour mettre fin à la flambée épidémique.
  - o Après 48 heures d'antibiotiques, le ou la patient(e) sera moins contagieux(se).
- Le traitement sauve des vies.
  - o Faute de traitement, la diphtérie peut entraîner l'asphyxie et la mort.
  - o L'antitoxine sauve des vies, mais ne peut être administrée qu'à l'hôpital.
  - o La plupart des antibiotiques doivent être pris pendant 14 jours.
  - o Les contacts proches prennent également des antibiotiques pendant 7 jours.
- Si le ou la patient(e) refuse toujours d'être hospitalisé(e), prendre les mesures ci-dessous.
  - o Le ou la renvoyer à la maison avec des antibiotiques, du savon et des masques médicaux.
  - o Lui conseiller de limiter les contacts avec les autres pendant les premières 48 heures d'antibiothérapie.
  - o Si les symptômes s'aggravent (léthargie, respiration bruyante, entre autres), revenir immédiatement pour des soins médicaux.

### **Lutte anti-infectieuse**

Placer immédiatement les patient(e)s présentant des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures dans une zone séparée jusqu'à l'examen. Outre les précautions standard, des précautions contre les projections de gouttelettes sont requises pour les patient(e)s atteint(e)s de diphtérie respiratoire ; des précautions contre les contacts sont requises pour la diphtérie cutanée. Les cas suspects devraient également être admis dans un établissement de traitement ayant une capacité d'isolement ; une chambre individuelle de préférence. Si cela n'est pas possible, regrouper les patient(e)s dans des zones confinées, en séparant les cas suspects des cas confirmés. Séparer la zone d'isolement des autres zones de soins aux patient(e)s. Maintenir une distance d'un mètre entre les patient(e)s lorsque cela est possible et faire en sorte que les espaces de soins aux patient(e)s soient bien aérés. Éviter de déplacer ou de transporter les patient(e)s hors de la zone d'isolement. S'il est nécessaire de sortir le ou la patient(e) de la zone d'isolement, lui demander de porter un masque médical ou chirurgical. Nettoyer et désinfecter les surfaces touchées fréquemment en utilisant du matériel dédié. Affecter du personnel de nettoyage spécifique aux salles d'isolement et les doter d'équipements d'EPI appropriés. Veiller à ce que des protocoles de nettoyage et de désinfection des salles (procédure systématique et terminale) soient disponibles, notamment en ce qui concerne la préparation des solutions et le port des EPI. Éviter d'utiliser des produits d'hygiène ou des EPI en rupture de stock. Pour les cas confirmés de diphtérie, poursuivre l'isolement jusqu'à ce que l'élimination de l'organisme soit attestée par des cultures négatives de deux échantillons obtenus à au moins 24 heures d'intervalle après la fin de l'antibiothérapie. En l'absence de telles cultures de suivi, les patient(e)s devront être isolé(e)s jusqu'à ce qu'ils ou qu'elles aient terminé l'antibiothérapie recommandée.

### **Prise en charge et traitement de la diphtérie**

Au cours d'une flambée de grande ampleur, l'espace réservé à l'isolement peut être limité. Si des pièces séparées ne sont pas disponibles pour l'isolement, des écrans doivent être placés entre les patient(e)s pour limiter la transmission potentielle. Des contraintes logistiques peuvent également réduire la d'isolement potentiel. La maladie n'est généralement pas contagieuse 48 heures après la mise en route des antibiotiques. Ainsi, lorsqu'il n'est pas possible de prolonger l'isolement, les patient(e)s peuvent être transféré(e)s vers un service de soins infirmiers protégé après avoir

terminé les 48 heures d'antibiothérapie, tout en maintenant les précautions contre l'exposition aux gouttelettes. Il devrait être conseillé aux patient(e)s en bonne santé et non hospitalisé(e)s de limiter les contacts avec d'autres personnes jusqu'à la fin de l'antibiothérapie.

**Fig. 8. Quelles précautions prendre contre la transmission par gouttelettes et par contact ?**

### WAYS TO IMPLEMENT DROPLET AND CONTACT PRECAUTIONS

#### For family members:

- A family member, such as mother, can stay with her sick child in the treatment facility, if desired.
- The family member should also be taught to practise hand hygiene.
- The family member should be provided with a medical mask to wear when within in one metre of the patient, and also a disposable gown, eye protection and gloves when in close contact.
- Take this as an opportunity to give prophylactic antibiotics to the family member.

#### For health-care workers:

- Practise proper hand hygiene
- Wear a medical or surgical mask when within one metre of the patient or when entering room.
- Wear gown, gloves, eye protection and medical or surgical mask if he or she will be performing a close examination of the patient and may be exposed to respiratory secretions.
- Remove personal protective equipment in contaminated areas and then leave room. • Use disposable or dedicated patient equipment when possible. If not possible, then clean and disinfect between uses, if sharing among patients.
- Refrain from touching eyes, nose or mouth with contaminated gloved or ungloved hands after patient's care or before hand hygiene.
- Avoid contaminating surfaces not involved with direct patient care, such as doorknobs, light switches and mobile phones.

## Antibiotiques

Les antibiotiques utilisés dans la prise en charge de la diphtérie respiratoire ont trois avantages majeurs : ils tuent l'organisme et empêchent ainsi la formation d'une nouvelle toxine, ils ralentissent la propagation de l'infection locale et ils réduisent la transmission. Tous les échantillons à visée diagnostique doivent être prélevés avant le début de l'antibiothérapie. Cependant, si même si des antibiotiques ont déjà été mis en route, le prélèvement d'échantillons doit se poursuivre.

**Tableau 3. Types d'antibiotiques et posologie en fonction de la gravité de la maladie**

Gravité de la maladie	Antibiotique/Voie d'administration	Posologie (Traiter pendant 14 jours)
Moins malade et capable d'avaler	<b>Phénoxyméthylpénicilline V par voie orale</b>	Toutes les personnes 50 mg/kg/jour, à administrer en doses fractionnées de 10 à 15 mg/kg/toutes les 6 heures
	Érythromycine orale	Toutes les personnes 40 à 50 mg/kg/jour (maximum, 2 g/jour). Administrer en doses fractionnées, 10 à 15 mg/kg toutes les 6 heures, maximum 500 mg par dose.
	<b>Azithromycine par voie orale</b>	Enfants : 10 à 12 mg/kg une fois par jour (max. 500 mg/jour). Adultes : 500 mg une fois par jour.
	<b>Clindamycine orale</b>	Adultes : 150 à 300 mg toutes les 6 heures Enfants : 25 mg/kg/jour toutes les 6 heures
Gravement malade	<b>Benzylpénicilline procaïne (pénicilline G) : administration intramusculaire (IM)</b>	<b>Toutes les personnes 50 mg/kg une fois par jour (maximum 1,2 g par jour)</b>
	<b>Benzylpénicilline aqueuse (pénicilline G) : administrer par voie IM ou par voie intraveineuse lente (IV)</b>	Toutes les personnes 100 000 unités/kg/jour à administrer en doses fractionnées de 25 000 UI/kg toutes les 6 heures. La dose maximale est de 4 millions d'unités internationales (MUI) ou 2,4 g par jour.
	Érythromycine par voie IV	Toutes les personnes 40 à 50 mg/kg/jour (maximum, 2 g/jour). Administrer en doses fractionnées, 10 à 15 mg/kg toutes les 6 heures, maximum 500 mg par dose.
	<b>Clindamycine par voie IM/IV</b>	adultes : 600 à 1 200 mg en 2 à 4 doses fractionnées Enfants : 15 à 25 mg/kg en 3 à 4 doses fractionnées

## Antitoxine diphtérique (DAT)

L'antitoxine diphtérique est un sérum hyperimmun produit chez le cheval. Étant donné que l'antitoxine ne neutralise que la toxine circulante non liée aux tissus, il est essentiel d'administrer rapidement l'antitoxine diphtérique. Une administration tardive augmente le risque de complications ultérieures telles que la myocardite et les polyneuropathies. En cas de suspicion de diphtérie par un clinicien, le traitement par l'antitoxine diphtérique doit être administré immédiatement, sans attendre les résultats de laboratoire. La dose thérapeutique complète doit être administrée en une seule dose. La quantité d'antitoxine recommandée varie entre 20 000 et 100 000 unités, les doses les plus importantes étant préconisées pour les sujets présentant des lésions locales étendues ou

chez lesquels un intervalle plus long s'est écoulé depuis l'apparition de la maladie. En l'absence de pénurie, tous les patients confirmés doivent recevoir de l'antitoxine diphtérique ; cependant, si les approvisionnements sont réduits, la priorité doit être accordée aux cas graves. En l'absence de manifestations systémiques, l'antitoxine diphtérique n'est généralement pas indiquée dans les cas de diphtérie cutanée. Toutefois, dans les cas où l'ulcère est très volumineux (> 2 cm) et membraneux, le risque d'absorption systémique de la toxine et de complications systémiques ultérieures est accru, et l'antitoxine diphtérique peut être envisagée. Bien que les données soient limitées, l'administration d'antitoxine diphtérique aux patientes cliniquement suspectées qui sont enceintes ou qui allaitent doit être envisagée et peut sauver des vies. Les réactions indésirables possibles après l'administration d'antitoxine diphtérique sont les réactions d'hypersensibilité, les réactions fébriles et la maladie sérique. Vérifier toutes les heures la glycémie des enfants de >5 ans. Si aucune réaction allergique n'est observée, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement, sur la période indiquée.

L'anaphylaxie est une urgence médicale majeure et son identification ainsi que sa prise en charge sont décrites dans les lignes directrices pour la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables à l'intention des administrateurs de programmes de vaccination dans le cadre de la surveillance de sécurité vaccinale (Immunization Safety Surveillance : Guidelines for Immunization Programme Managers on Surveillance of Adverse Events following Immunization). Les tests de sensibilisation ont été largement utilisés par le passé lors de flambées de diphtérie et sont recommandés par certaines autorités nationales et par les fabricants. Il est recommandé de ne pas attendre la confirmation bactériologique, tout retard pouvant diminuer l'efficacité.

### **Nouvelles recommandations de l'OMS pour la prise en charge clinique de la diphtérie (2 février 2024)**

- Chez les patients dont la diphtérie est suspectée ou confirmée, l'OMS recommande d'utiliser des antibiotiques macrolides (azithromycine, érythromycine) de préférence aux antibiotiques de la famille des pénicillines [Recommandation forte, preuves de faible certitude].
- Chez les patients dont la diphtérie est suspectée ou confirmée, l'OMS recommande de ne pas effectuer de tests de sensibilité de routine avant l'administration de l'antitoxine diphtérique (DAT) [Recommandation forte, preuves de certitude modérée].
- Chez les patients dont la diphtérie symptomatique est suspectée ou confirmée, l'OMS suggère un schéma posologique progressif pour l'antitoxine diphtérique (DAT) en fonction de la gravité de la maladie et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes, plutôt qu'une dose fixe pour tous les patients [recommandation conditionnelle, niveau de certitude très faible].



**Tableau 4. Doses recommandées d'antitoxine diphtérique pédiatrique et adulte**

Présentation clinique de la diphtérie	Dose d'antitoxine diphtérique (unités)	Voie
Nasale	10 000 à 20 000	Intramusculaire
Nasopharyngée	40 000 à 60 000	Intramusculaire
Amygdalienne	15 000 à 25 000	Intramusculaire ou intraveineuse
Pharyngée/laryngée Laryngée ou pharyngée d'une durée de 2 jours	20 000 à 40 000	Intramusculaire ou intraveineuse
Diagnostic combiné/retardé	40 000 à 60 000	Intraveineuse
Maladie étendue d'une durée de 3 jours ou plus chez tout patient avec gonflement diffus du cou (détresse respiratoire, instabilité hémodynamique)	80 000 à 100 000	Intraveineuse
Lésions cutanées uniquement (cas rare pour lequel le traitement est indiqué ci-dessus)	20 000 à 40 000	Intramusculaire ou intraveineuse

La dose d'antitoxine diphtérique recommandée dépend du site, de l'étendue et de la durée de la maladie, variant de 20 000 à 100 000 unités en une seule dose IV ou IM, et elle doit être administrée immédiatement après prélèvement des écouvillonnages nasaux et pharyngés.

Effet indésirable de l'antitoxine diphtérique	Prise en charge des effets indésirables de l'antitoxine diphtérique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaphylaxie</li> <li>• Œdème de Quincke ou autre œdème facial</li> <li>• Toux</li> <li>• Désaturation en oxygène</li> <li>• Respiration bruyante</li> <li>• Œdème généralisé</li> <li>• Œdème localisé</li> <li>• Démangeaisons</li> <li>• Agitation</li> <li>• Nausées ou vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrénaline</li> <li>• Hydrocortisone</li> <li>• Prométhazine</li> <li>• Nébulisation au salbutamol</li> <li>• Oxygène</li> <li>• Fluide intraveineux</li> <li>• Ondansétron</li> </ul> <p>En cas d'anaphylaxie, administrer de l'épinéphrine par voie IV 0,2 à 0,5 mL de solution à 1:1 000.</p>

### Administration de l'antitoxine diphtérique

- **Chaque ampoule de 10 mL contient 10 000 UI d'antitoxine diphtérique**
- Mettre en place un service de soins aigus ou une unité pour personnes hautement dépendantes (HDU) pour administrer l'antitoxine diphtérique.
- Prémédiquer les patients avec des stéroïdes ou des antihistaminiques en tenant compte du poids.
- Prélever un échantillon de sérum avant d'administrer l'antitoxine diphtérique.
- Administrer lentement la dose complète d'antitoxine diphtérique 2 à 4 heures dans une solution saline normale de 250 à 500 mL.
- Observer le patient pour détecter toute manifestation indésirable.

- Transférer le patient dans le service d'hospitalisation en cas d'absence de manifestation indésirable et observer pendant 6 heures maximum.
- Libérer le patient dès le 2<sup>e</sup> jour en l'absence de réaction et si signes d'amélioration.
- Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir d'antitoxine diphtérique.

#### CONSEILS

- Si les doses disponibles sont limitées, il convient d'utiliser la gamme de doses la plus faible et de traiter en priorité les patients atteints d'une forme grave de la maladie.
- Les mêmes doses sont recommandées pour les enfants et les adultes.
- Ne pas répéter l'administration. L'antitoxine diphtérique est administrée en dose unique.
- On peut l'administrer par voie intraveineuse (de préférence dans les cas graves) ou par voie intramusculaire (cas légers à modérés).

### Stock mondial d'antitoxine diphtérique

- L'OMS et ses partenaires mondiaux évaluent quotidiennement l'approvisionnement en antitoxine diphtérique afin de maintenir la qualité et la disponibilité des antitoxines diphtériques pour toutes les personnes infectées.
- Cependant, on recense actuellement (octobre 2023) des flambées dans 16 pays dans le monde, dont la plus importante a été signalée en Inde.
- Si le stock vient à s'épuiser, les conséquences pour le traitement devront être examinées sur la base de principes éthiques.

#### Points à débattre sur la diphtérie respiratoire et l'antitoxine diphtérique

- Principe d'utilité : l'antitoxine diphtérique administrée très tôt sauvera probablement le plus de vies. Les cas les plus graves sont ceux dont la mortalité est la plus élevée. En l'absence d'établissements de soins intensifs, ils risquent de mourir immédiatement, avec ou sans antitoxine diphtérique.
- Principe d'équité : l'ensemble de la population est vulnérable, devrait être privilégié.
- Cycle de vie : donner la priorité aux enfants, mais il n'est pas recommandé de fixer un âge précis.
- Système de loterie : garantit l'équité et la justice si tous les enfants sont en mesure d'accéder aux soins en temps opportun. Ce n'est pas le cas ici, ils sont trop vulnérables.

#### Processus équitable de prise de décision

- Lorsque plusieurs considérations éthiques peuvent être prises en compte, il est essentiel d'organiser un processus de prise de décision transparent pour garantir un processus équitable avant que la crise ne survienne.
- Une large représentation devrait inclure :
  - les acteurs concernés (internationaux et nationaux)
  - les responsables locaux du ministère de la santé
  - les représentants des populations
- Les décisions doivent être étayées par un raisonnement pertinent.
- Les décisions peuvent être révisées sur la base de nouvelles données probantes ou d'un nouveau raisonnement.

#### Prise en charge des complications

Les complications peuvent survenir au début ou à la fin de la maladie. La plupart des complications précoces se manifestent dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes et incluent une obstruction respiratoire et une détresse respiratoire aiguë. Dans la phase initiale, l'obstruction des voies respiratoires se produit en raison d'un œdème et du fait que la trachée et les bronches se recouvrent d'une pseudomembrane, provoquant une cyanose ou une suffocation de la personne

infectée. Les lésions rénales aiguës et les anomalies cardiaques peuvent entraîner une insuffisance cardiaque. Les patients doivent être pris en charge par un spécialiste dans l'environnement approprié. L'assistance respiratoire est cruciale pour les patients présentant des difficultés respiratoires imminentes ou des membranes laryngées. La prévention du risque d'asphyxie soudaine repose sur des interventions telles que la trachéotomie ou le retrait mécanique des pseudomembranes trachéobronchiques et/ou l'intubation, la ventilation assistée et éventuellement l'oxygénation par membrane extracorporelle, si cette option est disponible. Les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance continue pour détecter l'apparition de complications cardiaques.

Les complications tardives se manifestent généralement dans les 2 semaines à plusieurs mois suivant l'apparition des symptômes et doivent être prises en charge dans des contextes appropriés. Elles englobent les maladies cardiaques et rénales chroniques, les anomalies de la démarche, les troubles sanguins et, dans certains cas, la réactivation d'une tuberculose latente.

- Deux semaines après la phase pharyngée initiale, certains patients peuvent développer une myocardite (insuffisance cardiaque congestive, anomalies de la conduction et arythmies).
- Après 2 à 6 semaines, certains présentent un dysfonctionnement neurologique débilant (neuropathie des nerfs crâniens et périphériques et/ou faiblesse motrice/paralysie).
- Une insuffisance rénale se produit également.

*L'obstruction des voies respiratoires et la myocardite sont les principales causes de décès.*

### **Soins de suivi et recherche des contacts**

Les patients peuvent sortir après 48 heures de traitement antibiotique et il peut leur être conseillé de poursuivre l'antibiothérapie pendant 14 jours au maximum. En principe, les résultats sont considérés comme négatifs si deux échantillons pour culture sont testés négatifs à 24 heures d'intervalle. Tous les contacts doivent être évalués cliniquement et maintenus sous surveillance pendant une semaine. Il est recommandé d'administrer des antibiotiques à titre prophylactique, notamment :

1. benzathine par voie IM : enfant 600 UI et adulte 1200 UI dose unique
2. érythromycine orale : enfants 40 mg/kg toutes les 6 heures et adultes 1 g/jour pendant 7 jours
3. azithromycine orale 10 à 20 mg/kg une fois par jour chez l'enfant et 500 mg une fois par jour chez l'adulte pendant 7 jours.

Cependant, cela dépend de la sensibilité à la bactérie. Évaluer le statut vaccinal à l'anatoxine diphtérique des contacts proches exposés. Si les contacts ne sont pas entièrement vaccinés, recommander la vaccination conformément à la stratégie de l'OMS.

## **2.4 PRÉVENTION DE LA DIPHTÉRIE**

### **Position de l'OMS au sujet du vaccin antidiphtérique**

Tous les enfants, dans le monde entier, devraient être vaccinés contre la diphtérie. Les récentes flambées de diphtérie apparues dans plusieurs pays sont le signe d'une couverture vaccinale insuffisante, montrant à quel point il est important de maintenir un niveau élevé de couverture dans le cadre des programmes de vaccination infantile. Tous les pays doivent s'employer à assurer la vaccination en temps utile contre la diphtérie, par une série complète de primovaccination suivie de doses de rappel. Les personnes non vaccinées sont exposées à un risque, quel que soit le milieu dans lequel elles vivent.

### Primovaccination des nourrissons

Étant donné que l'anatoxine diphtérique est presque exclusivement disponible en association fixe avec d'autres antigènes, il est nécessaire que les programmes de vaccination harmonisent leurs calendriers de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. Le vaccin à valence DTC destiné aux nourrissons comprend souvent d'autres antigènes dont l'administration est prévue au même moment, comme ceux du vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib), du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) et de l'hépatite B, afin de réduire le nombre d'injections. Il est recommandé d'effectuer une série de primovaccination par trois doses de vaccin contenant l'anatoxine diphtérique, dont la première est administrée dès l'âge de 6 semaines. Les doses suivantes doivent être administrées avec un intervalle minimal de 4 semaines entre elles. La troisième dose, achevant la série de primovaccination, devrait si possible être administrée au plus tard à l'âge de 6 mois. Si le début ou la fin de la série de primovaccination a été retardé(e), les doses manquantes doivent être administrées dans les meilleurs délais, avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses. La vaccination précoce des nourrissons par le vaccin à valence DTC vise essentiellement à garantir une protection rapide contre la coqueluche, car les cas graves et les décès dus à la coqueluche se produisent presque exclusivement durant les premières semaines et les premiers mois de la vie. Les trois doses de primovaccination servent de base à l'acquisition d'une immunité à vie contre la diphtérie. Compte tenu des taux traditionnellement faibles de la couverture vaccinale dans de nombreux pays, il est important d'administrer les doses de primovaccination aux sujets qui n'en ont pas bénéficié lorsqu'ils étaient nourrissons. Quel que soit leur âge, les personnes non vaccinées ou partiellement vaccinées contre la diphtérie devront recevoir les doses nécessaires pour achever la série de vaccination.

### Doses de rappel

Les programmes de vaccination doivent veiller à ce que trois doses de rappel d'anatoxine diphtérique soient administrées au cours de l'enfance et de l'adolescence. Cette série assurera la protection tout au long de l'adolescence et de l'âge adulte. Il convient d'administrer ces doses de rappel en association avec l'anatoxine tétanique selon un calendrier harmonisé, c'est-à-dire à l'âge de 12 à 23 mois, 4 à 7 ans et 9 à 15 ans, au moyen de vaccins dont la formulation est adaptée à l'âge des sujets. Compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie à l'échelle mondiale, il reste à déterminer si l'administration d'une dose de rappel à un stade ultérieur de la vie est nécessaire pour garantir une protection à vie. (63) Les calendriers nationaux de vaccination peuvent être ajustés dans les limites d'âge énoncées ci-dessus pour permettre aux programmes d'adapter leurs calendriers à l'épidémiologie locale, à la chronologie des doses vaccinales et d'autres interventions prévues, ainsi qu'à tout autre enjeu programmatique particulier. Compte tenu de la proportion croissante d'enfants qui sont scolarisés dans le monde, les programmes de vaccination ciblant les enfants d'âge scolaire revêtent une importance grandissante. Cela vaut particulièrement pour les doses de rappel de vaccin contenant l'anatoxine diphtérique. Une deuxième dose de rappel pourrait être administrée à un âge correspondant plus ou moins à l'entrée en école primaire et une troisième dose de rappel après la fin de l'école primaire ou le début de l'école secondaire. La vérification du statut vaccinal des enfants au début de la scolarité peut également être une occasion opportune d'assurer une vaccination de rattrapage en cas de doses omises et de réduire le risque de flambée de maladies à prévention vaccinale en milieu scolaire. La vaccination en milieu scolaire peut être associée à d'autres interventions sanitaires importantes pour l'enfant et l'adolescent.

### Calendrier de rattrapage chez les enfants de $\geq 1$ an, les adolescents et les adultes

Chez les sujets qui n'ont pas été vaccinés ou qui n'ont été que partiellement vaccinés contre la diphtérie lorsqu'ils étaient nourrissons, il convient de saisir toutes les occasions pour administrer ou compléter la série de trois doses d'anatoxine diphtérique. Pour les enfants de 1 à 7 ans non

préalablement vaccinés, le calendrier de primovaccination recommandé est de trois doses, avec un intervalle minimal de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et d'au moins 6 mois entre la deuxième et la troisième dose, au moyen d'un vaccin à valence DTC. Pour la primovaccination des enfants plus âgés (>7 ans), des adolescents et des adultes par le vaccin combiné antitétanique-antidiphtérique (Td) ou le vaccin combiné antitétanique-antidiphtérique-anticoquelucheux (Tdca), le calendrier recommandé est de trois doses, avec un intervalle minimal de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et d'au moins 6 mois entre la deuxième et la troisième dose. L'administration ultérieure de deux doses de rappel de vaccin combiné Td ou Tdca est nécessaire, avec un intervalle d'au moins 1 an entre les doses (voir la section *Vaccins antitétaniques : note de synthèse de l'OMS*).<sup>(64)</sup> Une réponse à la vaccination de rappel pouvant encore être obtenue au bout de 25 à 30 ans, il n'est pas nécessaire de répéter la série de primovaccination en cas de retard des rappels. Pour renforcer encore l'immunité contre la diphtérie, il est recommandé d'utiliser le Td plutôt que l'anatoxine tétanique (AT) pendant la grossesse à des fins de protection contre le tétanos maternel et néonatal, ainsi que lorsqu'une prophylaxie antitétanique est nécessaire à la suite de blessures. La vaccination de rattrapage par l'anatoxine diphtérique peut être assurée à l'occasion d'autres vaccinations, notamment la vaccination contre le papillomavirus humain (PVH) chez l'adolescent ou la vaccination systématique requise au début du service militaire ou exigée par d'autres institutions.

#### Groupes particuliers à risque

Les vaccins contenant l'anatoxine diphtérique peuvent être administrés aux personnes immunodéprimées, y compris celles qui sont infectées par le VIH, mais la réponse immunitaire suscitée peut être plus faible que chez les sujets pleinement immunocompétents. Tous les enfants présentant une infection à VIH doivent être vaccinés contre la diphtérie conformément aux recommandations vaccinales applicables à la population générale. La nécessité de doses de rappel supplémentaires chez les personnes infectées par le VIH ou présentant une immunodéficience congénitale ou acquise n'a pas été établie. La vaccination peut être administrée pendant la grossesse et servir à stimuler l'immunité et à accroître la durée de protection des femmes qui n'ont pas reçu la série complète de doses de rappel recommandées.

#### Coadministration de vaccins

L'administration concomitante des trois premières doses d'anatoxine diphtérique avec d'autres vaccins administrés pendant l'enfance n'interfère pas avec la réponse immunitaire à l'un quelconque de ces autres antigènes, que ce soit après la primovaccination ou la vaccination de rappel. Tous les vaccins compatibles avec les antécédents vaccinaux de l'enfant peuvent être administrés lors de la même visite. En particulier, le vaccin à base d'anatoxine diphtérique peut être coadministré avec le BCG (bacille Calmette-Guérin), le PVH, le VPI, le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO), le vaccin antipneumococcique conjugué (VPC), les vaccins antirotavirus, antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux et les vaccins antiméningococciques conjugués. Dans le programme de vaccination systématique, les vaccins conjugués à base de matériels à réactivité croisée (tels que les vaccins anti-Hib, antipneumococcique et antiméningococcique) peuvent être administrés soit avant, soit en même temps que le vaccin antidiphtérique, mais pas après. Lorsque deux vaccins sont administrés au cours d'une même visite, ils doivent être injectés dans des membres différents. Si trois vaccins sont administrés, deux peuvent être injectés dans un même membre, le troisième devant alors être injecté dans l'autre membre. Les injections pratiquées sur le même membre doivent être espacées d'au moins 2,5 cm pour pouvoir distinguer les réactions locales. Il existe des méthodes efficaces recommandées pour atténuer la douleur au moment de la vaccination. <sup>(65)</sup>

### Agents de santé

Dans les situations d'endémie et de flambée, les agents de santé peuvent être exposés à un risque de diphtérie plus important que la population générale. Il convient donc de porter une attention particulière à la vaccination des agents de santé susceptibles de subir une exposition professionnelle à *C. diphtheriae*. Tous les agents de santé doivent être à jour dans leurs vaccinations, conformément au calendrier national de vaccination.

### Voyageurs

Les voyageurs ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de diphtérie, sauf s'ils se rendent dans un pays d'endémie ou une zone de flambée. Ils doivent respecter les recommandations vaccinales applicables à la population générale et vérifier que leur vaccination antidiphtérique est à jour avant de voyager.

### Surveillance

Il est essentiel que tous les pays disposent de systèmes nationaux efficaces de surveillance et de notification, permettant l'analyse des données à l'échelon des districts. Les pays doivent communiquer toutes les données dont ils disposent sur les cas de diphtérie, y compris celles provenant de leurs bases de données de surveillance intégrée des maladies et de riposte. Dans les pays possédant des capacités établies de confirmation en laboratoire, les cas de diphtérie dus à *C. diphtheriae* (et *C. ulcerans*, si les moyens de laboratoire le permettent) doivent être notifiés. Un système de surveillance épidémiologique, garantissant une détection précoce des flambées de diphtérie, doit être en place dans tous les pays. Il conviendrait que tous les pays aient accès à des installations de laboratoire permettant une identification fiable de la bactérie *C. diphtheriae* toxigène. Les moyens de laboratoire seront renforcés si nécessaire.

### Recherche

Il est possible que des lacunes immunitaires se manifestent dans les tranches d'âge plus avancées en raison d'un déclin de l'immunité. Toutefois, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour justifier une recommandation mondiale sur la vaccination antidiphtérique dans ces classes d'âge. Des études supplémentaires, dont des enquêtes sérologiques, sont nécessaires pour recueillir des informations sur la durée de la protection et sur le besoin éventuel d'administrer des doses de rappel aux groupes plus âgés. Les effets de la vaccination maternelle par le Td ou le Tdca sur la réponse immunitaire du nourrisson aux vaccins conjugués contenant l'anatoxine diphtérique ou la protéine CRM n'ont pas été suffisamment étudiés.

**Tableau 5. Présentations de vaccins adaptées à la prévention de la diphtérie**

Type	Vaccin description	Route
DT	Diphtheria-tetanus (higher potency of diphtheria vaccine).	Children up to 6 years of age
Td	Diphtheria-tetanus (lower potency of diphtheria vaccine).	From 4 years of age under all circumstances,
Tdap	Diphtheria (reduced)-tetanus-pertussis (acellular)	Not indicated for children below the age of 4 years (ADACEL)
DTaP	Diphtheria-tetanus-pertussis (acellular)	Primary vaccination series, and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell)	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hib* vaccine	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell)-haemophilus influenzae type b (conjugate vaccine)	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hep B	Diphtheria-tetanus-pertussis(whole cell) and Hepatitis B	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hep B-Hib*	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell), Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTaP-HepB- Hib*-IPV	Diphtheria-tetanus-pertussis (acellular)-hepatitis B-haemophilus influenzae type b-polio (inactivated)	Primary vaccination series, and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years

\* Hib – Déconseillé aux enfants > 5 ans. N.B. : pour obtenir des informations actualisées sur les différentes anatoxines diphtériques préqualifiés par l'OMS, rendez-vous à l'adresse : <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/list-prequalified-vaccines> . Pour obtenir des informations actualisées sur les prix des vaccins de la Division d'approvisionnement de l'UNICEF, consulter : <https://supply.unicef.org/>. Source : Préqualification des produits médicaux, vaccins préqualifiés par l'OMS. 2018.

## 2.5 PRÉPARATION AUX FLAMBÉES DE DIPHTÉRIE

### Objectifs de la préparation aux flambées de diphtérie

Les principaux objectifs de la préparation aux flambées de diphtérie :

- connaître les principaux domaines de risque et prendre des mesures pour minimiser le risque ou détecter les problèmes le plus tôt possible ;
- assurer une bonne coordination préparatoire de la riposte à la flambée avant celle-ci pour une riposte rapide et efficace ;

- détecter et évaluer rapidement les événements liés à la diphtérie dans les pays ; et
- comprendre les stocks existants d'antitoxine diphtérique, notamment les stocks disponibles pour garantir un accès rapide et facile en cas de flambée épidémique ;

## Outils d'orientation pour la riposte aux flambées de diphtérie

Les modes opératoires normalisés (MON) sont censés permettre d'effectuer les opérations correctement et toujours de la même manière. Les MON doivent être disponibles à l'endroit où les activités sont menées. Il n'est pas nécessaire que ce soit toujours des modes opératoires normalisés ; il peut plutôt s'agir de protocoles, d'instructions ou simplement de formulaires d'enregistrement. Les outils d'orientation devraient porter sur les points suivants et pourraient être spécifiques à la diphtérie ou s'appliquer généralement aux maladies transmissibles et aux maladies à prévention vaccinale :

- MON pour les méthodes d'analyse épidémiologique
- Mandat d'un comité de coordination des flambées épidémiques
- MON pour le prélèvement d'échantillons, les procédures de laboratoire et l'assurance de la qualité
- MON pour la gestion de l'antitoxine diphtérique
- MON pour des pratiques d'injection en toute sécurité
- MON pour la lutte anti-infectieuse dans les hôpitaux
- MON pour une communication et une sensibilisation efficaces du public.

## Cartographie détaillée et mobilisation des ressources

Une cartographie détaillée et un plan avancés pour la mobilisation des ressources nécessaires, y compris des fonds pour la riposte à la flambée, permettraient de mieux affecter les ressources et d'optimiser leur utilisation dans les zones vulnérables. La cartographie des ressources englobe :

- les antibiotiques et les fournitures médicales nécessaires pour les cas et les contacts ;
- les stocks d'antitoxine diphtérique et les besoins ;
- les vaccins antidiphtériques (selon les différentes tranches d'âge), qui permettraient un approvisionnement suffisant en vaccins pour riposter aux flambées ;
- une analyse régulière des déficits du stock requis ;
- les ressources humaines formées (médecins, personnel infirmier, personnel de santé publique et personnel de laboratoire) ;
- les ressources financières ;
- les outils, y compris les formulaires d'enquête sur les cas, les formulaires de liste de cas et de contacts et les formulaires de demande de laboratoire ;
- les matériels d'information, d'éducation et de communication (dépliants et brochures) ; et
- les canaux d'orientation vers les centres de santé et les hôpitaux de niveau supérieur.

## Rôles et responsabilités aux différents niveaux administratifs pendant les flambées épidémiques

Dans le cadre d'activités efficaces de préparation et de riposte aux flambées de diphtérie, les rôles et responsabilités des responsables de la santé et des prestataires de soins aux niveaux national et infranational lors d'une flambée doivent être clairement définis. Vous trouverez ci-dessous les fonctions générales qui devraient être en place en cas de flambée épidémique, mais qui peuvent être adaptées au contexte local.



**Niveau national :**

- procéder à des évaluations des risques et à des analyses de la situation pour reconnaître les événements et les flambées épidémiques en temps voulu ;
- notifier les autorités et le public de l'épidémie et coordonner les mesures de lutte contre la flambée dans l'ensemble du pays, y compris avec l'OMS et d'autres partenaires ;
- organiser la confirmation en laboratoire des échantillons ;
- convoquer un comité de coordination de la flambée de diphtérie et définir les responsabilités ;
- prévoir l'antitoxine diphtérique, évaluer les stocks existants d'antitoxine diphtérique (disponibles aux niveaux national, régional ou mondial), y compris les approbations réglementaires par les mécanismes de réglementation ;
- déterminer les besoins en vaccins, antibiotiques et médicaments ;
- assurer la coordination avec tous les partenaires pour améliorer l'approvisionnement immédiat en antitoxine diphtérique, en fonction des besoins ; et
- superviser et contrôler les enquêtes sur le terrain.

**Niveau districale/régional/provincial :**

- Apporter un appui aux établissements de santé lors des enquêtes sur les cas ;
- superviser et contrôler la surveillance, et mener des recherches actives des cas et la recherche des contacts avec les établissements de santé afin de renforcer la surveillance ;
- mettre en place une microplanification des enquêtes sur les flambées, planifier des interventions et une gestion appropriées en fonction de l'épidémiologie locale des flambées ;
- effectuer une surveillance et un examen périodique des données ;
- définir la stratégie de communication nécessaire pour mieux faire connaître la flambée à la communauté et promouvoir les interventions appropriées, y compris les stratégies de vaccination ;
- diffuser des résumés hebdomadaires des données de surveillance des flambées de diphtérie auprès des autorités gouvernementales et des établissements de santé concernés au cours de la flambée ;
- gérer convenablement les contacts, y compris la vaccination en cas de riposte à une flambée ;
- déterminer les besoins en approvisionnement et en logistique pour soutenir la riposte à la flambée épidémique ; et
- communiquer avec les hautes autorités compétentes et mieux sensibiliser le public pour éviter la propagation du virus.

**Au niveau des établissements de santé :**

- détecter, enquêter, notifier et signaler tous les cas suspects de diphtérie ;
- prélever des échantillons pour confirmation en laboratoire ;
- intensifier la surveillance par une recherche active des cas et des examens des dossiers ;
- assurer une prise en charge appropriée des cas et des contacts ; et
- orienter les cas nécessitant une hospitalisation vers les centres de santé et les hôpitaux de niveau supérieur.

**Soutien aux laboratoires**

Pour un appui rapide et efficace des laboratoires, il conviendrait de définir les procédures préparatoires suivantes :

- garantir des capacités de laboratoire adéquates dans le pays et les zones touchées, y compris la disponibilité de réactifs de laboratoire de qualité et de systèmes de contrôle de la qualité aux niveaux national et infranational ;
- s'assurer que des systèmes efficaces et efficients sont en place pour le transport des

- échantillons de laboratoire, selon les besoins ;
- recenser les laboratoires de référence nationaux ou infranationaux capables d'analyser les échantillons ; et
- collaborer avec des laboratoires de référence (pour les pays ne disposant pas de capacités de laboratoire contre la diphtérie).

## Surveillance

La surveillance de la diphtérie doit être assurée aux niveaux national et infranational ainsi que dans les établissements de santé. La diphtérie étant devenue relativement rare, la surveillance doit être fondée sur l'identification des cas. Tous les établissements dans lesquels des cas ont été identifiés sont tenus de les signaler. Même dans les pays où les notifications sont agrégées, toutes les flambées épidémiques doivent être investiguées immédiatement et les données basées sur les cas doivent être collectées. L'analyse en laboratoire de tous les cas suspects devrait en principe être effectuée pour confirmer les cas.

## Formation des agents de santé

Afin de préparer des membres du personnel efficaces et bien formés – pour la détection précoce, y compris la détection du cas index, et pour la prise en charge et la maîtrise nécessaires des flambées épidémiques – il est nécessaire de former les agents de santé dans les zones sujettes aux flambées. La formation peut porter notamment sur les informations sur la maladie, la définition de cas standard utilisée dans les pays, les contacts, la collecte d'échantillons, le transport, le diagnostic en laboratoire et la prise en charge des cas-témoins, y compris les stratégies de vaccination. Les participants devraient être, entre autres, des cliniciens de dispensaires et de laboratoires privés. Si les ressources le permettent, la formation d'agents de santé communautaires pourrait être bénéfique. Veiller à ce que tous les établissements de santé reçoivent les lignes directrices standard sur la prise en charge des cas et les interventions de santé publique et s'y conforment. L'OMS a mis au point des supports de formation accessibles dans le domaine de la diphtérie.

## Suivi et supervision

Un suivi et une supervision périodiques doivent être effectués pour examiner l'état de préparation, notamment sous la forme d'évaluations périodiques des risques pour la santé publique. La définition de normes spécifiques pendant la mise en œuvre des procédures peut contribuer à favoriser une mesure qualitative et quantitative de la préparation.

## 2.6 RIPOSTE AUX FLAMBÉES DE DIPHTÉRIE

### Objectifs de la riposte aux flambées de diphtérie

Les principaux objectifs de la riposte aux flambées de diphtérie sont les suivants :

- prévenir et réduire au minimum la propagation des cas de diphtérie ;
- prévenir les complications et les décès par un diagnostic précoce et une prise en charge et un traitement adéquats ;
- aider les agents de santé publique à procéder à une évaluation des risques ;
- identifier les zones à haut risque et appliquer des mesures de santé publique appropriées, y compris la vaccination en réponse aux flambées ; et
- sensibiliser la communauté à la diphtérie et à sa prévention.

## Évaluation des risques

Une évaluation des risques doit être menée au début d'une flambée épidémique pour aider à déterminer le niveau de risque pour la santé publique et guider les activités de riposte. Avant de procéder à l'évaluation des risques, le comité de coordination de la flambée épidémique doit s'assurer que le groupe dispose de l'expérience et des compétences appropriées pour procéder à l'évaluation des risques. L'évaluation des risques doit s'appuyer sur de multiples sources d'information pour comprendre clairement le danger, l'exposition et le contexte. Les sources d'information peuvent inclure des données épidémiologiques agrégées et basées sur des cas, des données sur la couverture vaccinale, des données de recensement et d'autres informations démographiques, socio-économiques et géographiques, ainsi que des informations sur la capacité et le fonctionnement des systèmes de santé. Lors de l'évaluation des risques de diphtérie, les informations spécifiques susceptibles d'être utilisées pour déterminer la charge de morbidité et le degré d'endémicité peuvent inclure des informations sur les cas, ainsi que divers autres indicateurs tels que les données nationales et infranationales sur la couverture vaccinale et les causes qui y contribuent, notamment les groupes de réticence, les populations mobiles et ethniques, les doses de rappel selon les calendriers nationaux, les taux d'abandon pour la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (DTC1) et DTC3, les conditions socio-économiques et de vie (surpeuplement), les zones à haut risque identifiées dans les microplans et l'accès aux services de santé.

Après avoir recueilli et évalué ces informations, l'étape suivante consisterait à classer les zones à risque élevé et faible en termes de vulnérabilité et à optimiser la planification afin que les ressources et les ripostes appropriées soient axées sur les zones vulnérables. Cependant, des évaluations structurées des risques peuvent être menées comme une activité périodique de routine pour éclairer et aider à cibler les mesures de préparation. Cet exercice pourrait être réalisé conjointement aux examens du Programme élargi de vaccination et aux évaluations de la surveillance des maladies à prévention vaccinale dans les pays comprenant des zones à haut risque, notamment l'augmentation de l'incidence des maladies, la faible couverture vaccinale et la migration des populations.

## Notification d'une flambée épidémique

Une fois la flambée de diphtérie confirmée, le personnel du centre de santé doit immédiatement en informer l'administration directement supérieure, par exemple le district ou la province, en utilisant les moyens de communication les plus rapides disponibles. Le rapport de notification immédiate doit inclure des informations sur le nombre de cas et de décès par tranche d'âge, le statut vaccinal et la date d'apparition (premier jour de mal de gorge), l'hospitalisation et le traitement (utilisation d'antibiotiques et d'antitoxine diphtérique), la localisation géographique de la flambée et les activités prévues pour enquêter sur la flambée et la gérer. Si des cas sont signalés le long des zones frontalières, les représentants de la santé dans les zones adjacentes doivent être informés et des efforts doivent être déployés pour partager les informations.

## Investigation détaillée des cas

Obtenir des informations sur chaque cas (nom, adresse, âge, sexe, statut vaccinal, date de la dernière vaccination, date d'apparition des symptômes, date de prélèvement de l'échantillon, traitement et issue), qui doivent être ajoutées au formulaire d'enquête et compilées dans une liste des cas. Tous les contacts proches doivent être identifiés et consignés dans un formulaire de liste de contacts. Il conviendrait d'analyser rapidement ces données en tant qu'informations fiables susceptibles d'éclairer les interventions appropriées.

## Prise en charge des contacts

La prise en charge des contacts proches d'un cas confirmé de diphtérie comporte trois éléments principaux : le suivi des contacts, la prophylaxie avec un antibiotique approprié et la vaccination des personnes non vaccinées ou partiellement vaccinées.

- Surveiller les contacts proches pour détecter les signes et les symptômes pendant 10 jours à compter de la date du dernier contact avec un cas suspect. Au minimum, les contacts proches sont considérés comme des membres du ménage et d'autres personnes ayant des antécédents de contact direct avec un cas. Il peut s'agir d'aidants, de parents, de contacts sexuels, de collègues étudiants et d'amis qui viennent régulièrement à la maison. Le personnel médical exposé aux sécrétions orales ou respiratoires du cas ou à sa plaie doit également être surveillé. Dans l'idéal, le personnel chargé de la surveillance doit communiquer quotidiennement avec les contacts pour surveiller l'apparition de nouveaux symptômes, mais l'ampleur du suivi est fonction des ressources de santé publique. Prélever un écouvillon nasal et un écouvillon pharyngé chez tous les contacts proches avant de commencer la prophylaxie antibiotique.
- Des antibiotiques prophylactiques (pénicilline ou érythromycine) sont indiqués pour les contacts proches pendant 7 jours. Si la culture est positive pour la bactérie toxigène *Corynebacterium spp.*, le contact doit être traité comme un cas avec une antibiothérapie pendant 2 semaines (l'antitoxine diphtérique n'est pas nécessaire pour les cas asymptomatiques ou les cas sans pseudomembrane). Mener une nouvelle enquête sur les contacts et appliquer une prise en charge appropriée des cas, y compris l'isolement. Ce contact est maintenant classé comme cas confirmé en laboratoire.
- Si la culture est positive pour la bactérie non toxigène *Corynebacterium spp.*, le contact doit terminer le traitement antibiotique et être soumis à un nouveau test, bien qu'il ne soit pas classé comme un cas confirmé en laboratoire.
- Si le résultat est négatif pour *Corynebacterium spp.*, les antibiotiques et la surveillance peuvent être arrêtés.
- L'administration d'antitoxine diphtérique n'est pas recommandée en tant que prophylaxie post-exposition chez les contacts, car peu d'éléments montrent que cette approche soit bénéfique. Évaluer le statut vaccinal des contacts proches pour la diphtérie.
- Les contacts n'ayant jamais été vaccinés devront recevoir une série complète de vaccins contenant l'anatoxine diphtérique. Les contacts insuffisamment vaccinés devront recevoir les doses nécessaires pour achever la série vaccinale.

## Identification des personnes-contact

Parmi les contacts proches figurent :

- les membres du ménage (toutes les personnes qui ont dormi dans la même maison/sous la même tente au cours des 5 dernières nuits avant l'apparition de la maladie) ;
- toute personne ayant des antécédents de contact direct avec le cas ; et
- les agents de santé exposés aux sécrétions buccales ou respiratoires ou à la plaie d'un patient ;
- les personnes-contact à risque. Pour ce groupe éligible, le risque de maladie dépendra de la durée du contact et du statut vaccinal. Les contacts à risque doivent être évalués au cas par cas par les autorités sanitaires afin de déterminer le niveau probable de risque et le besoin de prophylaxie.

Parmi ces contacts figurent par exemple :

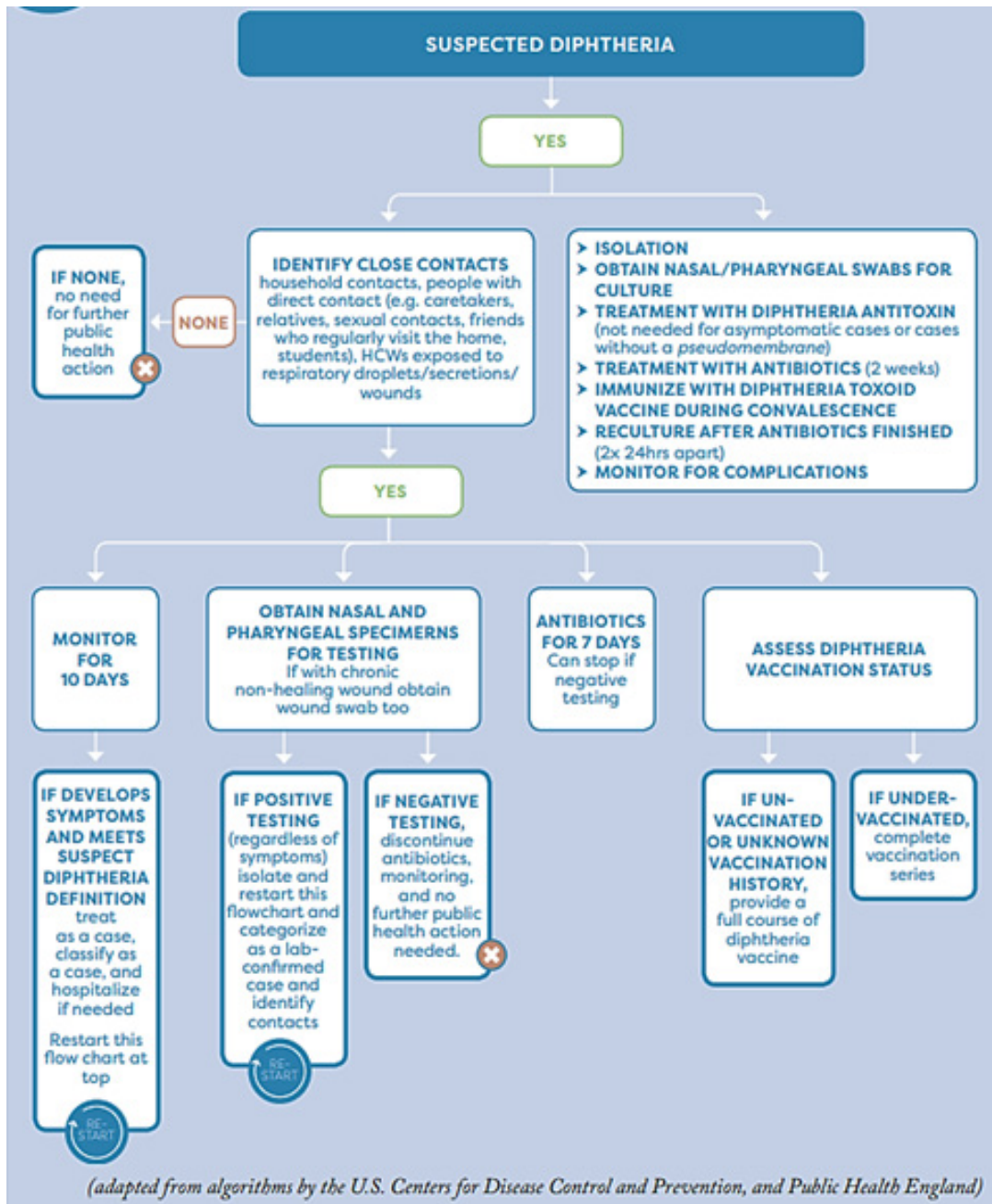
- les amis, les parents et les aidants qui se rendent régulièrement au domicile ;
- les contacts en classe scolaire/préscolaire ;
- ceux qui partagent la même pièce au travail ; et
- d'autres agents de santé qui ont été en contact avec le cas.

Lors de l'identification des contacts, les porteurs asymptomatiques et les cas respiratoires bénins sans pseudomembranes ou manifestations non respiratoires de la maladie ont pu être identifiés. En situation de flambée épidémique dans les communautés, ce sont en général les porteurs asymptomatiques, et non les personnes atteintes d'une maladie déclarée, qui sont la principale source de transmission. Ils doivent être identifiés et comptés comme des cas confirmés en laboratoire. Ils doivent être traités comme indiqué à la section 5 (Prise en charge et traitement de la diphtérie), mais ne nécessitent pas d'hospitalisation.

### Recherche en laboratoire des contacts proches et des contacts à risque éligibles

Deux échantillons pour culture doivent être obtenus chez tous les contacts proches et chez les contacts à risque éligibles, un écouvillon nasal et un écouvillon pharyngé avant de commencer la prophylaxie antibiotique.

- Si la culture est positive pour la bactérie toxigène *C. diphtheriae*, le contact devrait être traité comme un cas et une nouvelle enquête sur les contacts devrait être entreprise, et le cas pris en charge comme il convient. Ils sont classés comme des cas confirmés en laboratoire.
- Si le résultat est négatif pour *C. diphtheriae*, ces contacts peuvent arrêter les antibiotiques et la surveillance.
- Si la culture est positive pour la bactérie *C. diphtheria* non toxigène, ces contacts doivent terminer le traitement par antibiotiques et être testés à nouveau, bien que cela ne soit pas compté comme un cas car non toxigène.

**Fig. 8** Prise en charge des cas de diphtérie et des contacts

### Intensification de la surveillance

Lors d'une flambée épidémique, il convient d'intensifier la surveillance pour déterminer l'ampleur et l'étendue géographique de la flambée. Les mesures suivantes doivent être prises pour intensifier la surveillance afin de rechercher activement de nouveaux cas :

- instituer la notification basée sur les cas de tous les cas provenant de tous les sites déclarant les cas ;
- instituer une notification hebdomadaire, quelle que soit la fréquence de notification avant la flambée épidémique ;
- effectuer des visites régulières dans les écoles, les hôpitaux et les cliniques privées pour trouver des cas supplémentaires ; et

- si le temps et les ressources le permettent, d'autres activités de recherche des cas devraient être menées au sein des communautés et dans les établissements de santé des zones touchées, notamment :
  - la recherche active des cas dans les communautés, les agents de santé faisant généralement du porte à porte pour s'enquérir des cas suspects de diphtérie ; et
  - les recherches rétrospectives des dossiers médicaux dans les hôpitaux et les dispensaires, y compris les établissements privés, afin d'examiner les registres et les dossiers pour rechercher d'autres cas.

## Communication pour la santé

Avant et pendant une flambée épidémique, les populations doivent comprendre les risques et comment se protéger. La communication stratégique, qui vise à répondre aux préoccupations des communautés et à combler les lacunes dans les connaissances, est une intervention essentielle pour protéger la santé. Appliquer une approche de communication pour la santé (C4H) et garantir la circulation constante d'informations exactes au fur et à mesure de leur disponibilité peuvent donner aux gens les moyens de faire des choix sains pour eux-mêmes, leurs familles et leurs communautés. La crédibilité et la confiance dans les institutions, les messagers et les informations qu'ils communiquent se développent au fil du temps. Une base doit être construite en « temps de paix » et servir d'appui en temps de crise.

Les activités recommandées sont les suivantes :

- la communication sur les risques et la participation communautaire, menées par le Ministère de la santé en collaboration avec des partenaires, qui reposent sur des données factuelles, s'appuient sur l'écoute, répondent aux préoccupations, aux rumeurs, à la diffusion d'informations fausses ou trompeuses ainsi qu'aux besoins des communautés touchées ;
- le dialogue avec les communautés par le biais de canaux en ligne et hors ligne multiples et fiables, avec des messages et des formats ciblés et centrés sur la personne ;
- l'utilisation des réseaux existants pour mobiliser des personnes bienveillantes et de confiance afin d'encourager les comportements protecteurs pour la santé tels que l'hygiène des mains et le respect des règles d'hygiène en cas de toux, et d'atteindre les populations à risque telles que les enfants d'âge scolaire et les agents de santé ;
- la mesure, l'évaluation et l'apprentissage des activités de C4H pour maximiser les résultats et l'impact.

## Vaccination réactive

En présence de flambées, il convient d'envisager des campagnes de vaccination sélectives ciblant les populations à risque, y compris les agents de santé et les autres personnes intervenant dans la riposte aux flambées. Dans un contexte de flambée où les populations à haut risque sont peu vaccinées, il convient d'évaluer rapidement la capacité à mener une campagne de vaccination de masse de qualité. Les stratégies de vaccination doivent se fonder sur l'épidémiologie de la maladie – par exemple, groupes d'âge ou populations particulières – en ciblant les zones touchées et les zones à haut risque. Les pays doivent prévoir les périodes de préparation et de mise en œuvre, le nombre de tournées, les budgets et la possibilité d'une intégration à d'autres interventions sanitaires. Plusieurs stratégies de vaccination peuvent être employées, comme le porte-à-porte, les postes de vaccination fixes et la vaccination en milieu scolaire.

- Le calendrier de l'intervention est important et cette dernière devrait être effectuée immédiatement après qu'une décision a été prise. La chronologie de l'intervention joue un rôle clé dans le nombre de cas et de décès qui peuvent potentiellement être évités.

- La tranche d'âge ciblée dépend du profil de sensibilité de la population et les principaux facteurs à prendre en compte sont la couverture de la vaccination systématique dans chaque cohorte de naissance, le nombre absolu de cas dans les groupes d'âge spécifiques et les activités de vaccination supplémentaires (AVS) antérieures. Une fois que la tranche d'âge ciblée par la vaccination est déterminée, toutes les personnes de cette tranche d'âge devront être vaccinées, quel que soit leur statut vaccinal antérieur.
- La zone cible de la riposte vaccinale doit comprendre à la fois les zones touchées par la flambée et les zones voisines à haut risque. Les équipes de vaccination doivent veiller tout particulièrement à vacciner les groupes et les zones ayant une forte probabilité de ne pas être atteints, comme ceux dont on sait que la couverture est faible, les populations migrantes et celles qui résident dans des bidonvilles urbains. Lors de flambées dans des zones frontalières, les efforts doivent notamment porter sur le partage transfrontalier d'informations et, si possible, sur la synchronisation des activités de vaccination.

## Renforcement de la vaccination systématique

Une flambée de diphtérie est l'occasion d'identifier les faiblesses des programmes de vaccination et de les corriger. Les mesures suivantes devraient être prises pour renforcer la vaccination systématique :

- réexaminer et renforcer les microplans des districts et des établissements de santé touchés ;
- analyser les données sur la couverture du DTC1 et le taux d'abandon (comparer le DTC1 au DTC3) pour identifier les problèmes d'accès et d'utilisation des services de vaccination systématique et concevoir des activités pour la riposte ;
- localiser les centres de santé qui organisent des séances de vaccination fixes et peuvent avoir besoin de ressources supplémentaires (vaccinateurs, vaccins ou logistique de la chaîne du froid) ;
- organiser des mesures correctives, telles que la mise en place de services de proximité supplémentaires pour les camps mobiles et les communautés qui comptent une forte proportion d'enfants non atteints ;
- suivre et vacciner les enfants laissés de côté à l'aide du système de surveillance des personnes non vaccinées ;
- procéder à des évaluations rapides de la couverture par la vaccination systématique dans les zones touchées et à haut risque ;
- mettre en œuvre des stratégies de vaccination de rattrapage pour les enfants non vaccinés, telles que l'intensification de la vaccination systématique, des AVS sélectives et d'autres activités ; et
- trouver des occasions de renforcer davantage la vaccination systématique, comme la Semaine mondiale de la vaccination et l'intensification périodique de la vaccination systématique.



## III. Annexes

### ANNEXE 1. PROTOCOLE OPÉRATIONNEL DE PRISE EN CHARGE CLINIQUE DE LA DIPHTÉRIE – ADAPTÉ DU PROTOCOLE D'ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE DE COX'S BAZAR, AU BANGLADESH, 2017

Antitoxinothérapie (DAT) : à administrer dès que possible.

1. L'antitoxine diphtérique est un sérum équin hautement efficace et constitue le traitement de référence contre la diphtérie. (7)
2. L'antitoxine diphtérique doit être administrée **immédiatement** aux cas probables de diphtérie respiratoire (mal de gorge, fièvre légère et présence de membrane adhérente sur les amygdales, le pharynx ou le nez) sur la base du diagnostic clinique. N'attendez pas le diagnostic en laboratoire.  
*(Cas probable 2. Personne atteinte d'une maladie caractérisée par une laryngite ou une pharyngite ou une amygdalite, et une membrane adhérent aux amygdales, au pharynx et/ou au nez OU une lymphadénopathie grossière).*
3. L'antitoxine n'a pas d'effet sur la toxine diphtérique qui a déjà pénétré dans les cellules hôtes. Ainsi, afin de réduire les risques de complications et de mortalité, l'antitoxine diphtérique doit être administrée dès que possible après l'apparition de la maladie (voir l'annexe D).
4. L'antitoxine diphtérique doit être administrée dans un cadre surveillé de près, au moyen des interventions médicales appropriées et disponibles, selon les besoins.
5. Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir d'antitoxine diphtérique.
6. La quantité d'antitoxine recommandée est variable ; elle est plus importante chez les personnes présentant une pseudomembrane étendue, un œdème du cou, des signes systémiques et un intervalle plus long depuis l'apparition de la maladie. La dose est la même pour les enfants et les adultes. Ne pas répéter l'administration. **En cas de disponibilité limitée, utiliser la gamme de doses la plus faible.**

#### Comment administrer l'antitoxine diphtérique

**Dose.** La quantité d'antitoxine recommandée varie, les doses les plus importantes étant préconisées pour les sujets présentant des lésions locales étendues ou chez lesquels un intervalle plus long s'est écoulé depuis l'apparition de la maladie. La dose est la même pour les enfants et les adultes. Ne pas répéter l'administration. **En cas de disponibilité limitée, utiliser la gamme de doses la plus faible.**

Présentation clinique de la diphtérie	Dose d'antitoxine diphtérique (unités)	Voie
Nasale	10 000 à 20 000	Intramusculaire
Nasopharyngée	40 000 à 60 000	Intramusculaire
Amygdalienne	15 000 à 25 000	Intramusculaire ou intraveineuse
Pharyngée/laryngée Laryngée ou pharyngée d'une durée de 2 jours	20 000 à 40 000	Intramusculaire ou intraveineuse
Diagnostic combiné/retardé	40 000 à 60 000	Intraveineuse
Maladie étendue d'une durée de 3 jours ou plus chez tout patient avec gonflement diffus du cou (détresse respiratoire, instabilité hémodynamique)	80 000 à 10 0000	Intraveineuse
Lésions cutanées uniquement (cas rare pour lequel le traitement est indiqué ci-dessus)	20 000 à 40 0000	Intramusculaire ou intraveineuse

**Voie.** La voie intraveineuse est la voie d'administration privilégiée de l'antitoxine diphtérique, en particulier dans les cas graves. La dose d'antitoxine doit être mélangée à une solution saline normale de 250 à 500 mL et administrée lentement sur une période de 2 à 4 heures, en surveillant étroitement l'anaphylaxie. L'antitoxine peut être administrée par voie intramusculaire dans les cas légers ou modérés.

**Température.** L'antitoxine doit être chauffée à 32 à 34 °C (90-95 °F) avant l'injection.

**Milieu.** Veiller à la disponibilité d'une surveillance et d'interventions médicales appropriées pour les patients adultes et pédiatriques en cas de réaction allergique grave.

- Dispositifs de surveillance : oxymètre de pouls, brassard de tension artérielle (TA) et thermomètre.
- Médicaments d'urgence : adrénaline (1/1000), salbutamol, antihistaminique, prednisolone, liquide cristalloïde, dispositifs de fourniture et d'administration de l'oxygène.
- Équipement d'urgence : ballon-masque, dispositifs d'administration par intraveineuse, gestion des voies respiratoires.

### Procédure

1. L'agent de santé prend des précautions contre la transmission par contact et gouttelettes : gants, blouse à manches longues, masque chirurgical et protection oculaire.
2. Surveiller les signes vitaux du patient : TA, fréquence cardiaque (FC), fréquence respiratoire (FR), saturation en oxygène périphérique (SpO2) et état mental avant et après l'administration.
3. Réaliser des tests de sensibilisation.

**Surveiller les manifestations indésirables. Si des manifestations sont observées, arrêter immédiatement l'administration.**

Manifestation indésirable	Description clinique
<b>Anaphylaxie</b> (apparition rapide)	Déclenchement généralement en quelques minutes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Peau</b> : prurit, bouffées vasomotrices, urticaire et angio-œdème.</li> <li>• <b>Appareil respiratoire</b> : voix rauque et stridor, respiration sifflante, dyspnée et cyanose.*</li> <li>• <b>Cardiaque</b> : pouls rapide et faible, hypotension et arythmies. L'anaphylaxie est une urgence médicale majeure ; demander de l'aide.</li> </ul>
<b>Réaction fébrile</b> (dans les 20 à 60 minutes)	Lorsque la fièvre apparaît, elle se caractérise par une sensation de froid, une légère dyspnée et une augmentation rapide de la température. La plupart des réactions fébriles sont bénignes. Appliquer des antipyrétiques seuls (paracétamol) ; les réactions graves peuvent nécessiter d'autres mesures (bains d'eau tiède, entre autres) pour réduire la température.
<b>Maladie sérique</b> (généralement 7 à 10 jours après l'exposition initiale, fourchette de 5 à 25 jours)	Les symptômes sont de la fièvre, des éruptions cutanées maculopapulaires ou de l'urticaire sous des formes plus légères (90 % des cas) ; l'arthrite, l'arthralgie et la lymphadénopathie sont également possibles sous des formes plus graves. Dans de rares cas, un œdème de Quincke, une glomérulonéphrite, un syndrome de Guillain-Barré, une névrite périphérique ou une myocardite peuvent survenir. Les cas bénins de maladie sérique se résolvent souvent spontanément en l'espace de quelques jours à 2 semaines. Parmi les médicaments pouvant être utiles figurent les antihistaminiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes.

### Traitement de l'anaphylaxie

#### En cas d'anaphylaxie, ARRÊTER la perfusion.

1. Demander de l'aide.
2. Évaluer les voies respiratoires, la respiration et la circulation. Commencer les traitements d'urgence - si l'enfant ne respire pas, contrôler son pouls. En l'absence de pouls, démarrer la réanimation et donner cinq insufflations de sauvetage avec un masque à valve et 100 % d'oxygène.
3. Donner immédiatement de l'adrénaline (1:1000, 1 mg/mL) par voie IM :
  - 0,15 mL de 1:1000 à des enfants < 6 ans, répéter toutes les 5 minutes si nécessaire
  - 0,3 mL de 1:1000 pour les enfants de 6 à 12 ans, répéter toutes les 5 minutes si nécessaire
  - 0,5 mL d'épinéphrine 1:1000 pour les adolescents et les adultes, répéter toutes les 5 minutes, si nécessaire.
4. Stabiliser les voies respiratoires, la respiration et la circulation.
  - Accéder à la perfusion IV/intraosseuse (IO), administrer 100 % d'oxygène, administrer rapidement du liquide cristalloïde (20 mL/kg IV) en cas de choc et du salbutamol nébulisé en cas de respiration sifflante.
5. Administrer également des antihistaminiques et des stéroïdes (c'est-à-dire de la prednisolone à raison de 1 mg/kg).

## Traitement antibiotique des cas probables et confirmés : l'antibiothérapie doit être administrée dès que possible.

1. Pour les patients qui ne peuvent pas avaler ou qui sont dans un état critique, utiliser des préparations IV ou IM.
2. Pour les patients gravement malades incapables de prendre un traitement oral, utiliser la formulation IV/IM dès le début du traitement. Une fois que l'état clinique du patient s'améliore, passer aux antimicrobiens oraux.
3. Pour les patients moins malades, un traitement oral peut être administré dès le début de la maladie.
4. Vérifier l'allergie à la pénicilline (le risque d'anaphylaxie à la pénicilline est très rare).

Gravité de la maladie	Antibiotique/Voie d'administration	Posologie (Traiter pendant 14 jours)
<b>Moins malade et capable d'avaler</b>	<b>Phénoxyméthylpénicilline V par voie orale</b>	Toutes les personnes 50 mg/kg/jour, à administrer en doses fractionnées de 10 à 15 mg/kg/toutes les 6 heures
	Érythromycine orale	Toutes les personnes 40 à 50 mg/kg/jour (maximum, 2 g/jour). Administrer en doses fractionnées, 10 à 15 mg/kg toutes les 6 heures, maximum 500 mg par dose.
	<b>Azithromycine par voie orale</b>	Enfants : 10 à 12 mg/kg une fois par jour (max. 500 mg/jour). Adultes : 500 mg une fois par jour.
	<b>Clindamycine orale</b>	Adultes : 150 à 300 mg toutes les 6 heures. Enfants : 25 mg/kg/jour toutes les 6 heures
<b>Gravement malade</b>	<b>Benzylpénicilline procaïne (pénicilline G) : administrer par voie intramusculaire</b>	<b>Toutes les personnes : 50 mg/kg une fois par jour (maximum 1,2 gramme par jour)</b>
	<b>Benzylpénicilline aqueuse (pénicilline G) : administrer par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente</b>	Toutes les personnes : 100 000 unités/kg/jour à administrer en doses fractionnées de 25 000 UI/kg toutes les 6 heures. La dose maximale est de 4 MUI ou 2,4 grammes par jour
	Érythromycine par voie IV	Toutes les personnes : 40 à 50 mg/kg/jour (maximum, 2 g/jour). Administrer en doses fractionnées, 10 à 15 mg/kg toutes les 6 heures, maximum 500 mg par dose.
	<b>Clindamycin IM/IV</b>	Adultes : 600-1200 mg en 2 à 4 doses fractionnées Enfants : 15 à 25 mg/kg en 3 à 4 doses fractionnées

## Traitement d'appoint pour les patients présentant des complications

### Surveiller de près le patient

1. L'état du patient, en particulier son état respiratoire, devrait être évalué souvent, au moins toutes les 2 à 4 heures, pour détecter tout signe de détresse respiratoire résultant du développement d'une obstruction des voies respiratoires ou d'une aspiration. Cela inclut les signes vitaux et la sphygmo-oxymétrie.
2. Surveiller également la fonction cardiaque par ECG pour détecter les anomalies de la conduction et les arythmies (si possible).

*Si le patient présente des signes de stridor inspiratoire, de fréquence respiratoire rapide, de tirage sous-costal, d'agitation, de léthargie ou de cyanose, demander de l'aide et procéder à la gestion des voies respiratoires.*

### L'oxygénothérapie peut masquer une obstruction des voies respiratoires, à utiliser avec précaution.

1. Éviter d'utiliser de l'oxygène de façon systématique. Les signes de détresse respiratoire (tels qu'une fréquence respiratoire rapide, un tirage sous-costal sévère et de l'agitation) sont des signes qu'il faut soutenir les voies respiratoires ; veiller à dégager les voies respiratoires. Une désaturation due à une obstruction isolée des voies respiratoires supérieures est un signe sensible d'altération et de détérioration imminentes des voies respiratoires. En cas de désaturation ( $SpO_2 < 90\%$ ), c'est un signe que les voies respiratoires sont obstruées et que vous devez intervenir pour les dégager. Utiliser de l'oxygène pendant que vous vous employez à dégager les voies respiratoires.
2. Administrer de l'oxygène en cas d'apparition d'une obstruction des voies respiratoires et s'il est apparaît nécessaire de dégager ces voies ou si la  $SpO_2$  est  $< 90\%$ . Éviter les interventions pharyngées irritantes telles que l'utilisation systématique de sondes nasogastriques et de cathéters nasopharyngés. Même la mise en place d'une canule nasale peut perturber l'enfant et précipiter l'obstruction des voies respiratoires.

### En cas de signes de compromission des voies respiratoires, s'employer à les dégager (voir Annexe D). Dégager les voies respiratoires est une intervention qui permet de sauver des vies. Demander immédiatement de l'aide.

1. Dégager les voies respiratoires est une intervention qui sauve des vies. Consulter immédiatement un médecin plus ancien ayant une grande expérience de la prise en charge des difficultés respiratoires. Il peut s'agir d'un anesthésiste, d'un spécialiste en soins intensifs, d'un chirurgien (de préférence un chirurgien des oreilles, du nez et de la gorge (ORL)). La trachéotomie chez le nourrisson comporte des risques importants et doit donc être pratiquée avec une grande prudence par des chirurgiens qualifiés.
2. S'il y a des signes d'obstruction complète des voies respiratoires débutante (imminente) (signes de détresse respiratoire tels que stridor inspiratoire, fréquence respiratoire rapide, agitation, tirage sous-costal, utilisation des muscles accessoires et désaturation), dégager immédiatement les voies respiratoires. Si du personnel qualifié est disponible, emmener le patient au bloc

opératoire. Une approche graduée est recommandée, avec une approche orotrachéale de préférence (si possible) ; utiliser toujours un algorithme des voies respiratoires difficile. Si les voies respiratoires ne sont pas dégagées par une approche orotrachéale, procéder alors à une trachéotomie (si un chirurgien expérimenté est disponible) ou à une cricothyroïdotomie à l'aiguille (comme procédure d'urgence permettant de gagner du temps jusqu'à ce que la trachéotomie puisse être pratiquée en urgence).

3. Si le patient développe une obstruction complète des voies respiratoires (cyanose, SpO<sub>2</sub> < 90-94, léthargie), réaliser une trachéotomie d'urgence (si un chirurgien expérimenté est disponible) ou une cricothyroïdotomie à l'aiguille (procédure d'urgence temporaire). Dans de telles circonstances, l'intubation orotrachéale peut ne pas être possible, peut déloger la membrane et ne pas soulager l'obstruction, et ne doit être effectuée que par un personnel qualifié. Une fois que vous avez essayé, préparez-vous également à réaliser une intervention sur les voies respiratoires.
4. L'administration d'adrénaline nébulisée est utilisée dans de nombreuses causes d'obstruction des voies respiratoires supérieures comme mesure temporaire. Bien que l'on ne dispose pas de données spécifiques sur son efficacité dans la diphtérie respiratoire aiguë, son utilisation doit être envisagée en cas d'obstruction des voies respiratoires supérieures. À titre d'essai, administrer de l'adrénaline nébulisée (2 mL de solution à 1:1000). Peut être répété toutes les heures si efficace.

### Gérer le choc

1. Un enfant présentant tous les signes d'un état de choc (remplissage capillaire retardé (RC) > 3 secondes + pouls faible et rapide + extrémités froides ou hypotension franche) doit être réanimé avec précaution. Le choc pouvant être dû à un état septique ou à une insuffisance cardiaque, il est impératif de rechercher des signes d'insuffisance cardiaque. Vérifier également si l'enfant souffre de malnutrition sévère. En l'absence de signes d'insuffisance cardiaque et/ou de surcharge hydrique (absence de râles, d'hépatomégalie et d'œdème), administrer un bolus liquidien léger. Si le choc présumé est dû à une insuffisance cardiaque, utiliser des inotropes (tels que la dopamine ou l'adrénaline) et ne pas administrer de liquides. Consulter le Manuel de l'OMS sur la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) à l'intention des enfants malades.

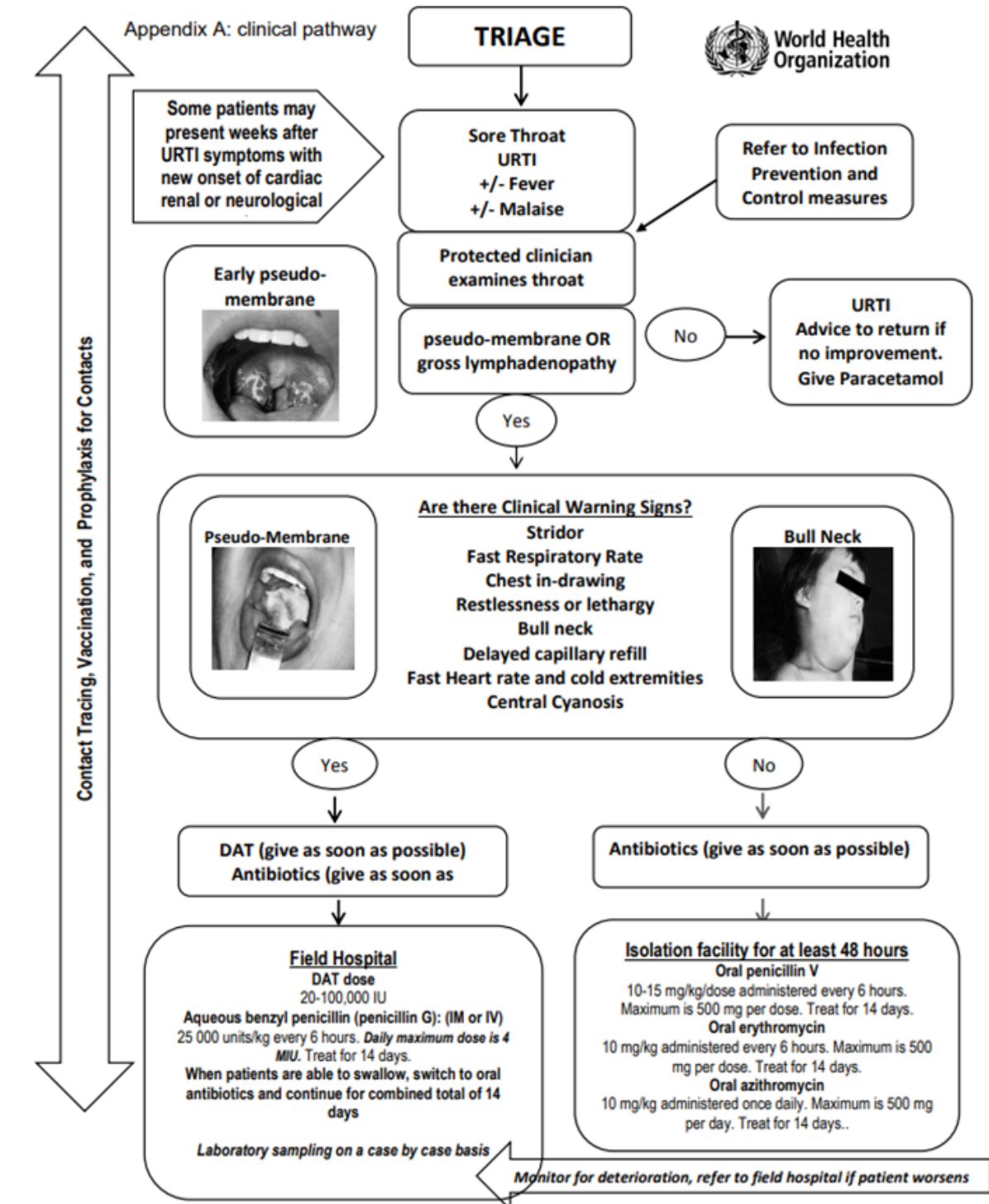
### Autres traitements de soutien

1. Si le patient a de la fièvre (>38 °C) ou des douleurs qui semblent causer une détresse, administrer du paracétamol.
2. Encourager l'enfant à manger et boire. Si l'enfant a des difficultés à avaler, une alimentation nasogastrique peut être nécessaire. La sonde nasogastrique doit être placée avec une extrême prudence par un clinicien expérimenté ou, si possible, par un anesthésiste.
3. Éviter les examens fréquents et les procédures invasives lorsque cela est possible ou de déranger inutilement l'enfant.

La **myocardite** (qui peut survenir 2 à 7 semaines après le début de la maladie) peut se manifester par un pouls faible et irrégulier et des signes d'insuffisance cardiaque. Traiter avec des thérapies de soutien conformément aux normes nationales.

**Paralysie neurologique** (peut survenir 1 à 3 mois après l'apparition de la maladie) et peut entraîner des difficultés de déglutition (paralysie du palais mou), de vision (paralysie motrice oculaire), de respiration (paralysie des muscles respiratoires) et d'ambulation (paralysie des membres). Traiter avec des thérapies de soutien conformément aux normes nationales.

## ANNEXE 2 : TRIAGE ET PARCOURS CLINIQUE



## ANNEXE 3 : PRINCIPAUX INDICATEURS DE PERFORMANCE PROPOSÉS

La prévention et la lutte contre la diphtérie doivent être évaluées au moins une fois par an pour vérifier que le pays est capable d'atteindre précisément les objectifs fixés. Pour évaluer l'efficacité de la riposte globale à la flambée de diphtérie, ces interventions sont complétées par des indicateurs de performance clés, qui mesurent le niveau des produits ou des résultats.

Les indicateurs de performance clés seront convenus au cas par cas. Ils sont généralement notifiés chaque semaine pendant une flambée et peuvent être ajustés en fonction de l'évolution de l'urgence. Vous trouverez ci-dessous des suggestions d'indicateurs de performance.

N	Indicateur	Cible	Comment le calculer (numérateur/dénominateur)	Observations
1	Pourcentage de tous les cas suspects de diphtérie pour lesquels une enquête a été lancée dans les 48 heures suivant la notification	≥ 80 %	Nombre de cas suspects de diphtérie pour lesquels une enquête a été lancée dans les 48 heures suivant la notification / nombre de cas suspects de diphtérie x 100	Rapidité de l'enquête
2	Pourcentage de cas suspects de diphtérie pour lesquels deux échantillons ont été prélevés (écouvillons pharyngé et nasal)	≥ 80 %	Nombre de cas suspects de diphtérie pour lesquels deux échantillons ont été prélevés / nombre de cas suspects de diphtérie x 100	Prélèvement d'échantillons Au cours des enquêtes sur des flambées, lorsque le lien épidémiologique s'accroît, les cas présentant un lien épidémiologique doivent être retirés du dénominateur.
3	Pourcentage de cas suspects de diphtérie dont les échantillons ont été prélevés avant l'administration des antibiotiques	≥ 80 %	Nombre de cas suspects de diphtérie pour lesquels un échantillon a été prélevé avant les antibiotiques / nombre de cas suspects de diphtérie pour lesquels un échantillon a été prélevé x 100	Rapidité du prélèvement des échantillons
4	Pourcentage d'échantillons testés pour la toxigénicité par le test Elek	≥ 80 %	Nombre d'échantillons testés pour la toxigénicité par des tests Elek / nombre d'échantillons reçus x 100	Fréquence des tests de toxigénicité. Cet indicateur s'applique uniquement aux laboratoires publics
5	Pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 2 jours suivant le prélèvement	≥ 80 %	Nombre d'échantillons reçus par le laboratoire dans les 2 jours suivant le prélèvement / nombre d'échantillons x 100	La rapidité du transport des échantillons. Cet indicateur s'applique uniquement aux laboratoires publics



6	Pourcentage d'échantillons analysés par culture pour lesquels les résultats sont communiqués dans les 3 jours suivant la réception de l'échantillon	≥ 80 %	Nombre d'échantillons analysés par culture dont les résultats sont communiqués dans les 3 jours suivant la réception des échantillons/nombre d'échantillons analysés en culture x 100	Rapidité de la communication des résultats de laboratoire
8	Pourcentage de tests de sensibilité aux antibiotiques effectués sur les échantillons contenant des colonies suspectes		Nombre d'échantillons testés pour la sensibilité aux antibiotiques/nombre d'échantillons reçus x 100	Les tests de sensibilité aux antibiotiques des colonies suspectes peuvent être effectués comme test auxiliaire pour éclairer les programmes sur le traitement antibiotique des cas et des contacts.
8	Pourcentage de cas de diphtérie (1) confirmés par culture et causés par l'espèce toxigène de <i>Corynebacterium</i> OU (2) sur la base d'un diagnostic clinique attesté par la production de toxine (y compris la présence d'une membrane adhérente sur les amygdales, le pharynx et/ou le nez, ou d'une lymphadénopathie généralisée) qui ont reçu de l'antitoxine diphtérique en milieu hospitalier	≥ 80 %	Nombre de cas de diphtérie confirmés en laboratoire et en clinique, présentant des preuves de production de toxine, qui ont reçu de l'antitoxine diphtérique/ nombre de cas de diphtérie causés par l'espèce toxigène de <i>Corynebacterium</i> x 100	Utilisation efficace de l'antitoxine diphtérique <i>L'antitoxine diphtérique doit être administrée immédiatement aux cas probables de diphtérie respiratoire (mal de gorge, fièvre légère et présence de membrane adhérente sur les amygdales, le pharynx ou le nez) sur la base du diagnostic clinique. N'attendez pas le diagnostic en laboratoire.</i>
9	Pourcentage de contacts proches de cas de diphtérie pour lesquels deux échantillons ont été prélevés (écouvillons pharyngé et nasal) avant l'administration des antibiotiques	≥ 80 %	Nombre de contacts proches des cas de diphtérie pour lesquels deux échantillons ont été prélevés/nombre de contacts proches x 100	Cela fait partie de la recherche des contacts. La priorité doit être donnée aux contacts devenant des cas suspects avec l'apparition de signes ou de symptômes.
10	Pourcentage de contacts proches de cas de diphtérie ayant reçu une prophylaxie antibiotique pendant 7 jours	≥ 85 %	Nombre de contacts proches de cas de diphtérie ayant reçu une prophylaxie antibiotique pendant 7 jours/nombre de contacts proches x 100	Prophylaxie aux antibiotiques post-exposition des contacts proches des cas de diphtérie

<b>11</b>	Pourcentage de contacts proches de cas de diphtérie ayant reçu au moins trois doses de vaccin antidiphtérique	$\geq 85 \%$	Nombre de contacts proches de cas de diphtérie ayant reçu au moins trois doses de vaccin antidiphtérique/nombre de contacts proches x 100	Fournir une série complète de vaccins antidiphtériques à tous les sujets non vaccinés ou dont les antécédents vaccinaux sont inconnus
<b>12</b>	Taux de létalité	$\leq 5 \text{ à } 10 \%$	Nombre de décès liés à la diphtérie notifiés/nombre de cas de diphtérie notifiés x 100	Fournir une série complète de vaccins antidiphtériques à tous les sujets non vaccinés ou dont les antécédents vaccinaux sont inconnus

# IV. Références bibliographiques

- Field Guide for Preparedness and Response to Diphtheria Outbreaks in the Western Pacific Region. WHO Western Pacific Region, 2023. (<https://www.who.int/publications/item/9789290619925>, accessed on October 23, 2023)
- Vaccin Antidiphtérique : Note de synthèse : position de l'OMS, 2017 ([http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/wer\\_31\\_diphtheria\\_updated\\_position\\_paper.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1)).
- Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (version du 10 décembre 2017). WHO 2017. ([https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria.pdf?sfvrsn=70868342\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria.pdf?sfvrsn=70868342_1))
- Vaccine-preventable disease update : reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022. WHO European Region, 19 January 2023. (<https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2023-6208-45973-68002>)
- Diphtheria. Dernière mise à jour : 5 septembre, 2018 OMS, Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination, OMS, 2018. (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-diphtheria>)
- WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. World Health Organization 2021. (<https://iris.who.int/handle/10665/352275>)
- Cadre d'action d'urgence de l'OMS. Genève, OMS 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Guide clinique : Diphtérie. MSF. Octobre 2022 (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>)
- Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for suspected diphtheria cases. Centers for Disease Control and Prevention. 9 février 2023 (<https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>)
- Guide for the management of snake-bites. OMS - BUREAU RÉGIONAL DE L'ASIE DU SUD-EST 2016 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17111e/s17111e.pdf>)
- WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. OMS. 2003, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68334/WHO-FWC-WSH-1-fr.pdf?sequence=1>
- Diphtheria : Diagnosis and treatment. Mayo Clinic. 6 octobre 2023 (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diphtheria/diagnosis-treatment/drc20351903>)
- Barroso LF, Pegram S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. June 2023 Up-to-date (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria>)
- Diphtheria photos. The Immunization Action Coalition (IAC). Mise à jour le 11 avril 2021. (<http://www.vaccineinformation.org/diphtheria/photos.asp>)
- Diphtheria Data. WHO ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/diphtheria/en/))

- Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union : reemergence of a pandemic disease. 1998 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640235/pdf/9866730.pdf>)
- Le Bangladesh prend des mesures pour protéger les enfants rohingyas de la diphtérie. OMS-ASIE DU SUD-EST. 12 décembre 2017 ([http://www.who.int/immunization/newsroom/news\\_bangladesh\\_rohingya\\_children\\_diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization/newsroom/news_bangladesh_rohingya_children_diphtheria/en/))
- Liste modèle OMS des médicaments essentiels. WHO. ([http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017\\_FINAL\\_amendedAug2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1))
- Information for Close Contacts : Diphtheria. CDC. 2014 (<https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/close-contacts.pdf>)
- Clinical Guide : Diphtheria MSF (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>)
- Diphtheria : NCID recommendations for diagnosis, management and public health response. The National Institute For Communicable Diseases, South Africa. 2018 ([http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines\\_diphtheria\\_20160322\\_v2\\_3\(1\).pdf](http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3(1).pdf))
- L'OMS fournit des médicaments alors que la diphtérie se propage au Yémen. OMS. 27 novembre 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medicines-diphtheria-yemen/en/>)
- Uthman S, Liu S, Giorgini F, Stark M, Costanzo M, Schaffrath R. 2012. Diphtheria Disease and Genes Involved in Formation of Diphthamide, Key Effector of the Diphtheria Toxin. Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario, (Chapitre 17) ([https://www.researchgate.net/publication/221929564\\_Diphtheria\\_Disease\\_and\\_Genes\\_Involved\\_in\\_Formation\\_of\\_Diphthamide\\_Key\\_Effector\\_of\\_the\\_Diphtheria\\_Toxin](https://www.researchgate.net/publication/221929564_Diphtheria_Disease_and_Genes_Involved_in_Formation_of_Diphthamide_Key_Effector_of_the_Diphtheria_Toxin))
- Bulletin épidémiologique radiotélégraphique quotidien de l'OMS : Flambée de diphtérie, Cox's Bazar, Bangladesh. OMS 20 décembre 2017
- Guidance for the development of evidence-based vaccine related recommendations. OMS. 31 May 2017 ([http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), accessed January 2017).
- Walsh JA, Warren KS. Selective primary health care : an interim strategy for disease control in developing countries. N Engl J Med. 1979;301(18):967-974.
- Tiwari TSP, Wharton M. Chapter 19 : Diphtheria Toxoid. In Plotkin's Vaccines, 2017. Seventh Edition:261-275.
- Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1\\_Final\\_report\\_Clarke\\_april3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1), consulté en avril 2017).
- Diphtheria reported cases. WHO. ([http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html), accessed April 2017).
- WHO/UNICEF. Joint Reporting Form, [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/routine/reporting/reporting/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/), consulté en avril 2017.
- Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics : lessons learned. J Infect Dis. 2000;181(1):S10-S22.
- Immunization coverage fact sheet. Organisation mondiale de la Santé. 18 July 2023 ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/), accessed June 2017).
- Otshudiema JO, Acosta AM, Cassidy PK, Hadler SC, Hariri S, Tiwari TSP. Respiratory Disease Caused by Corynebacterium diphtheriae and C. ulcerans, et Utilisation de l'antitoxine

diphtérique aux États-Unis, 1996-2018. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2799-e2806. doi : 10.1093/cid/ciaa1218. PMID : 32818967; PMCID : PMC8876369. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876369/>).

- Clarke K, MacNeil A, Hadler S, Scott C, Tiwari T, Cherian T. Global Epidemiology of Diphtheria, 2000–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(10):1834-1842. (<https://doi.org/10.3201/eid2510.190271>)
- WHO African Region Health Emergency Situation Report. Multi-country outbreak of diphtheria : Nigeria, Guinea, and Niger. Rapport de situation régional consolidé n° 1, publié le 25 septembre 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>, consulté en juin 2017).
- Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *J Infect Dis*. 2000;181(Suppl 1):52–59
- Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germs*. 2012;2:101–109.
- Leggett BA, De Zoysa A, Abbott YE, Leonard N, Markey B, Efstratiou A. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec*. 2010;166:656–657.
- Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge de l'enfant atteint d'infection grave ou de malnutrition sévère Directives de soins pour les centres de transfert de premier niveau dans les pays en développement Genève, 2000. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO_FCH_CAH_00.1.pdf), consulté en juillet 2017).
- Organisation mondiale de la Santé. Model Formulary 2008. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>, consulté en juin 2017).
- Organisation mondiale de la Santé. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues : brief review and proposition. Réunion du SAGE, 2017 ([http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3\\_Diphtheria\\_anti\\_toxin.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1), consulté en juin 2017).
- Organisation mondiale de la Santé. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211-270. ([http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria\\_Recommendations\\_TRS\\_980\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1), consulté en mai 2017).
- Organisation mondiale de la Santé. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for vaccination series. *Diphtheria Update* 2009. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf), accessed April 2017).
- Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. Août 2000. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):797–803.
- Zhou F, Santoli J, Messonnier ML, Yusuf HR, Shefer A, Chu SY et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Décembre 2005. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(12):1136– 1144.
- Evidence to recommendation table. Organisation mondiale de la Santé. ([http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/diphtheria\\_evidence\\_recommendation\\_table.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_evidence_recommendation_table.pdf))
- Tiwari TSP, Wharton M. Diphtheria toxoid. In : Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia : Saunders, 2018:259–73.

- Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. In : Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C. : Public Health Foundation, 2015.
- Bisgard KM, Hardy IR, Popovic T, et al. Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. Am J Public Health 1998; 88:787–91.
- WHO vaccine-preventable disease monitoring system, 2019 global summary. World Health Organization. ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/gsgloprofile.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsgloprofile.pdf?ua=1)).
- Rahman MR, Islam K. Massive diphtheria outbreak among Rohingya refugees : lessons learnt. J Travel Med 2019; 26. doi : 10.1093/jtm/tay122
- Pan American Health Organization and World Health Organization. Epidemiological update : diphtheria. Washington, D.C. PAHO/WHO, 2020. 3 March 2020.
- Dureab F, Al-Sakkaf M, Ismail O, Kuunibe N, Krisam J, Müller O. Diphtheria outbreak in Yemen : the impact of conflict on a fragile health system. Confl Health 2019; 13:19.
- Finger F, Funk S, White K, Siddiqui MR, Edmunds WJ, Kucharski AJ. Real-time analysis of the diphtheria outbreak in forcibly displaced Myanmar nationals in Bangladesh. BMC Med 2019; 17:58
- desh. BMC Med 2019; 17:58

## Pour de plus amples informations, veuillez contacter

### **Responsables des incidents au Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique :**

- D<sup>r</sup> Abdou Salam GUEYE, courriel : [gueyea@who.int](mailto:gueyea@who.int)
- D<sup>r</sup> Fiona BRAKA, courriel : [brakaf@who.int](mailto:brakaf@who.int)
- D<sup>r</sup> Dick CHAMLA, courriel : [chamlad@who.int](mailto:chamlad@who.int)
- D<sup>r</sup> Etien KOUA, courriel : [kouae@who.int](mailto:kouae@who.int)
- Professeur D<sup>r</sup> Charles SHEY WIYSONGE, courriel : [sheyc@who.int](mailto:sheyc@who.int)

### **Équipe régionale de gestion des incidents liés à la diphtérie du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique :**

- D<sup>r</sup> Patrick Otim RAMADAN, courriel : [ramadano@who.int](mailto:ramadano@who.int)
- D<sup>r</sup> John Otokoye OTSHUDIEMA, courriel : [otshudiemaj@who.int](mailto:otshudiemaj@who.int)

### **Équipe des opérations et expertise technique de l'IMST diphtérie du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique:**

- Professeur André Arsène BITA FOUA, courriel : [abita@who.int](mailto:abita@who.int)
- Professeur Jayne Byakika TUSIIME, courriel : [jtusiime@who.int](mailto:jtusiime@who.int)

### **Responsables des incidents au Siège de l'OMS à Genève :**

- D<sup>r</sup> Abdi Rahman MAHAMUD, courriel : [mahamuda@who.int](mailto:mahamuda@who.int)
- D<sup>r</sup> Marie Roseline BELIZAIRE, courriel : [belizairem@who.int](mailto:belizairem@who.int)

## ÉQUIPE ÉDITORIALE ET CONTRIBUTEURS

- BUREAU RÉGIONAL OMS POUR L'AFRIQUE : D<sup>r</sup> John OTSHUDIEMA, D<sup>r</sup> Patrick Otim RAMADAN, Professeur Arsène BITA, Professeur Jayne TUSIIME, D<sup>r</sup> Charles Okot LUKOYA, D<sup>r</sup> Kamara RASHIDATU FOUAD, D<sup>r</sup> Nicksy GUMEDE,
- D<sup>r</sup> Reena DOSHI, D<sup>r</sup> Joseph BIEY, Aminata Grace KOBIE, Professeur Adebola OLAYINKA, Tobias HOMAN, D<sup>r</sup> Olaniyi Felix SANNI, D<sup>r</sup> Charles Kuria NJUGUNA, Alice LADU, Mamadou INRAHIM, et Anderson LATT.
- Siège de l'OMS : S. KHARE, C. HENDERSON, L. HUANG, B. MILLINCHIP, MUSA HINDI YEH, MICK N. MULDER, BOUARE SORY IBRAHIMA, Victor ALEGANA, D. CHANG-BLANC, A. WALLACE, S. MCGLOUGHLIN, V. WILLET, L. CARTER, L. STEVENS, D. CHANG-BLANC, T. MORAN, Q. HE, S. ADELE, A. BOSE et M. MCMENAMIN.
- CONTRIBUTEURS : D<sup>r</sup> Ado Mpia BWAKA, D<sup>r</sup> Thierry INEZA, D<sup>r</sup> Olaolu ADERINOLA, D<sup>r</sup> Johnson Muluh TICHA, D<sup>r</sup> Felix SANNI, D<sup>r</sup> Tamayi MLANDA, Beryl NJEBA, Joyce NGUNA, D<sup>r</sup> Ramazani MANGOSA, D<sup>r</sup> Ernest DABIRE, D<sup>r</sup> Solomon WOLDETSADIK, et Junior-Caius IKEJEZIE.

### © Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé. Les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction de la présente publication — que ce soit pour la vente ou une diffusion à des fins non commerciales — doivent être envoyées à la même adresse. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif. L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

## Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique

L’Organisation mondiale de la santé (OMS) est une institution spécialisée du système des Nations Unies créée en 1948 qui dirige et coordonne l’action sanitaire internationale et les questions de santé publique. Le Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique est l’un des six bureaux régionaux répartis dans le monde. Chaque bureau régional a son propre programme adapté aux conditions sanitaires spécifiques aux pays qu’il dessert.

### États Membres

Afrique du Sud	Libéria
Algérie	Madagascar
Angola	Malawi
Bénin	Mali
Botswana	Maurice
Burkina Faso	Mauritanie
Burundi	Mozambique
Cabo Verde	Namibie
Cameroun	Niger
Comores	Nigéria
Congo	Ouganda
Côte d’Ivoire	République centrafricaine
Érythrée	République démocratique du Congo
Eswatini	République-Unie de Tanzanie
Éthiopie	Rwanda
Gabon	Sao Tomé-et-Principe
Gambie	Sénégal
Ghana	Seychelles
Guinée	Sierra Leone
Guinée-Bissau	Soudan du Sud
Guinée équatoriale	Tchad
Kenya	Togo
Lesotho	Zambie

**Organisation mondiale de la Santé**

**Cité du Djoué**

**Boîte postale 6, Brazzaville**

**Congo**

**Téléphone : +(47 241) 39402**

**Télécopie : +(47 241) 39503**

**Courriel : [afrgocom@who.int](mailto:afrgocom@who.int)**

**Site Web : <https://www.afro.who.int/>**