

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1524

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Chloé ALBERTO

le 04 avril 2017

**DES ULCERES CUTANES REVELANT UNE DIPHTERIE :
UNE MALADIE RE-EMERGENTE ?**

Directeur de thèse : Dr Serge BOULINGUEZ

JURY

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW HAUTIER

Président

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Assesseur

Monsieur le Professeur Eric OSWALD

Assesseur

Monsieur le Docteur Serge BOULINGUEZ

Assesseur

Madame le Docteur Elisabeth GUINARD

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARRATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéricque	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gérontologie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUAIA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Remerciements

A mon maitre, directeur de thèse

Monsieur le Docteur Serge BOULINGUEZ

Praticien hospitalier (dermatologie et vénéréologie)

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Vous avez accepté de diriger mon travail et m'avez fait confiance dans la réalisation et l'aboutissement de ce projet. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien, et pour votre enseignement.

Durant mon internat, vous m'avez appris à regarder, à écouter, à prendre le temps, à réfléchir auprès du malade. Vous avez été mon mentor.

Je suis ravie de vous compter parmi les membres de mon jury de ce soir.

A mon maitre, présidente du jury

Madame le Professeur Juliette MAZEREUEW HAUTIER

Professeur des universités (dermatologie et vénéréologie),

Praticien hospitalier (dermatologie), Centre de référence des maladies rares de la peau

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de votre présence ce soir et de l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je tenais à vous remercier pour la richesse et la qualité de votre enseignement et pour votre implication dans le cursus des internes. Votre rigueur scientifique et clinique est un exemple pour moi.

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL.

Professeur des universités

Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses)

Vous me faites l'honneur de votre présence au sein du jury.
Vous avez accepté de juger ce travail de thèse et je tenais à vous en remercier.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Éric OSWALD

Professeur des universités

Praticien Hospitalier (Bactériologie)

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury.
Je tenais à vous remercier de votre présence et de l'attention que vous avez porté à mon travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Elisabeth GUINARD

Assistante (Dermatologie)

Je suis heureuse que tu aies accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie de l'intérêt que tu as bien voulu porter à ce travail. Tu as toujours su être à l'écoute des autres et garder ton sourire. Merci pour ta générosité, ta gentillesse, ta bonne humeur et ta joie de vivre qui resteront un exemple pour moi.

A mes aînés ayant participé à ma formation

Au Pr Carle Paul

Je vous remercie pour m'avoir enseigné cette belle spécialité qu'est la dermatologie. Pour m'avoir appris à regarder le malade, à l'écouter et à l'examiner.

Au Pr Nicolas Meyer

Je te remercie pour m'avoir épaulé pendant cet internat, pour m'avoir appris à être organisée, méthodique et synthétique.

Au Dr Cristina Livideanu

Je te remercie pour ce trimestre en chirurgie et laser où tu as su me transmettre ton savoir et m'apporter de précieux conseils. Ton exigence et ta rigueur mon permis de progresser.

Au Dr Aude Maza

Je te remercie pour ces quelques consultations partagées ensemble, pour ta gentillesse et ta générosité.

Au Dr Marie Claude Marguery

Je vous remercie pour votre enseignement et votre passion pour la photodermatologie. Vous m'avez permis de voyager à Dublin à vos côtés et j'ai beaucoup apprécié ce moment que nous avons partagé ensemble.

Au Dr Françoise Labadie

Je te remercie pour ton expertise sur l'allergologie, pour tes conseils, tes explications toujours claires et précises.

Au Dr Christian Aquilina

Je te remercie pour tes conseils, ta gentillesse et ta disponibilité. Ton empathie, ton humilité, ton écoute des patients ainsi que ta capacité à t'adapter à toute situation en gardant le sourire, à prendre en compte les avis des autres (même des internes !), et à travailler en équipe font de toi un très grand médecin et un exemple pour moi.

Au Dr Marilina Konstantinou

Je suis ravie d'avoir pu travailler avec toi. Je te remercie pour tes conseils, ton efficacité et ta gentillesse.

Au Dr Charlotte Pouplard

Je te remercie pour ce semestre passé à Castres, pour tes attentions, ta générosité, ton savoir et ta gentillesse.

Aux Dr Kelly Bagny et Sophie Osdoit

Je vous remercie pour ce super semestre passé en votre compagnie. Je suis ravie d'avoir pu faire votre connaissance et d'avoir pu partager beaucoup de bons moments avec vous, et tous ces cas de diphtérie ! Ça a été un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux jeunes chefs :

A Juliette, je te remercie de m'avoir montré l'exemple, pour tes conseils, ton humour et ton chic légendaire.

A Perrine, merci pour tes conseils, ta spontanéité, ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Joséphine, tu m'as donné des conseils précieux en chirurgie.

A Florence, pour ton calme, tes conseils avisés et ta capacité à toujours garder le sourire.

A Claire et Marie, avec qui je n'ai pas eu le plaisir de travailler mais qui sont toujours souriantes

A mes co internes

- A Maella, pour ton soutien dans les moments difficiles, nos fous rires et toutes ces soirées passées ensemble
- A Philippine, pour ton amitié, et pour ton énergie communicative
- A Camille, pour ta simplicité, ta capacité à relativiser et à rester zen face à toute situation
- A Eline, pour ta gentillesse, et ces 3 mois passés en HDJ ensemble
- A Clot', pour ta simplicité, ta sympathie, ton amitié et notre solidarité dans les pires moments
- A Flo, pour ton humour et ton aptitude au babyfoot
- A Marie, pour ta grande gueule et ta spontanéité
- A Majed, pour tous ces moments passés en consultation ensemble, pour ton rire, ta gentillesse, et tes blagues sur le ski
- A toutes les bébés dermato que je n'ai pas eu le temps de bien connaître : Marion et Marion, Guillemette, Clothilde, Shatha

À tous ceux dont j'ai croisé la route...

Aux équipes infirmières de Larrey : Anne Marie, Céline, Pauline, Marie Christine, Françoise, Pascale, Florence, Aurore, Elise, Karine, Sonia...merci pour votre disponibilité et vos sourires.

Aux aides-soignantes : Sylvie, Coco, Chantal dont on entend le rire à l'autre bout du couloir !

Aux secrétaires : Gisèle, Nathalie, Sandrine, Aurélie, Carine, Coralie, Cathy, Laetitia, Fred, Betty et Carole...

À mon noyau familial :

À Papa & Maman : Merci de votre soutien indéfectible tout au long de ces années, et d'avoir cru en moi jusqu'au bout.

À ma sœur : *Mailys*, merci pour tous ces fous rires que nous avons eu ensemble... que cela puisse continuer longtemps

À mes grands-parents : mamie qui a toujours été présente pour moi, qui m'a cuisiné des petits plats quand je n'avais pas le temps de me faire à manger, papi qui est parti trop tôt ...

À mon pti dodo : qui a su me soutenir et rester à mes côtés pendant ces longues années d'études.

À l'amitié et aux rencontres :

Zazou, Lenka, Marketa, Benji, Lizouille, Nico, Patachou, Lolo, Mi Ju, Babsou, Tomtom, Jen, Odile, Tatiana et Hugo, Marion, Emilie, Jonathan, PY, Fanny, marine, Johanna, Manu, Laure, Delphine, Juju, Gaëlle, Estelle et Séb, Matthieu, Oualid, Annabelle, Adrien, Caroline, Claire... qui m'ont soutenue dans les moments difficiles, ont partagé mes délires et mes fous rires, et m'ont permis de garder le cap tout au long de ces années.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
OBSERVATIONS	17
DISCUSSION	19
1. Situation épidémiologique.....	19
2. Une pathologie d'importation	20
3. Survenue favorisée par un terrain débilité ou en cas d'hygiène précaire.....	21
4. Une présentation clinique stéréotypée.....	21
5. Diagnostic bactériologique.....	22
6. L'exotoxine du Bacille diphtérique.....	23
7. Prise en charge thérapeutique.....	24
8. Vaccination.....	26
CONCLUSION	26
REFERENCES	28
TABLEAUX ET FIGURES	32
ANNEXES	37
1. Annexe 1 : Conduite à tenir devant un cas de diphtérie selon les recommandations de l'InVS (10)	37
2. Annexe 2 : Nombre de cas et de décès de diphtérie déclarés en France de 1945 à 2014 (sources : déclaration obligatoire-InVS, CépiDC (14)).....	38
Nombre de cas annuels de diphtérie dues à <i>Corynebacterium diphtheriae</i> déclarés en France de 1989 à 2014 (source : déclaration obligatoire-InVS (14))......	39
3. Annexe 3 : Antibiothérapie selon les recommandations de l'HAS (10)	40
4. Annexe 4 : Antibioprophylaxie selon les recommandations de l'HAS (10)..	41

5.	Annexe 5 : Participation à l'écriture du protocole CLIN du CHU de la Réunion sur la conduite à tenir devant un cas de diphtérie, en tenant compte de la proximité de la Réunion avec des zones de forte endémie (Mayotte, Comores et Madagascar).....	42
6.	Annexe 6 : Présentation du travail aux Journées Dermatologiques de Paris 2016 et aux Journées Nationales Provinciales de Dermatologie à Bordeaux en 2017 : communications orales.....	47
7.	Annexe 7 : Soumission de l'article au British Journal of Dermatology en mars 2017.....	48

Liste des abréviations :

ARS : Agence Régionale de Santé

CD : *Corynebacterium diphtheriae*

CNR : Centre National de Référence

CP : *Corynebacterium pseudotuberculosis*

CU : *Corynebacterium ulcerans*

DTP : vaccin combiné Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite à concentration normale

dTP : vaccin combiné Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

InVS: Institut National de Veille Sanitaire

MLST : Multilocus Sequence Typing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

INTRODUCTION

La diphtérie, du grec « *diphtheria* » qui signifie « *membrane* », est une maladie contagieuse interhumaine principalement causée par un bacille Gram positif aérobie, le *Corynebacterium diphtheriae* (*CD*) et plus rarement par *Corynebacterium ulcerans* (*CU*) ou *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*CP*). Certaines souches peuvent être porteuses d'un gène (gène *tox*), responsable de la production d'une toxine, qui fait la gravité de l'infection par les manifestations systémiques rapides qu'elle peut entraîner. Alors que *CU* et *CP* sont des zoonoses, le réservoir de *CD* est essentiellement humain. La transmission du bacille se fait le plus souvent par contact direct avec les sécrétions des voies aériennes supérieures à partir de sujets infectés ou de porteurs sains, ou à partir des exsudats d'infections cutanées. La transmission indirecte à partir d'objets ou d'aliments contaminés est plus rare (1). La période d'incubation est courte, entre 2 et 5 jours (2). La diphtérie peut se manifester sous la forme d'une infection aiguë des voies respiratoires supérieures (angine à fausses membranes) ou sous la forme d'une infection cutanée. Mais quelle que soit la bactérie en cause ou le site de l'infection, la présentation clinique est caractéristique par la présence de fausses membranes.

La diphtérie est devenue exceptionnelle dans les pays développés depuis l'instauration de la vaccination obligatoire. Cependant, elle demeure endémique dans certains pays d'Europe de l'Est (Russie) et dans d'autres parties du monde comme l'Amérique du Sud (Brésil, Equateur), l'Asie de l'Est (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigéria) (3-5). En Europe, malgré un vaste programme de vaccination, le *CD* a récemment été reconnu comme pathogène ré-émergent ((6), (7)) et la diphtérie cutanée comme un facteur important dans la propagation récente de la maladie ((8),(9)).

Nous rapportons 8 cas de diphtérie cutanée, diagnostiqués en France sur une année, dont 4 dus à des souches productrices de la toxine du bacille diphtérique, tous importés de Madagascar, des Comores et de Mayotte.

OBSERVATIONS

Sept patients (*patients 1-7*) ont été diagnostiqués à la Réunion, un département français d'outre-mer dans l'Océan Indien près de Madagascar et des Comores, et 1 patient (*patient 8*) à Lyon, entre décembre 2015 et janvier 2017. Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1. L'âge des patients variait entre 4 et 77 ans. 2 patients vivaient à Mayotte (*patient 1, 2*), 2 étaient des touristes qui avaient récemment voyagé à Madagascar (*patients 3, 4*), 3 étaient résidents à Madagascar (*patients 5, 6, 7*), et 1 revenait d'un voyage aux Comores (*patient 8*). Deux patients avaient des antécédents médicaux de diabète (*patients 3 et 5*) et deux de maladie vasculaire périphérique (insuffisance veineuse chronique avec ulcère veineux pour le *patient 6* et artériopathie oblitérante des membres inférieurs pour le *patient 7*). Une patiente était sous traitements immunosuppresseurs pour une hépatite auto-immune (*patiente 1*).

Sept patients présentaient plusieurs lésions ulcérées et hyperalgiques sur les membres inférieurs (et sur les membres supérieurs pour la *patiente 2*), qui étaient apparues suite à des plaies traumatiques ou des piqûres d'insectes. Les lésions avaient débuté par des pustules, qui avaient rapidement évolué en ulcères superficiels douloureux (**figure 1**). Toutes les ulcérations étaient superficielles, arrondies ou ovalaires, à fond fibrineux, avec un pourtour bien délimité, érythémato-violacé. On observait systématiquement un décollement épidermique périphérique constitué de membranes grisâtres adhérentes (**figure 2A 1-2**). Les ulcères présentaient parfois des zones de nécrose (**figure 2A1**), avec dans certains cas un exsudat purulent (**figure 2B**). Les lésions étaient toutes douloureuses. Quatre patients avaient une dermo-hypodermite péri-ulcéreuse associée (*patient 4, 5, 7 et 8*) (**figure 2C**).

Le *patient 6* présentait depuis 6 mois une aggravation de ses ulcères veineux chroniques cutanés péri-malléolaire gauche. Un des ulcères préexistants était devenu purulent et douloureux, avec de nouvelles petites ulcérations purulentes entourées de membranes grises.

Le *patient 5* développait un sepsis sur l'érysipèle compliqué par une insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas signe associé de diphtérie pharyngée ou de manifestations toxigènes. On ne retrouvait pas d'adénopathies périphériques. De la fièvre et un syndrome inflammatoire

biologique étaient notés chez les patients présentant une dermo-hypodermite associée (*patients 4, 5, 7 et 8*). Les hémocultures étaient négatives dans chaque cas.

Les prélèvements bactériologiques des ulcères révélèrent la présence de *CD* (identifié par spectrométrie de masse de type Maldi-tof). Les cultures étaient toujours polymicrobiennes, le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes* étant les co-pathogènes les plus fréquents (**tableau 2**).

Les isolats étaient envoyés au laboratoire du Centre National de Référence des Corynébactéries du complexe diphtheriae (Institut Pasteur à Paris) pour confirmation et recherche de la présence du gène de la toxine diphtérique par PCR et de sa production par Elek test. 4 des 8 souches étaient porteuses du gène *tox* et produisaient la toxine. Quatre souches étaient de biovar *mitis* et trois *gravis* ; le sous-type n'était pas connu pour le *patient 8* (**tableau 2**). La recherche systématique d'un portage naso-pharyngé de *CD* par écouvillon bactériologique du nez et de la gorge était positive chez un seul patient (*patient 6*).

Une antibiothérapie par amoxicilline ou amoxicilline - acide clavulanique per os a été administrée chez 6 patients (*patients 1, 2, 3, 4, 7 et 8*). Un patient qui ne s'était pas amélioré après 48h de pénicilline a reçu de la rovamycine associée à de la tazocilline intraveineuses, puis de l'azithromycine per os (*patient 5*). Le *patient 6* a été traité par la rifampicine et l'ofloxacine en raison d'une souche résistante à la pénicilline et aux macrolides. Le traitement antibiotique a été complété par des soins locaux et la mise en place de mesures de précautions d'isolement contact.

Le traitement a permis une cicatrisation des ulcérations en 7 jours en moyenne, excepté chez le *patient 6*, pour qui on notait la persistance des ulcères veineux, et pour le *patient 7* qui a dû être amputé suite à une ischémie aiguë du membre inférieur gauche avec nécrose rapide des orteils (son état vasculaire sous-jacent ne permettait pas de réaliser une angioplastie).

La clairance bactériologique était confirmée par deux prélèvements bactériologiques négatifs prélevés à 24h d'intervalle, 48h après la fin de l'antibiothérapie, sur la peau, le nez et la gorge.

Le statut vaccinal était inconnu pour 4 patients et les 4 autres patients étaient à jour avec un rappel datant de moins de 5 ans. Un schéma de revaccination complet (vaccin combiné tétanos-diphtérie-poliomyélite) était proposé aux patients qui ne se souvenaient pas avoir déjà reçu une primo-vaccination contre la diphtérie. Une dose de rappel d'anatoxine

diphthérique était administrée aux patientes 1 et 2 qui avaient un titre d'anticorps antitoxine diphthérique faible ($<0,1\text{UI/ml}$) malgré un rappel vaccinal datant de moins de 5 ans.

Les éventuels contacts rapprochés avec les patients au cours de la période d'incubation (personnes vivant sous le même toit, amis ou visites fréquentes au domicile, personnel de santé exposé) ont été identifiés et traités préventivement, selon les recommandations nationales françaises sur la conduite à tenir en cas de diphtérie ((10), Annexe 1). Aucun cas contact dépisté n'était porteur de *CD*.

Un patient (*patient 3*) a récidivé deux fois de manière similaire, dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'antibiothérapie, avec l'apparition de pustules sur son pied, évoluant rapidement en ulcérations superficielles et douloureuses. La même souche de *CD*, de biovar *mitis*, non productrice de la toxine et sensible à la pénicilline a été isolée sur les nouvelles ulcérations. Il a été traité à deux reprises par de l'amoxicilline et acide clavulanique per os pendant 14 jours. Entre les rechutes, le patient a pu être recontaminé par des objets souillés dans son environnement (du fait de la résistance durant plusieurs mois du germe dans le milieu extérieur) ou lors d'un contact avec un ami qui revenait de Madagascar.

DISCUSSION

Nous rapportons ici 8 cas de diphtérie cutanée, dont 4 dus à des souches toxigènes, diagnostiquées en France sur une période de 14 mois, alors que seulement 9 cas de diphtéries toxigènes ont été signalés en France depuis 1989.

1. Situation épidémiologique

La diphtérie est devenue une maladie rare dans la plupart des pays européens. Cependant, l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), qui coordonne la surveillance de la diphtérie à travers l'Union Européenne, a noté une résurgence des cas déclarés de diphtérie cutanée au cours des 5 dernières années ((3), (11-13)). De 2009 à 2014, 79 cas d'infections à *CD* ont été confirmés dans l'Union Européenne. Vingt-cinq étaient des

infections cutanées dues à *CD*. Ces quelques cas rapportés étaient principalement sporadiques, et le plus souvent d'importation (essentiellement d'Afrique et d'Asie), sauf 7 cas qui étaient autochtones en Lettonie (14). La Lettonie est le seul pays de l'Union européenne à encore rapporter des cas autochtones (11).

En France, la généralisation de la vaccination effective à partir de 1945 a permis de voir chuter le nombre de cas déclarés (**Annexe 2**). Le dernier cas autochtone d'infection par *CD* a été signalé en 1989 (10). Après une absence de cas déclarés de 1990 à 2001, 9 cas de diphtérie pharyngée dus à des souches toxigènes de *CD* ont été notifiés à l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) entre 2002 et 2013, tous importés, à l'exception d'un cas contact porteur asymptomatique.

Depuis que Mayotte est devenu un département français d'outre-mer en 2011, 7 cas de souches porteuses du gène *tox* ont été signalées à Mayotte en 2012, dont 3 qui produisaient la toxine (14).

En 2014, 9 *CD* non toxigènes ont été isolés sur des plaies et 1 avec une souche portant le gène *tox* dans son matériel génétique, mais non-producteur de la toxine (Elek test négatif) (15); dont 5 provenaient de Mayotte.

Dans d'autres parties du monde, de plus larges séries ont rapporté majoritairement des cas de diphtérie cutanée non toxigène (7). À Vancouver par exemple, 37 cas de diphtérie cutanée non toxigènes ont été déclarés entre 1998 et 2007 (16); dans le territoire nord de l'Australie, 219 *CD* ont été isolés à partir de lésions cutanées infectées entre 2005 et 2010, mais le gène de la toxine n'a été détecté dans aucun des 192 isolats testés (17).

2. *Une pathologie d'importation*

Tous nos cas ont été importés de Madagascar, de Mayotte ou des îles Comores. Trois étaient des voyageurs, alors que les autres résidaient dans ces pays. En France et dans les pays développés, la diphtérie cutanée reste une pathologie du voyageur, et se rencontre principalement chez des adultes revenant de zones endémiques pour la diphtérie ((8), 18-20).

Le risque est plus élevé lorsque l'on voyage dans des pays d'endémie diphtérique, mais il existe aussi dans les pays européens. Ceci a été récemment illustré par un cas mortel de

diphtérie respiratoire chez un enfant non vacciné en Espagne qui n'avait pas voyagé ((2), (11)).

Par ailleurs, ces cas rappellent le risque potentiel lié aux voyages d'importation de bacilles diphtériques toxigènes. Une analyse génotypique par la technique MLST a été réalisée sur l'isolat *CD* porteur du gène *tox* mais non producteur de la toxine (FRC0209) qui a été isolé sur une plaie à Mayotte chez un enfant de 3 ans vacciné en provenance de la Grande-Comore. Elle a montré que cette séquence génomique avait déjà été trouvée dans un *CD* mitis porteur du gène *tox* isolé en 2004 à Strasbourg chez un patient qui présentait une angine au retour de Madagascar. Ces résultats confirment la dissémination de ces isolats porteurs du gène *tox* et soulignent l'importance de la surveillance épidémiologique au niveau des migrations de populations de ces régions d'outre-mer vers la métropole afin d'éviter de possibles épidémies (15).

3. Survenue favorisée par un terrain débilisé ou en cas d'hygiène précaire

La diphtérie cutanée semble survenir plus volontiers sur des terrains débilisés (21). Cela est bien illustré par les cas rapportés ici, puisque cinq de nos patients présentaient un terrain fragile : trois avaient un facteur d'immunodépression (*patients 1, 3 et 5*) et deux une pathologie vasculaire périphérique (*patients 6 et 7*).

De même, de faibles conditions socio-économiques et des situations de promiscuité semblent également être des facteurs de risque. Ainsi de nombreux cas récemment signalés étaient décrits chez des personnes en situation de précarité ((1) (16) (22)) : des migrants arrivant de pays endémiques (8), des alcooliques (23), des toxicomanes et des sans-abri (21). En 2015, trois pays européens (Danemark, Allemagne et Suède) ont signalé sept cas de diphtérie cutanée toxigène et deux cas de diphtérie cutanée non toxigène parmi les réfugiés (3).

4. Une présentation clinique stéréotypée

L'absence de cas de diphtérie autochtone signalé en France depuis 1989 a pu conduire à une méconnaissance des signes cliniques et diagnostiques.

Comme l'illustrent tous nos cas, la diphtérie cutanée a une présentation clinique stéréotypée. Elle se développe souvent sur des lésions préexistantes (plaies ou piqûres d'insectes) qui deviennent pustuleuses, et qui se transforment rapidement en ulcères superficiels douloureux ne cicatrisant pas. La présentation typique est celle d'ulcères à fond fibrineux, bien circonscrits, avec une bordure érythémato-violacée, recouverte par des membranes grisâtres adhérentes. Il s'y associe souvent l'écoulement de sérosités abondantes et jaunâtres. Ces fausses membranes sont liées à l'altération de l'épithélium cutané directement par la prolifération des bacilles diphtériques in situ à ce niveau, avec apparition d'un exsudat fibrino-leucocytaire plus ou moins nécrotique (10). Les lésions peuvent être multiples et sont souvent prédominantes sur les membres inférieurs. Les signes généraux restent souvent modérés.

5. Diagnostic bactériologique

L'examen bactériologique confirme le diagnostic de diphtérie en mettant en évidence *Corynebacterium diphtheriae* sur un écouvillon bactériologique des ulcérations (notamment en périphérie des fausses membranes). Cependant, l'isolement des colonies suspectes de *CD* par culture peut être difficile en raison de la présence de la flore cutanée normale et souvent d'une poly-contamination par d'autres agents pathogènes. Dans nos cas, et conformément aux données de la littérature, les cultures étaient principalement poly-microbiennes, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* étant les co-pathogènes les plus fréquents (8). C'est pourquoi la recherche spécifique de *CD* doit être précisée au bactériologiste afin d'utiliser un milieu de culture sélectif (milieu de Tinsdale) ou des techniques plus récemment employées d'identification par spectrométrie de masse de type Maldi-tof (24). Ainsi le diagnostic microbiologique peut nécessiter plusieurs jours, ce qui renforce l'importance de connaître les signes cliniques pour la mise en route précoce du traitement.

Les souches isolées doivent être envoyées au laboratoire du Centre National de Référence (Laboratoire des Identifications Bactériennes de l'Institut Pasteur à Paris, en France) pour confirmation (technique Maldi-tof puis identification moléculaire) et recherche de la toxigenèse (présence du gène *tox* par PCR et production in vitro de la toxine par test Elek) (25). La détermination du titre en anticorps antitoxine diphtérique dans le sérum du patient, peut permettre de déterminer, en fonction du statut vaccinal, si la bactérie isolée exprimait la toxine.

Les souches de *CD* isolées étaient soit de biovar *gravis* (3/8), soit de biovar *mitis* (4/8). Il s'agit actuellement des biotypes les plus fréquemment rencontrés en France. Aucun de ces isolats n'avait le biovar *belfanti*, ce qui est souvent le cas dans les zones d'endémie (10, 15). Ces différents sérotypes n'ont pas de relation avec la présentation ou la sévérité des formes cliniques, mais permettent de suivre l'évolution épidémiologique des souches.

La présentation clinique et la présence de *CD* étant nécessairement pathogène chez l'homme nous permettaient d'éliminer les diagnostics différentiels d'infections pouvant être dues à d'autres pathogènes présents.

L'ECDC a montré qu'il existe un manque de ressources des laboratoires pour détecter et confirmer la diphtérie : très peu de pays en Europe peuvent effectuer la recherche de la toxinogénicité, celle-ci nécessitant des techniques et des précautions d'emploi réservées à des laboratoires spécialisés (26). Cette limitation des capacités de laboratoire peut retarder le diagnostic et le traitement. Il est donc probable que de nombreux cas ne soient pas diagnostiqués, conduisant ainsi à une sous-estimation de l'incidence réelle de la diphtérie.

6. L'exotoxine du Bacille diphtérique

Quatre de nos cas étaient dus à des souches toxigènes. La gravité de l'infection est liée à la sécrétion par certaines souches de l'exotoxine du Bacille diphtérique qui peut diffuser dans l'organisme et provoquer des effets toxiques systémiques cardiaques (myocardite), neurologiques (polyradiculonévrite, paralysie), rénaux, hépatiques et pulmonaires, pouvant entraîner le décès (10% malgré l'utilisation des antibiotiques et du sérum antidiphtérique (10)).

Toutes les souches du bacille diphtérique ne sont pas toxigènes. Seules les souches possédant un génome de bactériophage, le phage β , porteur du gène de structure *tox+*, produisent la toxine diphtérique. La présence du gène *tox+* phage dans une souche de *CD* ne signifie pas que le gène est toujours exprimé et la proportion de souches qui portent le gène *tox+* phage est relativement faible dans les pays développés. Cette production dépend d'un mécanisme contrôlé par le gène *tox* du phage, qui, en contaminant la bactérie réceptrice, la rend lysogène et lui confère en même temps le caractère toxique. Cependant, il existe un risque que des souches non toxigènes puissent le devenir par lysogénéisation par un phage de conversion ((15), (27)).

Un seul de nos patients a développé une septicémie et aucun d'entre eux n'a présenté de manifestation toxigène systémique de la diphtérie. Contrairement à la diphtérie respiratoire, les effets toxiques surviennent rarement avec la diphtérie cutanée, avec une incidence d'1 à 2% (28). Cela est possiblement dû à une libération plus lente de la toxine à travers la barrière cutanée résultant en une réponse immunitaire antitoxine plus vigoureuse (8).

La signification épidémiologique et la prise en charge thérapeutique des souches toxigènes étant différente, les souches porteuses du gène *tox* doivent être signalées à l'ARS.

Cependant, la transmission du *CD* à partir des lésions cutanées, toxigène ou non, peut provoquer à la fois des formes respiratoires et cutanées de la maladie (11). Ces infections jouent un rôle important dans la transmission du bacille diphtérique, passant de la peau au pharynx tant chez un même individu que dans l'entourage des porteurs (35). Ainsi certaines études ont montré qu'une fréquence accrue de lésions cutanées précédait des épidémies de diphtérie à localisation respiratoire (29). Plusieurs études soulignent aussi le rôle des infections diphtériques cutanées dans la dissémination de la maladie car le portage cutané de *CD* est une source importante de transmission de l'agent pathogène entre personnes. Cela a été illustré dans une étude épidémiologique d'une communauté rurale aux États-Unis en 1975, où il a été montré que la transmission était plus élevée parmi les contacts des patients atteints d'infections cutanées que chez ceux atteints d'infections des voies respiratoires (29). La contamination directe à partir des porteurs cutanés représenterait le principal facteur de contagion.

7. *Prise en charge thérapeutique*

Une antibiothérapie par amoxicilline par voie orale, à raison de 3g / jour pendant 14 jours est le traitement de première intention recommandé pour la diphtérie cutanée (macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines) (**Annexe 3**).

Cependant, parmi nos 8 isolats, 2 présentaient, en plus de leur résistance naturelle à la fosfomycine, une résistance à la pénicilline A, et 1 était résistant à la fois à la pénicilline A, à l'amoxicilline – acide clavulanique et aux macrolides. L'analyse de 103 isolats collectés par le CNR français entre 1977 et 2011, a montré que la plupart des isolats français étaient sensibles aux antibiotiques de première ligne (99% étaient sensibles à la pénicilline G, 98,1%

à l'érythromycine, et aucun n'était résistant à l'amoxicilline). Cependant, les isolats récents présentaient une sensibilité diminuée à plusieurs antibiotiques. Un seul isolat avait montré une résistance croisée à plusieurs antibiotiques (pénicilline G, céfotaxime, tétracycline et cotrimoxazole) (30). Seuls quelques cas publiés mentionnent des souches résistantes ((31), (32)), mais cela est cohérent avec le dernier rapport du Centre National de Référence (2015) qui a enregistré l'apparition de souches pluri résistantes aux antibiotiques (15). Le traitement devra donc être ajusté à l'antibiogramme, du fait de l'évolution de l'antibiorésistance de ces dernières années.

En raison des risques de rechute microbiologique et de l'apparition de résistances aux bêtalactamines, il faut s'assurer de la négativité de 2 prélèvements bactériologiques de contrôle à au moins 24h d'intervalle et au moins 48h après la fin du traitement antibiotique (J16 et J17 pour l'Amoxicilline ; J8 et J9 pour l'Azithromycine), et réaliser un prélèvement de contrôle à J30 après le début du traitement.

La sérothérapie antidiphtérique doit être administrée en urgence (dès la suspicion diagnostique) chez les patients présentant des signes toxiques, afin de neutraliser la toxine le plus rapidement possible. En effet, une fois la toxine fixée sur ces cibles, le traitement est inefficace (10).

Afin de prévenir l'apparition de cas secondaires et de détecter les porteurs asymptomatiques susceptibles de transmettre la bactérie, les personnes ayant été en contact rapproché avec un cas de diphtérie cutanée au cours des 7 jours précédents et le personnel de soins de santé doivent être dépistés par prélèvements bactériologiques de gorge et du rhinopharynx. Ils doivent recevoir un traitement antibiotique prophylactique (**Annexe 4**) si l'isolat est *tox* + chez le cas index et être surveillé cliniquement à la recherche de signe de diphtérie pendant 7 jours à partir de la date du dernier contact avec le cas ((10), **Annexe 1**).

La diphtérie étant une maladie peu immunisante, la vaccination antidiphtérique doit être systématiquement proposée aux cas et aux contacts rapprochés : soit une dose de rappel d'anatoxine diphtérique (DTP pour les enfants, dTP pour les adultes) si leur dernier rappel vaccinal est supérieur à 5 ans, soit un schéma vaccinal complet si les sujets ne sont pas ou incomplètement vaccinés (9).

8. Vaccination

Parmi nos 8 patients, 4 avaient été vaccinés au cours des cinq années précédentes soit par immunisation primaire pour les enfants, soit par une dose de rappel pour les adultes. En effet, la vaccination ne garantit pas l'immunité contre la diphtérie, mais elle protège efficacement contre les effets de l'exotoxine. Ainsi, les personnes vaccinées peuvent être infectées par la bactérie (11).

Il a été observé que la généralisation de la vaccination avait permis le remplacement des bactéries *tox +* par des bactéries *tox -*. Ainsi en 2014, 9 isolats cutanés *tox -* ont été adressés au CNR (15). Mais l'ECCD suggère que la diminution de la couverture vaccinale chez l'adulte pourrait être à l'origine de la réémergence de souches toxigènes de diphtérie (33). Un cas d'infection à *CD* toxigène a été rapporté en Angleterre en 2010 chez un adolescent partiellement vacciné qui n'avait pas voyagé (34). Cela illustre la nécessité d'un maintien de la couverture vaccinale.

D'autre part, en Europe, la plupart des cas signalés concernent des voyageurs adultes ayant un statut vaccinal incertain, et importés de zones d'endémie où la couverture vaccinale est faible. Ces cas isolés survenant chez des voyageurs soulignent l'importance d'une mise à jour de la vaccination, en particulier lors de déplacements en pays d'endémie.

En outre, plusieurs études sérologiques ont montré une diminution de l'immunité chez les adultes (11). Par conséquent, l'OMS recommande un rappel vaccinal avec l'anatoxine diphtérique tous les 10 ans tout au long de la vie (28).

CONCLUSION

La diphtérie cutanée a été reconnue comme un facteur de dissémination de la maladie et peut représenter un réservoir important pour la transmission de la maladie. Il s'agit d'un pathogène ré-émergent en raison des flux de population et d'une couverture vaccinale moindre.

La survenue, ces dernières années, de plusieurs cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae*, et surtout la réémergence de souches toxigènes, justifie l'importance de connaître sa présentation clinique et son contexte épidémiologique. Il est donc primordial de savoir l'évoquer devant des ulcères cutanés hyperalgiques, évoluant rapidement, et recouverts de fausses membranes grisâtres, en particulier chez un patient revenant de voyage d'un lieu d'endémie, quel que soit son statut vaccinal. La recherche spécifique de *CD* doit être précisée au bactériologiste.

La détection précoce et le traitement de la diphtérie cutanée sont nécessaires pour éviter la transmission et la propagation de la maladie cutanée et pharyngée.

Une vaccination généralisée et une mise à jour des rappels vaccinaux chez les adultes sont essentielles pour maintenir le contrôle de la diphtérie et réduire la transmission des souches toxigènes.

Pr Juliette MAZEREEUW-HAUTIER
N° RPPS : 10002906401
SERVICE DERMATOLOGIE
Centre de Référence Maladies rares cutanées
CHU de Toulouse - Hôpital Larrey
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

20.03.2017
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

REFERENCES

1. Patey O, Bimet F, Riegel P, Halioua B, Emond JP, Estrangin E, et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. Coryne Study Group. *J Clin Microbiol.* 1997;35(2):441-5.
2. Heymann D. Diphtheria. In: *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th edn (Heymann DL, ed). Washington, DC: American Public Health Association, 2004; 171–6
3. European Center for Disease and Control. Annual epidemiological reports 2016. Reporting on 2014 data. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx
4. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2016 ('Yellow Book'). Atlanta: CDC; 2015; Chapter 3. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria>
5. Hughes GJ, Mikhail AFW, Husada D, Irawan E, Kafatos G, Bracebridge S, et al. Seroprevalence and Determinants of Immunity to Diphtheria for Children Living in Two Districts of Contrasting Incidence During an Outbreak in East Java, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1152-6.
6. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(1):95-105.
7. Wilson AP. The return of *Corynebacterium diphtheriae*: the rise of non-toxigenic strains. *J Hosp Infect.* 1995;30 Suppl:306-12.
8. de Benoist A-C, White JM, Efstratiou A, Kelly C, Mann G, Nazareth B, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):511-3.
9. Masters BR. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. In *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015; 2285-7.

10. Baron S. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/guides/diphtherie/>
11. European Center for Disease Prevention and Control. Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf>
12. Zakikhany K, Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol.* 2012;7(5):595-607.
13. Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kuprevičiene N, Paberza R, et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):519-25.
14. Institut de Veille Sanitaire (InVS) / Données épidémiologiques / Diphtérie / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Diphtherie/Donnees-epidemiologiques>
15. Centre National de Référence des Corynébactéries du complexe diphtheriae, annual report 2014-2015. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/3172/download?token=o-janaJ3>
16. Romney MG, Roscoe DL, Bernard K, Lai S, Efstratiou A, Clarke AM. Emergence of an invasive clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. *J Clin Microbiol.* 2006;44(5):1625-9.
17. Gordon CL, Fagan P, Hennessy J, Baird R. Characterization of *Corynebacterium diphtheriae* isolates from infected skin lesions in the Northern Territory of Australia. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3960-2.
18. Jakovljević A, Steinbakk M, Mengshoel AT, Sagvik E, Brügger-Synnes P, Sakshaug T, et al. Imported toxigenic cutaneous diphtheria in a young male returning from Mozambique to Norway, March 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(24).

19. Berih A. Cutaneous *Corynebacterium diphtheriae*: A traveller's disease? *Can J Infect Dis.* 1995;6(3):150-2.
20. Lindhusen-Lindhé E, Dotevall L, Berglund M. Imported laryngeal and cutaneous diphtheria in tourists returning from western Africa to Sweden, March 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(23).
21. Quick ML, Sutter RW, Kobaidze K, Malakmadze N, Nakashidze R, Murvanidze S, et al. Risk factors for diphtheria: a prospective case-control study in the Republic of Georgia, 1995-1996. *J Infect Dis.* 2000; 181 Suppl 1:S121-129.
22. Lowe CF, Bernard KA, Romney MG. Cutaneous diphtheria in the urban poor population of Vancouver, British Columbia, Canada: a 10-year review. *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2664-6.
23. Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med.* 1989;111(1):71-82.
24. Farfour E, Badell E, Zasada A, Hotzel H, Tomaso H, Guillot S, et al. Characterization and comparison of invasive *Corynebacterium diphtheriae* isolates from France and Poland. *J Clin Microbiol.* 2012;50(1):173-5.
25. Hauser D, Popoff MR, Kiredjian M, Boquet P, Bimet F. Polymerase chain reaction assay for diagnosis of potentially toxinogenic *Corynebacterium diphtheriae* strains: correlation with ADP-ribosylation activity assay. *J Clin Microbiol.* 1993;31(10):2720-3.
26. Both L, Neal S, De Zoysa A, Mann G, Czumbel I, Efstratiou A, et al. External quality assessments for microbiologic diagnosis of diphtheria in Europe. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4381-4.
27. National serosurvey of vaccine preventable diseases - Report to the Ministry of Health - national-serosurvey-of-vaccine-preventable-diseases-may09.pdf. Disponible sur: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/national-serosurvey-of-vaccine-preventable-diseases-may09.pdf>
28. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/front-portion.pdf>

29. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis.* 1975;131(3):239-44.
30. Farfour E, Badell E, Dinu S, Guillot S, Guiso N. Microbiological changes and diversity in autochthonous non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated in France. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):980-7.
31. Mina NV, Burdz T, Wiebe D, Rai JS, Rahim T, Shing F, et al. Canada's first case of a multidrug-resistant *Corynebacterium diphtheriae* strain, isolated from a skin abscess. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):4003-5.
32. FitzGerald RP, Rosser AJ, Perera DN. Non-toxigenic penicillin-resistant cutaneous *C. diphtheriae* infection: a case report and review of the literature. *J Infect Public Health.* 2015;8(1):98-100.
33. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):217-25.
34. Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, et al. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*, London, United Kingdom, December 2009-January 2010. *Euro Surveill.* 2010;15(16).
35. Belsey MA *et al.* Skin infections and the epidemiology of diphtheria: acquisition and persistence of *C diphtheriae* infections. *Am J Epidemiol.* 1975; 102: 179-84.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des 8 patients

Cas	Sexe* / Age (an)	Pays de provenance	Comorbidités	Statut vaccinal DTP*	Nombre / localisation des lésions
1	F / 13	Mayotte	Hépatite auto-immune (en cours de traitement par prednisolone et azathioprine) Myosite	+°, <5ans	2 / Pied droit, jambe gauche
2	F / 4	Mayotte	Extrophie vésicale	+°, <5ans	9 / Membres supérieurs et inférieurs
3	M / 77	Madagascar	Diabète insulino-requérant Fibrillation auriculaire	Inconnu	7 / Jambe et pied droit
4	M / 63	Madagascar	Hypertension artérielle	Inconnu	2 / Jambe gauche Dermo-hypodermite
5	M / 71	Madagascar	Hypertension artérielle Diabète non insulino-requérant Cardiopathie ischémique	Inconnu	2 / Jambe gauche Dermo-hypodermite
6	M / 67	Madagascar	Ulcères veineux chroniques des membres inférieurs	+°, <5ans	5 / Jambe gauche
7	M / 73	Madagascar	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	Inconnu	4 / 4 orteils pied droit Dermo-hypodermite nécrosante
8	F / 18	Comores	Aucune	+°, <5ans	3 / Pied droit, cheville et pied gauche Dermo-hypodermite

* M, masculin; F, féminin.

* Vaccin combiné incluant Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite

° Schéma vaccinal recommandé en France (Primo-vaccination à 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Les rappels ultérieurs sont recommandés l'âge de 6 ans, 11-13 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans)

Tableau 2. Caractéristiques biologiques des isolats et antibiotiques utilisés

Cas	Identification / Biovar	Résistance aux antibiotiques	Gène tox	Production de toxine	Co-pathogènes	Ecouvillon naso-pharyngé	Traitement
1	CD / gravis	Fosfomycine	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	-	Amoxicilline 50mg/kg/j PO, 14j
2	CD / gravis	Fosfomycine Pénicilline G	-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicilline – acide Clavulanique 50mg/kg/j PO, 14j
3	CD / mitis	Fosfomycine	-	-	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicilline – acide Clavulanique 1g X3/j PO, 14j
4	CD / mitis	Fosfomycine Pénicilline G Clindamycine Cotrimoxazole	+	+	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicilline – acide Clavulanique IV 2g X3/j, 2j; Amoxicilline 2g X3/j 2j; and PO 1g X3/j 3j
5	CD / mitis	Fosfomycine Pénicilline G et A Cotrimoxazole	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicilline – acide Clavulanique 1g X3/j IV, 2j Tazocilline 4gX3/j + Rovamycine IV 2j Azithromycine 350mg X2/j PO, 10j
6	CD / mitis	Fosfomycine Pénicilline G et A/ Amoxicilline – acide clavulanique Azythromycine Clindamycine Gentamycine Tetracycline Cotrimoxazole	-	-	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	+	Rifampicine 10mg/kg/j + Ofloxacin 500mgX2/j PO, 14j
7	CD / gravis	Fosfomycine Pénicilline G et A	-	-	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicilline – acide Clavulanique IV 2g X3/j 8j, Amoxicilline PO 1g X3/j 6j
8	CD / NA	Fosfomycine	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicilline -acide Clavulanique 1g X3/j IV 6j Amoxicilline 1gX3/j + Clindamycine 600mgX3/j PO, 7j

Figure 1. Pustules qui se transforment rapidement en ulcères superficiels douloureux ne cicatrisant pas.



Figure 2. Ulcères arrondis, superficiels, à fond fibrineux, bien circonscrits, avec une bordure érythémato-violacée, recouverte par des membranes grisâtres adhérentes (A1-2). Il s’y associe souvent l’écoulement de sérosités abondantes et jaunâtres (B), et parfois une dermo-hypodermite (C).

A1.



A2.



B.

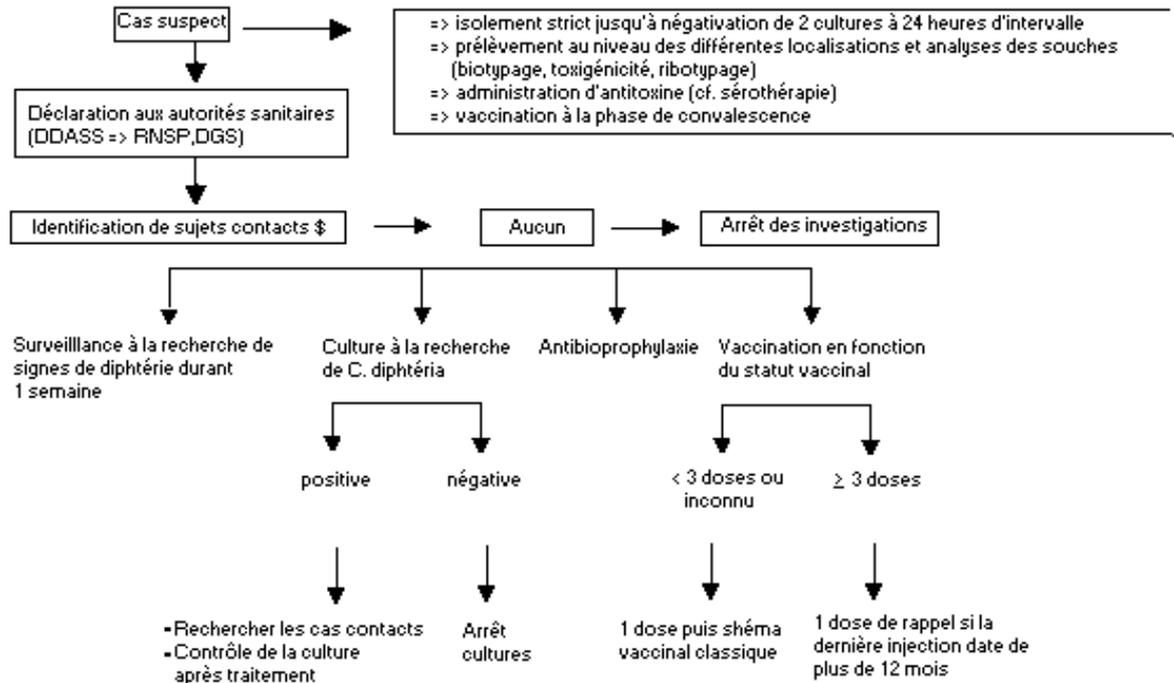


C.



ANNEXES

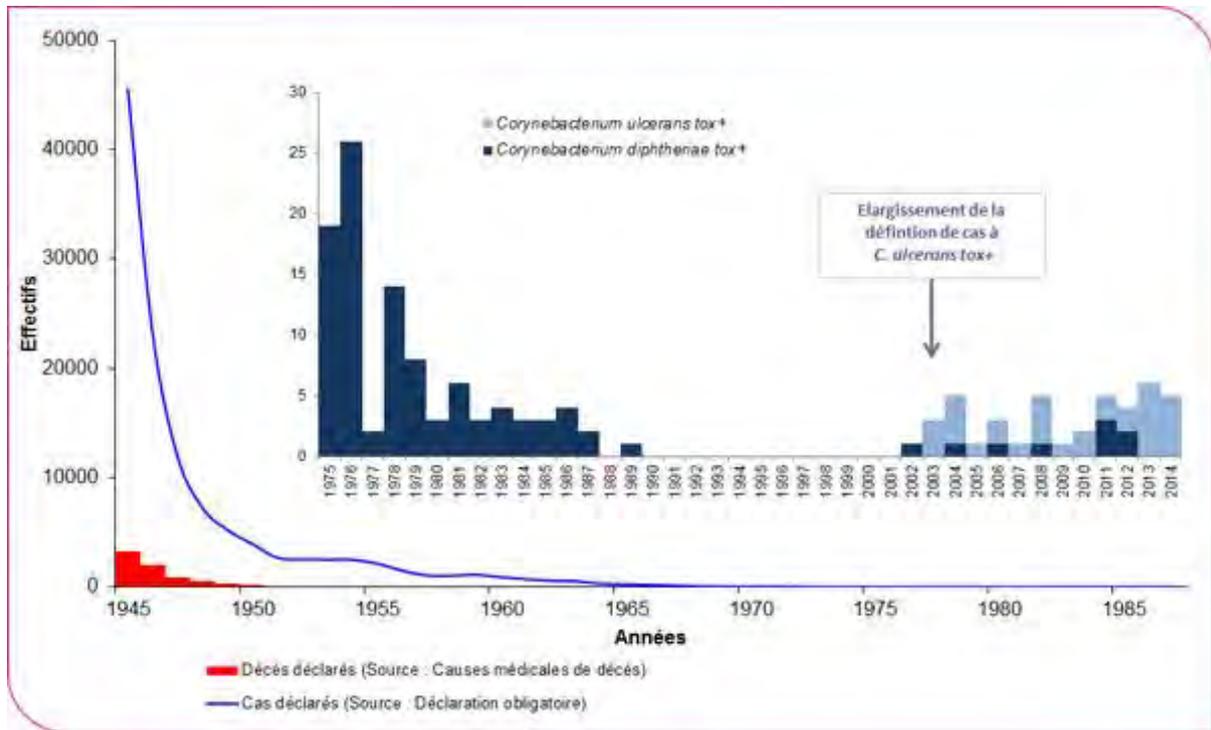
1. Annexe 1 : Conduite à tenir devant un cas de diphtérie selon les recommandations de l'InVS (10)



§ les sujets sont définis comme :

- => personnes vivant au domicile
- => amis ou visites fréquentes au domicile
- => relations intimes
- => sujets travaillant dans la même pièce
- => personnel de santé exposé aux sécrétions oropharyngées
- => transport (voyage de plusieurs heures) : passagers occupant les places voisines

2. Annexe 2 : Nombre de cas et de décès de diphtérie déclarés en France de 1945 à 2014 (sources : déclaration obligatoire-InVS, CépiDC (14)).



Nombre de cas annuels de diphtérie dues à Corynebacterium diphtheriae déclarés en France de 1989 à 2014 (source : déclaration obligatoire-InVS (14)).

Année	Nombre de cas de <i>C. diphtheriae</i>
1989	1 cas
...	
2002	1 cas importé
2003	
2004	1 cas importé
2005	
2006	1 cas importé
2007	
2008	1 cas importé
2009	
2010	
2011	3 cas dont 2 importés
2012	2 cas importés + 7 cas à Mayotte
2013	
2014	1 cas importé

3. Annexe 3 : Antibiothérapie selon les recommandations de l'HAS
(10)

Antibiotiques	Adulte (Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)	Enfant (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)	Durée (Nbre de jours)
Bêta-lactamines			
Amoxicilline			14
Voie injectable IV	3 g/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 1 g à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 2 g à la fois	100 mg/kg/jour en 3 injections - en IV directe lente de 3 à 4 minutes sans dépasser 25 m/kg à la fois ; - ou en perfusions de 30 à 60 minutes sans dépasser 50 m/kg à la fois	
Voie orale	3 g/jour en 3 prises	100 mg/kg/jour en 3 prises	

Macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines			
Voie injectable IV			
Spiramycine	9 MUI/jour en perfusions de 60 minutes	150 000 UI/kg/jour en perfusions de 60 minutes (hors AMM)	14
Erythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine)	3 à 4 g/jour - en perfusion continue sur 24 heures - ou en 3 ou 4 perfusions de 60 minutes	30 à 40 mg/kg/jour - en perfusion continue sur 24 heures - ou en perfusions de 60 minutes 4 fois par jour	
Voie orale			
Azithromycine	500 mg/jour en 1 prise	20 mg/kg/jour en 1 prise (hors AMM)	3
Clarithromycine (standard)	500 mg à 1 g/jour en 2 prises	15 mg/kg/jour en 2 prises	14
Clarithromycine (libération modifiée)	500 mg à 1 g/jour en 1 prise		14
Erythromycine	2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	30 à 50 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	14
Josamycine	1 à 2 g/jour en 2 prises	50 mg/kg/jour en 2 prises	14
Roxithromycine	300 mg/jour en 2 prises	5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises	14
Spiramycine	6 à 9 MUI/jour en 2 à 3 prises	150 000 à 300 000 UI/kg/jour en 2 à 3 prises	14

MUI : Millions d'unités internationales

- Traitement à ajuster à l'antibiogramme qui doit être systématique
- S'assurer de la négatification du prélèvement de gorge sous traitement à J15 et J16 (J7 et J8 pour l'azithromycine), ainsi qu'à J30.

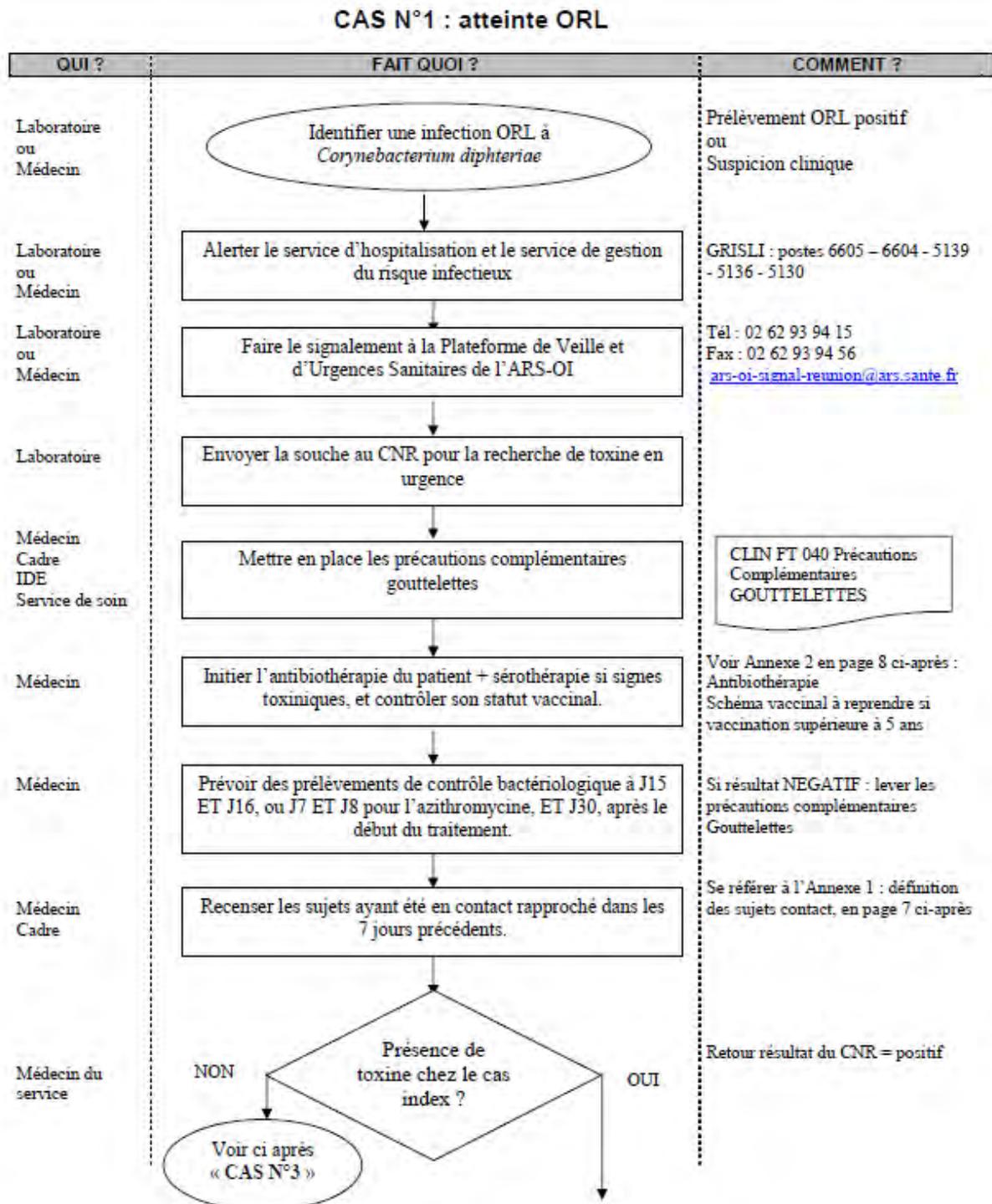
4. Annexe 4 : *Antibioprophylaxie selon les recommandations de l'HAS (10)*

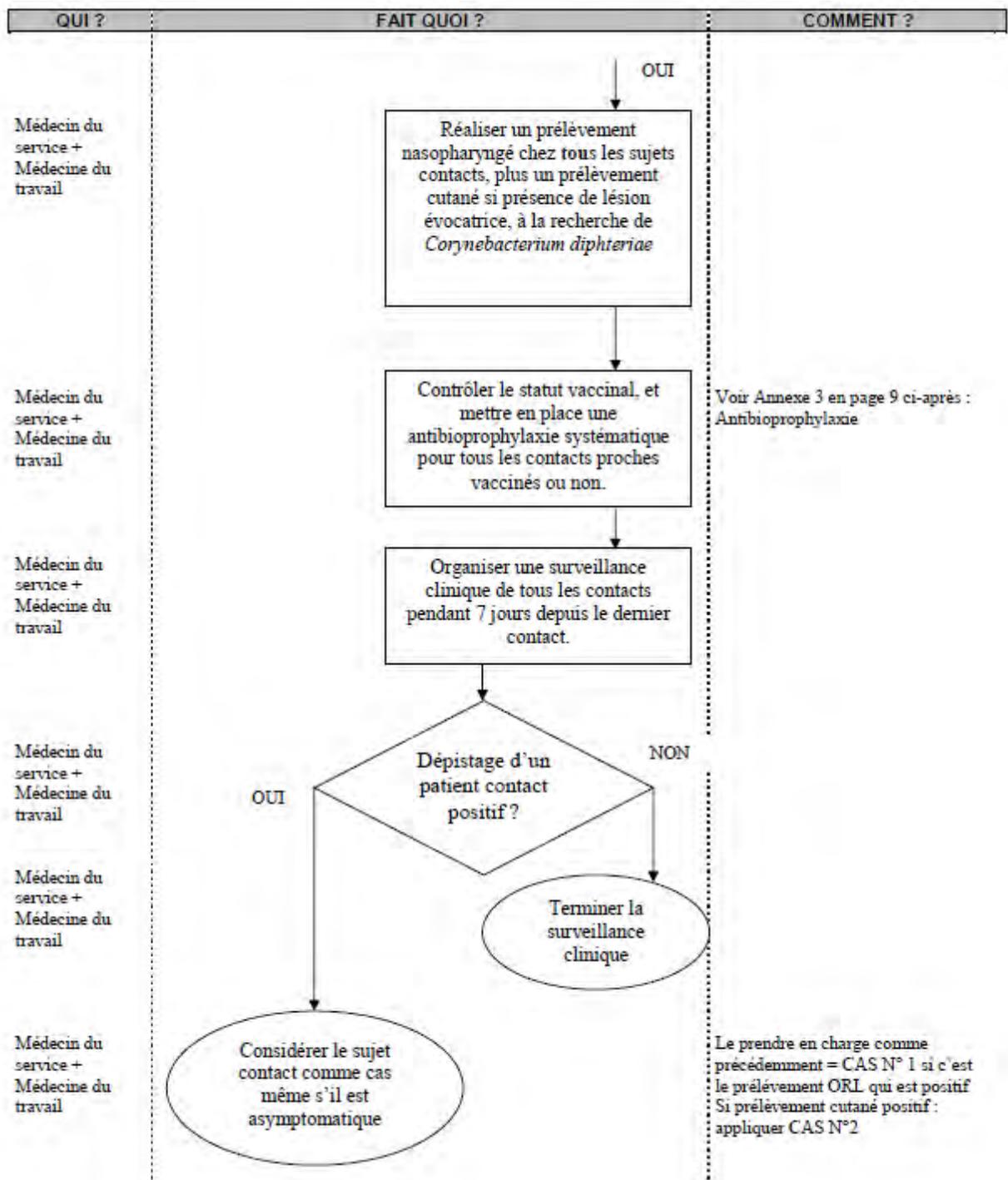
Antibiotiques	Adulte (Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)	Enfant (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)	Durée (Nbre de jours)
Bêta-lactamines			
Amoxicilline	3 g/jour en 3 prises	100 mg/kg/jour en 3 prises	7 à 10

Macrolides en cas d'allergie aux bêta-lactamines			
Azithromycine	500 mg/jour en 1 prise	20 mg/kg/jour en 1 prise (hors AMM)	3
Clarithromycine (standard)	500 mg à 1 g/jour en 2 prises	15 mg/kg/jour en 2 prises	7 à 10
Clarithromycine (libération modifiée)	500 mg à 1 g/jour en 1 prise		7 à 10
Erythromycine	2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises	30 à 50 mg/kg/jour en 2 à 3 prises	7 à 10
Josamycine	1 à 2 g/jour en 2 prises	50 mg/kg/jour en 2 prises	7 à 10
Roxithromycine	300 mg/jour en 2 prises	5 à 8 mg/kg/jour en 2 prises	7 à 10
Spiramycine	6 à 9 MUI/jour en 2 à 3 prises	150 000 à 300 000 UI/kg/jour en 2 à 3 prises	7 à 10

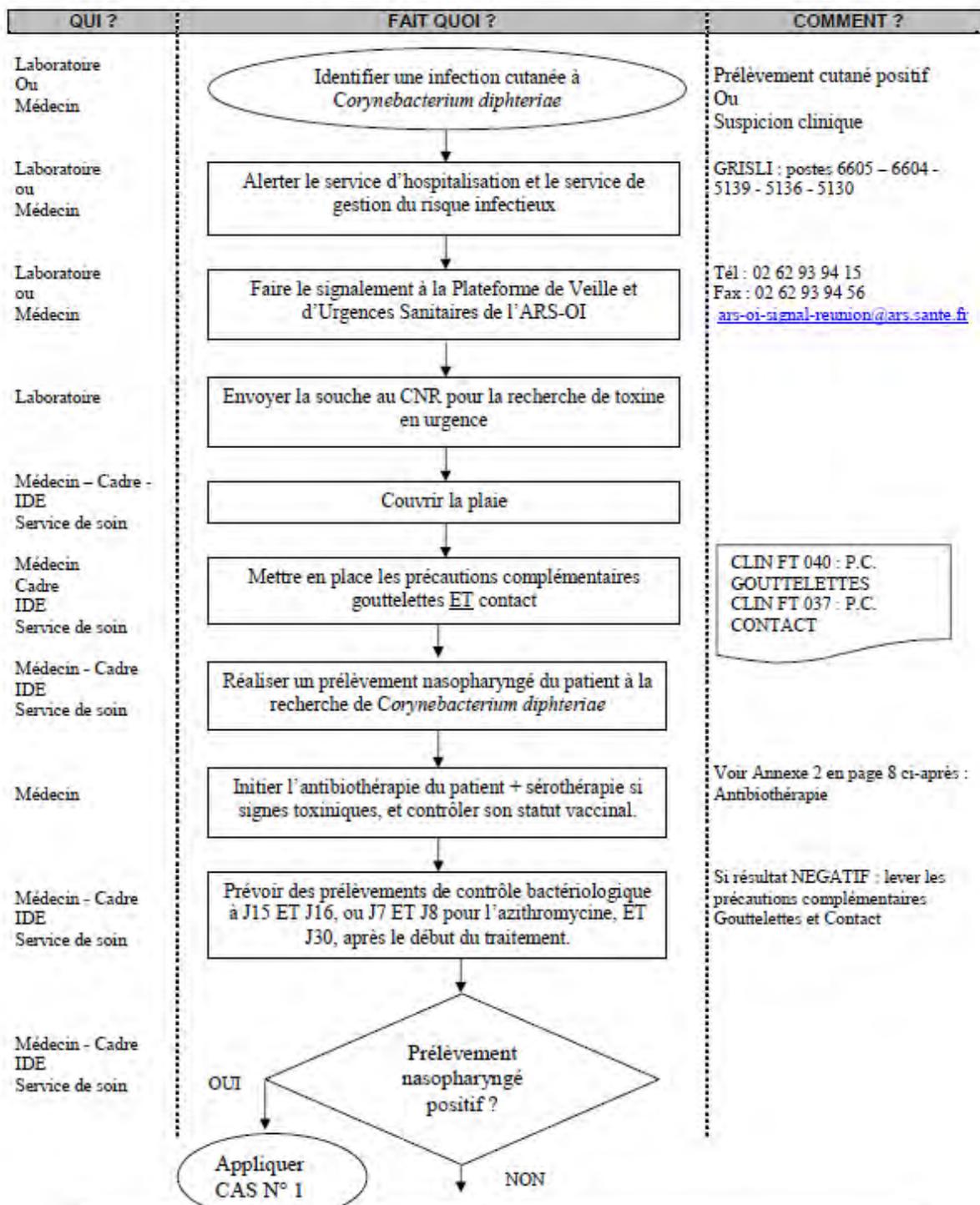
MUI : Millions d'unités internationales

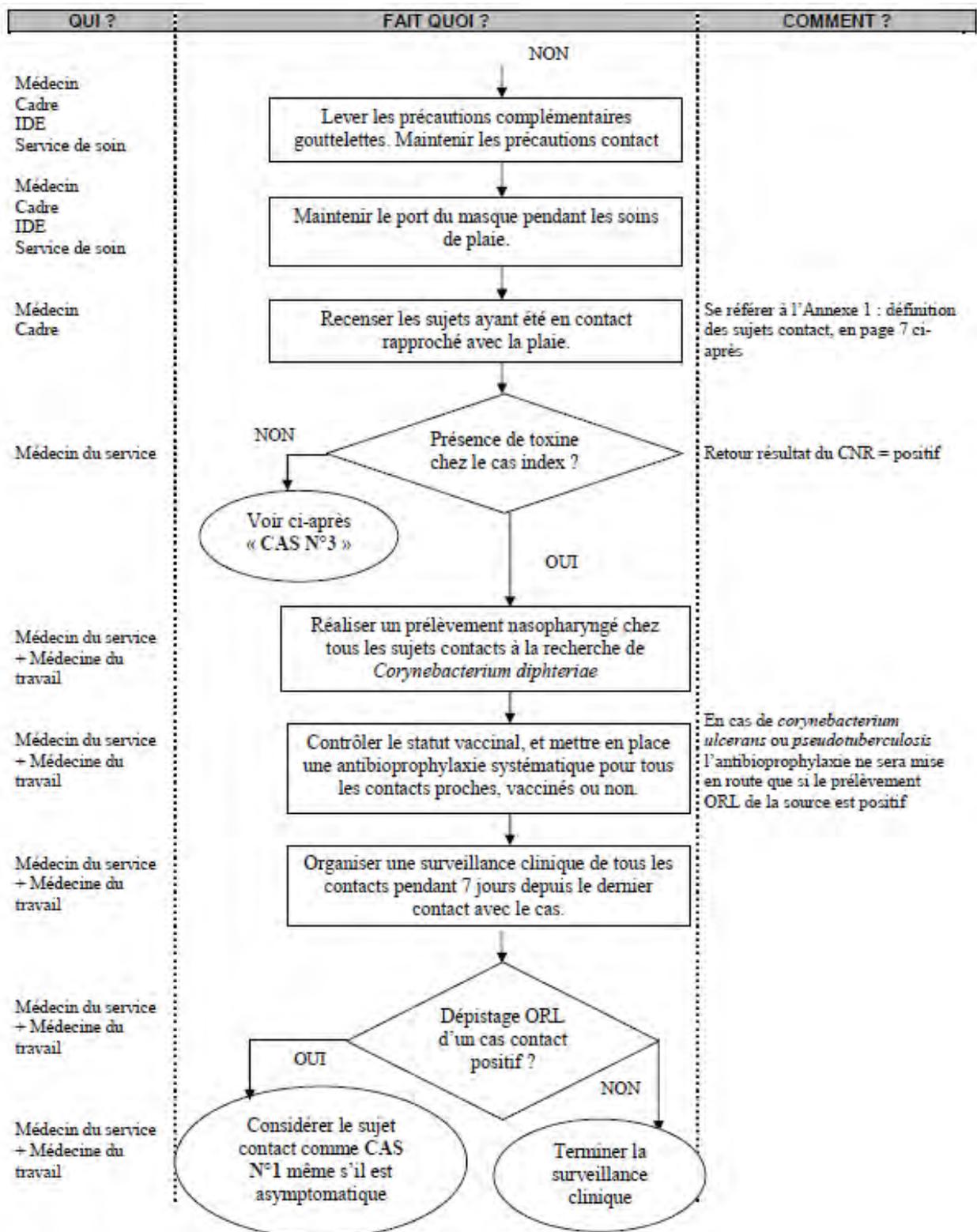
5. Annexe 5 : Participation à l'écriture du protocole CLIN du CHU de la Réunion sur la conduite à tenir devant un cas de diphtérie, en tenant compte de la proximité de la Réunion avec des zones de forte endémie (Mayotte, Comores et Madagascar).



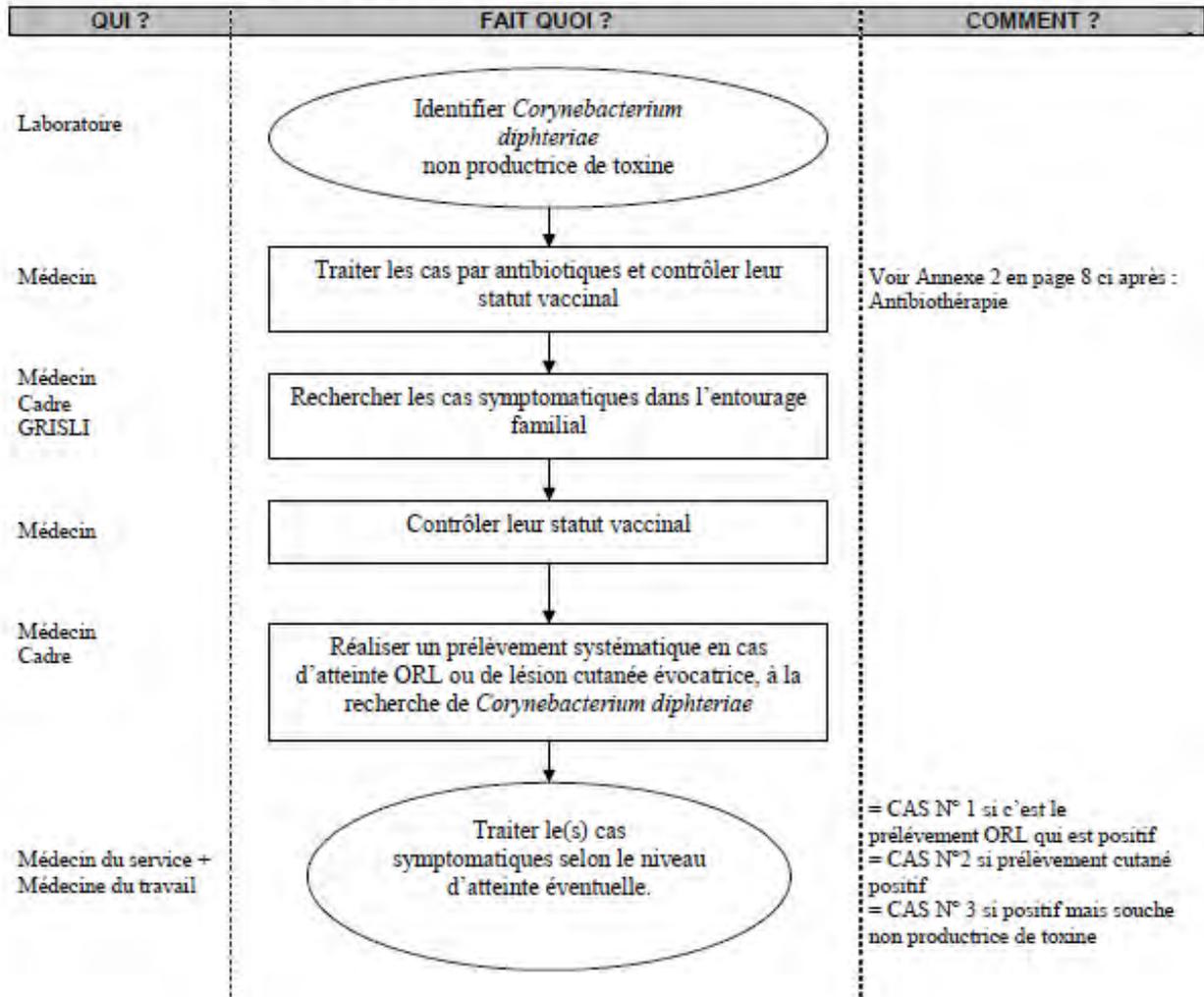


CAS N°2 : atteinte cutanée





CAS N°3 : SOUCHES NON PRODUCTRICES DE TOXINE



6. Annexe 6 : *Présentation du travail aux Journées Dermatologiques de Paris 2016 et aux Journées Nationales Provinciales de Dermatologie à Bordeaux en 2017 : communications orales*



The banner at the top of the slide contains several logos and text elements. On the left, the 'JDP' logo is followed by 'Journées dermatologiques de Paris'. To the right, it says '6-10 DÉCEMBRE 2016' and 'PALAIS DES CONGRÈS' with a small logo for 'Journées provinciales de Dermatologie'. Below these are the logos for 'Hôpitaux de Toulouse', 'CHU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LA RÉUNION', and 'ILE DE LA RÉUNION' with a stylized bird logo.

La diphtérie existe encore!

Chloé Alberto¹, Sophie Osdoit¹, Laurent Bellec²,
Olivier Belmonte³, Jean-Luc Yvin¹, Kelly Bagny¹

¹Service de Dermatologie et Médecine interne,
²Service de Maladies Infectieuses,
³Laboratoire de Microbiologie, CHU de
la Réunion Félix Guyon, Saint-denis, France

7. ***Annexe 7 : Soumission de l'article au British Journal of Dermatology en mars 2017***

Cutaneous ulcers revealing diphtheria: a re-emerging disease?

Chloé Alberto ¹, Sophie Osdoit¹, Axel-Patrice Villani², Laurent Bellec³, Olivier Belmonte⁴, Kelly Bagny¹

1 Department of Dermatology and Internal Medicine, Felix Guyon University Hospital, Saint-Denis, France

2 Department of Dermatology, Edouard Herriot Hospital, Claude Bernard Lyon I University, Lyon, France

3 Department of Infectious Diseases, Felix Guyon University Hospital, Saint-Denis, France

4 Laboratory of Microbiology, Felix Guyon University Hospital, Saint-Denis, France

Running head: Cutaneous diphtheria

Corresponding author: Kelly Bagny

Department of Dermatology, Felix Guyon University Hospital, Saint-Denis, France

Telephone: 02 62 90 54 50

Email: kelly.bagny@chu-reunion.fr

Key words: diphtheria, cutaneous diphtheria, *Corynebacterium diphtheriae*, cutaneous ulcers

Bulleted Statements

What's already known about this topic?

- Diphtheria is an inter-human contagious disease mainly caused by *Corynebacterium diphtheriae*
- It has become rare in developed countries since the introduction of compulsory vaccination, but it's a re-emerging disease

What does this study add?

- Cutaneous diphtheria may be an important reservoir for ongoing transmission of the disease.
- Because of its stereotyped clinical presentation, cutaneous diphtheria should be considered when rapidly evolving hyperalgesic skin ulcers with greyish membranes are encountered, especially with patients returning from endemic areas, regardless of their vaccination status.

ABSTRACT

Diphtheria due to *Corynebacterium diphtheriae* (*CD*) has become rare in developed countries. In France only 9 cases of toxigenic diphtheria have been reported since 1989, all pharyngeal, and all imported from endemic countries except 1 contact case. We report 8 cases of cutaneous diphtheria due to *CD*, of which 4 were producing diphtheria toxin, all imported in France since 2015.

Eight patients aged 4 to 77 years had several rapidly progressive post-traumatic ulcerations of the legs. The ulcerations were superficial, rounded, fibrinous, and sometimes purulent, with an erythematous-violet border covered with greyish membranes. Bacteriological sampling of ulcers revealed the presence of *CD*, most commonly associated with *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. Vaccine status was unknown for 4 patients and less than 5 years for 4 patients.

Our cases show that there is a resurgence of cutaneous diphtheria and toxigenic strains in France, imported from Indian Ocean countries. It may be an important reservoir for ongoing transmission of the disease. It is a re-emergent pathogen because of population flows and decrease in adult booster coverage.

Cutaneous diphtheria should be considered when facing rapidly evolving hyperalgesic skin ulcers, with greyish membranes, especially in patients returning from endemic areas, regardless of their vaccination status. A specific search for *CD* must be specified to the bacteriologist. Vaccination protects against toxigenic manifestations but not against infection by bacteria.

Early recognition and treatment of cutaneous diphtheria, and up-to-date vaccination are necessary to avoid transmission and spread of both cutaneous and pharyngeal diseases. are necessary to avoid transmission and spread of both cutaneous and pharyngeal diseases.

INTRODUCTION

Diphtheria is an inter-human contagious disease mainly caused by a gram positive bacillus, *Corynebacterium diphtheriae* (*CD*) and rarely by *Corynebacterium ulcerans* (*CU*) and *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*CP*). Whereas *CU* and *CP* are often zoonotic, the reservoir of *CD* is essentially human. The transmission occurs mainly via direct contact with respiratory secretions or exudate from skin infections (1). The incubation period is short (2-5 days) (2). It can result in an infection of the upper respiratory tract or in cutaneous infections.

Diphtheria became rare in developed countries since the introduction of compulsory vaccine immunization. However it remains endemic in Russia, South America, East Asia and Africa ((3) (4)). In Europe, *CD* has recently been recognized as emerging pathogen (5) and cutaneous diphtheria as an important factor in the recent spread of this disease ((6),(7)).

We report 8 cases of cutaneous diphtheria diagnosed in France over a year, all imported from Madagascar, Comoros and Mayotte.

OBSERVATIONS

Seven patients (n°1-7) were diagnosed in Reunion Island, a French overseas department in the Indian Ocean close to Madagascar and the Comoros islands, and 1 patient (n°8) in Lyon since 2015. Characteristics of the patients are reported in table 1. Two patients were living in Mayotte, five of them were either tourists or residents of Madagascar, one had returned from Comoros island.

Seven of the patients presented several ulcerated and painful lesions on the lower limbs (and on the upper limbs for patient 2), that appeared after traumatic wounds or insect bites. The lesions began with pustules that degenerated rapidly into superficial ulcers (**Figure 1**). The ulcerations were round and superficial, fibrinous, with clearly demarcated erythematous-purplish edges, covered with adherent greyish membranes (**Figure 2a**). Some of them were oozing a yellow discharge (**Figure 2b**). Four patients had a dermo-hypodermatitis (**Figure 2c**). **Patient 5** developed a sepsis on the erysipelas complicated by heart failure.

Patient 6 presented an aggravation of chronic cutaneous venous ulcers on his left lower extremity over a period of 6 months, and developed new small purulent ulcerations.

Fever and inflammatory syndrome were noted in patients with dermo-hypodermatitis.

Wound swabs were performed from all the ulcerations revealing a *CD*. The cultures were polymicrobial, with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* being the most common copathogens (**table 2**).

Isolates were sent to the National Reference Center laboratory (NRC) for confirmation and diphtheria toxin gene testing: 4 of the 8 strains were confirmed to bear the *tox* gene and to produce the toxin. Four were biovar *mitis* and three *gravis* (**table 2**). Nose and throat swabs, taken to test for nasopharyngeal *CD* carriage, were positive only for 1 patient.

Amoxicillin or Amoxicillin-Clavulanic acid were administered to 6 patients, while one patient who did not improve after 48h of Penicillin was given Rovamycin then Azithromycin. Patient 6 was treated with Rifampicin and Ofloxacin because of a strain resistant to Penicillin and Macrolids.

The ulcerations healed completely, except in patient 6 in whom we noted the persistence of venous ulcers and patient 7 who has been amputated of the left leg on acute ischemia. Bacteriological clearance was confirmed with two sets of swabs on skin taken 24h after the completion of antibiotics.

The vaccination status was unknown for 4 patients and less than 5 years for 4 patients. A complete course of vaccination (combined tetanus-diphtheria vaccine) was administered to the patients who were uncertain whether they had received a primary course of diphtheria immunization. A booster dose was given to the patients who had received the last diphtheria vaccine dose in the last five years.

Possible close contacts with the patients during the incubation period were identified and treated preventively.

DISCUSSION

We report 8 cases of cutaneous diphtheria, 4 due to toxigenic strains, diagnosed in France over a period of 14 months, whereas only 9 cases of toxigenic diphtheria had been reported in France since 1989.

Diphtheria is a very rare disease in most European countries. However the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) has noted a resurgence of cases of cutaneous diphtheria over the last 5 years ((3), (8)). From 2009 to 2014, 25/79 cases of reported *CD* infections were cutaneous and mainly sporadic. Seven cases were indigenous from Latvia and 18 imported essentially from Africa and Asia (9).

In France, the last indigenous cases of infection with *CD* were reported in 1989. Since 1990, 9 pharyngeal diphtheria cases due to a toxigenic strain of *CD* were notified to the NRC, all imported, except for one contact case (9). In 2014, 10 non-toxigenic *CD* were isolated on wounds (10).

All our cases were imported from Madagascar, Mayotte or the Comoros islands. In developed countries, cutaneous diphtheria remains a traveler's disease (11). The risk is highest when travelling in diphtheria-endemic countries, but also exists in European countries. This was recently exemplified by a fatal case of respiratory diphtheria in an unvaccinated child in Spain who had not travelled (2), (8).

As illustrated by our cases, cutaneous diphtheria has a stereotyped clinical presentation. It frequently develops on preexisting wounds, that become pustulous, and quickly form into painful non-healing ulcers. Classical features include well-circumscribed ulcers, with hard purplish edges covered by a grey membrane. The lesions can be multiple and are predominant in the lower limbs.

Diagnosis is made on a bacteriological swab of the ulcerations that isolate a *CD*; however isolation by culture may be difficult due to a poly-contamination by other pathogens. Therefore the search for *CD* must be specified to the bacteriologist in order to use a specific identification technic. Identified strains must be sent to the NRC laboratory for diphtheria toxin gene testing (PCR, Elek test). ECDC has shown there is a lack of laboratory resources for detecting and confirming diphtheria, and few countries in Europe can perform toxigenicity

testing (12). Many cases are thus left un-diagnosed, leading to underestimate the true incidence of diphtheria.

Four of our cases were due to toxigenic strains. The exotoxin can produce systemic effects such as myocarditis, nephritis, polyneuropathy, paralysis and eventually death (10% despite antibiotics and the use of anti-sera (13)). Only one of our patients developed a sepsis, and none of them were accompanied by systemic diphtheria manifestation. In contrast to respiratory diphtheria, toxic effects rarely occur with cutaneous diphtheria (1–2%) (14). It is possibly due to a slower release of toxin across the skin barrier resulting in a more vigorous antitoxin immune response (6).

However, transmission from cutaneous lesions can cause both respiratory and cutaneous forms of the disease (8). Several studies highlight the role of cutaneous diphtheria in the spread of the disease as cutaneous carriage of *CD* is an important source of transmission of the pathogen. This was illustrated in an epidemiological study from a rural community in the US in 1975, in which transmission was shown to be higher among contacts of patients with cutaneous infections than in those with respiratory tract infections (15).

50% of our cases had been vaccinated in the previous five years. Vaccination does not guarantee immunity from contracting diphtheria, but it effectively protects against the effects of the exotoxin (8). The ECCD suggests that the reemergence of toxigenic strains is likely due to a decrease in adult booster coverage (3). These single travel-related cases recall the potential risk associated with travel to import diphtheria toxinogenic bacillus and reinforce the importance of up-to-date immunization.

REFERENCES:

1. Patey O, Bimet F, Riegel P, et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. Coryne Study Group. *J Clin Microbiol.* 1997;35(2):441-5.
2. Heymann D. Diphtheria. In: *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th edn (Heymann DL, ed). Washington, DC: American Public Health Association, 2004; 171–6
3. European Center for Disease and Control. Annual epidemiological reports 2016. Reporting on 2014 data. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx (last accessed 1 Mars 2017)
4. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2016 ('Yellow Book'). Atlanta: CDC; 2015; Chapter 3. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria> (last accessed 1 Mars 2017)
5. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(1):95-105.
6. de Benoist A-C, White JM, Efstratiou A, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):511-3.
7. Masters BR. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015; 2285-7.
8. European Center for Disease Prevention and Control. Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf> (last accessed 1 Mars 2017)
9. Institut de Veille Sanitaire (InVS) / Données épidémiologiques / Diphtérie / Maladies à déclaration obligatoire. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Diphterie/Donnees-epidemiologiques> (last accessed 1 Mars 2017)

10. Centre National de Référence des Corynébactéries du complexe diphtheriae, annual report 2014-2015. Available at: <https://www.pasteur.fr/fr/file/3172/download?token=o-janaJ3> (last accessed 1 Mars 2017)
11. Jakovljevic A, Steinbakk M, Mengshoel AT, et al. Imported toxigenic cutaneous diphtheria in a young male returning from Mozambique to Norway, March 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(24).
12. Both L, Neal S, De Zoysa A, et al. External quality assessments for microbiologic diagnosis of diphtheria in Europe. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4381-4.
13. Baron S. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/guides/diphterie/> (last accessed 1 Mars 2017)
14. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/front-portion.pdf> (last accessed 1 Mars 2017)
15. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis.* 1975;131(3):239-44.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Clinical characteristics of the 8 patients

Case	Sex*/ Age (yo)	Country of provenance	Comorbidities	DTP* Vaccinati on status	Number / localization of lesions
1	F / 13	Mayotte	Auto-immune hepatitis (under prednisolone and azathioprine) Myositis	+ ^o , <5y	2 / Right foot, left lower limb
2	F / 4	Mayotte	Bladder extrophia	+ ^o , <5y	9 / Upper and lower limbs
3	M / 77	Madagascar	Insulin-requiring diabetes Atrial fibrillation	Unknown	7 / Right lower limb and foot
4	M / 63	Madagascar	Arterial hypertension	Unknown	2 / Left lower limb Dermo-hypodermatitis
5	M / 71	Madagascar	Arterial hypertension Non insulin-requiring diabetes Ischemic cardiopathy	Unknown	2 / Left lower limb Dermo-hypodermatitis
6	M / 67	Madagascar	Chronic venous ulcerations on lower limbs	+ ^o , <5y	5 / peri-malleolar on left lower limb
7	M / 73	Madagascar	Peripheral arterial disease	Unknown	4 / 4 right toes Necrotizing dermo- hypodermatitis
8	F / 18	Comoros	None	+ ^o , <5y	3 / Right foot, left foot and ankle Dermo-hypodermatitis

* M, male; F, female.

* Combined vaccine including diphtheria, tetanus, polio

^o Vaccination status as recommended in France (primary immunization at age 2 and 4 months and then booster doses at 11 months, 6 years, 11-13 years, 25 years, 45 years, 65 years and after every ten years)

Table 2. Biological characteristics of the isolates and antibiotics used

Case	Identification / Biotyp e	Antibiotics resistance	Prese nce of gene tox	Toxin produ ction	Co-pathogenes	Nas oph aryn geal swa b	Treatment
1	CD / gravis	None	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	-	Amoxicillin 50mg/kg/day PO, 14d
2	CD / gravis	Penicillin G	-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid 50mg/kg/d PO, 14d
3	CD / mitis	None	-	-	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid 1g X3/d PO, 14d
4	CD / mitis	Penicillin G Clindamycin Cotrimoxazole	+	+	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid IV 2g X3/d, 2d; Amoxicillin 2g X3/d 2d; and PO 1g X3/d 3d
5	CD / mitis	Penicillin G Penicillin A Cotrimoxazole	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid 1g X3/d IV, 2d Tazocillin 4gX3/d + Rovamycin IV 2d Azithromycin 350mg X2/d PO, 10d
6	CD / mitis	Penicillin G, A / Amoxicillin - Clavulanic acid Azythromycin Clindamycin Gentamycin Tetracyclin Cotrimoxazole	-	-	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	+	Rifampicin 10mg/kg/d + Ofloxacin 500mgX2/d PO, 14d
7	CD / gravis	Penicillin G, A	-	-	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid IV 2g X3/d 8d, Amoxicillin PO 1g X3/d 6d
8	CD / NA	None	+	+	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Amoxicillin - Clavulanic acid 1g X3/d IV 6d Amoxicillin 1gX3/d + Clindamycin 600mgX3/d PO, 7d

Figure 1. Pustules that quickly degenerated into superficial non-healing ulcers.



Figure 2. Round and superficial ulcerations, fibrinous, with clearly demarcated erythematous and purplish edges, covered with adherent greyish membranes (A); sometimes purulent (B), and sometimes associated with dermo-hypodermatitis (C).



RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Cutaneous ulcers revealing diphtheria: a re-emerging disease?

Diphtheria due to *Corynebacterium diphtheriae* (*CD*) has become rare in developed countries. In France only 9 cases of toxigenic diphtheria have been reported since 1989, all pharyngeal, and all imported from endemic countries except 1 contact case. We report 8 cases of cutaneous diphtheria due to *CD*, of which 4 were producing diphtheria toxin, all imported in France since 2015.

Eight patients aged 4 to 77 years had several rapidly progressive post-traumatic ulcerations of the legs. The ulcerations were superficial, rounded, fibrinous, and sometimes purulent, with an erythematous-violet border covered with greyish membranes. Bacteriological sampling of ulcers revealed the presence of *CD*, most commonly associated with *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. Vaccine status was unknown for 4 patients and less than 5 years for 4 patients.

Our cases show that there is a resurgence of cutaneous diphtheria and toxigenic strains in France, imported from Indian Ocean countries. It may be an important reservoir for ongoing transmission of the disease. It is a re-emergent pathogen because of population flows and decrease in adult booster coverage.

Cutaneous diphtheria should be considered when facing rapidly evolving hyperalgesic skin ulcers, with greyish membranes, especially in patients returning from endemic areas, regardless of their vaccination status. A specific search for *CD* must be specified to the bacteriologist. Vaccination protects against toxigenic manifestations but not against infection by bacteria.

Early recognition and treatment of cutaneous diphtheria, and up-to-date vaccination are necessary to avoid transmission and spread of both cutaneous and pharyngeal diseases.

KEYWORDS: diphtheria, cutaneous diphtheria, *Corynebacterium diphtheriae*, cutaneous ulcer, leg ulcer

**DES ULCERES CUTANES REVELANT UNE DIPHTERIE :
UNE MALADIE RE-EMERGENTE ?**

RESUME EN FRANÇAIS :

La diphtérie cutanée est une maladie contagieuse inter-humaine principalement causée par *Corynebacterium diphtheriae* (CD). Elle est devenue rare dans les pays développés depuis l'instauration de la vaccination obligatoire, mais c'est un pathogène ré-émergent du fait des flux de population et d'une diminution de la couverture vaccinale.

Nous rapportons 8 cas de diphtérie cutanée due à CD, dont 4 souches productrices de la toxine diphtérique, tous importés en France depuis 2015.

La survenue, ces dernières années, de plusieurs cas de diphtérie à CD, et surtout la réémergence de souches toxigènes, justifie l'importance de connaître sa présentation clinique. Il est donc primordial de savoir l'évoquer devant des ulcères cutanés hyperalgiques, évoluant rapidement, recouverts de membranes grisâtres, en particulier chez des patients revenant de zones endémiques, quel que soit leur statut vaccinal. Une recherche spécifique de CD doit être spécifiée au bactériologue.

TITRE EN ANGLAIS : Cutaneous ulcers revealing diphtheria: a re-emerging disease ?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée dermatologie et vénérologie

MOTS-CLÉS : diphtérie, diphtérie cutanée, *Corynebacterium diphtheriae*, ulcère cutané, ulcère de jambe, retour de voyage

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Serge BOULINGUEZ