

Surveillance épidémiologique de la diphtérie : Corynebactéries toxinogènes Aperçu 2012-2022 et résultats détaillés 2019-2022

Auteurs: Stéphanie Jacquinet¹, Helena Martini², Denis Pierard²

Révision: Laura Cornelissen¹, Caroline Boulouffe³, Geert Top⁴, Heidi Theeten⁴, Naïma Hammami⁴, Adrae Taame⁵.

¹Epidémiologie des Maladies Infectieuses, Sciensano; ²Centre National de Référence des Corynebactéries toxinogènes, UZ Brussel; ³Agence pour une Vie de Qualité; ⁴Département Zorg; ⁵Commission communautaire commune.

Messages clés:

- Grâce à une couverture vaccinale élevée dans toutes les régions du pays, la diphtérie est devenue et reste une maladie rare en Belgique. Cependant, en 2022, une épidémie d'infections à *C. diphtheriae* toxinogènes est survenue chez les demandeurs d'asile avec 25 cas diagnostiqués et a touché aussi d'autres pays européens. Cette épidémie a principalement touché de jeunes hommes provenant d'Afghanistan.
- Entre 2019 et 2021, 13 cas ont été enregistrés (1 à *C. diphtheriae* et 12 à *C. ulcerans*). En 2022, en dehors de l'épidémie chez les demandeurs d'asile, 6 autres cas ont été diagnostiqués (1 *C. diphtheriae* et 5 *C. ulcerans*).
- La plupart des cas de *C. ulcerans* étaient autochtones, avec une clinique de diphtérie cutanée. La plupart des cas avaient plus de 50 ans (âge médian 69 ans) et étaient plus souvent des femmes.
- De l'antitoxine diphtérique a dû être administrée à 3 reprises entre 2019 et 2022.
- La diphtérie est une urgence médicale et de santé publique. Dès lors, tout cas suspect doit être déclaré le plus rapidement possible aux autorités sanitaires régionales, afin de mettre en place les mesures nécessaires.

Sources de données

La surveillance de la diphtérie en Belgique repose sur les données provenant de plusieurs sources :

- Les données de la déclaration obligatoire. La diphtérie doit être déclarée dans les 3 régions ([Flandre](#), [Wallonie](#), [Bruxelles](#)). Cette obligation concerne les cas d'infections à *Corynebacterium* (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*) toxinogène (c'est-à-dire produisant la toxine diphtérique).
- Les données du [Centre National de Référence \(CNR\)](#) des corynebactéries toxinogènes de l'UZ Brussel qui confirme les diagnostics de diphtérie et étudie leurs caractéristiques microbiologiques (recherche du gène *tox*, identification de l'espèce, production de la toxine diphtérique mesure de la sensibilité aux antibiotiques, etc.).

- Les données d'hospitalisations via le [Résumé Hospitalier Minimal](#). Ces données ont été analysées mais ne sont pas présentées dans ce rapport étant donné la faible qualité de celles-ci pour la diphtérie.
- Les données de mortalité, collectées au travers des certificats de décès et enregistrées par la Communauté flamande et la Région wallonne (AVIQ). [Statbel](#) centralise ces informations et celles-ci sont disponibles via l'application [SPMA](#). Depuis 1998, l'« [International Classification of Diseases](#) », 10^{ème} version (ICD-10) » est utilisée pour coder les causes de décès. Le code ICD-10-CM « A036 (diphtérie) » a été utilisé pour ce rapport.

Définition des cas

Source : [Centre européen de prévention et de contrôle des maladies](#) (ECDC)

Critères cliniques :

Tout sujet présentant au moins une des formes cliniques suivantes:

- Diphtérie respiratoire classique: Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite ET présence d'une membrane/pseudomembrane adhérente;
- Diphtérie respiratoire modérée : Affection des voies respiratoires supérieures caractérisée par une laryngite, par une rhinopharyngite ou par une amygdalite SANS membrane/pseudomembrane adhérente[#] ;
- Diphtérie cutanée : Lésion cutanée;
- Autres formes de diphtérie: Lésion de la conjonctive ou des muqueuses [#].

[#]Point non repris dans les définitions de cas utilisées par Agentschap Zorg en Gezondheid (autorités régionales pour la notification obligatoire en Flandre)

Critères de laboratoire :

Isolement de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* toxigène à partir d'un échantillon clinique.

Critères épidémiologiques :

Au moins un des liens épidémiologiques suivants :

- Transmission interhumaine ;
- Transmission de l'animal à l'homme.

Classification des cas

- Cas possible : Toute personne répondant aux critères cliniques de la diphtérie respiratoire classique.
- Cas probable : Toute personne répondant aux critères cliniques de diphtérie (toute forme) et présentant un lien épidémiologique.
- Cas confirmé : Toute personne répondant aux critères de laboratoire ET présentant au moins une des formes cliniques.

Représentativité des données

En principe, tous les cas confirmés de diphtérie en Belgique sont identifiés par le système de surveillance mis en place. C'est exclusivement le CNR qui réalise la recherche du gène *tox* et le test d'Elek pour confirmer d'une part que le gène est bien exprimé et que la toxine est donc bien produite, cela confirme la maladie. De même, on considère que la surveillance via les notifications obligatoires détecte les diagnostics de diphtérie sévère. En effet, la procédure de commande de l'antitoxine diphtérique, traitement crucial dans ces cas, doit obligatoirement passer par le contact des autorités sanitaires des entités fédérées via la notification obligatoire.

Un sous-diagnostic des diphtéries peu sévères, notamment avec une présentation cutanée, est probable, surtout à cause de la difficulté diagnostique au laboratoire étant donné la flore polymicrobienne lors des frottis de plaies.

Les données récoltées via les certificats de décès sont exhaustives.

Résultats de la surveillance 2019-2022

Tendances, clinique et espèces causales

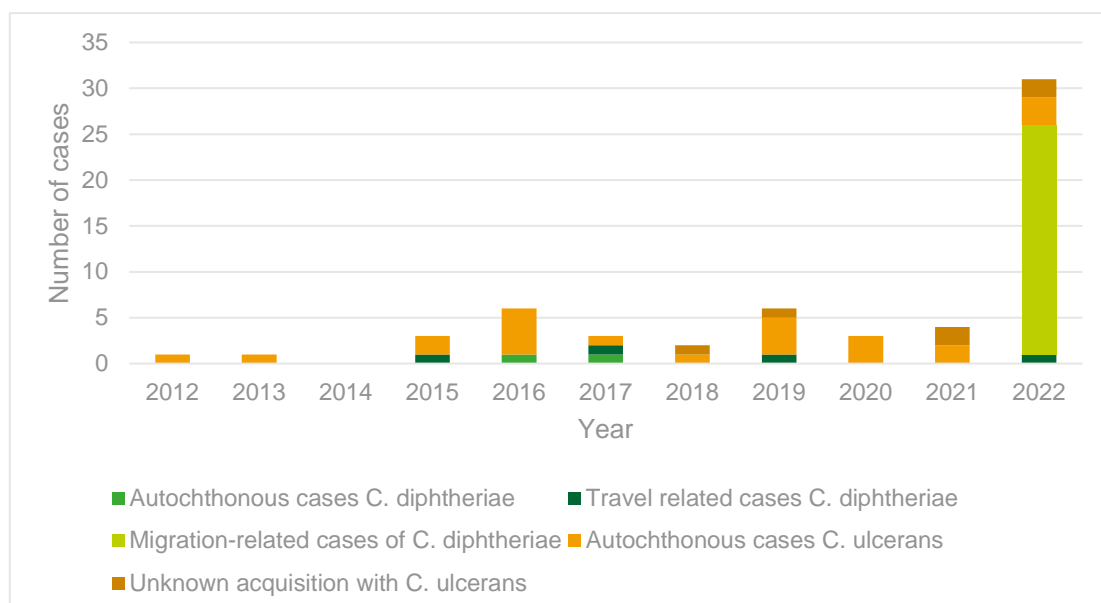
Entre 2012 et 2021, le nombre de cas de diphtérie diagnostiqués par le CNR est resté constant avec en moyenne 3 cas par an (min-max: 1-6 cas). La majorité des cas furent des cas autochtones liés au *C. ulcerans* (Figure 1). Cinq cas liés au *C. diphtheriae* ont aussi été diagnostiqués entre 2015 et 2019, dont 3 liés à un voyage (cas importés).

Le CNR a confirmé 6 cas de diphtérie en 2019, 3 cas en 2020 et 4 en 2021.

En 2022, un nombre inhabituel de cas a été observé et était lié à une épidémie de diphtérie à *C. diphtheriae* parmi les demandeurs d'asile (Figure 1). Au total, 31 cas ont été diagnostiqués par le CNR en 2022.

Figure 1 : Nombre de cas de diphtérie par année, espèce causale et origine de l'infection, 2012-2022, Belgique

(Sources: CNR des corynebactéries toxinogènes)

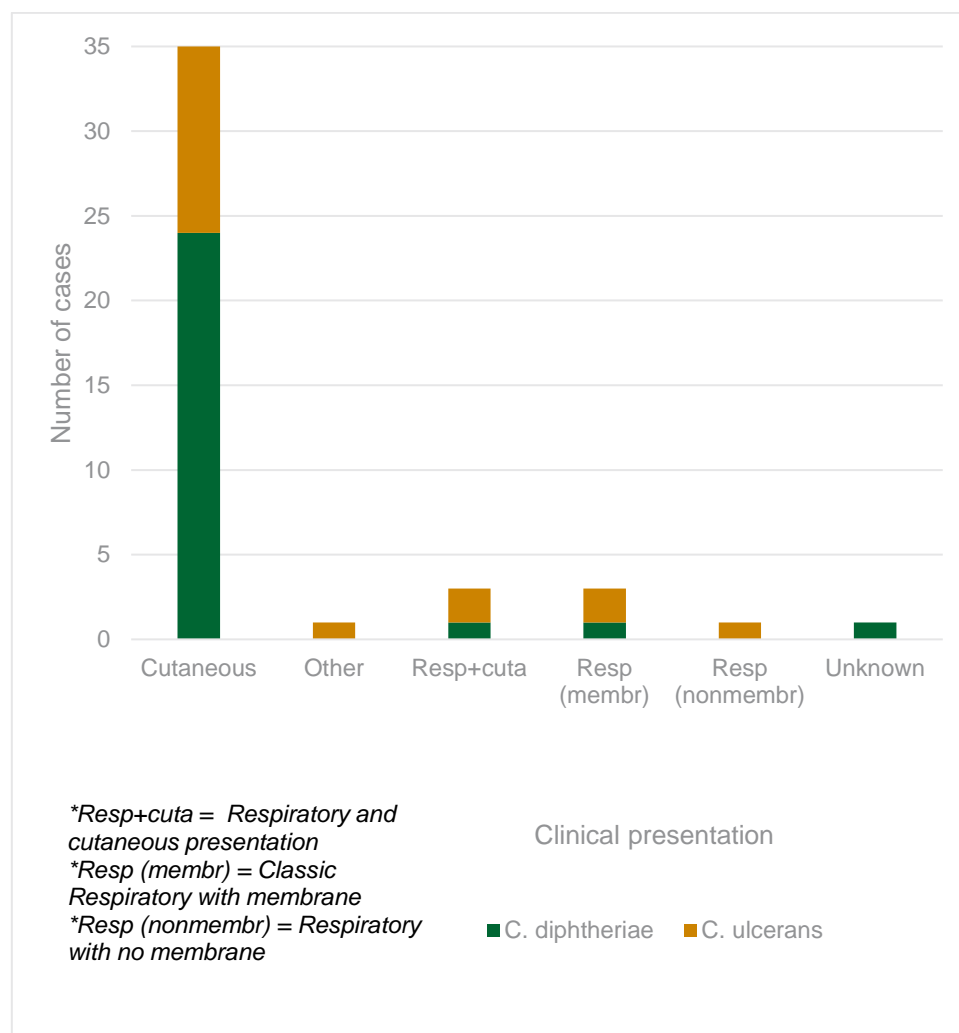


La majorité des cas de diphtérie entre 2019 et 2022 étaient cutanés (35/44 cas = 80%). Trois cas de diphtérie respiratoire classique avec pseudomembranes ont été diagnostiqués (*C. ulcerans* : 1 cas, *C. diphtheriae* : 2 cas).

Aussi bien *C. ulcerans* que *C. diphtheriae* ont donné des présentations cliniques cutanées ou respiratoires (Figure 2).

Figure 2 : Présentation clinique des cas de diphtérie selon l'espèce causale 2019-2022, Belgique

(Sources : CNR des corynebactéries toxigènes)



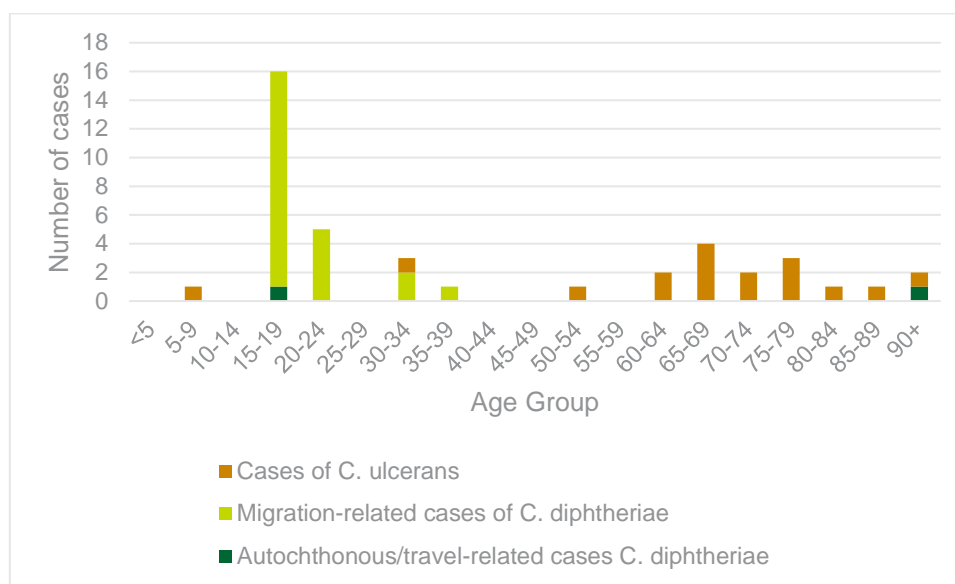
Les cas d'infection à *C. ulcerans* ont majoritairement touché des personnes de plus de 50 ans avec un âge médian de 69 ans (Figure 3) et le sexe ratio homme/femme était de 0,7. Pour 4 cas parmi les 17 notifiés, une origine probable d'infection via un animal de compagnie a été renseignée. La Wallonie a comptabilisé 14 cas et la Flandre 3 cas.

Les cas d'infections à *C. diphtheriae* ont touché des personnes plus jeunes avec un âge médian de 24 ans, principalement des demandeurs d'asile (voir point sur l'épidémie chez les demandeurs d'asile ci-dessous).

Le statut vaccinal des cas non liés à l'épidémie des demandeurs d'asile était inconnu pour tous les cas.

Figure 3 : Cas de diphtérie par groupes d'âge et selon l'espèce causale 2019-2022, Belgique

(Sources : CNR des corynebactéries toxigènes)



Mortalité

Entre 2012 et 2019, un seul décès a été signalé sur les certificats de décès. Celui-ci datait de 2016 et concernait une personne entre 1 et 4 ans. Il a déjà été décrit dans notre précédent rapport épidémiologique et concernait un enfant de 3 ans en bonne santé, non vacciné, sans historique de voyage mais avec l'un des parents s'étant récemment rendu en Russie, pays où la diphtérie est endémique. Il s'agissait d'une forme respiratoire classique à *C. diphtheriae*. Le décès est survenu suite à des complications cardiaques ([lien](#)).

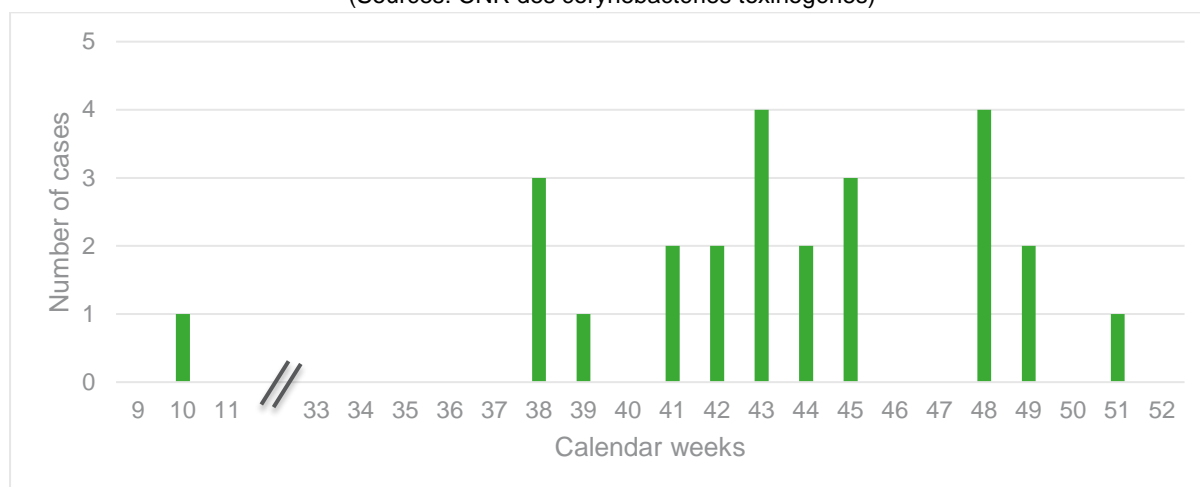
Epidémie de diphtérie chez les demandeurs d'asile en 2022

Depuis 2022, plusieurs pays européens dont la Belgique ont été ou sont toujours confrontés à une épidémie de cas de diphtérie cutanée, causés par *C. diphtheriae* producteur de toxines, chez des demandeurs d'asile, principalement chez de jeunes hommes originaires d'Afghanistan et de Syrie (1–3). Des cas de diphtérie respiratoire ont également été signalés par plusieurs pays, y compris des cas mortels.

En Belgique, le premier cas de diphtérie a été diagnostiqué en mars 2022 et a été rétrospectivement lié à cette épidémie en septembre 2022. Au total, 25 cas d'infection à *C. diphtheriae* producteurs de toxines ont été confirmés par le CNR. La courbe épidémique est présentée dans la Figure 4.

Figure 4 : courbe épidémique des infections à *C. diphtheriae* parmi les demandeurs d'asile, 2022, Belgique

(Sources: CNR des corynebactéries toxinogènes)



Parmi ces cas, 24 étaient des hommes avec un âge médian de 21 ans (min-max :15-40 ans, voir Figure 3), 21 venaient d'Afghanistan, 3 de Syrie et 1 avait un pays d'origine inconnu. Un cas a présenté une diphtérie respiratoire très grave traitée avec de l'antitoxine diphtérique. Un 2^{ème} cas a présenté une diphtérie respiratoire légère avec une diphtérie cutanée et n'a pas eu besoin d'antitoxine. Tous les autres cas étaient des diphtéries cutanées. Aucun décès n'a été signalé. Pour la plupart, le statut vaccinal était inconnu. Sept cas avaient déjà reçu une dose de vaccin à leur arrivée en Belgique et une personne avait reçu 2 doses de vaccin en Belgique. Quatre cas ont concerné la région flamande et 21 cas la région de Bruxelles-Capitale.

Le typage moléculaire a montré que la plupart des souches appartenaient à 4 MLST types, dont MLST 574 ou 377, types qui représentent également une grande partie des cas dans d'autres pays européens touchés par cette épidémie. Deux souches résistantes à l'érythromycine ont été mis en évidence par le CNR dans le cadre de cette épidémie.

Utilisation de l'antitoxine

De l'antitoxine diphtérique a été administrée à 3 reprises entre 2019 et 2022.

Une fois en 2021, selon le centre antipoison. Aucune information supplémentaire n'est disponible pour ce cas.

En 2022, l'antitoxine a été nécessaire à 2 reprises : pour un cas de diphtérie respiratoire à *C. diphtheriae* (épidémie parmi les demandeurs d'asile) et pour un cas de diphtérie respiratoire à *C. ulcerans*.

Implications pour la santé publique

Le nombre de cas de diphtérie a fortement chuté en Belgique grâce à l'introduction de la vaccination antidiphtérique introduite depuis 1959. Grâce au maintien d'une [couverture vaccinale élevée](#) (>90%) dans toutes les régions du pays, la diphtérie reste aujourd'hui une maladie rare en Belgique. Cependant, l'épidémie de diphtérie parmi les migrants en Europe en 2022 montre que cette maladie n'a pas disparu et que la vaccination reste essentielle pour toute la population, y compris parmi les demandeurs d'asile. Rappelons que le vaccin est une protection efficace contre les manifestations dues à la toxine diphtérique mais n'empêche pas la colonisation du nasopharynx. De plus, une étude de sérosurveillance européenne a montré que 58,9% des personnes âgées de 40 à 59 ans n'atteignaient pas le niveau d'anticorps IgG spécifiques de la diphtérie de 0.1 IU/mL (4). Cela signifie que ces personnes ont un certain niveau de protection mais qu'elles nécessitent un booster.

Plusieurs tendances épidémiologiques notables ont été identifiées pour la période 2019-2022. Tout d'abord, une épidémie tout à fait inhabituelle d'infections à *C. diphtheriae* chez des demandeurs d'asile en 2022, principalement chez de jeunes hommes en provenance d'Afghanistan et avec une clinique de diphtérie cutanée. Cette épidémie touche plusieurs pays européens. Les demandeurs d'asile sont particulièrement à risque pour la diphtérie suite une couverture vaccinale souvent plus faible dans leur pays d'origine, de mauvaises conditions d'hygiène durant leur migration et la promiscuité dans les camps de réfugiés.

Depuis fin 2022 et jusqu'à juin 2023, aucun autre cas n'a été diagnostiqué chez les demandeurs d'asile en Belgique.

Ensuite, pour les autres cas non liés à cette épidémie, les infections par *C. ulcerans* autochtones prédominaient, avec une majorité de présentations cutanées, chez des personnes de plus de 50 ans et plus fréquemment des femmes. Cette infection zoonotique peut notamment provenir d'animaux domestiques comme les chats ou les chiens soit malades, soit porteurs de ce pathogène (5). Les cas d'infections à *C. ulcerans* ont augmenté ces 10 dernières années en Europe, passant de 11 cas en 2012 à 31 cas en 2022 (uniquement 4 pays ont rapportés des cas de *C. ulcerans* en 2022 dont 22 cas pour l'Allemagne) (6). Celles-ci étaient plus fréquentes parmi les plus de 65 ans et chez les hommes par contre.

Une résistance inhabituellement des isolats de *C. diphtheriae* aux antibiotiques couramment administrés par voie orale et parentérale a été signalée durant l'épidémie européenne (2,3). La découverte de deux souches résistantes à l'érythromycine en Belgique n'est donc pas surprenante. Au cours de cette épidémie, quelques souches résistantes à la pénicilline ont été signalées par d'autres pays. Il convient d'être attentif à cette problématique notamment et réaliser systématiquement un antibiogramme pour ces souches. Le Conseil Supérieur de Santé préconise de combiner les macrolides et pénicillines dans les cas les plus graves en attente du résultat (7). Cependant, contrairement à ce qui est décrit dans cet avis, les nouvelles concentrations critiques publiées par l'EUCAST ont pour conséquence que presque toutes les souches sont maintenant « sensibles à forte posologie » pour la pénicilline (8).

Le seul traitement disponible pour contrer les symptômes systémiques induits par la toxine (en cas de germe producteur de toxine) est l'antitoxine diphtérique équine (DAT) qui doit être administrée dans les 48 heures suivant les premiers symptômes. Entre 2019 et 2022, de l'antitoxine diphtérique a été administrée à 3 reprises. Cependant, sa production, son approvisionnement et sa disponibilité ont diminué ces dernières années et de nombreux pays

européens ont connu des pénuries (1,9). En Belgique, l'antitoxine est disponible et un contact avec les autorités sanitaires régionales est indispensable pour autoriser son obtention.

Chaque cas de diphtérie reste une priorité médicale et de santé publique. En effet, [les mesures à prendre](#) sont urgentes devant un cas isolé, non seulement en termes de traitement du cas (ex. activation de la procédure de commande d'antitoxine), mais aussi en termes de prise en charge de l'entourage (antibioprophylaxie, vaccination, ...) afin de limiter la circulation du bacille. Tout cas suspect doit donc être déclaré le plus rapidement possible aux autorités sanitaires régionales.

Plus d'informations

- Définitions des cas (cas suspects, probables ou confirmés de diphtérie) : [ECDC](#)
- Epidémiologie internationale de la diphtérie (pays endémiques) : [Yellow Book](#)
- Epidémiologie européenne : <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Le Centre National de Référence : [CNR des corynébactéries toxigènes](#)
- Informations générales sur la diphtérie : [ECDC](#), Fiche [MATRA](#)
- Informations sur la vaccination contre la diphtérie: [Conseil Supérieur de la Santé](#)
- Informations concernant la prise en charge de la diphtérie : [Conseil supérieur de la santé](#)

Vous êtes face à un cas ou une suspicion de **DIPHTÉRIE**?

Bruxelles: [Cliquez ici](#)

Wallonie : [Cliquez ici](#)

Flandre : [Cliquez ici](#)

References

1. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>
2. Kofler J, Ramette A, Iseli P, Stauber L, Fichtner J, Droz S, et al. Ongoing toxin-positive diphtheria outbreaks in a federal asylum centre in Switzerland, analysis July to September 2022. :5.
3. Badenschier F, Berger A, Dangel A, Sprenger A, Hobmaier B, Sievers C, et al. Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022. *Eurosurveillance*. 2022 Nov 17 ;27(46):2200849. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200849>
4. Berbers G, van Gageldonk P, Kassteele J van de, Wiedermann U, Desombere I, Dalby T, et al. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. *Nat Commun*. 2021 May 17 [cited 2023 May 15];12(1):2871. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23114-y>
5. Meinel DM, Konrad R, Berger A, König C, Schmidt-Wieland T, Hogardt M, et al. Zoonotic Transmission of Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Strain, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2015 Feb;21(2):356–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313654/>
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
7. Conseil Supérieur de la Santé. *Prise en charge des infections à *Corynebacterium ulcerans* et diphtheriae*. Bruxelles: CSS; 2019. Avis n° 9503. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20190820_css-9503_corynebacterium_vweb.pdf
8. Eucast: Breakpoints and methods for *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* available. 27.10.2022. Available from: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=510&cHash=870956d8fb98979f9bd23167e1a7dba6
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Gap analysis on securing diphtheria diagnostic capacity and diphtheria antitoxin availability in the EU/EEA*. LU: Publications Office; 2017. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/256246>

Ce projet est soutenu financièrement par :

