



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

7 MAY 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74^e ANNÉE • 7 MAI 1999

Pertussis vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO) through its department of vaccines and other biologicals,¹ already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization (EPI). According to its global mandate, the department is now assuming an extended normative role in this field, and will issue a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the 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 inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusions

Pertussis (whooping cough) is a highly contagious disease caused by *Bordetella pertussis*. Worldwide, this bacterial agent causes some 20-40 million cases of pertussis and an estimated 200 000-400 000 fatalities each year. Although pertussis may occur at any age, most cases of serious disease and the majority of fatalities are observed in early infancy. Vaccines are the most rational approach to pertussis control. For several decades inactivated whole cell vaccines (wP) have been part of national childhood vaccination programmes, dramatically reducing the considerable public health impact of pertussis. These vaccines are currently being produced in over 40 countries, including many developing countries. Currently, worldwide pertus-

¹ Formerly the global programme for vaccines and immunization (GPV).

Vaccins anticoquelucheux

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose déjà, à travers son département des vaccins et autres produits biologiques,¹ des informations et des recommandations sur les vaccins utilisés dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV). Conformément à son mandat mondial, le département assume désormais un rôle normatif dans ce domaine et publiera une série de notes d'information régulièrement actualisées sur d'autres vaccins et associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information porteront essentiellement sur l'utilisation des vaccins à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination aux fins de protection individuelle, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut compléter utilement les programmes nationaux, mais n'est pas visée par ces documents. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont destinées principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs de programmes de vaccination. Mais les notes d'information peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

Résumé et conclusions

La coqueluche est une maladie infectieuse extrêmement contagieuse provoquée par *Bordetella pertussis*. Cette bactérie est à l'origine de 20 à 40 millions de cas de coqueluche dans l'ensemble du monde, dont on estime que, chaque année, 200 000 à 400 000 sont mortels. La coqueluche peut survenir à n'importe quel âge, mais la plupart des cas graves et la majorité des cas mortels s'observent au cours de la petite enfance. La vaccination est le moyen le plus rationnel de combattre cette maladie. Depuis plusieurs décennies, les vaccins entiers inactivés utilisés dans les programmes nationaux de vaccination permettent de réduire de façon spectaculaire l'important impact que la coqueluche aurait autrement sur la santé publique. Ces vaccins sont actuellement produits dans plus de 40 pays, dont de nombreux pays en développement.

¹ Ex-Programme mondial des vaccinations et des vaccins (GPV).

CONTENTS

Pertussis vaccines	
WHO position paper	137
Influenza	143
Outbreak news	143
Diseases subject to the Regulations	144

SOMMAIRE

Vaccins anticoquelucheux	
Note d'information de l'OMS	137
Grippe	143
Le point sur les épidémies	143
Maladies soumises au Règlement	144

sis vaccination coverage is about 80%. Frequent (but usually mild) adverse reactions and a fear of rare but serious acute or chronic neurological events associated with wP vaccination have prompted the development of a new generation of pertussis vaccines, the acellular (aP) vaccines. These vaccines, which contain 1-5 different components of *B. pertussis*, have proven to be efficacious, and to compare favourably with wP vaccines in terms of common adverse effects. Hence, aP vaccines are now licensed in several countries. On the other hand, following thorough investigations, the suspected link between wP vaccines and rare cases of permanent neurological damage has not been confirmed. Furthermore, wP vaccines are considerably cheaper and the most effective aP and wP vaccines have similar efficacies. Both wP and aP are usually administered in combination with diphtheria and tetanus toxoids (DTwP or DTaP).²

- For more than 4 decades, use of wP of documented quality in infant immunization programmes has been highly effective in preventing pertussis all over the world.
- wP vaccines are considerably less costly than the aP vaccines. Therefore, in most countries, wP vaccines remain the appropriate choice for public health immunization programmes.
- While in terms of severe adverse effects aP and wP vaccines appear to have the same high level of safety, mild to moderate adverse reactions are less commonly associated with the aP vaccines.
- Similar high efficacy levels are obtained with the best aP and wP vaccines, but the level of efficacy may vary considerably between the vaccines within these 2 groups. Reliable comparisons of different aP and wP vaccines or between aP and wP vaccines, are possible only in studies that are carefully designed for that purpose. So far, no trial has had the optimal design to adequately compare different candidate antigens and the choice and number of antigen components of the ideal aP vaccine is still debated.
- WHO endorses the use of aP vaccines of documented quality in countries where pertussis vaccination is not widely accepted because of the reactogenicity of wP.
- The main impediments to wider use of the aP vaccines are high price and concern about their duration of protection. If these issues can be satisfactorily resolved, widespread use of this product will be encouraged in the long term.
- Areas in need of further research include the duration of protection following primary immunization with wP or aP vaccines, interference between aP and other vaccines when used in combinations, ability of aP to induce a herd effect, and the epidemiology of pertussis in the adult population.

Background

Public health aspects

Some 20-40 million cases of pertussis occur worldwide each year, 90% of which are found in developing countries.

² In this article the terms aP and wP usually apply to the combination vaccines DTwP and DTaP.

La couverture par le vaccin anticoquelucheux est aujourd'hui d'environ 80% dans l'ensemble du monde. En raison des réactions indésirables, fréquentes mais bénignes, que le vaccin entier suscite, et par crainte de voir également se produire de sérieux effets neurologiques de caractère aigu ou chronique, on s'est attaché à mettre au point une nouvelle génération de vaccins anticoquelucheux acellulaires. Ces vaccins, qui contiennent de 1 à 5 constituants différents de *B. pertussis*, se sont révélés efficaces et sont meilleurs que les vaccins entiers en ce qui concerne les réactions indésirables courantes. Les vaccins acellulaires sont donc désormais homologués dans plusieurs pays. D'un autre côté, des études approfondies n'ont pas permis de confirmer l'existence d'un lien supposé entre les vaccins entiers et les rares cas de lésions neurologiques permanentes qui avaient été observés. Par ailleurs, les vaccins entiers sont bien meilleur marché que les vaccins acellulaires et les plus efficaces des 2 types de vaccin ont des performances analogues. Les vaccins entiers et les vaccins acellulaires sont habituellement administrés en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique (DTC).²

- Depuis plus de 4 décennies, l'utilisation de vaccins anticoquelucheux entiers de qualité attestée dans les programmes de vaccination des nourrissons s'avère très efficace pour la prévention de la coqueluche dans le monde.
- Les vaccins entiers sont bien moins chers que les vaccins acellulaires. C'est pourquoi, dans de nombreux pays, ils sont encore considérés comme les plus adaptés aux programmes publics de vaccination.
- En ce qui concerne les effets secondaires graves, les 2 types de vaccin offrent le même degré de sécurité, mais les vaccins acellulaires provoquent moins de réactions indésirables que les vaccins entiers.
- Les meilleurs vaccins acellulaires ou entiers sont d'une efficacité analogue, mais dans l'un et l'autre groupe, le degré d'efficacité obtenu peut varier dans des proportions importantes selon le vaccin utilisé. On ne peut faire de comparaison valable entre les différents vaccins d'un même groupe ou entre les vaccins des 2 groupes qu'en procédant à des études soigneusement conçues dans ce but. Jusqu'ici, aucun des essais proposés pour comparer les différents antigènes possibles ne représente la solution optimale pour une telle comparaison et on discute encore de la nature et du nombre des constituants qu'un vaccin anticoquelucheux acellulaire idéal devrait contenir.
- L'OMS est favorable à l'utilisation de vaccins acellulaires de qualité attestée dans les pays où la vaccination contre la coqueluche n'est pas unanimement acceptée en raison des réactions provoquées par les vaccins entiers.
- Les principaux obstacles à une utilisation plus générale des vaccins acellulaires sont leur coût élevé et les questions qu'on peut se poser au sujet de la durée de protection. Si ces problèmes peuvent être résolus de façon satisfaisante, cela aura à terme un effet favorable sur leur emploi.
- Parmi les questions qui nécessitent encore des recherches, figurent la durée de la protection conférée par une première vaccination au moyen d'un vaccin entier ou acellulaire, les interférences éventuelles entre le vaccin acellulaire et les autres vaccins administrés en association avec lui, l'aptitude du vaccin acellulaire à produire une immunité de groupe et l'épidémiologie de la coqueluche dans la population adulte.

Considérations générales

Le point de vue de la santé publique

Il se produit chaque année dans le monde quelque 20 à 40 millions de cas de coqueluche, dont 90% dans des pays en développement.

² Dans le présent article, lorsque l'on parle de vaccins entiers ou acellulaires il s'agit généralement des vaccins associés DTC contenant un constituant anticoquelucheux entier ou acellulaire.

About 200 000–400 000 of these patients, mostly infants, die from the disease. In its early catarrhal stage pertussis is highly communicable, with a secondary attack rate of up to 90% among non-immune household contacts. Untreated patients may be contagious for 3 weeks or more following the onset of typical coughing attacks, although communicability diminishes rapidly after the catarrhal stage. Pertussis occurs mostly in infants and young children, and severe disease and death are reported mainly in infancy. In the youngest infants, periods of apnea may follow the coughing spasms. Pneumonia is a relatively common complication; seizures and encephalopathy occur more rarely. The incidence of pertussis in older children and adults varies with the frequency of exposure to *B. pertussis* and vaccination coverage in the population. In Western countries about 10%–12% of all cases have been reported in persons aged >15 years. However, reliable incidence data are scarce, as atypical clinical courses and unrecognized infection are common in these age groups. In addition, laboratory confirmation of suspected cases is mostly unavailable. Asymptomatic carriers of *B. pertussis* seem to be rare among children, and although adolescents and adults are considered to be an important source of infection, the carrier rates in these age groups are largely unknown.

Currently, approximately 80% of the world's children are vaccinated against pertussis, most of whom have received the DTwP combination which has been strongly promoted by EPI. In developing countries, among children aged <5 years, vaccination had reduced the pertussis-specific mortality to about 400 000 by 1997, preventing about 750 000 deaths.

Immunization with wP vaccines is frequently (1 in 2–10 injections) associated with minor adverse reactions such as local redness and swelling, fever and agitation. Prolonged crying and seizures are less common (<1 in 100) whereas hypotonic-hyporesponsive episodes are rare (<1 in 2 000). Acute encephalopathy can also occur in temporal association with wP immunization, but very rarely (<1 in 10.5 million). In the 1970s, safety issues led to reduced professional and public acceptance of this vaccine, and in a few industrialized countries the wP vaccine was even excluded from the national immunization programmes with a dramatic increase in pertussis cases. In recent years, upon the introduction of the aP vaccine, some of these countries have returned to the DTP combination, replacing wP by aP vaccines.

The national childhood encephalopathy study in the United Kingdom showed a small increased risk of acute encephalopathy (primarily seizures) following DTP immunization. However, subsequent detailed reviews of all available studies by a number of groups, including the United States Institute of Medicine, the Advisory Committee on Immunization Practices, and the paediatric associations of Australia, Canada, the United Kingdom and the United States, concluded that the data did not demonstrate a causal relationship between DTwP and chronic nervous system dysfunction in children. Thus, although febrile seizures and hypotonic-hyporesponsive episodes which may follow DTwP are disturbing to parents and physicians alike, there is no scientific evidence that these reactions have any permanent consequences for the children.

Pour 200 000–400 000 de ces malades, des nourrissons pour la plupart, la maladie est mortelle. A son début, ou période catarrhale, la maladie est extrêmement contagieuse, et le taux d'atteinte secondaire peut aller jusqu'à 90% chez les contacts intradomiciliaires non immuns. Les malades non traités peuvent rester contagieux pendant 3 semaines ou davantage une fois que les quintes de toux caractéristiques se sont installées, mais la contagiosité diminue rapidement après le stade catarrhal. La coqueluche frappe surtout les enfants en bas âge et les nourrissons, les cas graves, voire mortels, s'observant principalement chez ces derniers. Chez les plus jeunes, les secousses expiratoires de toux peuvent être suivies d'une apnée. La bronchopneumonie est une complication relativement courante; les convulsions simples et l'encéphalopathie sont plus rares. Chez les grands enfants et les adultes, l'incidence de la coqueluche dépend de l'exposition à *B. pertussis* et de la couverture vaccinale de la population. Dans les pays occidentaux, environ 10%–12% des cas s'observent chez des >15 ans. Toutefois, on ne dispose guère de données fiables car, dans ces groupes d'âge, il n'est pas rare que l'infection évolue de manière atypique sur le plan clinique ou passe même inaperçue. En outre, on n'a pas, la plupart du temps, de confirmation des cas suspects par examen de laboratoire. Il semble que les porteurs asymptomatiques de *B. pertussis* soient rares parmi les enfants, et même si l'on considère que les adolescents et les adultes constituent une source de contamination importante, on connaît fort mal la proportion de porteurs dans ces groupes d'âge.

Actuellement, environ 80% des enfants sont vaccinés dans le monde contre la coqueluche et la plupart d'entre eux ont reçu le DTC entier, association dont l'usage est chaudement encouragé par le PEV. Dans les pays en développement, parmi les enfants âgés de <5 ans, la vaccination a ramené à environ 400 000 en 1997 la mortalité due à cette maladie, permettant d'éviter ainsi environ 750 000 décès.

L'administration d'un vaccin entier entraîne souvent (1 cas sur 2 à 10 injections) des réactions indésirables minimales telles qu'un érythème ou un œdème localisés, de la fièvre et de l'agitation. Les pleurs prolongés et les convulsions se voient plus rarement (<1 sur 100) et les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité sont rarissimes (<1 sur 2 000). Il peut y avoir une association chronologique entre l'encéphalopathie aiguë et la vaccination par un vaccin anticoquelucheux entier, mais elle est extrêmement rare (<1 cas sur 10,5 millions). Dans les années 70, ces problèmes d'innocuité ont conduit à remettre en cause ce vaccin aux yeux du corps médical et du public et, dans quelques pays industrialisés, le vaccin entier a même été retiré des programmes nationaux de vaccination, avec pour conséquence une recrudescence spectaculaire des cas de coqueluche. Ces dernières années, la mise sur le marché des vaccins acellulaires a conduit certains de ces pays à revenir au vaccin associé DTC, en remplaçant le vaccin anticoquelucheux entier par un vaccin acellulaire.

Au Royaume-Uni, la *national childhood encephalopathy study* (étude nationale sur l'encéphalopathie infantile) a montré que la vaccination par le DTC entraînait un risque légèrement accru d'encéphalopathie aiguë (principalement des convulsions). Toutefois, un examen détaillé ultérieur des résultats de toutes les études disponibles par un certain nombre d'instances, notamment l'Institut de médecine des États-Unis, le Comité consultatif australien sur les pratiques vaccinales et les associations de pédiatrie d'Australie, du Canada, des États-Unis et du Royaume-Uni a permis de conclure que les données ne mettaient en évidence aucun lien de cause à effet entre la vaccination par le DTC entier et les troubles chroniques du système nerveux chez l'enfant. Par conséquent, aussi inquiétants que puissent être, pour les parents comme pour les médecins, ces convulsions fébriles et ces épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, il n'y a aucune preuve scientifique que ces réactions entraînent des séquelles permanentes chez les enfants.

The pathogen

Bordetella pertussis, the causative agent of pertussis, is a Gram-negative rod with affinity to the mucosal layers of the human respiratory tract. Significant antigenic variation has not been demonstrated. *B. pertussis* is a pathogen for humans only. The infection is easily transmitted by close contact, mainly through droplets. In addition to the pertussis toxin, the virulence factors include filamentous haemagglutinin, fimbriae and pertactin. Following an incubation period of 7-10 days, susceptible individuals develop catarrhal symptoms including cough, which in typical cases gradually develops into whooping paroxysms. During the paroxysmal phase of the disease, eradication of the bacteria by antimicrobial drugs, such as erythromycin, will not significantly change the clinical course. So far, development of increased resistance to relevant antimicrobial drugs seems to be very uncommon. Bacteriological confirmation of suspected whooping cough is often missed, as culturable *B. pertussis* does not seem to persist far beyond the catarrhal stage, and in addition requires special growth factors to grow on artificial media. A mild, pertussis-like disease in humans is sometimes caused by the closely related agent *B. parapertussis*.

Immune response

Pertussis results in long-lasting but not necessarily lifelong protection against the typical clinical manifestations of the disease. However, the protection may not be complete, as atypical or unrecognized infection in presumably immune persons, particularly adults, may be easily overlooked. Also, newborn babies of mothers who have had pertussis are not necessarily protected. Hence, following previous infection, occasional exposure to *B. pertussis* strains circulating in the community may be required to sustain high-level immunity. Although the level of antibodies to pertussis toxin or to the filamentous haemagglutinin are sometimes used as serological indicators of protection, lack of generally accepted correlates of immunity and animal models are impediments to the evaluation of new pertussis vaccine candidates and the monitoring of the consistency of production.

Justification for vaccine control

Before the worldwide introduction of pertussis vaccine into the routine childhood vaccination programmes, pertussis was of considerable public health concern in developed as well as in developing countries. Due to the highly contagious nature of the disease, there are always a large number of secondary cases among non-immune contacts. Although prophylactic antibiotic treatment in the early incubation period usually prevents disease, the difficulty of early diagnosis, the costs involved and the inherent ecological concerns related to induction of drug resistance limit prophylactic treatment to selected individual contacts.

Whole-cell pertussis vaccines

Immunization of infants with wP vaccines in approved schedules, usually in combination with D and T, has shown an efficacy of 80% or more, and in countries with good vaccination coverage, morbidity and mortality from

L'agent pathogène

Bordetella pertussis, l'agent étiologique de la coqueluche, est un bacille Gram-négatif qui présente une affinité pour les muqueuses des voies respiratoires humaines. On n'a pas mis en évidence de variations antigéniques importantes. *B. pertussis* n'est pathogène que pour l'humain. La contamination s'effectue facilement lors d'un contact rapproché, principalement par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires. Outre la toxine coquelucheuse, les autres facteurs de virulence sont l'hémagglutinine filamenteuse, les fimbriae et la pertactine. Après une période d'incubation de 7 à 10 jours, des symptômes catarrhaux apparaissent chez les sujets sensibles. Ils évoluent, dans les cas typiques, vers une période d'état caractérisée par des quintes de toux suivies d'une reprise inspiratoire paroxystique qui rappelle le chant du coq. Au cours de la phase paroxystique de la maladie, l'élimination de la bactérie par un antibiotique comme l'érythromycine, par exemple, ne va pas changer sensiblement l'évolution clinique. Jusqu'ici, il semble que les antibiotiques utilisés contre la coqueluche ne suscitent que très rarement une pharmacorésistance. En cas de suspicion de coqueluche, il n'est pas rare qu'on ne parvienne pas à obtenir une confirmation bactériologique car les bacilles cultivables ne semblent pas persister au-delà de la période catarrhale, sans compter qu'ils ont également besoin de facteurs de croissance spéciaux pour pousser sur des milieux artificiels. Un autre germe, qui lui est très proche, *B. parapertussis*, peut parfois causer chez l'humain une affection bénigne analogue à la coqueluche.

Réponse immunitaire

La maladie confère une protection de longue durée – mais pas forcément définitive – contre ses manifestations cliniques caractéristiques. Toutefois, la protection peut ne pas être totale puisque l'infection peut passer facilement inaperçue ou revêtir une forme atypique, notamment chez l'adulte. Par ailleurs, les nouveau-nés de mères ayant eu la coqueluche ne sont pas nécessairement protégés. Par conséquent, après une contamination, il pourrait être nécessaire qu'un sujet soit occasionnellement exposé aux souches circulantes de *B. pertussis* pour que son immunité se maintienne à un niveau élevé. On utilise parfois le titre des anticorps dirigés contre la toxine coquelucheuse ou l'hémagglutinine filamenteuse comme indicateur sérologique d'une protection, mais l'absence de corrélation avec l'immunité et de modèles animaux reconnus fait obstacle à l'évaluation des nouveaux candidats vaccins et rend difficile le contrôle de l'homogénéité de la production.

Justification de la lutte par la vaccination

Avant que la vaccination anticoquelucheuse ne soit introduite dans les programmes nationaux de vaccination partout dans le monde, la maladie posait un sérieux problème de santé publique dans les pays développés et en développement. En raison du caractère extrêmement contagieux de la coqueluche, il y a toujours un grand nombre de cas secondaires parmi les contacts non immuns. Une antibiothérapie pratiquée à titre prophylactique au début de la période d'incubation permet habituellement de prévenir la maladie, mais la difficulté d'un diagnostic précoce, le coût de cette option et le souci d'ordre écologique que l'on peut avoir de ne pas favoriser l'apparition d'une pharmacodépendance limitent le traitement préventif à un certain nombre de contacts individuels bien déterminés.

Vaccins anticoquelucheux entiers

La vaccination des nourrissons à l'aide de vaccins entiers selon les schémas agréés, généralement en association avec les vaccins antidiphthérique et antitétanique, s'est révélée efficace à 80% voire davantage et, dans les pays où la couverture vaccinale est bonne, la

pertussis have been reduced to low levels. However, in recent years an increase in the incidence of pertussis, particularly in older children and adults, has been reported from a number of countries including Australia, Canada, the United States and several countries in Europe. The reasons for this increase are largely unknown, but sub-optimal quality of the involved wP vaccine and cyclic variation in disease patterns may have added to the effect of waning vaccine-derived immunity in certain countries. Whereas failure to maintain high primary immunization coverage regularly results in increasing pertussis morbidity and mortality, particularly in the youngest age group, other mechanisms are likely to explain an increase in reported morbidity in older age groups, including improved surveillance and increased recognition of the problem. Thus, if occasional exposure to *B. pertussis* serves to sustain vaccine-induced immunity, it is conceivable that increased morbidity from pertussis will occur among older children and adults in communities where such exposure is reduced below a critical level.

Whole-cell pertussis vaccines of known good quality are readily available and cost only a few US cents per dose in developing countries. Furthermore, several developing countries are producing wP vaccines sufficient for their national needs. The impact of switching to aP production or continuing to produce wP should be carefully studied by these countries in the light of their long-term plans. Cost-effectiveness studies on internationally licensed wP vaccines have clearly documented their value in industrialized countries.

Concern about safety of the wP vaccine has made routine pertussis vaccination of infants quite controversial in some countries, and led to the development of a new generation of pertussis vaccines based on selected bacterial components, rather than on inactivated whole cells.

Acellular pertussis vaccines

The first aP vaccines were developed in Japan, where such vaccines were licensed for immunization of children aged 2 years or more in 1981, and for infants from the age of 3 months in 1989. The first DTaP combination was licensed in the United States in 1991, at first as an alternative to DTwP boosters in children who had received their basic DTwP series. Vaccination with aP, starting at the age of 2 months, with or without the DT toxoids, is now included in routine childhood vaccination programmes in several countries. It is not known whether the duration of protection with aP vaccines is the same as with wP vaccines.

Decreased reactogenicity of aP vaccines is likely to improve public acceptance of pertussis vaccination, thereby having a positive impact on public attitudes towards childhood vaccination in general. In addition, the decreased reactogenicity of these products encourages consideration of the utility of booster doses later in life.

The most effective wP and aP vaccines show similar efficacy in preventing typical pertussis. All aP vaccines contain inactivated pertussis toxin, which in most cases is combined with filamentous haemagglutinin and sometimes additional *B. pertussis* components such as fimbrial antigens and pertactin. In large multicentre studies recently performed in Germany, Italy and Sweden, the DTaP vaccines proved to be significantly less reactogenic than the DTwP vaccines in terms of high fever, seizures and hypo-

morbidity et la mortalité coquelucheuses ont été ramenées à un faible niveau. Depuis quelques années cependant, on signale une remontée de l'incidence de la coqueluche dans un certain nombre de pays comme l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ainsi que quelques pays d'Europe, notamment chez les grands enfants et les adultes. Ce sursaut reste largement inexplicé, mais il est possible que, dans certains pays, l'emploi de vaccins de qualité suboptimale et les variations cycliques de la morbidité soient venus renforcer l'effet du déclin de l'immunité induite par la vaccination. S'il est vrai qu'en l'absence d'une couverture primovaccinale maintenue à un niveau élevé il y a en règle générale augmentation de la morbidité et de la mortalité, notamment chez les plus jeunes, le regain de morbidité observé chez les sujets plus âgés a probablement d'autres explications, en particulier l'amélioration de la surveillance et une plus grande attention à ce problème. Par conséquent, si ce sont des expositions occasionnelles à *B. pertussis* qui contribuent à maintenir l'immunité conférée par le vaccin, il est concevable que la morbidité coquelucheuse puisse augmenter chez les grands enfants et les adultes qui vivent dans des communautés où les occasions d'exposition de ce genre restent en dessous d'un certain seuil critique.

Dans les pays en développement, il est facile de se procurer des vaccins entiers de bonne qualité à un prix qui ne dépasse pas quelques centièmes de dollars US la dose. En outre, plusieurs de ces pays produisent eux-mêmes ces vaccins en quantité suffisante pour couvrir leurs besoins. Il faut que, dans le cadre de leur planification à long terme, ces pays étudient soigneusement les conséquences d'un passage à la production de vaccins acellulaires par rapport à la poursuite de celle des vaccins entiers. Les études consacrées à la rentabilité des vaccins entiers bénéficiant d'une homologation internationale attestent clairement de leur valeur dans les pays industrialisés.

Du fait des incertitudes relatives à l'innocuité des vaccins entiers, la vaccination systématique contre la coqueluche est plutôt controversée dans certains pays et la conséquence en a été la mise au point d'une nouvelle génération de vaccins contenant seulement certains constituants bactériens, de préférence à la cellule entière inactivée.

Vaccins anticoquelucheux acellulaires

Les premiers vaccins de ce type ont été développés au Japon et autorisés pour la vaccination des enfants de 2 ans ou plus en 1981, puis en 1989 pour celle des nourrissons à partir de 3 mois. La première association DTC (acellulaire) a été autorisée aux Etats-Unis en 1991, au début pour remplacer les rappels de DTC (entier) chez les enfants qui avaient déjà reçu leur première série de DTC. La vaccination à l'aide d'un vaccin acellulaire, à partir de l'âge de 2 mois avec ou sans anatoxines tétanique et diphtérique, est désormais inscrite au programme de vaccination systématique des enfants de plusieurs pays. On ignore si les vaccins acellulaires protègent aussi longtemps que les vaccins entiers.

Les vaccins acellulaires étant moins réactogènes, il est probable que la vaccination anticoquelucheuse sera désormais mieux admise par le public et qu'elle aura par là même une influence positive sur son attitude vis-à-vis de la vaccination des enfants en général. En outre, cette moindre réactogénicité incite à envisager l'utilité de rappels ultérieurs.

Les meilleurs vaccins entiers et acellulaires font preuve d'une efficacité analogue dans la prévention de la coqueluche. Tous les vaccins acellulaires contiennent la toxine coquelucheuse inactivée, la plupart du temps associée à l'hémagglutinine filamenteuse et parfois aussi à d'autres constituants bactériens comme les antigènes fimbriaux et la pertactine. Lors d'études de grande envergure récemment effectuées en Allemagne, en Italie et en Suède, les vaccins associés DTC (acellulaire) se sont révélés sensiblement moins réactogènes que leurs homologues entiers du point de vue

tonic-hyporesponsiveness episodes. Differences in study design, vaccine preparation and study population complicate direct comparison within the group of aP vaccines as well as between aP and wP vaccines. A number of aP vaccines are now available, either as individual vaccines or DTaP combinations, with or without the addition of hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, or poliovirus vaccine (IPV). Contraindications to DTaP are likely to be very rare. As with DTwP, HIV-infected infants should receive the vaccine. In addition to use in primary infant series, the less reactogenic aP vaccines should improve recruitment to the 4th and 5th doses at 2 years (18-24 months) and 4-7 years of age, where recommended.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the GPV policy statement on vaccine quality;³
- 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 the 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;
- be appropriately priced for different markets.

WHO position on pertussis vaccines

There are major differences in the contents, mode of preparation and efficacy of wP and aP vaccines. However, comprehensive clinical trials have demonstrated that the most efficacious vaccines of either category will protect more than 80% of the recipients from clinical disease. Provided that high and sustained vaccination coverage is achieved, such vaccines will eliminate pertussis as a public health problem. At the same time, recent experience illustrates the importance of ensuring documented high quality of wP vaccines used in national immunization programmes.

No causal link has been identified between wP or aP vaccination and permanent brain damage or death. In terms of redness and swelling at the site of injection, fever, agitation, prolonged crying, febrile seizures and hypotonic-hyporesponsive episodes, aP vaccines show some improvement compared with wP vaccines. Better information on the frequency (if any) of rare, serious reactions will be obtained with widespread aP use and postmarketing safety studies.

There is no indication of clinically significant immunological interference between aP and other vaccines simultaneously administered at different sites. However, the reduced immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b vaccine when combined with some aP vaccines is of concern and needs further elucidation.

³ Unpublished document WHO/VSQ/GEN 96.02, available from VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

des réactions fébriles, des convulsions et des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité. Des différences dans la conception des études, la préparation des vaccins et les populations étudiées rendent difficiles les comparaisons directes entre les divers vaccins acellulaires de même qu'entre vaccins acellulaires et vaccins entiers. On dispose désormais de plusieurs vaccins acellulaires, à administrer soit seuls, soit en association du type DTC, avec ou sans adjonction de vaccin contre l'hépatite B, de vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b ou de vaccin antipoliomyélique. Il est probable que ces vaccins acellulaires ont très peu de contre-indications. De même que dans le cas du DTC avec vaccin entier, les nourrissons porteurs du VIH doivent être vaccinés. Outre leur utilisation pour la primovaccination des nourrissons, les vaccins acellulaires, moins réactogènes, devraient accroître le nombre de candidats à la 4^e et la 5^e dose à l'âge de 2 ans (18-24 mois) et à 4-7 ans, lorsque ce rappel est recommandé.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent:

- satisfaire aux normes de qualité définies dans le document du GPV sur la qualité des vaccins;³
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas perturber la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituels, par exemple concernant la réfrigération ou le mode de conservation ;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins anticoquelucheux

Les vaccins entiers et les vaccins acellulaires sont très différents eu égard à leur composition, leur mode de préparation et leur efficacité. Des essais cliniques exhaustifs ont toutefois montré que les plus efficaces de chaque catégorie sont capables de protéger contre les manifestations cliniques de la maladie plus de 80% des personnes vaccinées. Si l'on peut assurer une forte couverture vaccinale pendant assez longtemps, ces vaccins permettront d'éliminer la coqueluche en tant que problème de santé publique. D'un autre côté, l'expérience récente montre qu'il importe de faire en sorte que la parfaite qualité des vaccins entiers destinés aux programmes nationaux de vaccination soit dûment attestée.

On n'a pas mis en évidence de lien de cause à effet entre la vaccination par les vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires et la formation de lésions cérébrales permanentes voire la mort. En ce qui concerne des réactions telles qu'érythème et œdème au point d'injection, fièvre, agitation, pleurs prolongés, convulsions fébriles, ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, les vaccins acellulaires apportent un mieux par rapport aux vaccins entiers. La généralisation des vaccins acellulaires et des études d'innocuité après mise sur le marché permettra d'obtenir une meilleure information sur la fréquence des réactions graves, si tant est qu'il y en ait.

Rien n'indique qu'il y ait d'interférence immunologique cliniquement significative entre le vaccin acellulaire et d'autres vaccins administrés simultanément en différents points. Néanmoins la réduction de l'immunogénicité du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b lorsqu'il est associé à certains vaccins acellulaires est un sujet de préoccupation qui demande à être tiré au clair.

³ Voir document non publié WHO/VSQ/GEN 96.02, disponible au Centre de documentation VAB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Little is known concerning the duration of protection of aP and wP vaccines in populations without intercurrent pertussis infections and *B. pertussis* carriage. Similarly, the possible effect of the respective vaccines on pharyngeal colonization of *B. pertussis* and on mild pertussis among adolescents and adults needs to be better established, considering the possible role of young adults in the epidemiology of the disease. Enhanced surveillance is required to assess the true long-term protection provided by wP as well as aP vaccines.

Although most comparative studies between aP and wP have so far been conducted in industrialized countries, in principle the new DTaP vaccines are expected to be fully effective in all regions of the world. However, the considerably higher development costs of aP as compared with wP vaccines result in prices per dose that are unlikely to be currently affordable for most developing countries. On the other hand, in those countries where the wP component of the DTP combination was excluded for fear of serious side-effects, aP may be a prerequisite for popular acceptance of pertussis vaccination as part of the childhood vaccination programme.

Influenza

India (19 April 1999).¹ A local outbreak of influenza among all age groups was reported during the last week of March, the first influenza activity since the start of the season. Children aged 0-4 years were most affected, in the north-western part of Kasauli, Himachal Pradesh State. Influenza A(H3N2) was identified.

South Africa (26 April 1999).¹ Three influenza virus isolates were reported during the third week of April. Two of the virus isolates were influenza B, of a Harbin-like strain, and 1 was influenza A non-subtyped.

¹ See No. 15, 1999, p. 119.

Outbreak news

Suspected viral haemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. An outbreak has been reported in the Watsa zone, in the north-eastern part of the country. Clinical features include fever, severe headache, lassitude, gastrointestinal bleeding and agitation, but according to the health care workers who have looked after many of the patients, haemorrhagic features are not the norm. Death has generally occurred 5-6 days after onset. The first cases are believed to have taken place in January 1999, but there are indications that since 1994, multiple small outbreaks of apparently similar illness have occurred in the vicinity of Durba, hence the locally-used description of "Durba syndrome". Durba, the site of pit gold-mining operations, is situated about 20 km from Watsa. Up to 3 May, 68 cases had been recorded, with 63 deaths (case-fatality rate 93%). Most of the cases have occurred in gold miners, and a few in the general community. The chief medical officer of the zone was among the fatalities, but it seems that secondary spread to family contacts or health care workers has been a rare event.

Staff from the WHO Regional Office for Africa and a joint team from *Médecins sans frontières* (Belgium and the Netherlands) have arrived in the area. Clinical samples collected from 5 patients have been sent to a reference laboratory for diagnostic testing, and an epidemiological

On sait peu de choses concernant la durée de la protection conférée par les vaccins entiers ou acellulaires dans les populations où ne se produisent pas d'infections à *B. pertussis* et où il n'y a pas de porteurs du bacille. De même, l'effet éventuel des divers vaccins sur la colonisation du pharynx par *B. pertussis* et sur les formes bénignes de coqueluche chez l'adolescent et l'adulte doit être établi de manière plus fiable, compte tenu du rôle que les jeunes adultes pourraient jouer dans l'épidémiologie de la maladie. Une surveillance accrue est nécessaire pour évaluer la protection réellement conférée à long terme par les vaccins entiers et les vaccins acellulaires.

Jusqu'ici, la plupart des études comparatives portant sur des vaccins acellulaires et des vaccins entiers ont été menées dans des pays industrialisés. En principe, les nouveaux vaccins DTC acellulaires devraient être parfaitement efficaces partout dans le monde. Toutefois, le coût de développement est beaucoup plus élevé pour les vaccins acellulaires que pour les vaccins entiers et il s'ensuit que leur prix unitaire les met pour l'instant hors de portée de la plupart des pays en développement. D'un autre côté, dans les pays où, par crainte d'effets secondaires graves, on avait retiré le vaccin anticoquelucheux entier du vaccin associé DTC, le recours au vaccin acellulaire pourrait s'avérer nécessaire pour que la population accepte de voir réintégrer la vaccination contre la coqueluche dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

Grippe

Inde (19 avril 1999).¹ Une flambée locale de grippe touchant tous les groupes d'âge a été signalée pendant la dernière semaine de mars, représentant la première activité grippale depuis le début de la saison. Les enfants âgés de 0-4 ans ont été les plus touchés, dans la partie nord-ouest du Kasauli, Etat d'Himachal Pradesh. La grippe de type A(H3N2) a été identifiée.

Afrique du Sud (26 avril 1999).¹ Trois isolements de virus grippaux ont été signalés pendant la troisième semaine d'avril. Deux des isolements étaient des virus de type B, de souche analogue à Harbin, et 1 était de type A non sous-typé.

¹ Voir N° 15, 1999, p. 119.

Le point sur les épidémies

Fièvre hémorragique virale présumée, République démocratique du Congo. Une flambée a été signalée dans la zone de Watsa, au nord-est du pays. Les signes cliniques comprennent fièvre, céphalées violentes, lassitude, saignement gastro-intestinal et agitation, mais d'après les personnels de santé qui ont soigné de nombreux malades, les signes hémorragiques ne constituent pas la norme. Les décès se sont généralement produits 5-6 jours après le début de la maladie. Les premiers cas se seraient produits en janvier 1999, mais il y a des indications que, depuis 1994, de multiples petites flambées d'une maladie similaire ont eu lieu près de Durba, d'où la description utilisée localement de «syndrome de Durba». Cette ville, site d'exploitation de mines d'or, se situe à environ 20 km de Watsa. Au 3 mai, 68 cas avaient été enregistrés, dont 63 décès (taux de létalité 93%). La majorité des cas se sont produits parmi des mineurs d'or, avec quelques-uns dans la communauté en général. Le médecin-chef de la zone a été parmi les victimes, mais il semble que la propagation dans un deuxième temps aux contacts intradomiciliaires ou aux personnels de santé ait été un événement rare.

Du personnel de l'OMS (Bureau régional de l'Afrique) et une équipe conjointe de Médecins sans frontières (Belgique et Pays-Bas) sont sur les lieux. Des échantillons cliniques prélevés sur 5 patients ont été envoyés à un laboratoire de référence pour étude diagnostique, et une enquête épidémiologique est en cours. Une

investigation is under way. An isolation unit has been set up in Durba, and local health care personnel are being instructed in preventive and protective measures, as well as in case management. This report is preliminary, and updated information will be provided as soon as it becomes available.

Cholera, Somalia.¹ A total of 7 860 cases with 233 deaths has been reported since the beginning of the current epidemic which started in December 1998. Areas where cases were still being registered at the end of March and during the first half of April are Baidoa, Kismayo and Mogadishu. The disease is still appearing in new areas – Bay, Lower and Upper Juba, Lower Shabelle – which are difficult to access. No data are available. WHO continues to support the local health authorities in strengthening cholera preparedness plans, including the provision of supplies, since more outbreaks are expected later in the year following the seasonal pattern.

Cholera, Sudan. The outbreak which began in early March is continuing. The areas of Akobo, Burmat, Lankien, Mading, Padak and Wanding have reported a total of 892 cases with 24 deaths up to 27 April. These figures are for cases admitted to hospital, and remain provisional. The epidemic mainly affects the Jonglei region in areas south of the river Sobat. As it is the beginning of the rainy season people have started moving with their animals from locations along the river to inland sites where other areas are likely to be affected. WHO has sent an epidemiologist to assist local health authorities in assessing the situation in the affected areas.

¹ See No. 11, 1999, p. 88.

unité d'isolement a été établie à Durba, et le personnel de santé local a reçu une formation concernant les mesures préventives et protectives, ainsi que la gestion des cas. Ce rapport est préliminaire, et des informations mises à jour seront fournies aussitôt disponibles.

Choléra, Somalie.¹ Un total de 7 860 cas dont 233 décès a été notifié depuis le début de l'épidémie actuellement en cours, qui a débuté en décembre 1998. Les zones où l'enregistrement de cas s'est poursuivi fin mars et pendant la première moitié d'avril sont Baidoa, Kismayo et Mogadiscio. La maladie apparaît encore dans de nouvelles zones – Bay, Juba inférieur et supérieur, Shabelle inférieur – qui sont difficiles d'accès. Aucune donnée n'est disponible. L'OMS poursuit son soutien aux autorités sanitaires locales afin de renforcer les plans de lutte contre le choléra, y compris par le biais de la fourniture de matériel, car de nouvelles flambées sont attendues dans les mois à venir, selon le schéma saisonnier.

Choléra, Soudan. La flambée de choléra qui s'est produite début mars se poursuit. Les zones de Akobo, Burmat, Lankien, Mading, Padak et Wanding ont notifié un total de 892 cas dont 24 décès au 27 avril. Ces chiffres représentent le nombre de cas hospitalisés et restent provisoires. L'épidémie touche surtout la région de Jonglei au sud de la rivière Sobat. Comme c'est le début de la saison des pluies, les habitants commencent à quitter les sites le long de la rivière pour l'intérieur des terres, ce qui risque de provoquer une extension de l'épidémie. L'OMS a envoyé un épidémiologiste pour soutenir les autorités sanitaires locales dans leur évaluation de la situation dans les zones touchées.

¹ Voir N° 11, 1999, p. 88.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

Notifications received from 30 April to 6 May 1999

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received,
i – imported, r – revised, s – suspect

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

	C	D
Somalia¹ – Somalie¹	3-16.IV	
.....	1 048	44
Sudan¹ – Soudan¹	3.III-27.IV	
.....	892	28

Notifications reçues du 30 avril au 6 mai 1999

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles,
i – importé, r – révisé, s – suspect

Asia • Asie

	C	D
Sri Lanka	3-23.IV	
.....	11	0

¹ See note above. – Voir note ci-dessus.

Newly infected areas as at 6 May 1999

For criteria used in compiling this list, see No. 13, 1999, p. 104.

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

Sudan – Soudan

Jonglei Region
Akobo District
Burmat District

Zones nouvellement infectées au 6 mai 1999

Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 13, 1999, p. 104.

Lankien District
Mading District
Padak District
Wanding District

WWW access: <http://www.who.int/wer>
E-Mail: send message **subscribe wer-reh** to majordomo@who.int
Telex: 415416 **Fax:** (41-22) 791 41 98
Price of the Weekly epidemiological record
Annual subscription Sw. fr. 230.–

Accès WWW: <http://www.who.int/wer>
Courrier électronique: envoyer message **subscribe wer-reh** à majordomo@who.int
Télex: 415416 **Fax:** (41-22) 791 41 98
Prix du Relevé épidémiologique hebdomadaire
Abonnement annuel Fr. s. 230.–