

# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

20 JANUARY 2006, 81th YEAR / 20 JANVIER 2006, 81<sup>e</sup> ANNÉE

No. 3, 2006, 81, 21–32

<http://www.who.int/wer>

### Contents

- 21 Outbreak news
  - Avian influenza, Indonesia
  - Avian influenza, Turkey – update
- 24 Diphtheria vaccine – WHO position paper
- 32 Influenza
- 32 International Health Regulations

### Sommaire

- 21 Le point sur les épidémies
  - Grippe aviaire, Indonésie
  - Grippe aviaire, Turquie – mise à jour
- 24 Vaccin antidiphthérique – Note d'information de l'OMS
- 32 Grippe
- 32 Règlement sanitaire international

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

01.2006  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

### ★ OUTBREAK NEWS

#### Avian influenza, Indonesia<sup>1</sup>

On 14 January 2006, the Ministry of Health in Indonesia confirmed a new case of human infection with the H5N1 avian influenza virus. The case, a 29-year-old woman who worked as a midwife at the maternity ward in a Jakarta hospital, developed symptoms on 31 December 2005, was hospitalized on 2 January and died on 11 January.

Investigations conducted by the Ministry of Health and WHO found evidence of poultry deaths in her neighbourhood in the 2 weeks prior to onset of illness. Other findings indicate that the patient visited a live-bird market to select and purchase freshly slaughtered chicken in the days immediately prior to symptom onset. Investigations at these sites are continuing.

The possibility that the patient acquired her infection from an occupational exposure is considered unlikely. Investigations conducted on 14 January revealed that none of her co-workers was ill before the start of her illness. According to hospital records, no patients in the ward where she worked showed signs of influenza-like illness while hospitalized.

Contact-tracing has been extensive for this case, as the woman worked 2 shifts at the hospital at the time of symptom onset. At this stage, there is no evidence that she transmitted the infection to any patients under her care or to colleagues at the hospital. Similarly, there are no signs of illness in family members or neighbours. Health monitoring of contacts will continue until the maximum incubation period has ended.

The newly confirmed case brings the total number of cases in Indonesia to 17, of which 12 were fatal.

<sup>1</sup> See No. 1, 2006, p. 2.

### ★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

#### Grippe aviaire, Indonésie<sup>1</sup>

Le 14 janvier 2006, le Ministère de la Santé indonésien a confirmé un nouveau cas humain d'infection par le virus H5N1 de la grippe aviaire chez une jeune femme de 29 ans, qui travaillait comme sage-femme dans le service de maternité d'un hôpital de Jakarta. Les symptômes sont apparus le 31 décembre 2005, elle a été hospitalisée le 2 janvier et elle est décédée le 11.

Les investigations menées par le Ministère de la Santé et l'OMS ont mis en évidence des morts de volailles dans le voisinage du cas au cours des 2 semaines précédant l'apparition de la maladie. On a également établi que, dans les jours qui ont précédé, la patiente était allée dans un marché d'oiseaux vivants pour acheter des poulets et les faire abattre. Les enquêtes se poursuivent sur ces lieux.

On considère comme improbable la possibilité que la patiente ait contracté l'infection à la suite d'une exposition d'origine professionnelle. A ce jour, l'enquête montre qu'aucun de ses collègues n'était malade avant elle. Selon les dossiers de l'hôpital, aucun patient hospitalisé dans le service où elle travaillait ne présentait de syndrome grippal.

On a procédé à une recherche étendue des contacts, car cette femme travaillait à l'hôpital dans 2 équipes au moment de l'apparition des symptômes. A ce stade, rien n'indique qu'elle ait transmis l'infection aux patients qu'elle soignait ou à ses collègues. De même, on n'a trouvé aucun signe de maladie chez les membres de sa famille ou ses voisins. Les contrôles de santé se poursuivront pour les contacts jusqu'à la fin de la période maximale d'incubation.

Ce nouveau cas confirmé porte le nombre total de cas en Indonésie à 17, dont 12 mortels.

<sup>1</sup> Voir N° 1, 2006, p. 2.

## Avian influenza, Turkey – update<sup>1</sup>

16 January 2006

Laboratory tests conducted at Turkey's national influenza centre in Ankara have confirmed 2 new cases of human infection with the H5N1 avian influenza virus. The first newly-confirmed case is a 5-year-old boy from the district of Dogubayazit in Agri Province in the eastern part of the country. He remains hospitalized in a stable condition.

His 14-year-old sister died on 15 January of a respiratory disease with clinical features similar to those seen in H5N1 infection. Test results received today have confirmed her infection.

As with all other cases seen in Turkey to date, both children developed illness following direct exposure to diseased poultry.

Ducks began dying in the family's household flock on 1 January. On that day, the girl, assisted by her brother, slaughtered a duck for food. Both children developed symptoms on 4 January and both were hospitalized on 11 January. No other family members have developed signs of illness. These newly-confirmed cases bring the total number of cases in Turkey to 20, of which 4 were fatal. Of the 20 cases, 18 have been children in the age range of 4 to 18 years.

A large number of patient samples have been sent to a WHO collaborating laboratory in the United Kingdom for verification of diagnosis and further analysis. WHO will adjust the number of cases and deaths in Turkey in its cumulative table of laboratory-confirmed cases<sup>2</sup> upon receipt of results from the United Kingdom laboratory.

New outbreaks in birds continue to be reported across the country. To date, poultry outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza have been confirmed in 12 of the country's 81 provinces. Outbreaks in an additional 19 provinces are under investigation.

### Sequencing of human virus

On January 2006, laboratory tests conducted in Turkey confirmed the detection of the H5 subtype of avian influenza virus in samples from 2 new patients. The patients are residents of Sanliurfa Province, near the southern border with the Syrian Arab Republic, and Siirt Province, which is adjacent to Van, in the eastern part of the country. Human cases have now been reported from 9 of the country's 81 provinces.

Both patients are young children, aged 4 and 6 years, and both have a documented history of direct contact with diseased birds. In Sanliurfa Province, outbreaks in backyard poultry are now thought to date back to late November 2005. Agricultural officials have confirmed poultry outbreaks in a total of 11 provinces and are investigating possible outbreaks in an additional 14 provinces across the country.

Laboratory tests completed on 12 January in Turkey have detected the H5 virus subtype in postmortem specimens taken from a 12-year-old girl, from Agri Province, who died

## Grippe aviaire, Turquie – mise à jour<sup>1</sup>

16 janvier 2006

Les tests effectués par le Centre national turc de la grippe à Ankara ont confirmé 2 nouveaux cas humains d'infection par le virus H5N1 de la grippe aviaire. Le premier est un garçon de 5 ans qui vient du district de Dogubayazit, dans la province d'Agri, à l'est du pays. Il est à l'hôpital, dans un état stable.

Sa sœur de 14 ans est décédée le 15 janvier d'une affection respiratoire avec un tableau clinique ressemblant à celui que l'on observe pour l'infection à virus H5N1. Les résultats des analyses ont confirmé cette infection.

Comme dans tous les autres cas observés jusqu'ici en Turquie, la maladie est apparue chez les 2 enfants après une exposition directe à des volailles malades.

Des canards ont commencé à mourir dans la basse cour familiale le 1<sup>er</sup> janvier. Ce jour-là, la jeune fille, aidée de son frère, a tué un canard pour le repas. Les symptômes sont apparus chez ces deux enfants le 4 janvier et ils ont été hospitalisés le 11. Aucun autre membre de la famille n'a développé des signes de la maladie. Avec ces 2 cas qui viennent d'être confirmés, le total en Turquie s'élève désormais à 20, avec 4 décès. Sur les 20 cas, 18 ont été des enfants âgés de 4 à 18 ans.

Un grand nombre d'échantillons ont été envoyés au centre collaborateur de l'OMS au Royaume-Uni pour vérifier le diagnostic et procéder à des analyses complémentaires. L'OMS modifiera le nombre des cas et des décès qu'elle donne pour la Turquie dans son tableau cumulatif<sup>2</sup> en fonction des résultats qu'elle recevra du laboratoire du Royaume-Uni.

On continue de signaler de nouveaux foyers avicoles dans l'ensemble du pays. A ce jour, on a confirmé des flambées de grippe aviaire à virus H5N1 hautement pathogène chez les volailles dans 12 des 81 provinces du pays et on enquête sur des flambées dans 19 autres provinces.

### Séquençage du virus humain

Le 12 janvier 2006, les tests de laboratoire effectués en Turquie ont confirmé la détection du sous-type H5 du virus de la grippe aviaire dans des échantillons provenant de 2 nouveaux patients. Ceux-ci habitent dans la province de Sanliurfa, près de la frontière méridionale avec la République arabe syrienne, et dans celle de Siirt, adjacente à celle de Van dans l'est du pays. On a donc signalé des cas dans 9 des 81 provinces du pays désormais.

Ces 2 patients sont des enfants, âgés de 4 et 6 ans, pour lesquels il a été établi qu'ils avaient été directement en contact avec des oiseaux malades. Dans la province de Sanliurfa, on pense désormais que des flambées se sont produites dans les basses cours à partir de la fin novembre 2005. Au total, les autorités agricoles ont confirmé des foyers de grippe aviaire dans 11 provinces et enquêtent sur d'autres flambées possibles dans 14 autres provinces du pays.

Les tests de laboratoire effectués à ce jour en Turquie ont détecté le sous-type H5 dans des échantillons prélevés post-mortem chez une jeune fille de 12 ans, de la province d'Agri, décédée le 7 janvier. Cette

<sup>1</sup> See No. 2, 2006, pp. 13–15.

<sup>2</sup> See [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_01\\_14/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_14/en/index.html)

<sup>1</sup> Voir N° 2, 2006, pp. 13-15.

<sup>2</sup> Voir [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_01\\_14/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_14/en/index.html)

on 7 January. The child was the sibling of 2 other deceased patients whose infection with the H5N1 virus was subsequently confirmed by a WHO collaborating laboratory in the United Kingdom.

The Ministry of Health is now reporting 18 laboratory-confirmed cases, of which 3, all from the same family, were fatal.

Arrangements were made to send specimens from several patients to the collaborating laboratory in the United Kingdom for further analysis. However, official holidays in Turkey meant that the specimens did not arrive until 16 January. The head of the collaborating laboratory is in Ankara to support diagnostic work at the country's national influenza centre. Ways are being sought to expedite the testing of patient samples. Heightened awareness of the disease in the Turkish population, combined with almost daily reports of poultry outbreaks in new areas, has resulted in a large number of people concerned about exposure and seeking reassurance.

The rapid assessment of patients with a possible exposure history is providing a unique opportunity to learn more about the disease in humans. It is also generating data that can be used to assess the efficacy of antiviral drugs, as most people with an exposure history or respiratory symptoms are receiving oseltamivir either prophylactically or very early after the onset of symptoms.

Members of the international teams, in Van Province and Ankara, are working with local experts to plan relevant studies. These studies should deepen understanding of the epidemiology of the disease, including the possibility that any human-to-human transmission may have occurred; the vulnerability to infection of health-care workers and other occupationally-exposed groups; and the possibility that milder forms of the disease might be occurring in the general population.

All available evidence indicates that no sustained human-to-human transmission has occurred. As in Asia, contact with infected birds is the principal source of infection. The risk of infection for travellers to Turkey is negligible, provided direct contact with dead or diseased domestic and wild birds is avoided.

### **Gene sequencing information on human viruses**

On 12 January 2006, the WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza at the MRC National Institute for Medical Research in Mill Hill (London, United Kingdom), completed genetic and antigenic analyses of viruses recovered from the first 2 fatal human cases in the Turkish outbreak.

Information provided to WHO indicates that these viruses are very similar to current avian H5N1 viruses isolated from birds in Turkey. They are also closely related to viruses isolated from the large outbreak in migratory birds that occurred at the Qinghai Lake nature reserve in China, beginning in late April 2005.

These analyses indicate that the Turkish viruses are sensitive to both classes of antiviral drugs, including oseltamivir and amantadine. WHO and collaborating experts will

enfant était la sœur de 2 autres patients morts auparavant, pour lesquels le centre collaborateur de l'OMS au Royaume-Uni avait ensuite confirmé une infection par le virus H5N1.

Le Ministère de la Santé fait état désormais de 18 cas confirmés en laboratoire. Trois de ces cas, issus de la même famille, ont été mortels.

Des dispositions ont été prises pour envoyer des échantillons de plusieurs patients au centre collaborateur du Royaume-Uni pour des analyses complémentaires. En raison de jours fériés en Turquie, ces échantillons sont arrivés au Royaume-Uni vers le 16 janvier. Le directeur de ce laboratoire anglais est à Ankara pour apporter son concours au travail de diagnostic exécuté au centre national turc de la grippe. On recherche désormais des moyens d'accélérer les analyses des échantillons. La forte sensibilisation de la population turque à la maladie, qui va de pair avec des rapports presque quotidiens de foyers dans de nouvelles zones, a amené un grand nombre de personnes à se préoccuper des sources d'exposition et à chercher à se rassurer.

L'examen rapide des patients ayant pu être exposés donne une possibilité unique d'en savoir plus sur la maladie chez l'homme. On obtient aussi des données qui peuvent être utilisées pour évaluer l'efficacité des antiviraux, la plupart des gens ayant des antécédents d'exposition ou présentant des symptômes respiratoires recevant désormais de l'oseltamivir à titre prophylactique ou dès l'apparition des premiers symptômes.

Les membres des équipes internationales, dans la province de Van et à Ankara, travaillent aujourd'hui avec des experts locaux pour planifier les études qui permettront d'approfondir les connaissances sur l'épidémiologie de la maladie afin de savoir si la transmission interhumaine a pu se produire, si les soignants et d'autres groupes socioprofessionnels sont vulnérables à l'infection et si des formes plus atténuées de la maladie surviennent dans la population.

Aucun élément ne confirme à ce jour qu'une transmission interhumaine durable ait pu se produire. Comme en Asie, le contact avec des oiseaux malades reste la principale source de contamination. Le risque pour les voyageurs se rendant en Turquie est négligeable, dans la mesure où ils évitent tout contact avec des oiseaux domestiques ou sauvages malades ou morts.

### **Informations sur le séquençage génétique des virus humains**

Le 12 janvier, le centre collaborateur OMS de référence et de recherche sur la grippe au *MRC National Institute for Medical Research* à Mill Hill (Londres, Royaume-Uni), a terminé les analyses génétiques et antigéniques des virus isolés à partir des 2 premiers cas humains mortels en Turquie.

Les informations parvenues à l'OMS indiquent que ces virus sont très semblables aux virus H5N1 qu'on isole actuellement à partir des oiseaux en Turquie. Ils sont aussi étroitement apparentés à ceux que l'on a isolés lors de la grande flambée survenue chez les oiseaux migrateurs de la réserve naturelle du Lac Qinghai en Chine, qui a commencé en avril 2005.

D'après ces analyses, les virus turcs sont sensibles aux 2 classes d'antiviraux comprenant l'oseltamivir et l'amantadine. L'OMS et les experts qui collaborent avec elle examineront les informations sur

---

review the data on amantadine sensitivity. Oseltamivir remains the drug of first choice recommended by WHO.

Virus from one of the patients shows mutations at the receptor-binding site. One of the mutations has been seen previously in viruses isolated from a small outbreak in Hong Kong Special Administrative Region of China (Hong Kong SAR) in 2003 (2 cases, 1 of which was fatal) and from the 2005 outbreak in Viet Nam. Research has indicated that the Hong Kong SAR 2003 viruses bind preferentially to human cell receptors more so than to avian cell receptors. Researchers at the Mill Hill laboratory anticipate that the Turkish virus will also have this characteristic.

Interpretation of the significance of this finding for human health will depend on clinical and epidemiological data currently being gathered in Turkey.

All available evidence indicates that no sustained human-to-human transmission is occurring in any country experiencing human cases.

The present WHO level of pandemic alert remains at phase 3: human infections with a new virus subtype are occurring, but the vast majority of these infections are acquired directly from animals. ■

la sensibilité à l'amantadine. L'oseltamivir reste le médicament de première intention recommandé par l'OMS.

Des mutations sur un site de liaison au récepteur sont apparues sur un virus isolé à partir d'un des patients. On avait déjà observé l'une de ces mutations dans des virus isolés lors de la petite flambée de Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine (Hong Kong RAS) en 2003 (2 cas, 1 un mortel) et dans celle de 2005 au Viet Nam. Les recherches ont établi que les virus de 2003 à Hong Kong RAS se lient de préférence aux récepteurs des cellules humaines plutôt que ceux des cellules d'oiseaux. Les chercheurs du laboratoire de Mill Hill s'attendent à trouver également cette caractéristique pour les virus turcs.

L'importance de cette découverte pour la santé humaine dépendra des données cliniques et épidémiologiques recueillies actuellement en Turquie.

Toutes les informations disponibles à ce jour montrent qu'une transmission interhumaine durable ne s'est encore jamais établie dans aucun des pays où des cas humains se sont produits.

L'OMS maintient le niveau d'alerte à la pandémie en phase 3: des cas humains se produisent avec un nouveau sous-type viral mais, dans leur immense majorité, ces infections sont contractées directement à partir de l'animal. ■

---

## Diphtheria vaccine

### WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to national programmes but is not emphasized in these policy documents. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

### Summary and conclusions

Diphtheria is a potentially acute disease caused by exotoxin-producing *Corynebacterium diphtheriae*. Morbidity and mortality result from the bacterial toxin that may cause obstructive pseudo-membranes in the upper respiratory tract (croup) or damage to myocardium and other tissues. Devastating diphtheria epidemics affecting mainly children have been described from many countries throughout history. In countries endemic for diphtheria, the disease occurs mostly as sporadic cases or in small outbreaks. Although most infections with *C. diphtheriae* are asymptomatic or run a relatively mild clinical course, high case-

## Vaccin antidiphthérique

### Note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui est d'orienter les Etats Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisables contre des maladies ayant une importance pour la santé publique internationale. Ces notes d'information s'intéressent principalement à l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle; la vaccination limitée, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut être un complément précieux pour les programmes nationaux mais n'est pas mise en avant dans ces documents d'orientation. Les notes résument les informations générales essentielles relatives aux maladies et vaccins respectifs et concluent par la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le contexte mondial. Ces notes ont été passées en revue par un certain nombre d'experts au sein et en dehors de l'OMS, et sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les bailleurs de fonds internationaux, les fabricants des vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

### Résumé et conclusions

La diphtérie est une maladie potentiellement aiguë provoquée par *Corynebacterium diphtheriae*, un bacille qui produit une exotoxine. Cette toxine bactérienne entraîne une morbidité et une mortalité dues à la production de fausses membranes obstructives dans les voies aériennes supérieures (croup) ou à des lésions du myocarde et d'autres tissus. Au cours de l'histoire, des épidémies dévastatrices de diphtérie touchant principalement les enfants ont été décrites dans de nombreux pays. Dans les pays d'endémie de la diphtérie, elle apparaît principalement sous la forme de cas sporadiques ou de petites flambées. Bien que la plupart des infections par *C. diphtheriae* soient asymptomatiques ou montrent une évolution

fatality rates (>10%) have been reported even in recent outbreaks.

Diphtheria vaccines are based on diphtheria toxoid, a modified bacterial toxin that induces protective antitoxin. Diphtheria toxoid combined with tetanus and pertussis vaccines (DTwP) has been part of the WHO Expanded Programme on Immunization (EPI) since its inception in 1974. During the period 1980–2000, the total number of reported diphtheria cases was reduced by >90%. Following the primary immunization series, the average duration of protection is about 10 years. Protective immunity may be boosted through exposure to circulating strains of toxigenic *C. diphtheriae*. Where natural boosting does not occur, booster doses of diphtheria toxoid beyond infancy and early school age are required to maintain protective immunity.

Diphtheria is still a significant child health problem in countries with poor EPI coverage. Where EPI coverage is high and natural boosting low, as in most industrialized countries, a large proportion of the adult population is gradually rendered susceptible to diphtheria as a result of waning immunity.

*The occurrence of diphtheria reflects inadequate coverage of the national childhood immunization programme. Therefore, obstacles to optimal vaccine delivery must be identified and forceful measures taken to improve immunization coverage.*

*In countries that are rendered non-endemic through high immunization coverage, the primary vaccination series of 3 doses should be extended by at least 1 booster dose. Revaccination of adults against diphtheria (and tetanus) every 10 years may be necessary to sustain immunity in some epidemiological settings. Particular attention should be given to revaccination of health-care workers.*

*To further promote immunity against diphtheria, combined diphtheria toxoid and tetanus toxoid rather than tetanus toxoid alone should be used when tetanus prophylaxis is needed following injuries.*

*Epidemiological surveillance ensuring early detection of diphtheria outbreaks should be in place in all countries, and all countries should have access to laboratory facilities for reliable identification of toxigenic *C. diphtheriae*.*

*Adequate quantities of diphtheria antitoxin should be available nationally or regionally for medical management of cases.*

## Background

Throughout history, diphtheria has been one of most feared childhood diseases, characterized by devastating outbreaks. Although most infections are asymptomatic or run a relatively mild clinical course, many patients succumb to airway obstruction caused by laryngeal diphtheria or toxic myocarditis. During a major diphtheria epidemic in Europe and the United States in the 1880s, the case-fatality rates reached 50% in some areas. Case-fatality rates in Europe had dropped to about 15% during the First World War, mainly as a result of common use of antitoxin treatment. Diphtheria epidemics also ravaged Europe during the Second World War, causing about 1 million cases

clinique relativement bénigne, des taux de létalité élevés (>10%) ont été rapportés, même dans des flambées récentes.

Les vaccins antidiphthériques sont basés sur l'anatoxine diphtérique, une toxine bactérienne modifiée qui induit la fabrication d'une antitoxine protectrice. L'anatoxine diphtérique associée aux vaccins antitétanique et anticoquelucheux (DTC) a fait partie du Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS depuis sa création en 1974. Au cours de la période 1980-2000, le nombre total de cas de diphtérie notifiés a chuté de plus de 90%. Après la primovaccination, la durée moyenne de la protection est d'environ 10 ans. L'immunité protectrice peut être renforcée par l'exposition à des souches circulantes de *C. diphtheriae* toxigène. Lorsque ce rappel naturel ne se produit pas, il faut administrer des doses de rappel d'anatoxine diphtérique au-delà de la petite enfance et des premières années d'école afin de maintenir l'immunité protectrice.

La diphtérie constitue toujours un problème de santé infantile important dans les pays où la couverture du PEV est faible. Là où la couverture du PEV est élevée et où les rappels naturels sont peu nombreux, comme dans la plupart des pays industrialisés, une importante proportion de la population adulte redevient progressivement sensible à la diphtérie, suite au déclin de son immunité.

*La survenue de cas de diphtérie est le reflet d'une couverture insuffisante du programme national de vaccination infantile. Par conséquent, il convient d'identifier les obstacles à une vaccination optimale et de prendre des mesures énergiques pour améliorer la couverture vaccinale.*

*Dans les pays qui, grâce à une forte couverture vaccinale ne sont plus des pays d'endémie, la primovaccination en 3 doses doit être complétée par au moins 1 dose de rappel. La revaccination des adultes contre la diphtérie (et le tétanos) tous les 10 ans peut être nécessaire pour maintenir l'immunité dans certaines situations épidémiologiques. On accordera une attention particulière à la revaccination des agents de santé.*

*Pour renforcer encore l'immunité contre la diphtérie, lorsqu'une prophylaxie antitétanique est nécessaire à la suite d'un traumatisme, l'anatoxine tétanique devrait être administrée de manière combinée avec l'anatoxine diphtérique.*

*Une surveillance épidémiologique garantissant la détection précoce des flambées de diphtérie doit être en place dans tous les pays et ces derniers doivent avoir accès à des installations de laboratoire permettant l'identification fiable de *C. diphtheriae* toxigène.*

*Des quantités suffisantes d'antitoxine diphtérique doivent être disponibles au plan national ou régional pour la prise en charge médicale des cas.*

## Généralités

Historiquement, la diphtérie a été l'une des maladies infantiles les plus redoutées, se caractérisant par des flambées dévastatrices. Bien que la plupart des infections soient asymptomatiques ou montrent une évolution clinique relativement bénigne, de nombreux malades succombent à une myocardite toxique ou à une obstruction des voies aériennes provoquée par l'atteinte laryngée. Au cours de la grande épidémie de diphtérie qui a sévi en Europe et aux Etats-Unis dans les années 1880, les taux de létalité ont atteint 50% dans certaines régions. Ces taux avaient chuté à environ 15% en Europe au cours de la Première Guerre mondiale, principalement suite à l'utilisation courante du traitement par l'antitoxine. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l'Europe au cours

and 50 000 deaths in 1943. It is estimated that before diphtheria toxoid became easily accessible in the 1980s, about 1 million cases of diphtheria including 50 000–60 000 deaths occurred each year in developing countries. Even in recent years, case-fatality rates exceeding 10% have been reported from endemic areas.

Humans are the only natural host for *C. diphtheriae*. Transmission occurs through droplets and close physical contact. Highly contagious cutaneous diphtheria is common in some areas of the tropics. In temperate climates, most cases occur during the cold season, whereas in warm climates transmission takes place throughout the year. In countries where diphtheria is still endemic, pre-school and school-age children are most commonly affected. In most industrialized countries, endemic diphtheria has disappeared or become extremely rare. However, the importance of maintaining high vaccination coverage against diphtheria among both children and adults has been demonstrated by outbreaks of the disease in many parts of the world, notably in countries of the former Soviet Union during the 1990s.

### The pathogen and the disease

*C. diphtheriae* is a slender, club-shaped, Gram-positive bacillus that exists in 4 biotypes (*gravis*, *mitis*, *belfanti* and *intermedius*). In addition to the bacterial exotoxin, cell-wall components such as the O- and K-antigens are important in the pathogenesis of the disease. The heat-stable O-antigen is common to all corynebacteria, whereas the variable, heat-labile K-antigen permits differentiation between individual strains. Also, while the K-antigen is important for mucosal attachment, invasiveness is facilitated by the cord factor, a toxic glycolipid. The most important virulence factor of *C. diphtheriae* is the exotoxin, a bacteriophage-mediated, highly conserved polypeptide encoded by the bacterial chromosome. Outside the host cell, the exotoxin is relatively inactive, but following cellular attachment and internalization by its non-toxic fragment B, a highly toxic fragment (A) is detached that kills through inhibition of cellular protein synthesis. Diphtheria exotoxin causes both local and systemic cell destruction.

In most cases, transmission of *C. diphtheriae* to susceptible individuals results in transient pharyngeal carriage rather than in disease. Contamination of skin lesions may result in cutaneous diphtheria; occasionally, extra-respiratory mucosa may also be affected. Skin and mucosal lesions are important sources of infection and may occasionally cause systemic pathology. Symptoms of respiratory diphtheria occur usually after an incubation period of 1–5 days. The onset is relatively slow and characterized by moderate fever and a mild exudative pharyngitis. In severe cases, so-called pseudo-membranes gradually form in the throat, recognizable by their typical asymmetric, greyish-white appearance and strong attachment to the underlying tissue. Such pseudo-membranes may extend into the nasal cavity and the larynx causing obstruction of the airways. Laryngeal diphtheria, which sometimes occurs even without pharyngeal involvement, is a medical emergency that

de la Seconde Guerre mondiale, provoquant environ 1 million de cas et 50 000 décès en 1943. On estime qu'avant que l'anatoxine diphtérique ne devienne facilement accessible dans les années 1980, près de 1 million de cas de diphtérie, dont 50 000 à 60 000 ayant entraîné un décès, se produisaient chaque année dans les pays en développement. Même ces dernières années, des taux de létalité dépassant 10% ont été rapportés dans des régions d'endémie.

L'homme est le seul hôte naturel de *C. diphtheriae*. La transmission s'opère par des gouttelettes respiratoires et un contact physique proche. Une diphtérie cutanée extrêmement contagieuse est répandue dans certaines régions tropicales. Dans les climats tempérés, la plupart des cas se déclarent au cours de la saison froide, alors que dans les climats chauds la transmission a lieu tout au long de l'année. Dans les pays où la diphtérie est toujours endémique, les enfants d'âge préscolaire et scolaire sont très fréquemment touchés. Dans la plupart des pays industrialisés, la diphtérie endémique a disparu ou est devenue extrêmement rare. Toutefois, l'importance du maintien d'une couverture vaccinale élevée aussi bien chez les enfants que chez les adultes a été mise en évidence par les flambées de diphtérie qui ont sévi dans de nombreuses régions du monde, notamment dans les pays de l'ancienne Union soviétique au cours des années 1990.

### Le germe pathogène et la maladie

*C. diphtheriae* est un bacille à Gram-positif qui se présente sous la forme d'un bâtonnet fin légèrement incurvé et qui présente 4 biotypes (*gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius*). Outre l'exotoxine bactérienne qu'il produit, les constituants de sa paroi cellulaire tels que les antigènes O et K sont importants dans la pathogenèse de la maladie. L'antigène O thermostable est commun à toutes les corynébactéries, tandis que l'antigène K, qui est variable et thermolabile, permet la différenciation entre les différentes souches. De plus, tandis que l'antigène K est important pour la fixation aux muqueuses, le pouvoir invasif est facilité par le «cord factor», un glycolipide toxique. Le facteur de virulence le plus important de *C. diphtheriae* est l'exotoxine, un polypeptide d'origine bactériophagique hautement conservé, codé par le chromosome bactérien. En dehors de la cellule de l'hôte, l'exotoxine est relativement inactive, mais, suite à sa fixation cellulaire et à son internalisation par l'intermédiaire de son fragment B non toxique, un fragment hautement toxique (A) se détache, qui tue la cellule par inhibition de la synthèse des protéines cellulaires. L'exotoxine diphtérique cause aussi bien une destruction cellulaire locale que systémique.

Dans la plupart des cas, la transmission de *C. diphtheriae* à des sujets sensibles entraîne son portage pharyngé transitoire plutôt que la maladie. La contamination de lésions cutanées peut entraîner une diphtérie cutanée; il arrive aussi que la muqueuse extra-respiratoire soit également touchée. Les lésions cutanées et muqueuses sont des sources importantes d'infection et peuvent parfois provoquer une pathologie générale. Les symptômes de la diphtérie respiratoire apparaissent habituellement après une période d'incubation de 1 à 5 jours. Le début de la maladie est relativement lent et caractérisé par une fièvre modérée et une pharyngite exudative bénigne. Dans les cas graves, des fausses membranes se forment progressivement dans la gorge, reconnaissables à leur aspect asymétrique, gris-blanc typique et à leur ancrage solide dans les tissus sous-jacents. Ces pseudomembranes peuvent s'étendre jusqu'à la cavité nasale et au larynx provoquant une obstruction des voies aériennes. La diphtérie laryngée, qui se déclare parfois sans même qu'il y ait d'atteinte pharyngée, est une urgence médicale

often requires tracheostomy.<sup>1</sup> Exotoxin absorbed from the mucosal (or cutaneous) lesions may account for toxic damage to organs such as the myocardium, kidneys and nervous system.

The extent of toxin absorption depends largely on the extent of the mucosal lesions. The following WHO-defined clinical conditions are associated with increasing risk of toxin-induced systemic disease: (i) the catarrhal form (erythema of pharynx, no membranes), (ii) the follicular form (patches of exudates over pharynx and the tonsils), (iii) the spreading form (membranes covering the tonsils and posterior pharynx), and (iv) the combined form (more than one anatomical site involved, for example throat and skin).

Before the introduction of antitoxin in the 1890s, case-fatality rates from some diphtheria outbreaks reached or exceeded 50%. Although antitoxin, tracheostomy and modern intensive care facilities have dramatically reduced case-fatality rates in diphtheria when the disease occasionally occurs in industrialized countries, lethality is still high in many developing countries.

During outbreaks, clinical diagnosis based on typical pseudomembranous pharyngitis is quite reliable. Although laboratory investigation of suspected cases is strongly recommended, treatment should not be delayed while waiting for the laboratory results. Bacterial culture is the mainstay of etiological diagnosis. Material for culture should be obtained preferably from the edges of the mucosal lesions and inoculated onto appropriate selective media. Suspected colonies may be tested for toxin production using an immunological precipitin reaction. Identification of *C. diphtheriae* should not be based on direct microscopy of smears from suspected lesions using traditional staining methods. Rather, the diphtheria toxin gene may be detected directly in clinical specimens using polymerase chain reaction techniques.

Urgent treatment of diphtheria is mandatory to reduce complications and mortality. The mainstay of treatment is intramuscular or intravenous administration of diphtheria antitoxin.<sup>1</sup> Antibiotics (penicillin or erythromycin) have no impact on established exotoxic lesions but limit further bacterial growth and the duration of corynebacterial carriage that often persists even after clinical recovery.

### Protective immune response

Immunity to severe forms of local and systemic disease depends mainly on the presence of antitoxin antibodies of IgG type, whereas type-specific protection against carriage and mild forms of local disease is induced by antibodies to the variable K-antigens of the bacterial cell wall. Cell-mediated immunity may also play a role. Occasionally, however, the infection does not confer protective immunity.

Whereas circulating antitoxin levels below 0.01 IU/ml are non-protective, antibody concentrations of 0.01 IU/ml may provide some protection; levels of 0.1 IU/ml or more are

qui nécessite souvent une trachéotomie.<sup>1</sup> L'exotoxine absorbée à partir des lésions muqueuses (ou cutanées) pourrait expliquer les lésions toxiques observées dans des organes tels que le myocarde, les reins et le système nerveux.

L'importance de l'absorption de la toxine dépend en grande partie de l'étendue des lésions muqueuses. Les affections cliniques définies par l'OMS qui suivent sont associées à un risque accru de maladie systémique provoquée par la toxine: i) la forme catarrhale (érythème du pharynx, pas de fausse membrane), ii) la forme folliculaire (plaques exudatives sur le pharynx et les amygdales), iii) la forme extensive (fausses membranes couvrant les amygdales et l'arrière du pharynx) et iv) la forme associée (plusieurs sites anatomiques touchés, par exemple la gorge et la peau).

Avant l'introduction de l'antitoxine dans les années 1890, les taux de létalité de certaines formes de diphtérie atteignaient ou dépassaient 50%. Si l'antitoxine, la trachéotomie et les services de soins intensifs modernes ont permis de faire chuter de façon spectaculaire les taux de létalité de la diphtérie lorsque cette maladie apparaît occasionnellement dans les pays industrialisés, sa létalité est toujours élevée dans bon nombre de pays en développement.

Au cours des flambées, le diagnostic clinique basé sur une pharyngite pseudomembraneuse typique est assez fiable. S'il est fortement recommandé de procéder à des examens de laboratoire pour les cas présumés, le traitement ne doit pas être différé en attendant les résultats du laboratoire. La culture bactérienne est l'élément principal du diagnostic étiologique. Le matériel servant aux cultures doit être prélevé de préférence sur les bords des lésions muqueuses et inoculé dans des milieux sélectifs appropriés. Les colonies suspectes peuvent être testées à la recherche d'une production de toxine à l'aide d'une réaction immunologique à la précipitine. L'identification de *C. diphtheriae* ne doit pas être basée sur l'examen microscopique direct de frottis réalisés à partir des lésions suspectes et colorées à l'aide de méthodes classiques. On essaiera plutôt de détecter directement le gène de la toxine diphtérique dans des spécimens cliniques à l'aide de réactions en chaîne de la polymérase.

La diphtérie doit être traitée en urgence pour réduire le risque de complications et de mortalité. L'élément principal du traitement est l'administration intramusculaire ou intraveineuse dans d'antitoxine diphtérique.<sup>1</sup> Les antibiotiques (pénicilline ou érythromycine) n'ont aucun effet sur les lésions exotoxiques existantes mais limitent la croissance bactérienne ultérieure et la durée du portage de la corynébactérie qui persiste souvent, même après la guérison clinique.

### Réponse immunitaire protectrice

L'immunité contre les formes graves de la maladie (locales et systémiques) dépend principalement de la présence d'anticorps antitoxines de type IgG, tandis que la protection spécifique de type contre le portage et les formes bénignes de la maladie locale est induite par des anticorps dirigés contre les antigènes K variables de la paroi cellulaire bactérienne. L'immunité à médiation cellulaire peut également jouer un rôle. Toutefois, il arrive parfois que l'infection ne confère pas d'immunité protectrice.

Tandis que des concentrations d'antitoxine circulante inférieures à 0,01 UI/ml ne sont pas protectrices, des concentrations d'anticorps de 0,01 UI/ml peuvent conférer une certaine protection; des

<sup>1</sup> *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries.* Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

<sup>1</sup> Prise en charge de l'enfant atteint d'infection grave ou de malnutrition sévère. Directives de soins pour les centres de transfert de premier niveau dans les pays en développement. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

considered fully protective. Antibody levels of 1.0 IU/ml or more are associated with long-term protective immunity. Antitoxin passed through the placenta provides passive immunity to the newborn during the first few months of life.

Susceptible individuals will normally show erythema and induration of at least 1 cm following intradermal injection of a minute amount of diphtheria toxin (Schick test). This skin test is now replaced by serological markers of immunity that require specialized laboratories for analysis.

Diphtheria antitoxin is not recommended for prophylaxis.

### Diphtheria vaccine

Diphtheria vaccine (diphtheria toxoid) is manufactured in a large number of countries. The conventional steps of vaccine production include growth of toxin-producing *C. diphtheriae* in liquid media, sterilization of the exotoxin-containing supernatant, formalin-induced conversion of toxin to toxoid, adsorption onto aluminium salt and, for multi-dose vials that do not contain inactivated poliovirus vaccine, the addition of thiomersal as a preservative. Non-thiomersal-containing vaccine has been prepared in single-dose vials, which are available in some countries. Each step is followed with appropriate potency and sterility controls. The resulting product, diphtheria toxoid (D), is finally tested for potency, toxicity and sterility. Toxoid concentration is expressed as flocculation units (Lf) and is established as the amount of toxoid that flocculates 1 unit of an international reference antitoxin, whereas toxoid potency is measured in international units (IU) as determined by measuring the amount of neutralizing antitoxin in previously immunized guinea-pigs. For example, according to WHO requirements,<sup>2</sup> the potency of diphtheria vaccine used for the immunization of children shall be no less than 30 IU per single human dose. Vaccines of lower potency (d) are used for immunization of children aged  $\geq 7$  years and for adults. This reduction of diphtheria toxoid potency minimizes reactogenicity at the injection site but is still sufficient to provoke an antibody response in older children and in adults.

Currently, diphtheria toxoid is almost exclusively available in combination with tetanus toxoid (T) as DT/dT, or with tetanus and pertussis vaccine as DTP (the origin of the pertussis component often specified as whole-cell (wP) or acellular (aP)). Diphtheria toxoid may also be combined with additional vaccine antigens, such as hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b. Vaccines containing diphtheria toxoid should be stored at about +4 (2–8) °C. Vaccines that have been frozen should not be used. Administration is by intramuscular injection only.

Whereas both diphtheria and tetanus toxoid in general induce satisfactory immune responses in infants aged below 6 weeks, DTwP or DTaP vaccines are recommended only for infants aged 6 weeks or older in order to improve

concentrations d'au moins 0,1 UI/ml sont considérées comme pleinement protectrices. Des concentrations d'anticorps d'au moins 1,0 UI/ml sont associées à une immunité protectrice à long terme. L'antitoxine qui a traversé le placenta confère une immunité passive au nouveau-né au cours des quelques premiers mois de la vie.

Les sujets sensibles montreront normalement un érythème et une induration d'au moins 1 cm après injection intradermique d'une quantité minimale de toxine diphtérique (test de Schick). Ce test cutané est aujourd'hui remplacé par des marqueurs sérologiques de l'immunité que seuls des laboratoires spécialisés peuvent analyser.

L'antitoxine diphtérique n'est pas recommandée pour la prophylaxie.

### Vaccin antidiphtérique

Le vaccin antidiphtérique (anatoxine diphtérique) est fabriqué dans un grand nombre de pays. Les étapes habituelles de la production de ce vaccin comprennent la croissance de *C. diphtheriae* productrice de toxine dans un milieu liquide, la stérilisation du surnageant contenant l'exotoxine, la conversion de la toxine en anatoxine par traitement au formol, l'absorption sur un sel d'aluminium et, pour les flacons multidoses qui ne contiennent pas le vaccin antipoliomyélitique inactivé, l'adjonction de thiomersal comme conservateur. Un vaccin ne contenant pas de thiomersal a été préparé en flacons monodoses disponibles dans certains pays. Chaque étape est suivie de contrôles appropriés d'activité et de stérilité. Le produit qui en résulte, à savoir l'anatoxine diphtérique (D), subit au final des tests d'activité, de toxicité et de stérilité. La concentration en anatoxine est exprimée en unités de flocculation (Lf) et est définie comme la quantité d'anatoxine qui floccule une unité d'une antitoxine de référence internationale, tandis que son activité est mesurée en unité internationale (UI) et déterminée par la mesure de la quantité d'antitoxine neutralisante chez des cobayes préalablement immunisés. Par exemple, selon les normes OMS,<sup>2</sup> l'activité du vaccin antidiphtérique utilisé pour vacciner les enfants ne doit pas être inférieure à 30 UI par dose. Les vaccins ayant une activité inférieure (d) sont utilisés pour vacciner des enfants âgés de  $\geq 7$  ans et les adultes. Cette réduction de l'activité de l'anatoxine diphtérique réduit au minimum la réactogénicité au point d'injection mais est encore suffisante pour provoquer une réponse en anticorps chez les enfants plus âgés et les adultes.

Actuellement, l'anatoxine diphtérique est presque exclusivement disponible en association avec l'anatoxine tétanique (T) sous forme de DT, ou en association avec les vaccins antitétanique et anticoquelucheux sous forme de DTC (l'origine de la composante anticoquelucheuse étant souvent spécifiée: à germes entiers (Ce) ou acellulaires (Ca)). L'anatoxine diphtérique peut également être associée à d'autres antigènes vaccinaux comme ceux de l'hépatite B et d'*Haemophilus influenzae* de type b. Les vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique doivent être conservés à environ +4 (2–8) °C. Les vaccins qui ont été congelés ne doivent pas être employés. L'administration ne se fait que par injection intramusculaire.

Si les anatoxines diphtériques et tétaniques induisent en général des réponses immunitaires satisfaisantes chez le nourrisson de moins de 6 semaines, le DTC ou le DTCa ne sont recommandés que chez les nourrissons âgés de 6 semaines et plus, de façon à améliorer

<sup>2</sup> Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 800, 1990, Annex 2; Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003). WHO Technical Report Series No. 927, 2005, Annex 5.

<sup>2</sup> Normes relatives au vaccin antidiphtérique, au vaccin antitétanique, au vaccin anticoquelucheux et aux vaccins associés. OMS, Série de Rapports techniques, N° 800, 1990, annexe 2; Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003). OMS, Série de Rapports techniques, N° 927, 2004, annexe 5.



the immune response to the pertussis component. Following the primary series of 3 doses of diphtheria toxoid, practically all infants develop protective titres of antitoxin. Similar or better serological responses are achieved following primary immunization of adults.

The majority of evidence used to establish the effectiveness of diphtheria toxoid immunization comes from outbreak settings. During the epidemic in the 1990s in countries of the former Soviet Union, case-control studies showed that 3 or more doses of Russian-manufactured toxoid induced 95.5% (92.1–97.4%) protective efficacy among children aged <15 years. Protection increased to 98.4% (96.5–99.3%) after 5 or more doses of this vaccine.

The recommended schedule for vaccination against diphtheria varies considerably between countries. According to the WHO/EPI schedule, the primary series of DTwP- or DTaP-containing vaccines should be administered in 3 doses, starting as early as 6 weeks of age, and given with a minimum interval of 4 weeks. Where resources permit, additional doses can be given after the completion of the primary series. Many national immunization programmes offer 1–2 booster doses, for example one at 2 years of age and a second at age 4–7 years.

For previously un-immunized children aged 1–7 years, the recommended schedule is 2 doses 2 months apart, and a third dose after 6–12 months using DTwP or DTaP. The recommended schedule for primary immunizations of older children, adolescents and adults using the dT combination is 2 doses 1–2 months apart and a third dose after 6–12 months. People living in low-endemic or non-endemic areas should receive booster doses of diphtheria toxoid approximately 10 years after completing the primary series and subsequently every 10 years throughout life. Special attention should be paid to immunizing health-care workers who may have occupational exposure to *C. diphtheriae*. Booster responses can still be elicited after intervals of 25–30 years, so repeat primary immunization is not required when boosters are delayed. To further promote immunity against diphtheria, DT/dT rather than T should be used when tetanus prophylaxis is needed following injuries.

Unfortunately, diphtheria infection does not always confer protective immunity. Individuals recovering from the disease should therefore complete active immunization with diphtheria toxoid during convalescence.

### Duration of protection

Serological studies conducted in the 1980s indicated that, at least in Europe and the United States, a high proportion of adults were susceptible to diphtheria. Different childhood immunization schedules, booster immunization during military service, impact of natural exposure to toxigenic *C. diphtheriae* as well as differences in serological methods complicate international comparison of such data. However, there is a general trend towards increasing susceptibility with age. A herd effect caused by high (>70%) vaccination coverage against diphtheria in the childhood populations may in part explain why diphtheria outbreaks among adults are relatively rare in industrialized countries. However, incomplete primary vaccination, reduced immu-

ner la réponse immunitaire à la composante antioquelucheuse. Suite à la primovaccination par les 3 doses d'anatoxine diphtérique, pratiquement tous les nourrissons développent des titres d'antitoxine protecteurs. Des réponses sérologiques analogues ou bien meilleures sont obtenues suite à la primovaccination des adultes.

La majorité des données utilisées pour établir l'efficacité de la vaccination par l'anatoxine diphtérique vient des situations de flambées. Au cours de l'épidémie qui a sévi dans les années 1990 dans les pays de l'ancienne Union soviétique, des études cas-témoins ont montré qu'au moins 3 doses d'anatoxine fabriquées en Russie induisaient une efficacité protectrice de 95,5% (92,1-97,4%) chez les enfants âgés de <15 ans. La protection passait à 98,4% (96,5-99,3%) après au moins 5 doses de ce vaccin.

Le calendrier recommandé pour la vaccination contre la diphtérie varie considérablement d'un pays à l'autre. Conformément au calendrier du PEV/OMS, la première série de DTcE – ou DTcA – doit être administrée en 3 doses, dès l'âge de 6 semaines, à 4 semaines d'intervalle au minimum. Lorsque les ressources le permettent, des doses supplémentaires peuvent être administrées après cette première série. De nombreux programmes nationaux de vaccination offrent 1 ou 2 doses de rappel, par exemple la première à 2 ans et la seconde vers 4-7 ans.

Pour des enfants de 1 à 7 ans n'ayant jamais été vaccinés, le calendrier recommandé est de 2 doses à 2 mois d'intervalle et d'une troisième dose au bout de 6 à 12 mois au moyen du DTcE ou du DTcA. Le calendrier recommandé pour la primovaccination d'enfants plus âgés, d'adolescents et d'adultes par l'association dT est de 2 doses administrées à 1 ou 2 mois d'intervalle et d'une troisième dose au bout de 6 à 12 mois. Les personnes vivant dans des régions de faible endémie ou de non-endémie doivent recevoir des doses de rappel d'anatoxine diphtérique à peu près 10 ans après avoir reçu la première série de vaccinations, puis tous les 10 ans par la suite. Une attention particulière doit être accordée à la vaccination des agents de soins de santé qui peuvent être professionnellement exposés à *C. diphtheriae*. Des réponses rappels peuvent toujours être obtenues au bout de 25 à 30 ans, de sorte qu'il n'est pas nécessaire de refaire la primovaccination lorsque les rappels ont été pratiqués avec retard. Pour renforcer encore l'immunité contre la diphtérie, il convient d'utiliser le DT/dT plutôt que le T seul lorsqu'une prophylaxie antitétanique est nécessaire à la suite de traumatismes.

Malheureusement, la diphtérie ne confère pas toujours une immunité protectrice. Les sujets qui sont en train de se remettre de cette maladie doivent donc recevoir la vaccination par l'anatoxine diphtérique pendant leur convalescence.

### Durée de la protection

Les études sérologiques effectuées dans les années 1980 indiquaient que, au moins en Europe et aux États-Unis, une proportion importante d'adultes était sensible à la diphtérie. Les différents calendriers de vaccination infantile, rappels administrés au cours du service militaire, effets de l'exposition naturelle à *C. diphtheriae* toxigène, ainsi que des différences dans les méthodes sérologiques employées compliquent la comparaison internationale de ces données. Cependant, on observe une tendance générale à l'augmentation de la sensibilité avec l'âge. Un effet d'immunité collective dû à la couverture vaccinale élevée (>70%) contre la diphtérie dans les populations d'enfants peut en partie expliquer pourquoi les flambées de diphtérie chez les adultes sont relativement rares dans les pays industrialisés. Toutefois, une primovaccination incomplète,

nogenicity of the vaccine or inherent limitations in the duration of toxoid-induced protection may explain why outbreaks may still occur even in countries with relatively high infant immunization coverage. A characteristic feature of recent outbreaks in Africa, Asia, Europe and South America has been the high percentage of adult cases. In the 1990–1997 epidemic that caused 157 000 reported cases in countries of the former Soviet Union, 38–82% of cases occurred in adults. At least up to 1986, most of these countries had high childhood immunization coverage, including a booster dose of diphtheria toxoid at 14–16 years of age.

### Adverse events

Diphtheria toxoid is one of the safest vaccines available. Severe reactions are rare, and to date no anaphylactic reactions attributable to the diphtheria component have been described. However, local reactions at the site of injection are common, although reported rates differ remarkably (<10 to >50%). The frequency of adverse events varies with factors such as vaccination history, pre-vaccination level of diphtheria antitoxin and the administered dose of toxoid. Also, local reactions to diphtheria toxoid tend to occur more frequently with increasing number of doses and when combined with tetanus toxoid or with tetanus and pertussis toxoids. In adults with low antitoxin levels, local reactions were more frequently caused by booster doses containing 12 Lf compared with 2 Lf of diphtheria toxoid. Such observations have resulted in the recommendation to provide low-dose diphtheria toxoid for immunization of children aged  $\geq 7$  years. Clinical trials have shown that DT and DTaP are comparable in terms of both local and systemic reactogenicity when used for primary vaccination of infants. Large, local reactions are observed in 1–2% of recipients when DTaP is applied for booster injections.

### General WHO position on vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should meet the current WHO quality requirements;<sup>3</sup> be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes; not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

### WHO position on diphtheria vaccine

Diphtheria toxoid complies well with all the general WHO requirements listed above.

During 1980–1990, coverage of primary immunization against diphtheria, tetanus and pertussis (DTP3) rose from a global average of 24% to >70%. Although the figures are quite uncertain, the dramatic reduction in the number of

une immunogénicité réduite du vaccin ou des limitations intrinsèques de la durée de protection conférée par l'anatoxine peuvent aussi expliquer pourquoi des flambées peuvent encore se produire, même dans des pays où la couverture vaccinale chez le nourrisson est relativement élevée. Un trait caractéristique des flambées récentes survenues en Afrique, en Asie, en Europe et en Amérique du Sud a été le fort pourcentage de cas chez les adultes. Lors de l'épidémie de 1990-1997 qui a provoqué 157 000 cas notifiés dans les pays de l'ancienne Union soviétique, 38 % à 82 % des cas ont touché des adultes. Au moins jusqu'en 1986, la plupart de ces pays avaient une couverture vaccinale infantile élevée, comprenant une dose de rappel par l'anatoxine diphtérique entre 14 et 16 ans.

### Manifestations indésirables

L'anatoxine diphtérique est l'un des vaccins les plus sûrs dont on dispose. Les réactions graves sont rares et, à ce jour, aucune réaction anaphylactique attribuable à la composante antidiphtérique du vaccin n'a été décrite. Cependant, des réactions locales au point d'injection sont courantes, même si les taux rapportés diffèrent considérablement (<10% à >50%). La fréquence des réactions indésirables varie avec des facteurs tels que les antécédents vaccinaux, la concentration d'antitoxine diphtérique avant vaccination et la dose d'anatoxine administrée. De plus, les réactions locales à l'anatoxine diphtérique ont tendance à se produire plus fréquemment avec l'augmentation du nombre des doses et lorsque cette dernière est associée à l'anatoxine tétanique ou aux anatoxines tétaniques et coquelucheuses. Chez les adultes ayant une faible concentration d'antitoxine, les réactions locales ont été plus fréquemment causées par des doses de rappel contenant 12 Lf d'anatoxine diphtérique qu'avec celles de 2 Lf. Ces observations ont conduit à recommander d'administrer de l'anatoxine diphtérique faiblement dosée aux enfants âgés de  $\geq 7$  ans et plus. Des essais cliniques ont montré que le DT et le DTCa sont comparables pour ce qui est de la réactogénicité locale et systémique lorsqu'ils sont utilisés pour la primovaccination du nourrisson. D'importantes réactions locales sont observées chez 1 à 2% des vaccinés lorsqu'on injecte des rappels de DTCa.

### Position générale de l'OMS concernant les vaccins

Les vaccins destinés à des interventions de santé publique à grande échelle doivent satisfaire aux normes de qualité de l'OMS en vigueur;<sup>3</sup> doivent être sûrs et avoir un effet important contre la maladie dans toutes les populations cibles; s'ils sont destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, ils doivent être facilement adaptables aux calendriers des programmes nationaux de vaccination infantile; ils ne doivent pas interférer de manière significative avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément; ils doivent être formulés de manière à satisfaire aux contraintes techniques communes, par exemple en ce qui concerne la réfrigération et la capacité de stockage; et leur prix doit être fixé de manière appropriée pour les différents marchés.

### Position de l'OMS concernant le vaccin antidiphtérique

L'anatoxine diphtérique est bien conforme à toutes les normes générales de l'OMS énumérées ci-dessus.

Entre 1980 et 1990, la couverture de la primovaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC3) est passée d'une moyenne mondiale de 24% à plus de 70%. Si ces chiffres sont assez incertains, la réduction spectaculaire enregistrée dans le nombre

<sup>3</sup> Document WHO/VSQ/GEN/96.02 available from the IVB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, or at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

<sup>3</sup> Document WHO/VSQ/GEN/96.02 disponible auprès du centre de documentation d'IVB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, ou à l'adresse suivante: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

reported cases of diphtheria, from 98 000 cases in 1980 to 9000 in 2000, is probably a consequence of the impressive EPI achievements. However, despite global immunization efforts, there are still countries, particularly in sub-Saharan Africa, where childhood immunization coverage with DTP3 reaches less than 50% of the birth cohort. In these areas, mortality and morbidity from diphtheria are still unacceptably high. It is essential that adequate support is provided for these countries to remove remaining obstacles to efficient vaccine delivery.

In most cases, diphtheria toxoid is administered in fixed combination with other vaccines. For childhood vaccination, DTWp or DTaP is generally used, often in combination with other antigens administered at the same time, such as *Haemophilus influenzae* type b, poliomyelitis, and hepatitis B vaccines, in order to reduce the number of injections. This is a positive development as long as adverse events remain infrequent and the immunogenicity of the individual components is ensured. Three doses of vaccine, starting as early as 6 weeks of age and given at least 4 weeks apart, are recommended for primary immunization of infants.

Local diphtheria outbreaks in several developed countries have demonstrated the importance of sustained high coverage of childhood immunization programmes as well as the precarious nature of adult immunity to diphtheria. The waning of adult immunity is likely to proceed faster in areas where exposure to circulating strains of toxigenic *C. diphtheriae* no longer provide sufficient natural boosting of immunity.

To compensate for the loss of natural boosting, industrialized countries should add childhood boosters of diphtheria toxoid to the primary immunization series of infancy. The optimal timing for and the number of such booster doses should be based on epidemiological surveillance as well as on immunological and programmatic considerations. Boosting at the age of 12 months, at school entry and just before leaving school are all possible options. In addition to these childhood immunizations, people living in low-endemic or non-endemic areas may require booster injections of diphtheria toxoid at about 10-year intervals to maintain life-long protection. As demonstrated by the 1991–1997 epidemic, diphtheria may return as soon as vaccination coverage falls below a critical limit. The combination of adult-dose diphtheria toxoid with tetanus toxoid (dT) is the rational choice for both diphtheria and tetanus prophylaxis. The slight increase in the frequency of local reactions using this combination should not deter from its use as standard tetanus prophylaxis following injuries.

Diphtheria toxoid is one of the oldest vaccines in current use. It is well established globally, the manufacturing process is relatively simple and hence the vaccine can be purchased at low cost. Despite frequent local reactions, the benefits greatly outweigh the risks. However, with the increasing number of doses that are now recommended, reactogenicity is likely to increase. Although further purification of extraneous proteins residing in the toxoid may help to ameliorate this problem, optimal future diphtheria

de cas de diphtérie notifiés, qui est passé de 98 000 cas en 1980 à 9000 en 2000, est probablement une conséquence des succès impressionnants remportés par le PEV. Toutefois, malgré les efforts de vaccination déployés dans le monde, il y a encore des pays, en particulier en Afrique subsaharienne, où la couverture vaccinale infantile par les 3 doses de DTC atteint moins de 50% de la cohorte de naissances. Dans ces régions, la mortalité et la morbidité dues à la diphtérie enregistrent encore un niveau inacceptable. Il est indispensable qu'un soutien suffisant soit apporté à ces pays pour éliminer les obstacles auxquels se heurte encore la vaccination.

Dans la plupart des cas, l'anatoxine diphtérique est administrée en association fixe avec d'autres vaccins. Concernant la vaccination infantile, on utilise en général le DTCe ou le DTCa, souvent en association avec d'autres antigènes administrés en même temps, par exemple les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* de type b, antipoliomyélitique et anti-hépatite B, de façon à réduire le nombre d'injections. Il s'agit là d'une évolution positive, tant que les manifestations indésirables restent peu fréquentes et que l'immunogénicité de chaque constituant est garantie. Trois doses de vaccin, dont la première est administrée dès l'âge de 6 semaines et les suivantes espacées d'au moins 4 semaines, sont recommandées pour la primovaccination des nourrissons.

Les flambées de diphtérie enregistrées localement dans plusieurs pays développés ont mis en évidence l'importance du maintien d'une couverture élevée par les programmes de vaccination infantile, ainsi que la nature précaire de l'immunité de l'adulte contre la diphtérie. Ce déclin de l'immunité chez l'adulte s'opère probablement plus vite dans les régions où l'exposition aux souches circulantes de *C. diphtheriae* toxigène ne permet plus un renforcement suffisant de l'immunité naturelle.

Pour compenser la perte de ce «rappel naturel», les pays industrialisés doivent compléter par des rappels d'anatoxine diphtérique au cours de la primovaccination reçue dans la petite enfance. Le moment optimal auquel administrer ces rappels et leur nombre doivent être basés sur la surveillance épidémiologique, ainsi que sur des considérations immunologiques et programmatiques. Un rappel à l'âge de 12 mois, à l'entrée à l'école et juste avant de quitter l'école sont des options possibles. En plus de ces vaccinations durant l'enfance, les sujets vivant dans des pays de faible endémie ou de non-endémie de cette maladie peuvent avoir besoin de rappels à peu près tous les 10 ans pour conserver une protection à vie. Comme l'a montré l'épidémie de 1991–1997, la diphtérie peut revenir dès que la couverture vaccinale tombe au-dessous d'un seuil critique. L'association d'une dose pour adulte d'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique (dT) est le choix rationnel qu'il faut faire pour la prophylaxie antidiphtérique et antitétanique. La légère augmentation de la fréquence des réactions locales qu'engendre l'utilisation de cette association ne doit pas dissuader de l'utiliser pour la prophylaxie antitétanique standard suite à des traumatismes.

L'anatoxine diphtérique est l'un des plus vieux vaccins d'utilisation courante. Elle est bien connue partout dans le monde, son procédé de fabrication est relativement simple et c'est donc un vaccin qui peut être acheté à bas prix. Malgré des réactions locales fréquentes, les avantages qu'il présente l'emportent de loin sur les risques éventuels. Cependant, avec le nombre croissant de doses qui sont désormais recommandées, il est probable que la réactogénicité augmente. Bien qu'une purification plus poussée des protéines étrangères toujours présentes dans l'anatoxine puisse contribuer à

vaccines should provide protection of longer duration, with fewer injections. ■

résoudre ce problème, les futurs vaccins antidiphthériques devront conférer une protection de plus longue durée avec moins d'injections. ■

## Influenza

From week 50 in 2005 to week 1 in 2006, influenza activity continued to increase in several countries of North America and South-East Asia, while sporadic detections of influenza viruses were reported in some countries of Central Asia and Europe. Overall activity remained low.

**Canada.** Widespread influenza activity was reported in southern Alberta during weeks 50–51 but quickly declined in week 52. Current activity remains low.

**Hong Kong, Special Administrative Region of China.** A slight increase in influenza A(H1) and B activity was observed in week 1. Overall activity remained low.

**Japan.** Influenza A(H3N2) activity continued to be reported as regional until week 1, when a decline was observed.

**Madagascar.** Localized influenza A(H1) activity was reported during weeks 50–51.

**Mongolia.** Localized influenza A(H3N2) activity has been reported since week 50.

**Tunisia.** Regional influenza activity has been reported since week 50. The majority of influenza viruses being detected are influenza A(H1).

**United States.** Influenza activity started to increase in week 50. In week 1, overall activity was reported as regional, while 7 states reported widespread activity and 11 reported regional activity. The consultation rate of influenza-like illness has remained above the national baseline since week 50. Since week 40, 96% of viruses reported have been influenza A and 4% influenza B. Of the viruses subtyped, 99% were influenza A(H3) and 1% A(H1).

During week 50 and week 1, low influenza activity was detected in Austria (A), Belarus (A and B), Brazil (B), France (H1, A and B), Greece (B), Iceland (A), Iran (Islamic Republic of) (H1 and B), Italy (H3), Latvia (H3 and B), Mexico (H3, A and B), Morocco (B), Norway (H1, H3, A and B), Russian Federation (H1, H3 and B), Slovenia (B), Sweden (A and B), Ukraine (B) and the United Kingdom (H1, H3 and B). Argentina, Chile, Croatia, Denmark, Germany, Peru, Philippines, Poland, Portugal, Romania, Spain and Switzerland reported no influenza activity. ■

## Grippe

Entre la semaine 50 (2005) et la première semaine de 2006, l'activité grippale a continué à augmenter dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Asie du Sud-Est et on a dépisté des virus grippaux de manière sporadique dans plusieurs pays d'Asie centrale et d'Europe. D'une façon générale, l'activité grippale est restée faible.

**Canada.** Au cours des semaines 50-51, l'activité grippale a été signalée comme étant généralisée au sud d'Alberta mais elle a rapidement baissé au cours de la semaine 52. Actuellement, l'activité grippale reste faible.

**Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine.** On a observé une légère augmentation de l'activité grippale des virus A(H1) et B au cours de la première semaine de 2006. D'une façon générale, l'activité grippale est restée faible.

**Japon.** On a continué de signaler une activité grippale régionale du virus A (H3N2) jusqu'à la première semaine de 2006, date à laquelle une baisse a été enregistrée.

**Madagascar.** On a signalé une activité grippale généralisée de type A(H1) au cours des semaines 50-51.

**Mongolie.** Une activité grippale généralisée de type A(H3N2) est signalée depuis la semaine 50.

**Tunisie.** On signale une activité grippale régionale depuis la semaine 50. La majorité des virus grippaux détectés est de type A(H1).

**Etats-Unis.** L'activité grippale a commencé à augmenter au cours de la semaine 50. Elle a ensuite été signalée comme généralisée au cours de la semaine 1, avec 7 états signalant une activité grippale généralisée et 11 autres, une activité grippale régionale. Le taux de consultations pour syndromes grippaux se maintient au-dessus du niveau de base national depuis la semaine 50. Depuis la semaine 40, 96% des virus grippaux signalés étaient de type A et 4% de type B. Sur tous les virus grippaux sous-typés, 99% étaient de type A(H3) et 1% de type A(H1).

Au cours des semaines 50 à 1, une faible activité grippale a été signalée en Autriche (A), en Biélorussie (A et B), au Brésil (B), en France (H1, A et B), en Fédération de Russie (H1, H3 et B), en Grèce (B), en Islande (A), en Italie (H3), en Lettonie (H3 et B), au Mexique (H3, A et B), au Maroc (B), en Norvège (H1, H3, A et B), en Slovénie (B), en Suède (A et B), en République islamique d'Iran (H1 et B), au Royaume-Uni (H1, H3 et B) et en Ukraine (B). L'Allemagne, l'Argentine, le Chili, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, le Pérou, les Philippines, la Pologne, le Portugal, la Roumanie et la Suisse n'ont signalé aucune activité grippale. ■

## INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

### Notifications of diseases received from 13 to 19 January 2006 / Notifications de maladies reçues du 13 au 19 janvier 2006

#### Cholera / Choléra

Africa / Afrique	Cases / Deaths Cas / Décès		Cases / Deaths Cas / Décès
Guinea/Guinée	21.XI-31.XII.2005	Swaziland	01.I-31.X.2005
.....	140 5	.....	64 0
Mozambique	17.XI-31.XII.2005	Zimbabwe	13.VI-31.XII.2005
.....	205 2	.....	238 9