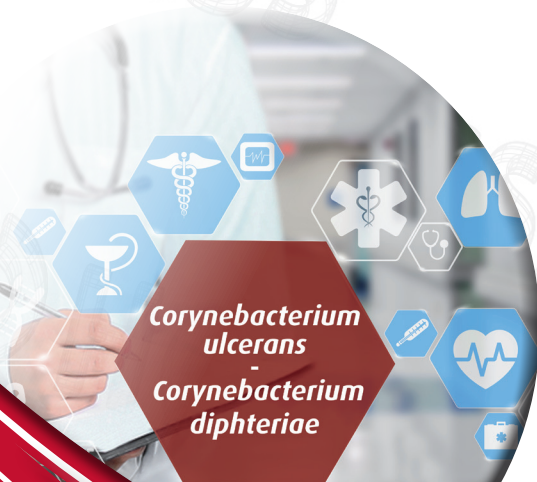




**Conseil
Supérieur de la Santé**

**PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS
À *CORYNEBACTERIUM ULCERANS*
ET *DIPHTERIAE***

**MAI 2019
CSS N° 9503**



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Prise en charge des infections à
Corynebacterium ulcerans et *diphtheriae*. Bruxelles: CSS; 2019.
Avis n° 9503.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir
de la page web: www.css-hgr.be



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9503

Prise en charge des infections à *Corynebacterium ulcerans* et *diphtheriae*

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides guidelines of *Corynebacterium ulcerans* and *diphtheriae* infection for physicians.

This report aims at providing specific recommendations on antibiotic prophylaxis, antitoxins and vaccination.

Version validée par le Collège du
08 mai 2019¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Le 14 avril 2018, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu une demande d'avis du SPF Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement (SPF SPSCAE) concernant la prise en charge des infections à *Corynebacterium ulcerans* et *diphtheriae* en Belgique. La question étant assez vaste et plus médicale que de Santé Publique, le CSS a consulté le demandeur et différents partenaires afin de préciser la demande et les questions posées au Conseil.

En effet, de nombreuses informations concernant *Corynebacterium ulcerans* et *diphtheriae* sont déjà disponibles en ligne sur les sites de diverses institutions belges et étrangères et il a été jugé inutile de réécrire un avis scientifique complet mais uniquement de préciser certains aspects manquants de la prise en charge de ces infections pour les autorités et les praticiens de première ligne. Ces sites, régulièrement mis à jour, délivrent de nombreux renseignements et données répondant aux questionnements formulés dans la demande initiale. Quelques sources d'informations récentes utiles et complémentaires sont également reprises à titre d'exemple dans les références.

En réponse à la demande initiale et en vue surtout, de compléter le document de l'AViQ (Agence pour une Vie de Qualité) en cours de reformulation, le Conseil formule l'avis suivant basé sur l'expérience clinique des experts contactés.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Corynebacterium infection / Corynebacterium diphtheria	Corynebacterium diphtheriae	Corynebacterium diphtheriae	Corynebacterium diphtheriae	Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium infection / Corynebacterium ulcerans /	Corynebacterium ulcerans	Corynebacterium ulcerans	Corynebacterium ulcerans	Corynebacterium ulcerans
Contact Tracing	Risk contacts	Risicocontacten	Contacts à risque	Risikokontakte
Antibiotic Prophylaxis	Antibiotic Prophylaxis	Antibioticumprofylaxe	Antibioprofylaxie	Antibiotika-Prophylaxe
Antitoxins	Antitoxins	Antitoxinen	Antitoxines	Antitoxine
Vaccination	Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Communicable Diseases, Imported	Communicable Diseases, Imported	Overdraagbare ziekten, geïmporteerd	Maladies transmissibles, importées	Übertragbare Krankheiten, importiert
Communicable Disease Control	Communicable Disease Control	Overdraagbare ziektebestrijding	Contrôle des maladies transmissibles	Übertragbare Krankheitskontrolle
Zoonoses	Zoonoses	Zoönosen	Zoonoses	Zoonosen

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

II METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le cas échéant, les Présidents des domaines Infectiologie, Maîtrise des infections durant les soins et Vaccination ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en infectiologie, bactériologie clinique, épidémiologie et vaccination, étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur l'opinion des experts consultés en fonction de questions précises posées. Différents documents de synthèse belges et étrangers sur le sujet sont à disposition pour information dans les références.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFSCA	Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire
AViQ	Agence pour une Vie de Qualité
CNR	Centre National de Référence
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
Ig	Immunoglobulines
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
SPF SPSCAE	SPF Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement
VAZG	<i>Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid</i>

1 Contexte et épidémiologie belge

Les cas d'infections rapportés sont des cas rares et isolés qui ne doivent pas en l'état être considérés comme un problème majeur de Santé Publique. Cependant, depuis quelques années, on note une amélioration qualitative des technologies et l'on constate aussi une évolution dans le nombre de cas essentiellement peu sévères à *C. ulcerans* et *C. diphtheriae*.

Pour *C. diphtheriae*, il s'agit de situations très rares en Belgique et relevant souvent de cas d'importation, par exemple suite à un voyage de la personne ou d'un contact ramenant le germe dans nos contrées.

Pour *C. ulcerans*, il s'agit de cas rares, liés souvent à des contacts directs avec des animaux de compagnie (par léchage de plaie, p.ex.) chez des patients présentant des plaies ou autres lésions cutanées. En fait, beaucoup d'animaux sont potentiellement porteurs. Comme aux Pays-Bas, la prévalence chez les animaux est inconnue en Belgique (chien chat, vache, cochon, singe) car l'AFSCA (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire) ne réalise pas systématiquement des prélèvements (pas une maladie à déclaration obligatoire). A titre d'exemple, un cheval présentant une plaie sternale s'est révélé être porteur d'un *C. diphtheriae* « toxine + » dans un prélèvement étudié tout dernièrement en région liégeoise.

Un cas de transmission interhumaine probable a été rapporté récemment (patiente âgée et son infirmière soignante, asymptomatique). Après prélèvements et analyses, le CNR (Centre National de Référence) a confirmé que les souches isolées chez les deux personnes étaient bien identiques.

D'un point de vue pratique, la mise en culture et l'identification des *Corynebacterium* peut se faire dans tout laboratoire de microbiologie clinique ; la détection de toxine se fera elle au laboratoire de référence par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). La culture et l'identification prennent 48 à 72 h, la détection du gène de la toxine, nécessaire à la confirmation, prend quelques heures.

2 Le traitement des cas cliniques

Dans cette pathologie rare mais potentiellement très sévère, il convient de consulter d'emblée un infectiologue (interniste ou pédiatre).

Le traitement antibiotique va éradiquer le portage en moins de 48 h

2.1 La forme Oto-Rhino-Laryngée (ORL)

2.1.1 L'antibiothérapie

En cas de suspicion clinique d'infection à *C. diphtheriae* ou à *C. ulcerans* (symptomatologie et tableau clinique évidents) et étant donné le délai entre le prélèvement et la confirmation (+/- 3 jours selon le CNR), il est souhaitable d'administrer sans attendre les antibiotiques.

Les données non encore publiées du CNR belge montrent un taux de « non-sensibilité » (I/R) important envers la pénicilline (données belges non disponibles pour l'amoxicilline, mais en France la majorité de souches Pen I/R sont amoxicilline S) alors que peu de souches sont résistantes aux macrolides (4 à 7 %).

Les macrolides sont donc à recommander en première intention

De façon pratique et pour éviter les problèmes digestifs liés à l'érythromycine (diarrhées, etc.), on peut recommander la clarithromycine 2 x 500 mg/j *per os* ou en intraveineuse selon la situation clinique rencontrée, et ce pendant 14 jours. Pour les enfants : 15 mg/kg/jour en deux fois, soit 2 x 7,5 mg/kg/jour.

La bithérapie (avec amoxicilline 3 x 1g ; enfants : 100 mg/kg/jour), dans les cas les plus graves, peut être recommandée temporairement dans l'attente d'un antibiogramme.

2.1.2 Les immunoglobulines spécifiques

Devant un cas clinique typique avec membrane, a fortiori s'il présente des manifestations de toxicité/choc septique, on administrera d'emblée (par intraveineuse de préférence, l'intramusculaire est une alternative possible dans des cas modérés) des immunoglobulines (Ig) équines spécifiques avant les résultats des prélèvements bactériologiques. En effet, ces Ig doivent être administrées idéalement dans les 72 h après l'apparition des signes cliniques alors que la confirmation de la présence d'un *Corynebacterium* « toxine + » prend aussi +/- 72 h.

Une quantité limitée de ces Ig est maintenant disponible en Belgique auprès des autorités sanitaires compétentes.

Les Ig équines utilisées peuvent par ailleurs parfois entraîner des manifestations anaphylactiques, éventuellement sévères (jusque dans 20 % des cas). Si la situation clinique rencontrée le permet, il est utile de savoir que les autorités canadiennes (document Ontario, cité en fin de document) recommandent de tester la sensibilité du patient au sérum en injectant 0,1 ml d'Ig (dilution à 1:10) et d'observer pendant 30 minutes l'apparition de réactions locales ou systémiques.

2.2 La forme cutanée

2.2.1 L'antibiothérapie

Il est impératif d'attendre les résultats des prélèvements pour un traitement dirigé. Par contre, un traitement antibiotique sera amorcé empiriquement en fonction de la clinique (tels que pyrexie, manifestations inflammatoires locales ou générales, résultats biologiques, etc.), couvrant les pathogènes usuels et, de ce fait, basé habituellement sur un antibiotique du groupe des bêta-lactames.

Si les prélèvements montrent un *C. ulcerans* ou *C. diphtheriae* « toxine + » et que cela s'accompagne de manifestations cliniques sévères, le traitement sera réorienté si nécessaire vers ce qui a été proposé ci-dessus pour les formes ORL.

Par contre en cas de plaies chroniques sans manifestation clinique systémique montrant un *C. ulcerans* « toxine + », on se contentera d'un traitement local sans antibiothérapie.

Si *C. diphtheriae* « toxine + » est identifié, on procèdera au cas par cas (avis d'un infectiologue nécessaire).

Si *C. ulcerans* ou *C. diphtheriae* « toxine - » sont isolés, cela n'implique aucune mesure particulière (ni antibiothérapie).

2.2.2 Les immunoglobulines

Les manifestations toxiques générales apparaissent plus rarement après lésion cutanée qu'après atteinte ORL.

Les Ig équine utilisées peuvent par ailleurs parfois entraîner des manifestations anaphylactiques, éventuellement sévères (jusque dans 20 % des cas).

Dans ce contexte, on n'administrera ces Ig aux formes cutanées que si elles présentent un tableau toxique avec isolement de *C. ulcerans* ou *C. diphtheriae* « toxine + ».

3 Définition des contacts à risque

Les experts consultés s'alignent sur cette partie des recommandations formulées à ce propos par l'AViQ (en cours de finalisation). Toutefois ils ont bien pris connaissance d'une nouvelle version (décembre 2018) des recommandations de la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid* faisant intervenir la notion de premier et second cercle de contacts.
(VAZG - https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Difterie_2018.pdf)

Cette notion est peu répandue dans la littérature disponible (pays limitrophes) et les experts consultés du CSS s'interrogent donc sur sa raison d'être dans une pathologie encore fort rare.

4 L'antibioprophylaxie des contacts à risque

Des frottis seront réalisés chez tous les contacts à risque : frottis naso-pharyngé et frottis de gorge (2 frottis/contact) sont à réaliser chez tous les contacts à risque, alors qu'un dépistage cutané n'est nécessaire qu'en cas de plaie chez le contact.

L'antibioprophylaxie va éradiquer le portage en moins de 48 h.

4.1 La forme ORL

Si clinique hautement suspecte et/ou si *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* « toxine + » chez le cas index, on administrera une prophylaxie à base de :

1) azithromycine (500 mg/j pendant 3 jours) ; pour les enfants : 10 mg/kg/j pendant 3 jours. La durée de traitement de 3 jours permet d'administrer la dose efficace contre le germe de manière rapide.

2) clarithromycine (2 x 500 mg/j pendant 7 jours) ; pour les enfants : 15 mg/kg/jour en deux fois, soit 2 x 7,5 mg/kg/jour pendant 7 jours.

Si les frottis réalisés sur les contacts reviennent négatifs, on arrêtera l'antibioprophylaxie.

Si on craint que l'un des cas contacts ne soit pas adhérent à l'antibioprophylaxie, on peut envisager une injection unique de benzathine pénicilline G par voie intramusculaire (600.000 IU, en dose unique pour patients de < 30 kg et 1,2 MIU, en dose unique pour patients de ≥ 30 kg).

4.2 La forme cutanée

Dans ce cas, la prophylaxie ne sera jamais réalisée avant obtention des résultats de frottis de dépistage chez le cas index.

- Si les frottis de dépistage chez le cas index sont positifs pour *C. diphtheriae* « toxine + », on administrera la même antibioprophylaxie que dans les formes ORL.

- Si les frottis de dépistage chez le cas index sont positifs pour *C. ulcerans* « toxine + », on n'administrera pas d'antibioprophylaxie avant de recevoir les résultats des frottis réalisés chez les contacts ; on ne proposera une prophylaxie qu'à ceux qui sont eux aussi porteurs de *C. ulcerans* « toxine + ».

5 La vaccination

A ce propos, il faut savoir que la vaccination immunise contre la toxine diphtérique quelle que soit la bactérie qui la produit et couvre donc les deux espèces de *Corynebacterium* toxigènes mentionnées.

On considérera qu'un patient ou un contact est adéquatement vacciné s'il répond aux recommandations formulées dans la fiche « vaccination antidiphtérique » du CSS (2017 ; Fiche CSS 8814 vaccination antidiphtérique).

Si nécessaire, on mettra à jour la vaccination pour les patients après la phase aiguë de la maladie et, d'emblée, pour les contacts.

IV SOURCES COMPLÉMENTAIRES ET REFERENCES UTILES

Sciensano (en collaboration avec le Centre/Laboratoire National de Référence {CNR-LNR}) : https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab/corynebacterium_diphtheriae/default.aspx

La fiche Matra (collaboration AViQ et ISP-WIV {Sciensano}) – version de fin 2017 : <https://www.wiv-isp.be/Matra/Fiches/Diphtherie.pdf> (en cours de modification, déc. 2018)

Site de Zorg-en-Gezondheid (VAZG) – version de juin 2018 : https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Difterie_2018.pdf

Document HCSP France « Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie » mars 2011: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf

Document Guidelines CDC about diphtheria : <https://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>
For clinicians : <https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>

UK: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf

Ontario: <http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/publications/disease/pdf/2015-05-22-diphtheria-guide-health-care-professionals.pdf>

Hacker, Antunes, Mattos-Guaraldi, Burkovski & Tauch. *Corynebacterium ulcerans*, an emerging human pathogen. *Future Microbiol.* 2016 Sep;11:1191-208. doi: 10.2217/fmb-2016-0085. Epub 2016 Aug 22.

V COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par le Dr **Yves VAN LAETHEM** et le Prof. **Patrick DE MOL** et le secrétariat scientifique a été assuré par Mr Jean-Jacques DUBOIS et Mme Muriel BALTES.

CALLENS Stevens	Infectiologie, médecine interne	UZ Gent
DE MOL Patrick	Microbiologie, infectiologie	ULiège
FRIPPIAT Frédéric	Médecine interne, maladies infectieuses	CHU Liège
PIERARD Denis	Microbiologie, biologie clinique	UZ Brussel – CNR
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie et vaccinologie	CHU Saint-Pierre
WYNDHAM Chloé	Infectiologie, épidémiologie	Sciensano

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

QUOILIN Sophie	Infectiologie, épidémiologie	Sciensano
----------------	------------------------------	-----------

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus

BOREUX Myriam	Infectiologie, épidémiologie	AViQ
SCHRIVEL Carole	Infectiologie, épidémiologie	AViQ

Remarque : Cet avis en français est le document source original, traduit en néerlandais par un bureau de traduction externe.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT