



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

4 AUGUST 2017, 92th YEAR / 4 AOÛT 2017, 92^e ANNÉE

No 31, 2017, 92, 417–436

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

Contents

- 417 Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017
- 435 WHO African Region Immunization Technical Advisory Group: Call for nominations

Sommaire

- 417 Vaccin antidiphtérique: Note de synthèse de l'OMS – août 2017
- 435 Groupe de travail technique sur la vaccination dans la Région africaine de l'OMS: Appel à candidatures

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the general public.

Vaccin antidiphtérique: Note de synthèse de l'OMS – août 2017

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.¹ La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

08.2017

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed January 2017.

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; consulté en janvier 2017.

This position paper replaces the 2006 WHO position paper on diphtheria vaccine.² It incorporates recent evidence on diphtheria and provides revised recommendations on the optimal number of doses and timing of diphtheria vaccination. In view of the widespread use of combination vaccines, it provides guidance on the alignment of vaccination schedules for different antigens included in routine childhood immunization programmes.^{3,4} The recommendations concerning diphtheria vaccine booster doses later in life are also updated. Recommendations on the use of diphtheria vaccines were discussed by SAGE in April 2017;⁵ evidence presented at the meeting can be accessed at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Throughout history, diphtheria has been one of the most feared infectious diseases globally, which caused devastating epidemics, mainly affecting children. During major diphtheria epidemics in Europe and the United States of America (USA) in the 1880s, the case-fatality rates of respiratory diphtheria 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 widespread use of diphtheria antitoxin (DAT) treatment. Diphtheria epidemics also ravaged Europe during the Second World War, causing about 1 million cases and 50 000 deaths in 1943. Diphtheria toxoid-based vaccines became available in the late 1940s in Europe and North America and were shown to reduce outbreaks in vaccinated populations. In the 1970s, before these vaccines became easily accessible and used worldwide, an estimated 1 million cases of diphtheria including 50 000–60 000 deaths occurred each year in low and middle income countries.^{6,7}

After the establishment of the Expanded Programme on Immunization (EPI) in 1974, with diphtheria vaccine as one of the original 6 EPI vaccines, the incidence of diphtheria decreased dramatically worldwide. The total number of reported diphtheria cases was reduced by >90% during the period 1980–2000.^{8,9,10}

La présente note de synthèse sur le vaccin antidiphtérique remplace celle qui avait été publiée par l’OMS en 2006.² Elle présente de nouveaux éléments d’information sur la diphtérie et donne des recommandations révisées sur le nombre optimal de doses et le calendrier d’administration du vaccin antidiphtérique. Compte tenu de l’utilisation généralisée des vaccins combinés, ce document fournit également des orientations sur l’harmonisation des calendriers de vaccination pour les différents antigènes inclus dans les programmes de vaccination systématique de l’enfant.^{3,4} Les recommandations relatives à l’administration des doses de rappel de vaccin antidiphtérique à un stade ultérieur de la vie ont également été actualisées. Les recommandations relatives à l’utilisation des vaccins antidiphtériques ont été examinées par le SAGE en avril 2017;⁵ les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l’adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/.

Généralités

Épidémiologie

Tout au long de l’histoire, la diphtérie a compté parmi les maladies infectieuses les plus redoutées dans le monde, donnant lieu à des épidémies dévastatrices frappant principalement les enfants. Lors des grandes épidémies de diphtérie survenues en Europe et aux États-Unis d’Amérique dans les années 1880, les taux de létalité de la diphtérie respiratoire pouvaient atteindre 50% dans certaines régions. Ces taux avaient chuté à environ 15% en Europe au cours de la Première Guerre mondiale, principalement grâce à l’adoption à grande échelle du traitement par l’antitoxine diphtérique. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l’Europe au cours de la Seconde Guerre mondiale, provoquant environ 1 million de cas et 50 000 décès en 1943. À la fin des années 1940, des vaccins à base d’anatoxine diphtérique sont devenus disponibles en Europe et en Amérique du Nord et se sont montrés efficaces pour réduire les flambées parmi les populations vaccinées. Dans les années 1970, avant que ces vaccins ne deviennent aisément accessibles et ne soient utilisés à l’échelle mondiale, on estime qu’environ 1 million de cas de diphtérie, dont 50 000 à 60 000 mortels, se produisaient chaque année dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.^{6,7}

Suite à l’établissement du Programme élargi de vaccination (PEV) en 1974, qui comptait 6 vaccins initiaux dont le vaccin antidiphtérique, l’incidence de la diphtérie a baissé de manière spectaculaire à l’échelle mondiale. Le nombre total de cas notifiés a chuté de >90% entre 1980 et 2000.^{8,9,10}

² See No. 3, 2006, pp. 21–32.

³ See No. 6, 2017, pp. 53–76.

⁴ See No. 35, 2015, pp. 433–460.

⁵ See No. 22, 2017, pp. 301–320.

⁶ Walsh JA and Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* 1979;301(18):967–974.

⁷ Tiwari TSP and Wharton M. Chapter 19: Diphtheria Toxoid. In Plotkin’s Vaccines, 2017;Seventh Edition:261–275.

⁸ Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, accessed April 2017.

⁹ WHO. Diphtheria reported cases. Available at http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/diphtheria.html, accessed April 2017.

¹⁰ WHO/UNICEF. Joint Reporting Form. Available at http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/, accessed April 2017.

² Voir N° 3, 2006, pp. 21-32.

³ Voir N° 6, 2017, pp. 53-76.

⁴ Voir N° 35, 2015, pp. 433-460.

⁵ Voir N° 22, 2017, pp. 301-320.

⁶ Walsh JA and Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* 1979;301(18):967–974.

⁷ Tiwari TSP and Wharton M. Chapter 19: Diphtheria Toxoid. In Plotkin’s Vaccines, 2017;Seventh Edition:261–275.

⁸ Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. Disponible à l’adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1; consulté en avril 2017.

⁹ OMS. Cas notifiés de diphtérie. Données disponibles sur: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/diphtheria.html; consulté en avril 2017.

¹⁰ OMS/UNICEF. Formulaire de rapport commun. Disponible à l’adresse: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/; consulté en avril 2017.

The largest outbreak of the recent past was reported from the Russian Federation and former Soviet Republics in the 1990s. More than 157 000 cases and 5000 deaths were reported during 1990–1998.¹¹

Diphtheria remains a significant health problem in countries with poor routine vaccination coverage. The annual number of reported cases of diphtheria (laboratory or clinically confirmed or epidemiologically linked) has remained relatively unchanged over the last 11 years. According to the most recent estimate, 86% of children worldwide receive the recommended 3 doses of diphtheria-containing vaccine in the infant schedule, leaving 14% with no or incomplete vaccination. There are pockets of unvaccinated children in all countries.¹² Case-fatality rates exceeding 10% have been reported, in particular where DAT is unavailable.¹³ In regions with temperate climates, most cases occur during the cold season, whereas in warmer climates transmission takes place throughout the year.

In the period 2011–2015, India had the largest total number of reported cases each year, with a 5-year total of 18 350 cases, followed by Indonesia and Madagascar with 3203 and 1633 reported cases respectively. The South-East Asia Region was the source of 55–99% of all reported cases each year during this period. The analysis further showed a significant under-reporting of cases to WHO, particularly from the African and Eastern Mediterranean Regions. The true burden of disease is therefore likely to be greater than reported.

A recent review of diphtheria epidemiology showed that among cases with information on age, the age distribution shifts and the majority of cases occur in adolescents and adults, reflecting the decline in incidence due to increasing vaccination coverage in children. In high incidence countries (≥ 10 cases per year in ≥ 3 years during 2000–2015) 40% were aged >15 years while in low incidence countries (<10 cases per year in ≥ 3 years during 2000–2015) 66% of cases were aged >15 years. Among cases with known vaccination status most were unvaccinated, and a lower proportion were incompletely vaccinated; very few cases had received ≥ 5 vaccine doses.⁸

After the introduction of a primary series of childhood diphtheria vaccination in a population where diphtheria is endemic, 2 epidemiologic stages have been described. In the first stage, disease incidence shifts from predominantly pre-school pattern to a greater proportion of cases in school-age children. In the second stage, cases are seen primarily in adolescents and young adults aged >15 years.¹⁴ Infection in infants younger than 6 months

La plus grande flambée enregistrée récemment est celle qui a sévi en Fédération de Russie et dans les pays de l'ancienne Union soviétique dans les années 1990. Plus de 157 000 cas, dont 5000 mortels, ont été signalés dans la période 1990–1998.¹¹

La diphtérie demeure un problème de santé important dans les pays où la couverture de la vaccination systématique est faible. Le nombre annuel de cas de diphtérie notifiés (confirmés par laboratoire, par compatibilité clinique ou par lien épidémiologique) est resté relativement inchangé au cours des 11 dernières années. Selon les estimations les plus récentes, 86% des enfants du monde reçoivent les 3 doses de vaccin contenant l'anatoxine diphtérique recommandées dans le calendrier vaccinal des nourrissons, les 14% restants étant soit non vaccinés, soit partiellement vaccinés. On relève dans tous les pays des poches dans lesquelles les enfants ne sont pas vaccinés.¹² Des taux de létalité dépassant 10% ont été signalés, en particulier dans les zones où le traitement par l'antitoxine diphtérique n'est pas disponible.¹³ Dans les régions de climat tempéré, la plupart des cas se produisent durant la saison froide, tandis que dans les climats plus chauds, la transmission a lieu tout au long de l'année.

Dans la période 2011–2015, l'Inde a été le pays signalant le plus grand nombre annuel de cas, avec un total de 18 350 cas sur 5 ans, suivi de l'Indonésie et de Madagascar, qui ont notifié respectivement 3203 et 1633 cas. La Région de l'Asie du Sud-Est compte 55–99% de tous les cas notifiés chaque année durant cette période. L'analyse des données révèle en outre une sous-notification considérable des cas à l'OMS, en particulier dans la Région africaine et la Région de la Méditerranée orientale. La charge de morbidité réelle de la diphtérie est donc probablement plus importante que les notifications l'indiquent.

Une récente analyse épidémiologique de la diphtérie montre que parmi les cas dont l'âge a été renseigné, la répartition selon l'âge évolue, avec une majorité de cas chez les adolescents et les adultes, ce qui est révélateur du déclin de l'incidence suite à l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants. La proportion de cas âgés de >15 ans s'établissait à 40% dans les pays à forte incidence (≥ 10 cas par an pendant ≥ 3 ans dans la période 2000–2015), tandis qu'elle s'élevait à 66% dans les pays de faible incidence (<10 cas par an pendant ≥ 3 ans dans la période 2000–2015). Parmi les cas dont le statut vaccinal était connu, la plupart n'étaient pas vaccinés, et une proportion plus faible était partiellement vaccinée; très peu de cas avaient reçu ≥ 5 doses de vaccin.⁸

Deux phases épidémiologiques ont été décrites après l'introduction d'une série de primovaccination antidiphtérique chez l'enfant dans les zones d'endémie. Dans la première phase, on constate une évolution de l'incidence de la maladie qui, au lieu de rester prédominante chez les enfants d'âge préscolaire, se caractérise par une proportion accrue de cas parmi les enfants d'âge scolaire. Dans la deuxième phase, la majorité des cas sont des adolescents et des jeunes adultes de >15 ans.¹⁴ Protégés par

¹¹ Dittmann S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. *J Infect Dis.* 2000;181(1):S10–S22.

¹² World Health Organization. Immunization coverage fact sheet. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>; accessed June 2017.

¹³ Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>; accessed June 2017.

¹⁴ Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl 1):S2–S9.

¹¹ Dittmann S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. *J Infect Dis.* 2000;181(1):S10–S22.

¹² Organisation mondiale de la Santé. Aide-mémoire sur la couverture vaccinale. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>; consulté en juin 2017.

¹³ Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. Disponible à l'adresse: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>; consulté en juin 2017.

¹⁴ Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *J Infect Dis.* 2000; 181(Suppl 1):S2–S9.

is rare due to the presence of maternal antibodies. In the pre-vaccination era, no gender differences in incidence were observed. However, a higher incidence in women was reported in several outbreaks among adults in the 1940s and a female predominance was also observed in the outbreak in the Russian Federation and other countries of the former Soviet Union in the 1990s. This gender imbalance may reflect lower susceptibility among men vaccinated during military service and/ or a higher rate of injury in men who then receive combined diphtheria-tetanus vaccine.⁷

The control of diphtheria is based on primary prevention of disease by ensuring high population immunity through vaccination, and secondary prevention of spread by the rapid investigation of close contacts to ensure prompt treatment of those infected.

Pathogen

Corynebacterium is a genus of gram-positive bacteria. Various species of the genus *Corynebacterium* exist. Diphtheria is caused by *Corynebacterium diphtheriae*, a club-shaped facultative anaerobic species that exists in 4 biotypes (gravis, mitis, belfanti and intermedius). The 4 biotypes differ slightly in their colonial morphology and biochemical parameters, but no consistent differences have been found in the prevalence or the severity of disease caused by the different types.⁷

The most important virulence factor of *C. diphtheriae* is the diphtheria toxin, its exotoxin. This is encoded by a highly conserved sequence of the *tox* gene of the β -corynebacteriophage, which is integrated in the circular bacterial chromosome. The exotoxin consists of 2 fragments: A and B. Following attachment mediated by the non-toxic B fragment and penetration of the host cell, the highly toxic fragment A is detached, and inhibits protein synthesis leading to cell death. Outside the host cell, the exotoxin is relatively inactive. 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 β -corynebacteriophage can infect nontoxigenic strains of 2 other species of *Corynebacterium*, *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*, which leads to production of the diphtheria toxin and transformation to a toxigenic strain.⁷ Both are zoonotic agents without documented human-to-human transmission. Humans are the natural host for *C. diphtheriae*, although it has been occasionally isolated from cattle¹⁵ and horses.¹⁶

Disease

Transmission of *C. diphtheriae* occurs from person to person through droplets and close physical contact. Transmission may also occur via contagious cutaneous diphtheria lesions, as has been documented in some

les anticorps maternels, les nourrissons de moins de 6 mois sont rarement infectés. Avant l'introduction de la vaccination, aucune différence d'incidence n'avait été observée entre les sujets de sexe féminin et masculin. Cependant, on a constaté une incidence accrue chez la femme lors de plusieurs flambées touchant la population adulte dans les années 1940, ainsi que dans le cadre de la flambée survenue en Fédération de Russie et dans d'autres pays de l'ancienne Union soviétique dans les années 1990. Ce déséquilibre entre les sexes peut être le reflet d'une sensibilité réduite des hommes ayant été vaccinés durant leur service militaire et/ou de la survenue plus fréquente, chez l'homme, de blessures conduisant à l'administration du vaccin combiné antidiphtérique-antitétanique.⁷

La lutte contre la diphtérie repose sur des efforts de prévention primaire visant à garantir une forte immunité de la population au moyen de la vaccination, ainsi que sur une prévention secondaire de la propagation de la maladie, consistant en une recherche rapide des contacts proches afin d'offrir rapidement un traitement aux personnes infectées.

Agent pathogène

Corynebacterium est un genre de bactérie à Gram positif qui regroupe plusieurs espèces. La diphtérie est due à *Corynebacterium diphtheriae*, une espèce anaérobie facultative de forme légèrement incurvée qui comprend 4 biotypes (gravis, mitis, belfanti et intermedius). Ces 4 biotypes présentent de légères différences en termes de morphologie des colonies et de paramètres biochimiques, mais aucune différence systématique n'a été observée dans la prévalence ou la sévérité de la maladie provoquée par ces types différents.⁷

Le facteur de virulence le plus important de *C. diphtheriae* est son exotoxine, la toxine diphtérique. Cette dernière est codée par une séquence hautement conservée du gène *tox* du corynephage β , qui est intégré dans le chromosome bactérien circulaire. L'exotoxine est constituée de 2 fragments: A et B. Le fragment B non toxique permet la fixation et la pénétration de l'exotoxine dans la cellule hôte, puis le fragment hautement toxique A se détache et inhibe la synthèse des protéines, entraînant la mort de la cellule. En dehors de la cellule hôte, l'exotoxine est relativement inactive. Outre l'exotoxine produite par la bactérie, les constituants de la paroi cellulaire, tels que les antigènes O et K, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la maladie.

Le corynephage β peut infecter des souches non toxigènes de 2 autres espèces de *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, conduisant à la production de toxine diphtérique et rendant ces souches toxigènes.⁷ Il s'agit dans les deux cas d'agents zoonosiques, sans transmission interhumaine constatée à ce jour. L'homme est l'hôte naturel de *C. diphtheriae*, bien que la bactérie ait occasionnellement été isolée chez les bovins¹⁵ et les chevaux.¹⁶

Maladie

C. diphtheriae se transmet d'une personne à l'autre par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires ou d'un contact physique proche. La transmission peut également s'opérer par des lésions cutanées diphtériques contagieuses, comme cela a été observé

¹⁵ Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germes*. 2012;2:101–109.

¹⁶ Leggett BA et al. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec*. 2010;166:656–657.

¹⁵ Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germes*. 2012;2:101–109.

¹⁶ Leggett BA et al. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec*. 2010;166:656–657.

areas of the tropics and under conditions of poor hygiene. Cutaneous diphtheria is more common in warmer climates and in settings with poor hygiene and overcrowding.⁷ *C. diphtheriae* replicates on the surface of the mucous membrane but can also manifest as a cutaneous form. Together, aural, vaginal, conjunctival and cutaneous diphtheria account for approximately 2% of cases.⁷ Morbidity and mortality due to toxigenic *C. diphtheriae* are mediated by the diphtheria toxin. Transmission of nontoxigenic *C. diphtheriae* to susceptible individuals frequently results in transient asymptomatic pharyngeal carriage or mild clinical disease.

Infection can cause respiratory or cutaneous diphtheria and in rare cases can lead to systemic diphtheria. Respiratory diphtheria usually occurs after an incubation period of 2–5 days (range 1–10 days). Depending on the anatomical location, respiratory disease may be nasal, pharyngeal, or laryngeal, or any combination of these. Pharyngeal diphtheria is the most common form. The onset is usually relatively slow and characterized by mild fever and an exudative pharyngitis initially with progression of symptoms over 2 to 3 days. In classic cases, the exudate organizes into a pseudo-membrane that gradually forms in the nose, pharynx, tonsils, or larynx. The pseudo-membrane is typically asymmetrical, greyish-white in appearance and is firmly attached to the underlying tissue. Attempts to remove the pseudo-membrane result in bleeding at the site. The pseudo-membrane may extend into the nasal cavity and the larynx causing obstruction of the airways, which is a medical emergency that often requires tracheotomy. Anterior cervical lymph nodes become markedly enlarged and in some patients there is considerable inflammation and oedema of surrounding tissues (“bull-neck” appearance) with greater morbidity and mortality.⁷

Absorption of diphtheria toxin into the bloodstream results in toxic damage to organs such as the heart, kidneys and peripheral nerves. The extent of toxin absorption in respiratory disease depends largely on the anatomical site of infection, extent of the mucosal lesions, and duration of untreated illness.

Diagnosis

Clinical diagnosis of diphtheria usually relies on the presence of pseudo-membranous pharyngitis. Although laboratory investigation of suspected cases is recommended for case confirmation, treatment should be started immediately without waiting for the laboratory results. Material for culture should be obtained by swabbing the edges of the mucosal lesions, placed in appropriate transport media (Amies or Stuart media in ice packs; or dry swabs in silica gel sachets) and followed by prompt inoculation onto blood agar and tellurite-containing media, e.g. Tinsdale media. Suspected colonies may be tested for toxin production using the modified Elek immunoprecipitation test for detection of toxin; this standard assay takes 24–48 hours. A positive culture with toxin-producing *C. diphtheriae* confirms the etiologic diagnosis. Diphtheria toxin gene (*tox*) can be detected directly in *C. diphtheriae* isolates using polymerase chain reaction (PCR) techniques.⁷ However,

dans certaines régions tropicales et dans de mauvaises conditions d'hygiène. La diphtérie cutanée est plus fréquente dans les climats chauds et dans des conditions de surpeuplement ou d'hygiène inadéquate.⁷ *C. diphtheriae* se multiplie à la surface des muqueuses, mais peut aussi se manifester sous forme cutanée. Environ 2% des cas sont atteints de diphtérie auriculaire, vaginale, conjonctivale ou cutanée.⁷ La toxine diphtérique est responsable de la morbidité et de la mortalité dues à la bactérie *C. diphtheriae* toxigène. La transmission de *C. diphtheriae* non toxigène à des sujets sensibles entraîne dans la plupart des cas un portage pharyngé transitoire asymptomatique ou des manifestations cliniques bénignes.

L'infection peut provoquer une diphtérie respiratoire ou cutanée, menant dans de rares cas à une diphtérie systémique. La diphtérie respiratoire apparaît généralement après une période d'incubation de 2-5 jours (plage de 1-10 jours). Selon le site anatomique atteint, la maladie respiratoire peut être nasale, pharyngée, laryngée, ou une combinaison. La diphtérie pharyngée est la forme la plus courante de la maladie. En général, elle démarre assez lentement et se caractérise dans un premier temps par une fièvre modérée et une pharyngite exsudative bénigne, avec une progression des symptômes sur une période de 2 à 3 jours. Dans les cas classiques, l'exsudat forme progressivement une pseudo-membrane dans le nez, le pharynx, les amygdales ou le larynx. Cette pseudo-membrane est généralement asymétrique, de couleur grise-blanche et est solidement ancrée dans les tissus sous-jacents. Toute tentative de retrait de la pseudo-membrane entraîne un saignement du site concerné. La pseudo-membrane peut s'étendre jusqu'à la cavité nasale et au larynx, provoquant une obstruction des voies aériennes, ce qui constitue une urgence médicale nécessitant souvent une trachéotomie. Les ganglions lymphatiques cervicaux antérieurs enflent et certains patients présentent une inflammation et un œdème importants des tissus environnants (aspect de «cou de taureau»), associés à une morbidité et une mortalité accrues.⁷

L'absorption de la toxine diphtérique dans la circulation sanguine entraîne une atteinte toxique de certains organes tels que le cœur, les reins et les nerfs périphériques. Le degré d'absorption de la toxine lors d'une diphtérie respiratoire dépend en grande partie du site anatomique de l'infection, de l'étendue des lésions muqueuses et de la période de temps pendant laquelle le sujet a été malade sans être traité.

Diagnostic

Le diagnostic clinique repose généralement sur la présence d'une pharyngite pseudomembraneuse. Bien qu'une confirmation en laboratoire des cas suspects soit recommandée, il convient de démarrer le traitement immédiatement, sans attendre les résultats d'analyse. Le matériel destiné à la mise en culture doit être prélevé par écouvillonnage en bordure des lésions muqueuses, placé dans un milieu de transport approprié (milieu Amies ou Stuart entre des blocs réfrigérants; ou écouvillons secs dans des sachets contenant du gel de silice) et semencé rapidement dans un milieu de gélose au sang à base de tellurite, tel que le milieu Tinsdale. On peut déterminer si les colonies suspectes sont productrices de toxine en utilisant le test d'Elek modifié d'immunoprécipitation visant à détecter la toxine; cette épreuve standard prend 24-48 heures. L'obtention d'une culture positive de *C. diphtheriae* productrice de toxine confirme le diagnostic étiologique. Le gène de la toxine diphtérique (*tox*) peut être détecté directement dans les isolats de *C. diphtheriae* au moyen des techniques d'amplification en

in some cases the presence of *tox* gene does not confirm production of toxin; positive PCR results should therefore be confirmed with an immunoprecipitation test.⁷

Treatment

Intravenous or intramuscular administration of equine-derived DAT (polyclonal IgG antibody) is highly effective and is the gold standard for diphtheria treatment. Diphtheria toxin that has already entered the host cells is unaffected by DAT. Therefore, to reduce complications and mortality DAT should be administered as soon as possible after disease onset, preferably intravenously in serious cases.¹⁷

The entire therapeutic dose should be administered at one time. The amount of antitoxin recommended varies between 20 000 and 100 000 units, with larger amounts recommended for persons with extensive local lesions and with longer interval since onset. The dose is the same for children and adults. Adverse events such as anaphylaxis may occur.¹⁸ Global access to DAT is limited as most manufacturers have ceased production and episodes of delayed or non-availability of equine DAT have been reported recently in Europe and elsewhere.

Novel approaches to passive immunization include the development of monoclonal antibodies to diphtheria toxin, and development of recombinant modified diphtheria toxin receptor molecules to bind diphtheria toxin. Efficacy of monoclonal antibodies has been demonstrated in preclinical models but clinical development will take several more years.¹⁹

Antibiotics (penicillin or erythromycin) eliminate the bacteria and toxin production, prevent further transmission to uninfected individuals, and limit carriage that can persist even after clinical recovery. Treatment should be continued for 2 weeks.⁷

Airway management is crucial for patients with impending respiratory difficulty or the presence of laryngeal membranes. Interventions to prevent the risk of sudden asphyxia involve tracheotomy or mechanical removal of tracheobronchial pseudo-membranes and/or intubation, ventilator and possibly extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) where available. Patients should also be monitored continuously for development of cardiac complications.⁷

Post-exposure prophylaxis

For susceptible exposed individuals, active immunization with diphtheria toxoid-containing vaccine is

chaîne par polymérase (PCR).⁷ Cependant, dans certains cas, la présence du gène *tox* ne confirme pas la production de toxine; les résultats positifs de PCR doivent donc être confirmés par un test d'immunoprécipitation.⁷

Traitement

L'administration intraveineuse ou intramusculaire d'antitoxine diphtérique d'origine équine (anticorps IgG polyclonaux) est très efficace et constitue le traitement de référence contre la diphtérie. L'antitoxine n'a pas d'effet sur la toxine diphtérique qui a déjà pénétré dans les cellules hôtes. Ainsi, afin de réduire les risques de complications et de mortalité, l'antitoxine diphtérique doit être administrée dès que possible après l'apparition de la maladie, de préférence par voie intraveineuse dans les cas graves.¹⁷

La dose thérapeutique complète doit être administrée en une seule fois. La quantité d'antitoxine recommandée varie entre 20 000 et 100 000 unités, les doses les plus importantes étant préconisées pour les sujets présentant des lésions locales étendues ou chez lesquels un intervalle plus long s'est écoulé depuis l'apparition de la maladie. Les enfants et les adultes reçoivent une dose identique. Des manifestations indésirables, telles qu'une anaphylaxie, peuvent survenir.¹⁸ L'accès mondial à l'antitoxine diphtérique est limité car la plupart des fabricants en ont cessé la production. Des situations d'indisponibilité ou de retard d'approvisionnement de l'antitoxine diphtérique d'origine équine ont récemment été signalées en Europe et ailleurs.

De nouvelles méthodes d'immunisation passive ont été élaborées, reposant notamment sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux contre la toxine diphtérique et la mise au point de molécules réceptrices recombinantes modifiées qui fixent la toxine diphtérique. L'efficacité des anticorps monoclonaux a été démontrée par des modèles précliniques, mais leur développement clinique nécessitera encore plusieurs années.¹⁹

Les antibiotiques (pénicilline ou érythromycine) éliminent la bactérie et la production de toxine, évitent que la maladie soit transmise à des sujets non infectés et limitent le portage, qui peut persister même après la guérison clinique. Le traitement doit se poursuivre pendant 2 semaines.⁷

L'assistance respiratoire est cruciale pour les patients présentant des difficultés respiratoires imminentes ou des membranes laryngées. La prévention du risque d'asphyxie soudaine repose sur des interventions telles que la trachéotomie ou le retrait mécanique des pseudomembranes trachéobronchiques et/ou l'intubation, la ventilation assistée et éventuellement l'oxygénation par membrane extracorporelle, si cette option est disponible. Il convient en outre d'assurer une surveillance continue des patients pour déceler toute complication cardiaque.⁷

Prophylaxie postexposition

Chez les personnes sensibles qui ont été exposées, la vaccination par un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique est forte-

¹⁷ World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva, 2000. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO_FCH_CAH_00.1.pdf, accessed July 2017.

¹⁸ World Health Organization. Model Formulary 2008. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>, accessed June 2017.

¹⁹ World Health Organization. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues: brief review and proposition. SAGE meeting, 2017. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1, accessed June 2017.

¹⁷ Organisation mondiale de la Santé. 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, 2000. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66929/1/WHO_FCH_CAH_00.1_fre.pdf; consulté en juillet 2017.

¹⁸ Organisation mondiale de la Santé. Model Formulary 2008. Disponible à l'adresse: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>; consulté en juin 2017.

¹⁹ Organisation mondiale de la Santé. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues: brief review and proposition. SAGE meeting, 2017. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1; consulté en juin 2017.

strongly recommended. Swabs should be taken from contacts and the samples cultured for *C. diphtheriae*, and a course of penicillin or erythromycin should be administered for 7 days. DAT is not recommended for post-exposure prophylaxis, as evidence regarding its benefit is limited.⁷ During outbreaks, vaccination records of all contacts of each case should be reviewed. Unvaccinated contacts should receive a full course of diphtheria toxoid-containing vaccine and under-vaccinated contacts should receive the doses needed to complete their vaccination series.

Naturally-acquired immunity

Immunity to disease depends mainly on the presence of diphtheria anti-toxin antibodies (IgG). Cell-mediated immunity may also play a role. In general, there is a good correlation between clinical protection and the level of diphtheria antitoxin antibodies in the blood, whether this results from disease or from vaccination. When measured using a toxin neutralization test, a diphtheria antibody concentration of 0.01 IU/mL is considered to be the minimum level required for some degree of protection. Antibody levels of 0.1 IU/mL or higher confer full protection and levels of 1.0 IU/mL or higher are associated with long-term protection against diphtheria.²⁰ Rarely, diphtheria has been reported in persons having higher than protective levels of antibodies.

Occasionally, protective immunity does not develop after recovery from the disease. Individuals recovering from diphtheria should therefore receive a complete course of diphtheria toxoid vaccination during convalescence.²¹

Transplacental maternal antibodies provide passive immunity to the newborn infant during the first few months of life.²¹

Diphtheria vaccines

Diphtheria toxoid-containing vaccines are among the oldest vaccines in current use. The first approaches to active immunization against diphtheria were based on a mixture of toxin and antitoxin. Such vaccines were widely used in the USA in 1914. In 1923, diphtheria toxoid vaccine was developed by formaldehyde detoxification of diphtheria toxin. In 1926, a more immunogenic alum-precipitated diphtheria toxoid was developed. In the 1940s diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis antigens were combined in the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP) used widely throughout the world.⁷

ment recommandée. Des écouvillons devront être prélevés auprès des contacts, les échantillons devront être mis en culture pour *C. diphtheriae*, et un traitement par la pénicilline ou l'érythromycine devra être administré pendant 7 jours. L'administration d'antitoxine diphtérique n'est pas recommandée à titre de prophylaxie postexposition, car peu d'éléments permettent de penser que cette approche soit avantageuse.⁷ En situation de flambée, il convient d'examiner les carnets de vaccination de tous les contacts de chaque cas. Les contacts n'ayant jamais été vaccinés devront recevoir la série complète de vaccins contenant l'anatoxine diphtérique et ceux qui n'ont été que partiellement vaccinés se verront administrer les doses nécessaires pour compléter la série.

Immunité acquise naturellement

L'immunité contre la maladie dépend principalement de la présence d'anticorps (IgG) contre la toxine diphtérique. L'immunité à médiation cellulaire pourrait également jouer un rôle. On observe en général une bonne corrélation entre la protection clinique et le titre d'anticorps antitoxine diphtérique dans le sang, que ces anticorps aient été induits par la maladie ou la vaccination. On considère que le titre d'anticorps antidiphtériques, tel que mesuré par un test de neutralisation de la toxine, doit être au minimum de 0,01 UI/ml pour conférer un certain degré de protection. Les titres de 0,1 UI/ml ou plus sont pleinement protecteurs et ceux de 1,0 UI/ml ou plus sont associés à une protection à long terme contre la diphtérie.²⁰ Il est arrivé dans de rares cas que la maladie soit observée chez des sujets dont le titre d'anticorps est supérieur au seuil de protection.

Parfois, les patients n'acquièrent pas d'immunité protectrice après avoir guéri de la diphtérie. Les personnes en phase de convalescence doivent donc recevoir une série complète de vaccination par l'anatoxine diphtérique.²¹

Le passage transplacentaire des anticorps maternels confère une immunité passive au nourrisson au cours de ses premiers mois de vie.²¹

Vaccins antidiphtériques

Les vaccins contenant l'anatoxine diphtérique comptent parmi les vaccins les plus anciens actuellement utilisés. Les premières méthodes de vaccination contre la diphtérie faisaient appel à un mélange de toxine et d'antitoxine. Ces vaccins ont largement été employés aux États-Unis d'Amérique en 1914. En 1923, le vaccin à base d'anatoxine diphtérique a été mis au point par détoxification de la toxine diphtérique par le formaldéhyde. En 1926, une anatoxine diphtérique plus immunogène précipitée par l'alun a été élaborée. Dans les années 1940, l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et des antigènes coquelucheux ont été associés pour former le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC), qui est largement utilisé dans le monde entier.⁷

²⁰ World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211-270. Available at http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1, accessed May 2017.

²¹ World Health Organization. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for vaccination series. Diphtheria Update 2009. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf, accessed April 2017.

²⁰ Organisation mondiale de la Santé. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211-270. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1; consulté en mai 2017.

²¹ Organisation mondiale de la Santé. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for immunization series. Diphtheria Update 2009. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf; consulté en avril 2017.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Diphtheria vaccines contain inactivated toxin (toxoid) adsorbed onto an adjuvant (usually aluminum hydroxide or aluminum phosphate). Multi-dose vials have preservative added, although single-dose vials prepared without preservative are available from some manufacturers.¹⁰ 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. Toxoid potency is measured in international units (IU) as determined by guinea-pig challenge assay or serological assay either in guinea-pigs or mice.²⁰ According to WHO recommendations,²² the higher potency of diphtheria vaccine (D), which is used for the immunization of children up to 6 years of age, should be no less than 30 IU per dose. Tetanus-diphtheria (Td, low-dose diphtheria toxoid) formulations and tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) formulations are licensed for use from 5 years of age and 3 years of age, respectively. 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 adults.

Currently, for pediatric use, diphtheria toxoid is almost exclusively available in combination with tetanus toxoid (T) as DT, or with tetanus and pertussis antigens (DTP). The pertussis component is specified as whole-cell (wP) or acellular (aP) (DTwP and DTaP) depending on whether killed pertussis organisms or one or more highly purified individual pertussis antigens are included. DTwP or DTaP may also be combined with additional vaccine antigens, such as hepatitis B surface antigen (HBsAg) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugates as pentavalent vaccines, and with inactivated polio vaccine (IPV) as hexavalent vaccines. For the routine immunization of infants, these combination vaccines are licensed to be used in a 3-dose vaccination series starting as soon as possible from 6 weeks of age with a minimum interval of 4 weeks between doses, then a booster dose at age 15–18 months, dependent on product.²³ A wide range of vaccination schedules are used around the world, some including >7 doses of diphtheria toxoid-containing vaccine.

Propriétés, contenu, dosage, administration et stockage des vaccins

Les vaccins antidiphthériques contiennent la toxine inactivée (anatoxine), adsorbée sur un adjuvant (généralement l'hydroxyde d'aluminium ou le phosphate d'aluminium). Les flacons multidoses contiennent en outre un agent conservateur, bien que certains fabricants fournissent également des flacons monodoses préparés sans conservateur.¹⁰ La concentration en anatoxine est exprimée en unités de floculation (Lf) et est définie comme la quantité d'anatoxine qui flocule 1 unité d'une antitoxine de référence internationale. L'activité de l'anatoxine est mesurée en unité internationale (UI) et est déterminée par une inoculation d'épreuve ou un test sérologique chez des cobayes ou des souris.²⁰ Selon les recommandations de l'OMS,²² le vaccin antidiphthérique de plus forte activité (D), qui est utilisé pour vacciner les enfants jusqu'à l'âge de 6 ans, ne doit pas avoir une activité inférieure à 30 UI par dose. Des formulations à teneur réduite en anatoxine diphthérique du vaccin antitétanique-antidiphthérique (Td) et du vaccin antitétanique-antidiphthérique-anticoquelucheux acellulaire (Tdca) sont homologuées pour un usage à partir de l'âge de 5 ans et de 3 ans, respectivement. Cette réduction de l'activité de l'anatoxine diphthérique limite la réactogénicité au point d'injection tout en restant suffisante pour provoquer une réponse en anticorps chez les enfants plus âgés et les adultes.

Actuellement, pour un usage pédiatrique, l'anatoxine diphthérique est presque exclusivement disponible en association avec l'anatoxine tétanique (T) sous forme de vaccin DT, ou en association avec les antigènes tétanique et coquelucheux (DTC). La composante anticoquelucheuse est spécifiée comme étant à germes entiers (Ce) ou acellulaire (Ca) (vaccins DTCE et DTCa), selon qu'elle comporte les germes tués de la coqueluche ou un ou plusieurs antigènes coquelucheux individuels hautement purifiés. Les vaccins DTCE et DTCa peuvent également être associés à d'autres antigènes vaccinaux, comme l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) pour former un vaccin pentavalent, ainsi qu'avec le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) sous forme de vaccin hexavalent. Dans le cadre de la vaccination systématique des nourrissons, ces vaccins combinés sont homologués pour une série de vaccination à 3 doses, administrées dès que possible à partir de l'âge de 6 semaines avec un intervalle de 4 semaines au minimum entre les doses, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 15-18 mois, selon le produit.²³ De nombreux calendriers vaccinaux différents sont appliqués dans le monde, certains prévoyant >7 doses de vaccin contenant l'anatoxine diphthérique.

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26299

