

Ministère de la Santé

# La diphtérie – Guide pour les professionnels de la santé

février 2024

Le présent document doit être interprété par des personnes ayant des connaissances dans le domaine des soins de santé. Il s'adresse principalement aux professionnels de la santé ainsi qu'aux établissements et organismes qui fournissent des soins de santé tels que les pharmacies, les hôpitaux, les foyers de soins de longue durée, les fournisseurs de services de santé communautaires et les services préhospitaliers d'urgence.

# Guide d'intervention rapide en cas de diphtérie

## La diphtérie – Le traitement de la diphtérie est guidé par le diagnostic clinique

Le diagnostic de la diphtérie se fait par l'isolement de souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae* dans un échantillon clinique approprié. Bien que rares, d'autres espèces toxigènes de *Corynebacterium* (*Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*) peuvent provoquer une diphtérie clinique. Il faut obtenir une anamnèse complète pour justifier le diagnostic en attendant la confirmation du laboratoire. Il faut commencer la prise en charge médicale sur-le-champ, avant même d'avoir reçu les résultats des analyses.

### Description clinique

La diphtérie est une maladie bactérienne aiguë qui touche surtout les voies respiratoires supérieures, les membranes cutanées ou d'autres muqueuses (p. ex., conjonctives, vagin). Le début de la maladie est insidieux et les symptômes peuvent, au début, ne pas être évidents et se manifester par une fièvre modérée; cependant, ils peuvent s'aggraver et présenter des signes de toxicité nécessitant un traitement à l'antitoxine diphtérique.

### Diagnostic en laboratoire et prélèvement d'échantillons

Les échantillons cliniques doivent être prélevés avant le traitement médical et l'administration de l'antitoxine diphtérique. Les échantillons cliniques doivent être transportés aux laboratoires de Santé publique Ontario en vue d'être analysés. **Il faut démarrer le traitement à l'antitoxine diphtérique avant de recevoir les résultats des analyses**, du moins s'il y a de fortes indications cliniques qu'il s'agit effectivement d'une diphtérie.

### Pour commander l'antitoxine diphtérique

Le personnel du Ministère de la Santé prendra les dispositions nécessaires pour envoyer l'antitoxine diphtérique. Vous trouverez à la page 7 des renseignements sur la façon de commander l'antitoxine diphtérique. Il faut établir des pratiques permanentes de stockage et de manipulation des vaccins pour que l'antitoxine diphtérique soit systématiquement conservée entre 2 et 8 °C.

### Obligation d'alerter le bureau local de santé publique

Les cas réels ou potentiels de diphtérie doivent être signalés dès que possible au

médecin-hygiéniste par les personnes qui sont tenues de faire une telle déclaration en vertu de la *Loi sur la protection et la promotion de la santé*, LRO 1990.

**Remplir le formulaire sur le suivi des patients et le transmettre au Ministère de la Santé**

Après l'administration de l'antitoxine diphtérique, il faut remplir le [formulaire C](#) et l'envoyer au Ministère de la Santé à l'adresse [vacpro@ontario.ca](mailto:vacpro@ontario.ca). Cette information sera fournie au Programme d'accès spécial de Santé Canada.

# Table des matières

<b>Guide d'intervention rapide en cas de diphtérie .....</b>	<b>1</b>
<b>La diphtérie .....</b>	<b>4</b>
<b>Description clinique .....</b>	<b>4</b>
<b>Modes de transmission .....</b>	<b>5</b>
<b>Diagnostic en laboratoire.....</b>	<b>5</b>
<b>Période d'incubation.....</b>	<b>6</b>
<b>Administration de l'antitoxine et prise en charge clinique .....</b>	<b>6</b>
<b>Comment commander l'antitoxine diphtérique .....</b>	<b>6</b>
<b>Étape 1 – Envoyer une demande d'antitoxine diphtérique .....</b>	<b>7</b>
<b>Étape 2 – Informer le bureau local de santé publique.....</b>	<b>7</b>
<b>Étape 3 – Remplir le formulaire C et l'envoyer au Ministère de la Santé.....</b>	<b>8</b>
<b>Comment retourner les doses inutilisées d'antitoxine diphtérique.....</b>	<b>9</b>
<b>Étape 1 – Communiquer avec le Ministère de la Santé.....</b>	<b>9</b>
<b>Étape 2 – Communiquer avec le Service d'approvisionnement     médicopharmaceutique du gouvernement de l'Ontario .....</b>	<b>9</b>
<b>Annexe A : Prélèvement et transport d'échantillons appropriés .....</b>	<b>11</b>
<b>Annexe B : Notice de produit pour l'antitoxine diphtérique .....</b>	<b>12</b>
<b>Numéros de téléphone importants .....</b>	<b>18</b>

# La diphtérie

La diphtérie est une maladie aiguë liée à l'action de toxines et causée par la bactérie *Corynebacterium diphtheriae*. Il existe quatre biotypes de *Corynebacterium diphtheriae* (*gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius*). Les souches peuvent être toxigènes ou non toxigènes. En général, les souches toxigènes entraînent une infection invasive. Bien que rares, d'autres espèces toxigènes de *Corynebacterium* (*Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*) peuvent provoquer une diphtérie clinique.

## Description clinique

La diphtérie est une maladie bactérienne aiguë qui touche surtout les voies respiratoires supérieures, les membranes cutanées ou d'autres muqueuses (p. ex., conjonctives, vagin).

La diphtérie respiratoire peut être classée en fonction de sa manifestation clinique. La diphtérie nasale postérieure peut apparaître sous forme d'une décharge nasale unilatérale, mucopurulente à sérosanguine, légère ou chronique, ou sous forme d'excoriations. À leur apparition, les symptômes sont souvent difficiles à distinguer de ceux d'un rhume.

La diphtérie pharyngo-amygdalienne se présente au départ comme une petite fièvre, un mal de gorge, une difficulté à avaler, un sentiment de malaise et l'anorexie. La lésion caractéristique est une membrane adhérente asymétrique d'un blanc grisâtre, avec une inflammation visible sur les amygdales et l'oropharynx; cette membrane apparaît dans les deux à trois jours suivant le début de la maladie. L'enflure du cou et des ganglions lymphatiques cervicaux peut donner l'apparence d'un « cou de taureau ». Les membranes pharyngées peuvent se prolonger dans la trachée, entraînant l'obstruction des voies aériennes supérieures et une détresse respiratoire aiguë ultérieure. Cela peut causer l'asphyxie chez les jeunes enfants. Les complications systémiques de la diffusion de la toxine diphtérique peuvent entraîner une myocardite et des effets sur le système nerveux central.

La diphtérie laryngée peut se limiter à un site ou se propager sous forme de diphtérie pharyngée, caractérisée par la fièvre, l'enrouement, le stridor et une toux aboyante qui peuvent évoluer vers l'obstruction des voies respiratoires, le coma et la mort. Le taux de

létalité pour la diphtérie respiratoire est de 5 à 10 %.

La diphtérie cutanée est localisée à la zone d'infection, et elle n'est que rarement associée à des complications systémiques. La maladie touche souvent des personnes sans abri et semble être à la source des niveaux élevés d'immunité naturelle dans cette population. Les lésions peuvent prendre la forme d'éruptions cutanées écailleuses ou d'ulcères à bords délimités.

## Modes de transmission

La maladie se transmet le plus souvent d'une personne à l'autre par les voies respiratoires. Aussi bien les cas que les porteurs de la maladie peuvent être une source d'infection. Elle peut aussi se transmettre, mais plus rarement, par le contact avec des lésions cutanées ou des objets souillés par les sécrétions provenant des lésions de personnes infectées (vecteurs passifs).

## Diagnostic en laboratoire

Un cas est considéré comme confirmé lorsque les signes et symptômes cliniquement compatibles se manifestent chez une personne présentant une infection des voies respiratoires supérieures ou un autre site d'infection (blessure, lésion cutanée) et au moins l'un des critères suivants:

- Isolement de *Corynebacterium diphtheriae* avec confirmation de la présence de toxines dans un échantillon clinique approprié (gorge, nez, site nasopharyngien ou cutané, exsudat de la membrane).
- Isolement d'autres espèces toxigènes de *Corynebacterium* (*Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*) dans un échantillon clinique approprié (gorge, nez, site nasopharyngien ou cutané, exsudat de la membrane).
- Diagnostic histopathologique de la diphtérie.
- Lien épidémiologique avec un cas confirmé en laboratoire (contact au cours des deux semaines précédant l'apparition des symptômes).

[L'annexe A](#) contient des informations détaillées sur la collecte et le transport des échantillons.

## Période d'incubation

Elle est habituellement de deux à cinq jours, parfois plus : fourchette d'un à dix jours.

## Administration de l'antitoxine et prise en charge clinique

**Il faut démarrer le traitement à l'antitoxine diphtérique avant de recevoir les résultats des analyses**, du moins s'il y a de fortes indications cliniques qu'il s'agit effectivement d'une diphtérie.

L'antitoxine diphtérique est une préparation d'immunoglobuline équine qui neutralise la toxine de la bactérie *Corynebacterium diphtheriae* et qui est administrée conformément à la notice du produit (voir [l'annexe B](#)). Seule classe de médicaments connue pour traiter la diphtérie, on peut y avoir accès par l'intermédiaire du Ministère de la Santé. Les professionnels de la santé sont invités à consulter la notice du produit **avant** de passer une commande d'antitoxine diphtérique. La notice du produit contient des renseignements nécessaires pour déterminer la quantité d'antitoxine diphtérique à commander et à administrer. Les instructions figurant dans la notice du produit fournie par le fabricant doivent être suivies à la lettre. En outre, l'antitoxine diphtérique est un agent biologique qui doit être stocké et manipulé comme s'il s'agissait d'un vaccin; il faut s'assurer que l'antitoxine diphtérique est maintenue dans une plage de températures allant de 2 à 8 °C. L'exposition à des températures supérieures ou inférieures à cette plage peut influencer sur son efficacité et entraîner le gaspillage. Le remplacement de l'antitoxine diphtérique est coûteux, et les stocks sont limités.

**Les soins médicaux, y compris le traitement antibiotique associé à l'administration rapide d'antitoxine diphtérique, sont d'importance primordiale pour la prise en charge de la diphtérie.**

## Comment commander l'antitoxine diphtérique

Avant de commander l'antitoxine diphtérique, il est essentiel de lire les sections suivantes du présent guide : i) Description clinique; ii) Modes de transmission; iii) Diagnostic en laboratoire; iv) Période d'incubation; v) Administration de l'antitoxine et prise en charge clinique.

## Étape 1 – Envoyer une demande d'antitoxine diphtérique

Une quantité limitée d'antitoxine diphtérique est conservée sur place par le Service d'approvisionnement médicopharmaceutique du gouvernement de l'Ontario (SAMPGO). Le personnel du Ministère de la Santé prendra les dispositions nécessaires pour l'expédition de l'antitoxine diphtérique et informera le SAMPGO de l'autorisation. Les coordonnées du professionnel de la santé (nom, téléphone, nom de l'hôpital ou de la clinique, adresse de livraison) seront fournies au SAMPGO en vue de la préparation de la livraison d'antitoxine diphtérique.

### **Communiquez avec le personnel du Ministère de la Santé pour faire une demande d'antitoxine diphtérique :**

- Pendant les heures ouvrables (du lundi au vendredi, de 8 h à 17 h) communiquer avec le bureau du médecin hygiéniste en chef, santé publique : 416-327-7392
- Hors des heures de bureau, la fin de semaine ou les jours fériés : Appelez le 1-866 212-2272, et demandez à parler à la personne de garde.

### **Il faut pouvoir fournir au moins les renseignements suivants au personnel du Ministère de la Santé :**

- Nom du médecin traitant
- Téléphone du médecin traitant
- Quantité d'antitoxine diphtérique demandée
- Nom de l'hôpital ou de la Clinique
- Nom de l'unité
- Adresse de livraison
- Nom de la personne qui recevra le produit
- Nom de la circonscription sanitaire ou l'hôpital ou la clinique (adresse de livraison) est situé

## Étape 2 – Informer le bureau local de santé publique

Étant une maladie à déclaration obligatoire en Ontario en vertu de la *Loi sur la protection et la promotion de la santé*, LRO 1990, la diphtérie doit être signalée par téléphone dès que possible au médecin-hygiéniste local. Il faut faire ce signalement même si l'on ne fait que soupçonner la maladie, et qu'elle n'a pas encore été confirmée.



## Étape 3 – Remplir le formulaire C et l'envoyer au Ministère de la Santé

Selon les exigences de déclaration énoncées par le Programme d'accès spécial de Santé Canada, une fois que l'antitoxine diphtérique a été administrée, le praticien qui a effectué cette administration doit remplir le formulaire C et l'envoyer au MSSLD. Cette information sera fournie au Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le [formulaire C](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments.html) est accessible à l'adresse suivante : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments.html>

Les informations recueillies à l'aide du formulaire C sont notamment les suivantes :

- Nom du praticien
- Nom de l'hôpital ou de la clinique
- Date
- Initiales du patient
- Date de naissance du patient
- Sexe du patient
- Indication concernant l'utilisation
- Voie d'administration
- Forme posologique
- Dose actuelle
- Date de début du traitement
- Date d'arrêt du traitement
- Réponse au traitement
- Effets indésirables

Si vous avez des questions ou des commentaires, veuillez communiquer avec le bureau du médecin hygiéniste en chef, santé publique pendant les heures de bureau au 416-327-7392.

# Comment retourner les doses inutilisées d'antitoxine diphtérique

## Étape 1 – Communiquer avec le Ministère de la Santé

Si l'antitoxine diphtérique n'est pas administrée, communiquez avec le Ministère de la Santé au 416 327-7392.

Ayez le Registre des températures sous la main afin d'en discuter; il est possible que vous ayez à le télécopier au 416 327-7438.

Un membre du personnel de le ministère de la Santé vous donnera des explications sur la marche à suivre pour retourner l'antitoxine diphtérique au SAMPGO, y compris l'obtention d'un numéro d'autorisation (Return Authorization Number ou RAN).

## Étape 2 – Communiquer avec le Service d'approvisionnement médicamenteux du gouvernement de l'Ontario

Communiquez avec le SAMPGO pour obtenir un numéro RAN et fournir des précisions sur la localisation de l'antitoxine diphtérique.

# Liste de références

- Agence de la santé publique du Canada. (2014). Guide canadien d'immunisation : Anatoxine diphtérique. Extrait de <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-4-anatoxine-diphtherique.html>
- American Academy of Pediatrics. (2009). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases (28th ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Epidemiology and prevention of Vaccine-preventable diseases: Diphtheria. Annapolis Junction, MD: Public Health Foundation.
- Heymann, D.L. (2008). Control of Communicable Diseases Manual (19th ed.). Washington, D.C: American Public Health Association.
- Ministère de la Santé et des Soins de longue durée. (1990). Loi sur la protection et la promotion de la santé, LRO 1990, chap. H.7. Extrait de [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/francais/elaws\\_statutes\\_90h07\\_f.htm](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/francais/elaws_statutes_90h07_f.htm).
- Ministry of Health. (2022). Appendix 1: Case Definitions and Disease-Specific Information, Disease: Diphtheria. Retrieved from <https://files.ontario.ca/moh-ohs-diphtheria-en-2022.pdf>
- Murray P.R. (2003). Manual of Clinical Microbiology (8th ed.). Washington, D.C.: ASM Press.
- Vitek, C.R. et M. Wharton (2004). Diphtheria toxoid. Dans S.A. Plotkin et W.A. Orenstein (éd.), Vaccines (p. 139 - 156). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

# Annexe A : Prélèvement et transport d'échantillons appropriés

Le diagnostic de la diphtérie se fait par l'isolement de souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae* dans un échantillon clinique approprié. Bien que rares, d'autres espèces toxigènes de *Corynebacterium* (*Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*) peuvent provoquer une diphtérie clinique.

Écouvillonnez les zones enflammées de la gorge, du nez et du nasopharynx de patients symptomatiques en vue d'une mise en culture. Si une membrane est présente, il faut également en prélever un échantillon. Les prélèvements par écouvillonnage du nasopharynx et de la gorge (écouvillonnez les fosses tonsillaires, le pharynx postérieur et la luette) sont utiles pour dépister les porteurs asymptomatiques. Deux prélèvements ou plus augmentent la probabilité de détecter l'organisme.

Les prélèvements doivent être placés dans un milieu Amies de transport en charbon de bois et acheminés dès que possible aux laboratoires de Santé publique Ontario.

Prévenez les [laboratoires de Santé publique Ontario](#) avant d'acheminer les échantillons.

Les échantillons doivent être prélevés avant le traitement médical et l'administration de l'antitoxine diphtérique.

# Annexe B : Notice de produit pour l'antitoxine diphtérique

Disponible seulement en anglais. Veuillez consulter le PDF en anglais :



---

**PACKAGE INSERT SAMPLE TEXT - HEALTH PROFESSIONALS**

---

**Diphtheria Antitoxin (DAT)**

1,000 UI/mL equine-derived immunoglobulin against the diphtheria toxin

**DOSAGE FORM**

Injectable solution

Each mL of DAT neutralizes at least 1,000 IU of diphtheria toxin out of at least a total of a 10,000 IU in a 10 mL vial.

Each carton contains 5 vials with 10 mL of diphtheria antitoxin.

Diphtheria antitoxin is supplied in 10 mL vial containing an injectable solution of the specific and purified F(ab')<sub>2</sub> equine-derived immunoglobulin fractions. Each vial neutralizes at least 10,000 IU of toxin produced by *Corynebacterium diphtheriae* (serum neutralization in guinea pigs).

Diphtheria antitoxin is produced from the plasma of horses hyperimmunized with diphtheria anatoxin.

**ROUTE OF ADMINISTRATION: INTRAVENOUS.**

**ADULT AND PEDIATRIC USE.**

**COMPOSITION 1,000 IU/mL**

Each 10 mL vial contains:

- F(ab')<sub>2</sub> equine-derived immunoglobulin fractions neutralizing at least 10,000 IU of the diphtheria toxin (serum neutralization in guinea pigs):
- phenol ----- 35 mg (maximum);
- saline solution at 0.85%----- q.s. 10 mL.

**TECHNICAL INFORMATION FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS**

**1. INDICATIONS**

This product is indicated for the treatment of patients with diphtheria. Diphtheria antitoxin is the only effective drug that neutralizes the toxin secreted by the diphtheria bacillus (*Corynebacterium diphtheriae*). The antibodies (specific immunoglobulins) contained in the antitoxin specifically bind to the toxin that is not yet fixed to the tissues and neutralize it. In these conditions, the earlier the administration of the antitoxin, the better its therapeutic response, therefore, treatment should be started as soon as possible.

**2. EFFICACY RESULTS**

There are no controlled clinical trials assessing the efficacy of DAT originating from horse plasma, however, its ability to neutralize the toxic activities of the toxins has been demonstrated in laboratory animal models and in the systematic use in patients.



### 3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

Diphtheria antitoxin is an isotonic solution of equine-derived specific immunoglobulins (IgG), purified by enzymatic, non-pyrogenic digestion. The immunoglobulins derive from the plasma of healthy horses, hyperimmunized with diphtheria anatoxin. The neutralizing biological activity of the antitoxin against the diphtheria toxin is assessed by the protection obtained in guinea pigs, after subcutaneous inoculation of mixtures of different volumes of antitoxin with a fixed amount of the reference diphtheria toxin. The neutralizing power of DAT should be of at least 1,000 International Units (IU) per mL of product.

Equine plasma enzymatically digested by pepsin reduces IgG molecular weight from 160 kDa to 90 kDa or 100 kDa, eliminating the Fc fraction from the immunoglobulin molecule that is responsible for the activation of the classical complement pathway. Thus, a purer molecule that is less reactive to hypersensitivity events observed in patients is obtained. The neutralizing activity of the antigen-binding site of pepsin-treated immunoglobulin molecules remains unchanged and there is a significant reduction in the probability of spontaneous formation of protein aggregates, which is also responsible for undesirable allergic reactions. Despite the highly purified degree of the antitoxin, there is still a small potential for allergic reactions in hypersensitive individuals. Among the undesirable reactions, anaphylaxis can occur by mast cell degranulation or complement system activation, although lethal anaphylactic shock is very rare.

Once attached to the tissues, the diphtheria toxin is not neutralized by DAT.

Diphtheria antitoxin neutralizes circulating diphtheria toxin but does not eliminate *C. diphtheriae* from the bloodstream.

### 4. CONTRAINDICATIONS

There are practically no contraindications but in patients with an allergic history or sensitivity to equine-derived immunoglobulins, DAT should be administered alongside strict medical observation.

#### NOTES:

- Diphtheria antitoxin is not contraindicated in pregnancy but the physician should be informed about this condition;
- Prior feeding and/or drinking do not contraindicate the use of the DAT, but greater care is required due to the risk of vomiting aspiration.

### 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

**Diphtheria antitoxin should be administered intravenously and under medical supervision.**

**Store DAT refrigerated 2-8°C. DO NOT FREEZE.**

**Once open the DAT vial should be used immediately.**

#### NOTES:

- Success of diphtheria treatment with DAT is directly related to the earliest possible administration of the correct doses after the onset of symptoms thus requiring prompt diagnosis;
- The recommended doses are the same for children, adults and the elderly. Patients with a history of allergy or sensitivity to equine-derived immunoglobulins are considered risk groups;
- Treatment discontinuation should only occur if recommended by a physician.

### 6. DRUG INTERACTIONS

No concomitant medication is contraindicated to be administered with DAT but physicians should be informed about any medications used by patients.



## 7. DRUG STORAGE AND HANDLING

Diphtheria antitoxin should be stored and transported at 2-8°C. Do not store in a freezer. Freezing is strictly contraindicated. Once open, the drug should be used immediately.

### **SHELF-LIFE:**

Shelf life of DAT is of 36 months from date of manufacture provided it has been stored refrigerated at 2-8°C as indicated on the package. These instructions have to be strictly followed.

**Batch number and date of manufacture and date of expiry: see packaging.**

**Do not take this medicine after the expiry date. Store in original packaging.**

The product is a clear to slightly opalescent liquid, which is colorless to pale yellow. Do not use the DAT if turbidity or precipitates are present.

**Inspect the appearance of the drug before using it.**

**Store medicines out of the reach of children.**

## 8. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Diphtheria antitoxin should be administered intravenously, in a single application, under medical supervision and at the doses prescribed according to clinical form or severity:

**MILD FORM (nose, skin, tonsils): 40,000 IU**

**MODERATE FORM (larynx, tonsils or mixed): 60,000 to 80,000 IU**

**SEVERE OR LATE FORM (4 days after disease onset): 80,000 to 100,000 IU**

Administer DAT by slow intravenous infusion. The antitoxin dose should be diluted in 100 mL of normal saline solution or as required. Note, however, for the risk of volume overload in children and patients with heart failure. Doses of DAT should not be fractionated. The frequency of reactions to DAT appears to be lower when the diluted product is administered.

### **SPECIAL RECOMMENDATIONS:**

- Diphtheria antitoxin is effective only for the treatment of diphtheria;
- Antibiotic therapy should also be introduced and administered to eliminate *C. diphtheriae* and thereby interrupt the production of diphtheria toxin;
- Treatment discontinuation should only occur if recommended by a physician.
- Administer the same dose of DAT for the treatment of diphtheria in adults and children.

## 9. ADVERSE REACTIONS

### **Very common reactions (occur in 10% of patients taking this drug):**

Immediate and early reactions may occur during the infusion and for two hours thereafter, and up to 24 hours after administration of the DAT. They are often mild reactions. In addition to releasing histamine, animal-derived proteins can lead to the formation of protein or immunocomplex aggregates that activate the complement system. This, in turn, can lead to the formation of anaphylatoxins and trigger the release of mast cell and basophil chemical mediators. The most common signs and symptoms are pruritus, urticaria, flushing, angioedema, morbilliform rash, tachycardia, rhinorrhea, sneezing, coughing, nausea, abdominal cramps and diarrhea.





**Common reactions (occur in 1-10% of patients taking this drug):**

Late reaction, also known as Serum Sickness, can occur 5 to 24 days after the use of animal-derived immunoglobulins. The reaction is initially characterized by fever, urticaria, different size and irregularly distributed. Joint involvement can occur, at times severe and usually involving large joints, presenting with swelling with no redness, spontaneous and pressure-related pain and difficulty in motion. Lymph node infarction produces generalized adenopathy of different intensity, resulting in palpable, mobile and painful nodes. They usually heal with no sequelae. Vasculitis and nephritis rarely occur.

**Uncommon reactions (occur in 0.1-1% of the patients taking this drug):**

Pyrogenic reaction, described with decreasing frequency, occurs during the use of the antitoxin and can lead to high temperature (up to 39°C), accompanied by chills and sweating. In such cases, the infusion should be discontinued and antipyretic medication administered. After symptom remission, DAT infusion should be resumed. If symptoms recur, discard the antitoxin solution and prepare a new antitoxin solution.

**Rare reactions (occur in 0.01-0.1% of the patients taking this drug):**

Immediate reactions can rarely progress to severe conditions in which case pallor, dyspnea, glottis edema, respiratory failure with hypoxemia, severe tachycardia, bradycardia, hypotension, which may progress to shock and syncope, loss of consciousness and persistent circulatory collapse are observed.

**Very rare reactions (occur in less than 0.01% of the patients taking this drug):** Not described in the literature.

**PREVENTION OF REACTIONS:**

- Ask the patient about previous use of animal-derived immunoglobulin (tetanus, diphtheria, rabies or antivenom) and for any allergic history;
- Absence of allergy history does not rule out the possibility of adverse reactions. There is no consensus on pre-medication with histamine receptor blockers to prevent or reduce allergic manifestations. Thus, the administration of antihistamines (H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>) and corticosteroids 15 minutes before the recommended DAT dose is at the discretion of the physician;
- Sensitivity testing should not be performed as it is unable to detect patient sensitivity and may trigger reactions on its own. In addition, the time spent on performing sensitivity testing delays the administration of DAT.

**TREATMENT OF EARLY REACTIONS:**

Once the reaction is diagnosed, temporarily stop DAT administration and start treatment. In case of generalized hives, asthma-like attacks, glottis edema and shock an intramuscular (IM), dose of 0.01 mg/kg (0.01 mL/kg) up to a maximum dose of 0.5 mL of an aqueous solution of adrenaline (1:1,000, millesimal, 1 mg/mL) should be immediately administered on the anterolateral thigh (vastus lateralis). If there is no response, the same dose can be repeated at 5-15 minutes intervals. Corticosteroids and antihistamines play a secondary role in controlling these reactions and may also be used. Patients that continue to present bronchospasms, administer  $\beta_2$  inhaled agonists, such as fenoterol. Resume DAT administration after the remission of hypersensitivity manifestations.

In the event of severe early reactions (rare), which usually progress with hypotension, shock and/or acute respiratory failure, the patient should be placed in the supine position if hypotensive or in shock (if patient tolerates the position and is not in respiratory failure), or left lateral position if the patient is vomiting. Volume replacement with a saline IV solution (20 mL/kg) should be initiated and supplied according to the response. Orotracheal intubation may be eventually needed in cases of severe respiratory failure.



**NOTE:**

- Once an early severe reaction is controlled, DAT administration should be resumed.

**In case of adverse events notify the Adverse Event Reporting System - VIGIMED, available at <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> or the State or Municipal Health Surveillance.**

**10. OVERDOSE**

There is no information on cases and/or consequences of DAT overdose.

**If you need further information in case of poisoning call 0800 722 6001.**

**DISCLAIMERS:**

MS Registry Number: 1.2234.0011

**Qualified Pharmacist:**

Alina Souza Gandufe  
CRF-SP No. 39,825

**Registered and Manufactured by:**

**INSTITUTO BUTANTAN**

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã  
CEP 05503-900 - São Paulo/SP  
CNPJ: 61.821.344/0001-56

**Made in Brazil**

Customer Service: 0800 701 2850  
e-mail: [sac@butantan.gov.br](mailto:sac@butantan.gov.br)

Prescription use.

Not for retail.

**This package insert was approved by ANVISA on XX/XX/2019.  
Diphtheria Antitoxin**



# Numéros de téléphone importants

## **1. Santé Canada - Programme d'accès spécial**

Téléphone: 613-941-2108

## **2. Ministère de la Santé – Direction des politiques et des programmes en matière de vaccins / Direction générale des politiques et des partenariats en matière de protection de la santé**

Lundi à vendredi, 8h 30 à 18 h (HNE)

Téléphone: 416-327-7392

Après des heures: 1-866-212-2272

## **3. Service d'approvisionnement médicopharmaceutique du gouvernement de l'Ontario**

Téléphone: 416-327-0837

## **4. Laboratoires de Santé publique Ontario**

Lundi à vendredi, 7h 30 à 19 h (HNE);

Samedi, de 8 h à 15 h 45 (HNE)

Téléphone: 416-235-6556

Sans frais: 1-877-604-4567

Ligne principale pour obtenir le numéro d'urgence: 416-605-3113