

Diphthérie

Mise à jour de la fiche
04/2022

Agent pathogène

Descriptif de l'agent pathogène

Nom :

Corynebacterium du complexe *diphtheriae*

3 espèces : *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, potentiellement porteuses du gène tox codant pour la toxine diphtérique.

Synonyme(s) :

Bacille de Klebs-Loeffler.

Type d'agent _____ Bactérie

Groupe(s) de classement _____ ■ 2

Descriptif de l'agent :

Bacille à Gram positif aérobique du genre *Corynebacterium* avec 3 espèces concernées par la diphtérie (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*).
Les souches de ces 3 espèces peuvent être porteuses ou non du gène codant la toxine diphtérique ("tox+" ou "tox-").

Réservoir et principales sources d'infection

1

Type de réservoir _____ ■ Animal
■ Homme

Le réservoir de *C. diphtheriae* est essentiellement humain (malades et porteurs sains). Rares cas où la bactérie a été isolée chez des chevaux et des chats sans transmission zoonotique démontrée.

Les infections à *C. ulcerans* et à *C. pseudotuberculosis* sont des zoonoses et l'homme semble être un hôte occasionnel sans transmission interhumaine prouvée à ce jour :
- *C. ulcerans* : animaux domestiques principalement (chats et chiens) ; très occasionnellement, vaches, cochons, singes, chevaux, etc...
- *C. pseudotuberculosis* : petits ruminants principalement (caprins, ovins) ou bovins.

Principale(s) source(s) :

Sécrétions des voies aériennes supérieures
Lésions cutanées (ex. : mamelles des vaches pour *C. ulcerans*).

Vecteur :

Pas de vecteur

Viabilité et infectiosité

2

Viabilité, résistance physico-chimique :

C. diphtheriae et les espèces apparentées peuvent être inhibées par la chlorhexidine (CMI de 5mg/l).

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

Infectiosité :

Dose infectieuse inconnue mais la toxine est extrêmement active. La toxine est responsable de la gravité de l'infection.

Données épidémiologiques

R3

Population générale

La vaccination généralisée contre la diphtérie a permis une disparition des cas autochtones de diphtérie dues à *C. diphtheriae* dans les pays de l'Europe de l'Ouest. Pour autant, la maladie reste un problème majeur de santé publique dans d'autres régions du monde, sources de cas importés pour les autres pays (3, 4).
Ce sont en particulier le Sud-Est asiatique (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud (Brésil, Equateur), le Moyen-Orient (Yémen actuellement) et l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigeria).

Alors que moins d'une dizaine de cas de diphtérie était rapportée en Europe de l'Ouest chaque année entre 2000 et 2010, plus d'une dizaine de cas d'infections à *C. diphtheriae* sont maintenant rapportés par an avec une tendance à la hausse, bien que les cas de diphtérie dans sa forme grave classique ORL restent rares. Les raisons en sont l'arrivée de cas d'importation (voyages internationaux, migrants, particulièrement réfugiés et demandeurs d'asile). Il est possible aussi que cette hausse soit en partie due à une identification plus facile de *C. diphtheriae* du fait de l'usage de plus en plus répandu du MALDI-TOF (voir rubrique diagnostic).

Même si la diphtérie reste exceptionnelle, on constate la même tendance en France (**3, R3**) :

- pour *C. diphtheriae*, 56 cas d'infection ont été déclarés entre début 2003 et fin 2020, 34 étaient importés et 22 étaient autochtones (21 à Mayotte et 1 en Guyane).
- pour *C. ulcerans* tox+, 69 cas, dont 4 d'évolution fatale, tous autochtones, ont été déclarés entre début 2003 et fin 2020, survenus dans 90 % des cas après un contact animalier avéré.

À noter que la déclaration obligatoire des cas de diphtérie a été élargie à *C. ulcerans* en 2003 et à *C. pseudotuberculosis* en 2011, uniquement pour ceux porteurs du gène codant pour la toxine diphtérique (tox+).

Des infections liées à des bactéries tox- sont décrites depuis la fin du XX^{ème} siècle. Ces bactéries peuvent co-exister avec des bactéries tox+ et tendent à les remplacer. Ainsi, en 2018, le CNR a reçu ou isolé 59 isolats tox- : 54 *C. diphtheriae* et 5 *C. ulcerans* (**4**).

Milieu professionnel

Cas historiques de décès liés à la diphtérie parmi les personnels de santé avant la vaccination. Plus aucun cas décrit dans cette population depuis la vaccination systématique.

Un cas de zoonose d'origine professionnelle chez un vétérinaire présentant une diphtérie à *C. ulcerans* tox+ au Royaume Uni en 2010 (**5**).

Rares lymphadénites nécrosantes liées à une inoculation à partir de plaies cutanées chez des bouchers, agriculteurs ou vétérinaires au contact d'animaux infectés (**1**).

En laboratoire :

Quelques dizaines de cas historiques, recensés avant les années 70.

Un cas en 1996 chez un technicien de laboratoire ayant manipulé une culture d'une souche hautement toxigène de *Corynebacterium diphtheriae* sans qu'un incident évident de manipulation n'ait pu être retrouvé. Il a été suspecté de ne pas avoir reçu un schéma vaccinal complet (**6**).

Un cas d'infection avec une souche toxinique de *C. diphtheriae* publié en 1998 en Angleterre chez un technicien de laboratoire qui avait préparé une suspension bactérienne riche en germes sans PSM (**7**).

Pathologie

Nom de la maladie

Diphtérie

Transmission

Mode de transmission :

Par l'intermédiaire des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures, générées par la toux, les éternuements ou la parole d'un sujet infecté ou porteur sain.

Plus rarement par contact des muqueuses avec des mains souillées par les sécrétions oro-pharyngées infectées, ou par un support inerte souillé par la salive (jouets, livres, literie).

La transmission par contact cutané à partir de lésions cutanées est décrite. Ces diphtéries cutanées sont souvent importées chez des personnes en situation de précarité pour *C. diphtheriae* mais parfois acquises en pays développés à partir de réservoirs animaux (domestiques principalement) pour *C. ulcerans* et survenant volontiers sur terrain débilisé (ex : insuffisance veineuse, diabète...). (**8**).

À noter que pour *C. ulcerans* : il n'a pas été décrit de transmission interhumaine en 16 ans de surveillance (entre 2003 et 2020).

Période de contagiosité :

Période de contagiosité variable : 2 semaines environ (contagiosité importante) voire des mois à partir d'un porteur sain (contagiosité prolongée mais faible).

La maladie

3, R1

Incubation :

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

Clinique :

- Les présentations cliniques de l'infection à *C. diphtheriae* ou à *C. ulcerans* tox + sont identiques et classiquement ORL ou cutanées. Le symptôme caractéristique et le plus grave est la présence de fausses membranes (ou pseudomembranes) au siège de la multiplication des bacilles diphtériques.

L'angine diphtérique (forme habituelle) : peu fébrile, ± dysphagique. Les fausses membranes sont sur les amygdales, ± extensives au niveau du pharynx. Elles sont extensives, adhérentes, cohérentes, saignant au contact (caractéristique). L'extension au larynx entraîne une obstruction et une asphyxie : c'est le croup. L'angine s'accompagne d'adénopathies sous-angulomaxillaires. Il existe des aspects moins typiques faisant penser à une mononucléose infectieuse.

La forme cutanée, plus rare, se repère par une ou plusieurs lésions pustuleuses puis ulcérées, douloureuses, à bordure érythémateuse/violacée, d'évolution récente ou subaigüe, couvertes généralement d'une fausse membrane grisâtre très adhérente. Il peut y avoir des signes de cellulite sous-jacente. Ces lésions peuvent survenir sur une blessure ou une piqûre d'insecte préexistante. La plaie est souvent polycontaminée (*S. aureus*, *S. pyogenes*).

La gravité de l'infection est liée à la diffusion de l'exotoxine du bacille diphtérique dans le myocarde, entraînant une myocardite vers le 6^e - 8^e jour (parfois jusqu'à 6 semaines), ou dans le système nerveux entraînant une polyradiculonévrite apparaissant vers la 3^e - 6^e semaine, et régressant spontanément, mais pouvant nécessiter temporairement une assistance respiratoire.

- Les formes cliniques liées aux isolats tox+ sont cutanées, ORL (rarement des fausses membranes) et systémiques (septicémie, endocardites, arthrites...).
- Une atteinte ganglionnaire particulière (adénite nécrosante) est liée à *C. pseudotuberculosis*.

Diagnostic :

La diphtérie doit être évoquée systématiquement devant une angine à fausses membranes ou une ulcération cutanée pseudo-membraneuse.

Le diagnostic de diphtérie constitue une des urgences du laboratoire de microbiologie.

Toutes les corynebactéries du complexe *diphtheriae* isolées par les laboratoires de microbiologie doivent être adressées en urgence au CNR des corynebactéries (ou localement au CH à Mayotte et Nouvelle-Calédonie) pour la recherche du gène de la toxine et l'identification de l'espèce. Devant une suspicion de diphtérie, un échantillon de fausses membranes peut être envoyé au CNR, en parallèle à la culture réalisée localement. Pour la confirmation bactériologique d'une diphtérie, le CNR doit être averti et être destinataire des renseignements cliniques et épidémiologiques (séjour à l'étranger, profession, statut vaccinal, contact avec un ou des animaux, etc.) recueillies lors du signalement initial (voir fiche de renseignements sur site web du CNR).

L'envoi au CNR ne doit pas différer la mise en route urgente du traitement devant toute suspicion clinique de diphtérie.

Méthodes :

- Isolement : il s'effectue à partir d'écouvillons rhinopharyngés, de membranes ou de prélèvements cutanés. À partir de ces échantillons le plus souvent polymicrobiens, l'isolement des colonies suspectes nécessite un milieu sélectif.
- Complété par l'identification (MALDI-TOF typiquement), la recherche de la toxinogénèse (recherche du gène tox par PCR + production *in vitro* (test d'Elek)) et l'antibiogramme.

Traitement :

Sérothérapie administrée sans retard si signes toxiques avant même confirmation de la présence du gène codant pour la toxine diphtérique (tox+), pour neutraliser la toxine le plus rapidement possible (les antitoxines diphtériques actuellement disponibles en France ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché sont mises à disposition dans le cadre d'une demande d'Autorisation temporaire d'utilisation nominative - ATU) après avis spécialisé d'un infectiologue référent, dispensation par Santé Publique France (9).

Les recommandations du HCSP en situation de pénurie pour les antitoxines diphtériques (sérothérapie) sont :

- diphtérie pharyngée et/ou laryngée avec fausses membranes, dues à une souche tox+ ;
- diphtérie pharyngée et/ou laryngée avec manifestations toxiques (signes systémiques de nature cardiovasculaire ou neurologique) ;
- diphtérie cutanée avec manifestations toxiques.

Antibiothérapie à ajuster en fonction de l'antibiogramme : Amoxicilline 3g/jr chez l'adulte en 3 prises (voie orale ou IV), macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Durée de traitement pendant 14 jours sauf pour Azithromycine pendant 5 jours (R1). S'assurer de la négativité des prélèvements de gorge (ou cutanés) au décours du traitement à J15 et J16 (J7 et J8 pour azithromycine) en raison de rechute précoce possible après traitement.

Vaccination systématique initiée au plus tard durant la période de convalescence (maladie peu immunisante) : une dose de vaccin sauf si preuve d'antécédent de primovaccination d'au moins 3 doses avec rappel de moins de 5 ans. Les sujets incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles en fonction du calendrier vaccinal. En cas de sérothérapie, il est nécessaire d'attendre 3 mois avant d'initier la vaccination.

Populations à risque particulier

Terrain à risque accru d'acquisition :

Terrain de faiblesse, hygiène précaire ; non vaccinés, et personnes ayant des titres d'anticorps inférieurs à 0,1 UI/ml (cf. immunité).

Terrain à risque accru de forme grave :

Alcooliques, dénutris, personnes en situation de précarité.

Cas particulier de la grossesse :

Pas de pathologie spécifique.

Immunité et prévention vaccinale

On considère que l'individu est pleinement protégé pour des taux d'anticorps sériques supérieurs à 0,1 UI/ml. Toutefois, seuls les sujets ayant des taux d'anticorps inférieurs à 0,01 UI/ml sont réellement à risque de diphtérie.

Immunité naturelle

La maladie n'est pas constamment immunisante. Tout patient atteint de diphtérie doit recevoir un schéma de vaccination à 3 doses, initié au plus tard durant la période de convalescence. En cas de sérothérapie, il est nécessaire d'attendre 3 mois avant d'initier la vaccination.

Prévention vaccinale

Vaccin disponible _____ oui

Le vaccin est constitué d'anatoxine diphtérique rendue immunogène par adjonction d'hydroxyde d'alumine. Les seuls vaccins disponibles en France sont des associations de 2 types : concentration normale en anatoxine pour l'enfant et à faible concentration pour l'adulte car mieux toléré.

Consultez le calendrier vaccinal 2024¹

¹ <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

Immunité vaccinale :

Dans une étude européenne menée dans 18 pays entre 2015 et 2018, la proportion de sérums en dessous du niveau de protection (<0.1 IU/mL) varie entre 22.8-82.0 % selon les pays et de 26 à 42 % en France, selon la tranche d'âge (40-49 ans et 50-59 ans) (10).

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

Que faire en cas d'exposition ?

Définition d'un sujet exposé

R1, R2, R3

Sujet vacciné ou non ayant été en contact dans les 7 jours précédents avec un cas d'angine diphtérique (cf. évaluation du risque) ou avec la plaie d'un cas de diphtérie cutanée (tox+) ou avec une source animale suspectée.

Principales professions concernées :

Voyages en pays d'endémie, personnels de laboratoire, personnels de santé ou s'occupant de personnes en situation de précarité, vétérinaires et toute personne en contact régulier avec des animaux.

Conduite à tenir immédiate

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

- S'assurer de la mise en isolement ou de l'éviction du cas source jusqu'aux résultats de laboratoire (isolement respiratoire si infection ORL et uniquement protection mécanique de la plaie si infection cutanée) avec mise en route du traitement immédiatement après les prélèvements dans le cas d'une diphtérie ORL ;
- Identifier les sujets exposés et faire pratiquer un prélèvement de gorge et de rhinopharynx ou cutané si plaie chez le sujet contact pour mettre en évidence les porteurs asymptomatiques, isoler l'espèce en cause et identifier le gène de la toxine.

Evaluation du risque

Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

La conduite à tenir diffère selon la clinique (atteinte ORL ou autre), selon l'espèce de corynébactérie identifiée et son caractère tox+ ou tox-.
L'évaluation de risque devra tenir compte de tous ces paramètres.

Rappel - Définitions des cas (R3) :

- Pharyngite, angine ou laryngite (devenus exceptionnels en France) ET identification d'une souche de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* OU contact avec un cas confirmé d'infection à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* ;
- Présence de pseudomembranes au niveau des cavités nasales, des amygdales, du larynx ou d'une plaie cutanée ET identification d'une souche de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* OU contact avec un cas confirmé d'infection à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* ;
- Présence d'adénopathies cervicales de gros volume ET identification d'une souche de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* OU contact avec un cas confirmé d'infection à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* ;
- Lésion(s) cutanée(s) pustuleuse(s), ulcérate(s) ou nécrotique(s), douloureuse(s), d'apparition ou d'aggravation récente ET identification d'une souche de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* OU contact avec un cas confirmé d'infection à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans*.

Dans la démarche diagnostique, il faut rechercher et prendre en compte les notions de voyage en zone d'endémie (pour *C. diphtheriae*), de vaccination absente ou insuffisante, d'aggravation rapide de la symptomatologie, et enfin de contact avec des animaux (pour *C. ulcerans*)

Produit biologique : exsudats ou sécrétions du nez, de la gorge, pharynx, larynx ou cutanés.

Type d'exposition :

Contamination par gouttelettes et, plus rarement, par contact avec des mains souillées par les sécrétions oro-pharyngées infectées, ou par un support inerte souillé par la salive, par contact direct avec des plaies cutanées, ou avec une source animale.

Plus le contact est proche et prolongé plus le risque est élevé. L'exposition est définie selon l'espèce de corynébactérie en cause, et le type de lésion chez le sujet malade. Ainsi :

- si cas avec atteinte ORL, est considérée comme exposée :
 - pour *C. diphtheriae* : toute personne ayant été dans les 7 jours précédents en contact proche avec un cas de diphtérie (Contact proche = membres de la famille vivant sous le même toit ou ayant des relations intimes (baisers), sujets travaillant dans la même classe ou même pièce, amis, visiteurs fréquents, personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées, voisins lors d'un voyage en transport en commun) ;
 - pour *C. ulcerans* : toute personne ayant été dans les 7 jours précédents en contact proche ET répété avec le patient ou la source animale suspectée (Contact proche = membres de la famille vivant sous le même toit, intime (baisers), amis proches, personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées).
- si cas avec lésion cutanée, est considérée comme exposée toute personne ayant eu un contact récent avec la plaie = personnes vivant sous le même toit ou professionnel de santé ayant effectué des soins locaux ou professionnels en contact avec des animaux.

Spécificité de l'exposition au laboratoire :

Source potentielle : cultures en milieu liquide (suspension bactérienne).

Circonstances d'exposition : inhalation d'aérosols, projection muqueuse de gouttelettes.

Selon les caractéristiques du sujet exposé

Immunité, risques particuliers : le risque est plus important si le sujet n'est pas vacciné ou est incomplètement vacciné, mais la vaccination n'élimine pas totalement le risque.

Prise en charge du sujet exposé

Mesures prophylactiques

Des mesures prophylactiques seront envisagées uniquement pour les sujets considérés comme exposés et seulement si l'isolat est tox + chez le cas index :

C. diphtheriae : pour tous les contacts proches quel que soit le statut vaccinal : amoxicilline 3 g/jour en 3 prises ou macrolide en cas d'allergie aux bêta-lactamines (azithromycine 500 mg/jr en 1 prise) pendant 7 à 10 jours sauf pour l'azithromycine où la durée de traitement est de 3 jours.

C. ulcerans : pas d'antibioprophylaxie.

Vaccination : dans tous les cas vérification du statut vaccinal et mise à jour si nécessaire.

NB : il n'y a pas lieu d'utiliser des antitoxines diphtériques en post-exposition (8).

Suivi médical

C. diphtheriae Tox+ :

Surveillance quotidienne du sujet exposé à la recherche de signes de diphtérie pendant 1 semaine (angine, lésions cutanées, fausses membranes).

Vérifier l'absence de portage asymptomatique par un prélèvement de gorge et de rhinopharynx et traitement immédiat si présence de *C. diphtheriae* Tox+.

Pour tout sujet porteur, le portage doit être contrôlé par 2 prélèvements de gorge à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 24 heures après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les sujets porteurs, même asymptomatiques, de *C. diphtheriae* tox + sont considérés comme des cas et toutes les mesures précédemment décrites doivent être mise en œuvre. Ils doivent être isolés (évacuation du lieu de travail, de l'école...) en cas d'atteinte ORL.

Si *C. ulcerans* Tox+.

Rechercher la source animale et l'adresser au vétérinaire pour prélèvement.

En cas de grossesse :

Pas de recommandation spécifique.

Pour l'entourage du sujet exposé

En attendant les résultats du prélèvement rhinopharyngé ou cutané, le cas contact doit suivre des règles d'hygiène rigoureuses : protection du nez et de la gorge en cas de toux, d'éternuement ou de mouchage, se laver soigneusement les mains, principalement après contact avec les sécrétions oropharyngées, protection de la plaie... Éviter le contact avec les enfants et les personnes âgées.

Démarche médico-légale

Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire _____ oui

Toute suspicion de diphtérie ORL avec fausses membranes ou diphtérie cutanée avec fausses membranes ET présence de corynebactéries du complexe *diphtheriae* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*) ou diphtérie avec présence de corynebactéries du complexe *diphtheriae* porteuses du gène tox (tox +) doit être signalée sans délai et par téléphone à l'ARS qui en avisera SpF, le CNR et la DGS.

Liste des maladies à DO

Consultez le site Santé Publique France ²

² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

Réparation

Accident du travail

Déclaration d'AT selon circonstances d'exposition.

Maladie professionnelle

Tableau Régime Général _____ Non

Tableau Régime Agricole _____ Non

Maladie hors tableau : selon expertise.

Éléments de référence

Centre national de référence Corynebactéries du complexe diphtheriae

Centre national de référence Corynebactéries du complexe diphtheriae

■ Institut Pasteur

Unité Biodiversité et Épidémiologie des Bactéries Pathogènes

Institut Pasteur

25-28 rue du Docteur Roux

75 724 PARIS CEDEX 15

Tél. : 01 45 68 83 34 ou 80 05 - 01 44 38 94 40

Fax : 01 40 61 35 33

Courriel : coryne@pasteur.fr³

³ <mailto:nicole.guiso@pasteur.fr>

Site CNR Corynebactéries du complexe *diphtheriae* : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/corynebacteries-du-complexe-diphterie>

Accès à la liste des CNR

Consultez le site Santé Publique France⁴

⁴ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR>

Textes de référence

R1 | Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie⁵. Avis du 04 Mars 2011. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2011.

⁵ <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>

R2 | Instruction n° DGS/RI1/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie⁶. Ministère chargé de la santé, 2011.

⁶ <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=33827>

R3 | Avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas de diphtérie⁷ (compléments à l'avis de 2011). Avis du 10 septembre 2021. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2021.

⁷ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1130>

Bibliographie

1 | Farfour E - Diphtérie. Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses 8-017-P-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2020 : 9 p.

2 | *Corynebacterium diphtheriae*⁸. Fiches technique santé-sécurité. Agents pathogènes. Agence de la santé publique du Canada, 2012.

3 | *Diphtérie*.⁹ Santé Publique France, 2019.

4 | *Rapport annuel d'activité*¹⁰. Centre National de Références de Corynebactéries du complexe diphtheriae. Année d'exercice 2018. Institut Pasteur, 2019.

5 | Taylor J, Saveedra-Campos M, Harwood D, Pritchard G et al. - Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in a veterinary student in London, United Kingdom, May 2010. *Euro Surveill.* 2010 ; 15 (31) : 1-3.

6 | Thilo W, Kiehl W, Geiss HK - A case report of laboratory-acquired diphtheria. *Euro Surveill.* 1997 ; 2 (8) : 67-68.

7 | Wooley DP, Byers KB (Eds) - Biological safety. Principles and practices, 5th edition. Washington : American Society of Microbiology ; 2017 : 741 p.

8 | Lartigue MF, Monnet X, Le Flèche A, Grimont PA et al. - *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 (2) : 999-1001.

9 | *Utilisation des antitoxines diphtériques en situation de pénurie*¹¹. Avis du 6 décembre 2019. Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), 2020.

10 | Berbers G, Van Gageldonk P, Van de Kasstele J, Wiedermann U et al. - Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. *Nat Commun.* 2021 ; 12 (1) : 2871.

⁸ <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/corynebacterium-diphtheriae-fra.php>

⁹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diptherie>

¹⁰ <https://www.pasteur.fr/fr/file/31331/download>

¹¹ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=756#:~:text=Les%20stocks%20d'antitoxines%20diph%C3%A9riques,fabrication%20par%20les%20fournisseurs%20habituels.>