

CONDUITE A TENIR LORS DE L'APPARITION D'UN CAS DE DIPHTERIE

S. BARON¹, F. BIMET², M. LEQUELLEC-NATHAN³, O.PATEY⁴, I. REBIERE¹, F. VACHON⁵

- 1.Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice.
- 2.Institut Pasteur, Paris.
- 3.Direction Générale de la Santé, Paris.
- 4.Centre Hospitalier, Villeneuve-St-Georges.
- 5.Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris.

Le protocole qui suit a reçu l'avis favorable du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

Introduction

La survenue récente d'un cas de diphtérie chez un enfant français de 3 ans, non vacciné, et décédé à Katmandou d'une angine diphtérique bactériologiquement prouvée, souligne la nécessité d'une protection vaccinale diphtérique lors de déplacements en pays d'endémie et rappelle le risque potentiel d'importation, lié aux voyages, de bacille diphtérique toxigène [1,2]. L'absence de cas rapporté en France depuis 1989, grâce à la vaccination généralisée, obligatoire depuis 1938 (effective depuis 1945), risque de conduire à une méconnaissance diagnostique et à l'oubli des conduites pratiques de prise en charge des cas et de leur entourage. Un guide d'action et d'investigation autour d'un cas de diphtérie est proposé, proche de ceux déjà diffusés par l'OMS [3,4] et le CDC [5,6].

1) Rappel clinique

Maladie contagieuse à incubation courte (1-4 jours) due à *Corynebacterium diphtheriae*, le symptôme caractéristique est la présence de fausses membranes au siège de la multiplication des bacilles diphtériques (ils provoquent directement l'altération de l'épithélium cutané et des muqueuses avec apparition d'un exsudat fibrinoleucocytaire plus ou moins nécrotique). L'angine diphtérique est la forme habituelle, peu fébrile, plus ou moins dysphagique avec pâleur et adénopathies sous-maxillaires. On observe, sur les amygdales, les fausses membranes blanchâtres, crèmes ou grisâtres, très adhérentes, plus ou moins extensives dans le pharynx. Des aspects moins typiques peuvent se rencontrer où l'exsudat fait évoquer en particulier, une mononucléose infectieuse. Une polynucléose neutrophile est présente. Les angines graves comportent des fausses membranes extensives, saignantes avec atteinte du nasopharynx et jetage nasal (unilatéral), voire paralysie du carrefour, œdème cervical. L'extension peut concerner le larynx avec obstruction et asphyxie (croup). Elle peut même concerner la trachée et les bronches.

La diphtérie cutanée se repère également par la présence des fausses membranes sur une plaie ou érosion cutanée antérieure, volontiers alors polymicrobienne.

La gravité de cette infection, avec signes locaux majeurs ou non, est en fait liée à la diffusion de l'exotoxine du Bacille diphtérique - dans le myocarde : myocardite aiguë vers le 6-8^e jour dépistée sur l'ECG, tachycardie, troubles du rythme avec extra-systoles ventriculaires, blocs auriculo-ventriculaires, insuffisance cardiaque aiguë, tableau responsable de la plupart des décès (syndrome malin secondaire de Marfan). Les taux de létalité varient selon les séries de 2 à 20 %.

- dans le système nerveux : polyradiculonévrite (polynévrite des classiques) apparaissant vers la 3-6^e semaine (syndrome malin tardif de Grenet), ascendante, régressant spontanément en quelques semaines mais pouvant relever temporairement de l'assistance respiratoire si extension des paralysies aux membres supérieurs et aux paires crâniennes.

Ces tableaux classiquement observés chez l'enfant, se voient de plus en plus chez des adultes de tous âges.

Les recrudescences récentes de la diffusion de ce bacille ont également concerné des souches non toxigènes responsables d'infections systémiques le plus souvent (septicémie, endocardite ...) et chez des patients aux conditions de vie précaires [7].

2) Rappel microbiologique

Le diagnostic de diphtérie constitue une des urgences du laboratoire de microbiologie mais il peut nécessiter plusieurs jours, ce qui souligne l'importance des signes cliniques pour la mise en route urgente du traitement. Pour la confirmation bactériologique d'une diphtérie, le laboratoire doit être averti et recevoir les renseignements cliniques et épidémiologiques (séjour à l'étranger, profession...). Le laboratoire participe également au dépistage des porteurs sains dans l'entourage des patients.

2.1) Isolement

Il s'effectue à partir d'écouvillons de prélèvements rhinopharyngés, voire cutanés, sauf dans le cas des infections systémiques récemment rapportées [7,8]. A partir de ces échantillons le plus souvent polymicrobiens, l'isolement des colonies suspectes de *C. diphtheriae* nécessite un milieu sélectif. En effet si *C. diphtheriae* pousse sans problèmes sur les milieux usuels y compris gélose au sang avec acide nalidixique ou Mueller Hinton, le milieu de Tinsdale permet un repérage aisé de colonies noires entourées d'un halo brun lié à la présence d'une cystéinase spécifique du genre *Corynebacterium* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis*, les deux dernières espèces étant très peu fréquentes en pathologie humaine). A ce niveau, l'aspect microscopique de *C. diphtheriae* (bacilles Gram positifs fins, granuleux, disposés en V et en palissades) doit être vérifié, sachant que les bacilles peuvent varier de taille, 1 à 8 u, et présenter des extrémités plus ou moins renflées. Les colonies suspectes sont repiquées sur gélose au sang et/ou milieu de Loeffler, ce dernier se prêtant particulièrement bien à la mise en évidence des corpuscules métachromatiques (coloration d'Albert). A noter que la présence de colonies d'autres bactéries (streptocoques, association fuso-spirillaire ...) sur l'isolement n'exclut pas la présence de *C. diphtheriae* : il faut être attentif lors du repérage des colonies et savoir qu'une association est possible.

2.2) Identification

Un autre test enzymatique présomptif au même titre que la cystéinase relevée sur milieu de Tinsdale, est celui de l'absence de pyrazinamidase chez *C. diphtheriae*. Les fermentations du glucose et du maltose mais non du saccharose viendront confirmer cette présomption. Quatre biotypes de *C. diphtheriae* ont été décrits (la base de caractères morphologiques et biochimiques). Actuellement les biotypes *gravis* et *mitis* sont les plus fréquemment rencontrés avec le biotype *belfanti*. Le biotype *intermedius* ne semble plus isolé depuis longtemps. La détermination des biotypes *mitis*, *belfanti* et *gravis* est aisée à l'aide d'une galerie prête à l'emploi (API-Coryne - BioMérieux). Cette galerie comprend en outre la recherche des caractères enzymatiques dont la pyrazinamidase.

2.3) Recherche de la toxinogénèse

Cette recherche doit être réalisée en urgence. Toutes les souches de *C. diphtheriae* ne sont pas toxigènes et la signification clinique et épidémiologique des souches non toxigènes est différente [7,8]. A côté des méthodes classiques *in vivo* chez le cobaye ou *in vitro* par immunoprécipitation (test d'Elek), d'autres techniques ont été décrites parmi lesquelles la détection du gène de la toxine par méthode PCR qui s'impose actuellement. Seules ces dernières techniques permettent la recherche du gène en quelques heures et dès la phase

d'isolement. Les précautions d'emploi de toutes ces techniques font qu'elles sont réservées à des laboratoires spécialisés et disposant des souches témoins nécessaires. En France, les souches doivent être adressées, pour la recherche par PCR [9]. Laboratoire des Identifications Bactériennes de l'Institut Pasteur (M. KIREDJIAN).

2.4) Antibiogramme

Il doit être systématique car s'il n'existe pas, actuellement, de souches résistantes à la pénicilline, la sensibilité aux autres antibiotiques est inconstante, notamment pour les macrolides et les sulfamides.

2.5) Détermination des marqueurs épidémiologiques

Les méthodes de biologie moléculaire, électrophorèse en champ pulsé et surtout le ribotypage (méthode retenue au niveau international pour la comparaison des souches) permettent, en complément du biotypage, de suivre l'évolution des souches épidémiques et d'une façon générale de l'ensemble des souches de *C. diphtheriae* à travers le monde [10].

2.6) Sérologie

Il est souhaitable de conserver un échantillon de sérum du patient avant toute sérothérapie (sérothèque à congeler), qui peut permettre en cas de difficultés du diagnostic bactériologique d'apporter des arguments indirects (niveau de protection : <0,01UI/ml : sujets non protégés ; 0,01-0,1UI/ml : sujets ayant une protection insuffisante ; \geq 0,1UI/ml : sujets bien protégés) ou des éléments du diagnostic différentiel (sérologie EBV...).

3) Mode de transmission

L'homme représente le seul réservoir de *C. diphtheriae*. Le bacille est habituellement localisé au niveau des voies aériennes supérieures et la transmission se fait sur un mode direct par les gouttelettes de Pflüge émises en parlant, toussant ou éternuant. Plus rarement la transmission est indirecte, à partir d'objets (livres, jouets, literie ...) voire d'aliments contaminés, du fait de la résistance du germe dans le milieu extérieur (plusieurs mois). La diffusion du germe se fait à partir des malades (portage d'environ 2 semaines en l'absence de traitement) et des porteurs sains (portage possible pendant plusieurs semaines ou mois), ces derniers jouant probablement un rôle important dans la diffusion de la maladie [11]. L'antibiothérapie éradique rapidement (durée variable selon les antibiotiques) le foyer bactérien mais aucun traitement n'étant efficace à 100 %, il est nécessaire de s'assurer de la négativité de 2 prélèvements de gorge à 24 h d'intervalle après la fin de l'antibiothérapie avant de lever l'isolement. A côté de la transmission par voie aérienne, il faut mentionner la transmission cutanée de souches, toxinogènes ou non, à partir de lésions cutanées (ulcères, plaies ...). Ces diphtéries cutanées sont importées [12] plus rarement acquises en pays développés, survenant alors volontiers sur terrain débilisé ou en cas d'hygiène précaire [13].

4) Epidémiologie

4.1) en France

La surveillance de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire des cas et l'exploitation des certificats de décès. La dernière grande épidémie française remonte aux années quarante, à la fin de la seconde guerre mondiale. La généralisation de la vaccination effective à partir de 1945 a permis de voir chuter le nombre de cas décès de plus de 45 000 (plus de 3 000 décès enregistrés) en 1945 à 1 000 cas (36 décès) en 1960, 50 cas (3 décès) en 1970 et moins de 5 cas annuels (aucun décès) depuis 1982 (fig. 1) [14, 15] Le dernier déclaré date de 1989 : il

s'agissait d'un homme de 66 ans, sans terrain particulier. Deux cas probables, son épouse et sa belle-fille, et 2 porteurs sains, son fils et son petit-fils, avaient été identifiés dans son entourage. Aucun contage ni voyage en pays d'endémie n'avait été retrouvé parmi les membres de cette famille [16]. Aucun cas n'a été déclaré depuis malgré la situation épidémique observée dans les pays de l'ex-Union Soviétique et l'Algérie depuis 1990 et malgré l'insuffisance de protection sérologique de la population française adulte. Toutefois, un cas de diphtérie a été fortement suspecté début 1998 en Haute-Corse : il s'agissait d'un homme de 39 ans travaillant au contact de personnes en provenance de pays d'endémie. La suspicion s'est faite sur la clinique et la microbiologie (examen direct avec bacilles Gram (D évocateurs de *C. diphtheriae*) mais il n'y a pas eu d'identification ni de recherche de la toxine.

La faible immunité vaccinale des français, plus marquée chez les femmes, a été mise en évidence lors d'une étude de séroprévalence, menée en 1994 dans 3 services d'urgence hospitaliers : 49 % seulement des patients âgés de 15 ans et plus avaient un titre d'anticorps protecteur contre la diphtérie ($\geq 0,1\text{UI/ml}$) : 40 % des femmes et 58 % des hommes. Le taux de sujets protégés diminuait avec l'âge : 74 % pour les sujets de 15-39 ans, 46 % pour les 40-64 ans et 33 % pour les 65 ans et plus. Dans ce dernier groupe d'âge, seulement 24 % des femmes avaient un titre ($\geq 0,1\text{UI/ml}$) [17].

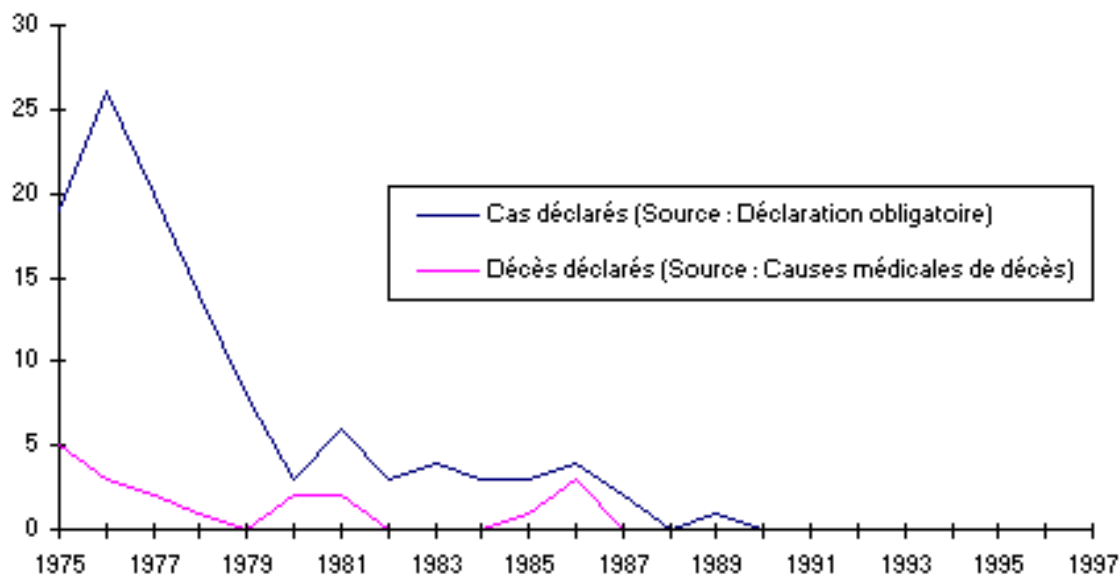


Fig.1 : Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 1997

4.2) en Europe et dans le monde

Europe centrale et orientale : une épidémie massive a d'abord concerné la Russie en deux vagues (la première de faible ampleur en 1982-83 touchant surtout les enfants, la deuxième en 1990 concernant une majorité d'adultes). Ukraine (1991) et les autres résultats indépendants de l'ex-URSS ont été ensuite atteints. L'épidémie a culminé en 1995 avec environ 50 000 cas déclarés par an et est depuis en régression suite au plan de lutte [3] élaboré par le bureau de l'OMS pour l'Europe (20 000 cas déclarés en Europe en 1996 dont 13 700 pour la seule Russie). Les raisons de la résurgence de la diphtérie en Russie et en Ukraine sont multiples : chute de la couverture vaccinale chez les enfants (jusqu'à moins de 50 % dans certaines régions) essentiellement liée à de " fausses contre-indications " de la vaccination, manque de vaccins et mauvaise utilisation des préparations vaccinales, baisse de l'immunité chez les adultes du fait de l'absence de rappels vaccinaux ou naturels, et importants mouvements de

population au cours des dernières années favorisant la diffusion de souches toxigènes du sud vers le nord [18, 19, 20].

Europe de l'Ouest : Au cours des dernières années, il n'existe selon les pays que très peu ou pas de cas déclarés [21], certains cas (Allemagne, Angleterre et Pays de Galles, Belgique, Ecosse Finlande, Grèce) étant acquis dans les pays de l'Est ou dans les pays en développement [22,23,24]. Cependant une grande partie de la population adulte est mal protégée contre la diphtérie, plus particulièrement les adultes de plus de 40 ans (près de la moitié de cette population), comme l'ont montré diverses études séroépidémiologiques [25] dans les pays de l'Union Européenne. Tous les pays proposent des recommandations pour les voyageurs et quelques uns un rappel de vaccin Td tous les 10 ans pour tous les adultes [21]

Pays en développement : Dans les pays tropicaux et subtropicaux, l'immunité est acquise très tôt grâce aux 3 injections du Programme Elargi de Vaccination proposées chez le nourrisson et entretenue par des contacts répétés avec *C. diphtheriae*, en raison de la prévalence élevée des infections cutanées. Cependant des diphtéries respiratoires avec un taux de létalité élevé et des complications fréquentes sont rapportées en Afrique (en 1996, 2 000 cas déclarés au Nigeria, 154 à Madagascar ...), en Asie (en 1996, 2 500 cas déclarés en Inde, 1 500 au Népal, 300 au Laos, et en 1995, 600 cas en Indonésie) et en Amérique latine (en 1996, 108 cas déclarés au Brésil) (données OMS). Les épidémies les plus récentes ont été décrites en Algérie (1993-94, 1 500 cas dont 3/4 concernant des sujets de plus de 10 ans), en Equateur (plus de 500 cas en 1994, affectant principalement les 15-44 ans) [20] et en Thaïlande [26] où une épidémie est survenue en 1994 touchant principalement des sujets âgés de 5 à 14 ans.

5) Prévention. Politique vaccinale

La vaccination contre la diphtérie est d'une efficacité remarquable (proche de 100 %).

5. 1) La vaccination contre la diphtérie est obligatoire

- pour les enfants (Article L.6 du code de la santé publique) : la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est obligatoire et doit être réalisée avant l'âge de 18 mois. Elle comprend 3 injections à un mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois et un rappel entre 16 et 18 mois.
- pour les professionnels de santé : " Toute personne qui, dans un établissement ou organisme de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination ... " (Article L.10 du code de la santé publique).

-

5.2) Les rappels

Ils sont recommandés à 6 ans, à 11 ans puis entre 16 et 18 ans, ainsi qu'à tout adulte voyageant dans une zone d'endémie (1 injection si la vaccination ou le dernier rappel date de plus de 5 ans et de moins de 10 ans, 2 injections s'il date de plus de 10 ans et de moins de 20 ans, revaccination complète au delà) [27]. Après 18 ans, les rappels doivent être faits avec une anatoxine à faible concentration.

5.3) Caractéristiques du vaccin

Il est constitué d'anatoxine diphtérique obtenue après traitement de la toxine par le formol à laquelle est adjointe de l'hydroxyde d'aluminium afin de la rendre plus immunogène. La stimulation de la production d'antitoxine par le vaccin inhibe les effets de la toxine. Tous les vaccins contre la diphtérie commercialisés en France sont associés à d'autres valences. Il existe un vaccin antidiphtérique à faible concentration (1/10 de la dose normale), sans adjuvant, associé au vaccin antitétanique, utilisable chez les adultes en primovaccination ou en rappel.

5.4) Effets indésirables

Ils sont dans l'ensemble mineurs. Un œdème et une rougeur au point d'injection sont habituels, un malaise, une fièvre transitoire ou une céphalée peuvent également survenir. Des réactions allergiques surviennent principalement chez l'adulte, en rapport avec une sensibilisation antérieure et peuvent être diminuées par l'utilisation d'un vaccin à faible concentration en anatoxine. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles. Des réactions neurologiques ont été décrites. La déclaration immédiate de tout effet indésirable grave ou inattendu est obligatoire pour tout médecin, chirurgien dentiste, ou sage-femme l'ayant constaté et pour tout pharmacien en ayant eu connaissance (Article R. 5144-1 du code de la santé publique). La déclaration doit être adressée au centre régional de pharmacovigilance.

6) Conduite à tenir lors de l'identification d'un cas

Les mesures à prendre sont urgentes et concernent non seulement le cas mais l'entourage afin d'empêcher la transmission du bacille diphtérique. Un cas sera suspecté devant toute angine à fausse membrane survenant chez un sujet en provenance d'une zone d'endémie ou chez un sujet aux conditions de vie précaires, tout particulièrement s'ils ne sont pas à jour dans leur vaccination antidiphtérique (un antécédent de vaccination ne doit pas faire rejeter le diagnostic).

6. 1) MESURES CONCERNANT LE CAS

6. 1. 1) isolement du patient

Un isolement respiratoire vis-à-vis des gouttelettes s'impose en attendant les résultats des prélèvements permettant d'isoler *C. diphtheriae* puis de mettre en évidence le gène de la toxine. Il sera maintenu jusqu'à ce que 2 prélèvements à 24 heures d'intervalle au moins, réalisés au décours de l'antibiothérapie (au moins 24 h après arrêt) soient négatifs. Par ailleurs, tous les objets en contact avec le patient seront désinfectés avec un détergent désinfectant.

6.1.2) antibiothérapie

Elle doit être débutée immédiatement après les prélèvements : elle repose sur la pénicilline G IM ou IV (50 000 à 100 000 unités/kg/j chez l'enfant et 3 M unités par jour chez l'adulte. Le relais oral peut être pris par la pénicilline V. L'amoxicilline (50 mg/kg/jour chez l'enfant et 3 g par jour chez l'adulte) peut également être utilisée. *C. diphtheriae* est également sensible à certaines céphalosporines de 3^e génération injectables. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'érythromycine peut être proposée, en fonction de la sensibilité des souches (2 à 15 % de souches résistantes à cet antibiotique) [28,29] : 2 à 3 g par jour en 4 prises par jour (50 mg/kg/j chez l'enfant). La durée du traitement est de 14 jours et il faut s'assurer que le prélèvement de gorge se négative sous traitement.

6.1.3) sérothérapie

Elle doit être effectuée dès la suspicion diagnostique car la neutralisation de la toxine doit être la plus précoce possible. En effet, une fois la toxine fixée sur ses cibles, le traitement est inefficace. Le sérum antidiphtérique est un sérum équin avec un risque de réaction anaphylactique. La voie sous-cutanée est celle habituellement utilisée en France, par la technique de Besredka. La posologie (dose unique quel que soit l'âge) dépend de l'atteinte clinique et les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS [3] sont les suivants :

Type de diphtérie	Unités internationales	Voie d'administration
Atteinte nasale	10 000 - 20 000 U	intramusculaire (IM)
Atteinte amygdalienne	15 000 - 25 000 U	IM ou intraveineux (IV)
Atteinte pharyngo-laryngée	20 000 - 40 000 U	IM ou IV
Diphtérie sévère	40 000 - 100 000 U	IV ou IV et IM
Atteinte cutanée	20 000 - 40 000 U	IM

6.1.4) vaccination

La diphtérie est une maladie peu immunisante et la vaccination antidiphtérique doit être systématique à la phase de convalescence. Elle dépend du statut vaccinal du patient : soit simple revaccination si existent des antécédents de vaccination, soit vaccination complète.

6.1-5) déclaration obligatoire

Toute suspicion de diphtérie doit être déclarée par téléphone à la DDASS du département qui en avisera aussitôt le RNSP et la DGS.

6.2) MESURES CONCERNANT LES SUJETS CONTACTS

6.2.1) identification des sujets exposés

Dès qu'un cas de diphtérie est suspecté, il est nécessaire de prévenir l'apparition de cas secondaires et de détecter des porteurs asymptomatiques susceptibles de transmettre la bactérie. Toutes les personnes ayant été dans les 7 jours précédents en contact rapproché avec un cas de diphtérie causé par une souche de *C. diphtheriae* toxigène sont à risque. Les contacts avec des sujets chez qui a été isolé une souche non toxigène de *C. diphtheriae* ou de *C. ulcerans* [30] ne sont pas à risque. La définition de contacts proches comprend : les membres de la famille vivant sous le même toit les relations intimes (baisers ...) les sujets travaillant dans la même classe ou la même pièce, les amis, visites fréquentes...

6.2.2) mesures préventives

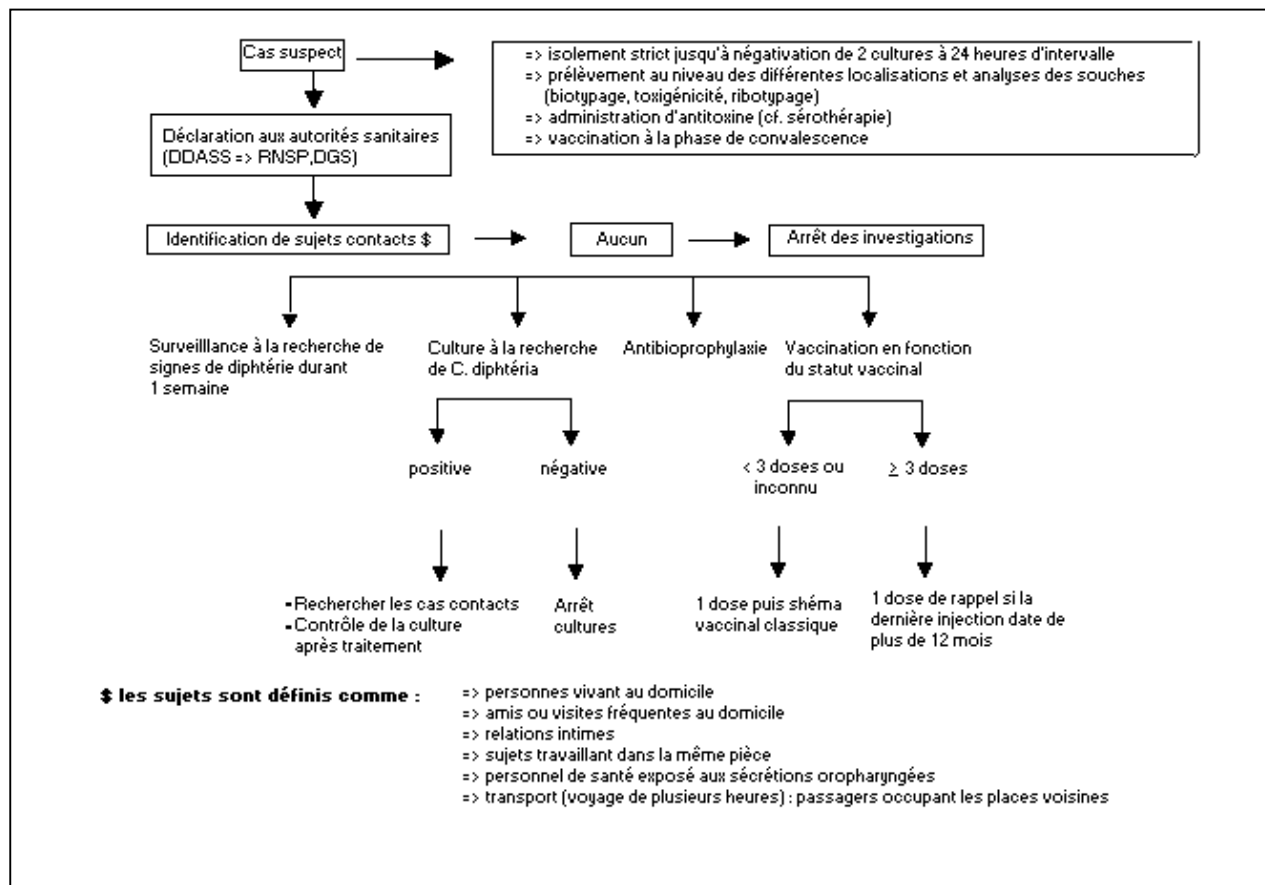
a) surveillance clinique : pour recherche de signes de diphtérie pendant 7 jours à partir de la date du dernier contact avec le cas.

b) investigation microbiologique : par un écouvillonnage nasal et pharyngé pour culture en précisant de rechercher *C. diphtheriae*. Le résultat de ces cultures ne modifie pas l'antibioprophylaxie mais permet l'identification de porteurs asymptomatiques qui seront isolés (exclusion travail, école) et contrôlés bactériologiquement après antibioprophylaxie.

c) antibioprophylaxie : elle est nécessaire pour rompre la chaîne de transmission et concerne tous les contacts proches (définis auparavant) quel que soit leur statut vaccinal et le résultat de la culture. L'OMS propose pour des raisons de compliance, la benzathine pénicilline en dose unique (IM 600 000 unités avant 6 ans et 1,2 million après 6 ans). La pénicilline V, l'amoxicilline, l'érythromycine orale en cas d'allergie aux bêta-lactamines, pendant 7 à 10 jours sont des alternatives.

d) vaccination : tous les contacts proches doivent recevoir une dose de vaccin (DT ou DTP pour les enfants, Td pour les adultes) sauf si l'on peut documenter une vaccination d'au moins 3 doses avec une dernière injection datant de moins d'un an. Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le calendrier vaccinal.

Conduite à tenir devant un cas de diphtérie (4)



BIBLIOGRAPHIE

- [1] PATEY O, DELLION S, HALIOUA B. Diphtérie et infections à *Corynebacterium diphtheriae*. La lettre de l'infectiologue 1996;11:539-48.
- [2] BOUVET E. La diphtérie en 1997, La revue du praticien 1997 ; 11: 17-21.
- [3] WHO/UNICEF. Strategy for diphtheria control in the newly independent states -avril 1995.
- [4] BEGG N. Manual for the management and control of diphtheria in the European region WHO publication n° ICP/EPI 38 (B) WHO Copenhagen 1994.
- [5] Diphtheria. Control of Communicable Diseases Manual, BENENSON AS Edit.1995; 150-55.
- [6] FARIZO K M, STREBEL P M, CHEN R T, KIMBLER A, CLEARY T J, COCHI S L. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae* : case report and revue of guidelines for management, investigation, and control. Clinical Infectious Diseases 1993 ; 16:59-68.
- [7] PATEY O, BIMET F, RIEGEL Ph et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infection in France. J. Clin Microbiol- 1997 ; 35:441-45.
- [8] Groupe d'étude sur les infections à *Corynebacterium diphtheriae*. Situation de *Corynebacterium diphtheriae* en FRANCE (1987 - 1995). BEH 1996 ; 17:78-9.
- [9] HAUSER D, POPOFF M, KIREDJIAN M, BOQUET P, BIMET F. Polymerase Chain Reaction assay for diagnosis of potentially toxinogenic *Corynebacterium diphtheriae* strains : corrélation with ADP-Ribosylation Activity assay. J. Clin. Microbiol. 1993 -31:2720-2723.

- [10] RIEGEL P, FREITAS F.1, PREVOST G et al. Comparison of traditional and molecular methods for typing non toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* isolated from french patients. - Eur. J. Clin. Microbiol. & Infect. Dis. 1997 ;16:610-614.
- [11] MOUTON Y, BISSAGNENE E, DEBOSCKER Y. Diphtérie. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Maladies infectieuses, 8017^{P10}, 4 -1986.
- [12] GAMLIN C, STEWART G H. Cutaneous diphtérie in Bristol. CDR 1994;4: 83-4.
- [13] CDC. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* - Northern Plains Indian Community, august-october 1996. MMWR 1997;46:506-10.
- [14] BACOU J. Le point sur la diphtérie en France de 1984 à 1987. B.E.H. 1987 ;52:207.
- [15] BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE ANNUEL. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives. RNSP, St Maurice, France, Dec. 1997.
- [16] REYNES C, MARCHOU B, AUVERGNAT J. Diphtérie : un risque toujours présent - Med Mal Inf, 1991 ;21:313-5.
- [17] VINCENT-BALLEREAU F, SCHRIVE 1, FISCH A et al. Immunité antidiphtérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique - B.E.H. 1995;15:65-6.
- [18] ROURE C. Résurgence de la diphtérie en Europe centrale et orientale. La lettre de l'infectiologue 1997;12:307-8.
- [19] RAKHMANOVA AG, LUMIO J, GROUNDSTROEMK et al. Diphteria outbreak in St Petersburg : clinical characteristic of 1860 adult patients. Scand-J. Infect.Dis. 1996 ; 28:37-40.
- [20] GALAZKA AM, ROBERTSON SE, OBLAPENKO G. Resurgence of diphtheria. European journal of epidemiology 1995;11: 95-105.
- [21] EUROSURVEILLANCE. Les cas de diphtérie déclarés dans l'union européenne. Eurosurveillance 1997 ;8/9 : 63-4.
- [22] CDSC. Diphteria acquired during a cruise in the Baitic Sea. CDR 1997 ;7:207.
- [23] CDSC. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* acquired in England. CDR 1996; 27:1.
- [24] LUMIO J, JAHKOLA M, VUENTO R, HAIKALA O, ESKOLA J. Diphteria after visit to russia. Lancet 1993;342:53-4.
- [25] PROSPERO E, RAFFO M, BAGNOLI M, APPIGNANESI R, D'ERRICO MM. Diphteria : epidemiological update and review of prévention and controï stategies European journal of epidemiology 1997 ;13:527-34.
- [26] CDC. Diphteria Outbreak - Saraburi Province, Thailand, 1994. MMWR 1996;45:271-73.
- [27] BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE. Vaccination antidiphtérique. BEH 1993, 23:107.
- [28] WILSON APR. Treatment of infection caused by toxigenic and non toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J.Antimicrob. chemother 1995, 35:717-720
- [29] PATEY O, BIMET FEMOND J.P et al. Antibiotic susceptibilities of 38 non toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. J. Antimicrobial Chemother 1995 ;36:1108-10.
- [30] KISELY SR, PRICE S, WARD T. *Corynebacterium ulcerans* : a potentiel cause of diphteria. CDR 1994 ; 4:R63-4.