

AVIS

relatif aux recommandations d'utilisation des antitoxines diphtériques en situation de pénurie

6 décembre 2019

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu de la Direction générale de la santé (DGS) une saisine datée du 28 janvier 2019 (cf. annexe 1) relative à l'utilisation des antitoxines diphtériques produites par le laboratoire indien VINS BioProducts Limited. La DGS demande au HCSP :

- d'émettre un avis sur le bénéfice/risque d'utilisation de ce produit et le cas échéant sur l'encadrement nécessaire à son emploi ;
- d'élaborer un guide d'utilisation spécifique de ce produit à l'attention des prescripteurs.

Cette saisine s'inscrit dans un contexte de diminution du stock stratégique d'antitoxines diphtériques et de difficultés à identifier un fournisseur, les fournisseurs antérieurs ne pouvant répondre à la demande de la France.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. annexe 2).

Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et internationale de la diphtérie ;
- une étude comparative des antitoxines diphtériques existantes ;
- une analyse des recommandations et pratiques d'autres pays sur l'utilisation de ces antitoxines ;
- une revue de la littérature.

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ELEMENTS SUIVANTS.

1 – Situation épidémiologique en France et dans le monde

1-1 Situation en France

La surveillance concerne les infections dues aux corynébactéries du complexe *diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae*, *ulcerans* ou *pseudotuberculosis*) porteuses du gène *tox* (*tox+*) codant la toxine diphtérique. Ces infections font partie des maladies à déclaration obligatoire (DO) ; celles à *C. ulcerans* y ont été ajoutées en 2003.

L'incubation est courte, inférieure à 7 jours (entre 2 et 5 jours). Les modalités de transmission varient selon l'espèce :

- Pour *C. diphtheriae* :

La transmission interhumaine est soit directe par gouttelettes, soit indirecte à partir d'objets souillés (rare) ou de lésions cutanées non traitées.

La diffusion de *C. diphtheriae* se fait à partir de malades mais aussi de porteurs sains (portage possible durant plusieurs semaines ou mois).

Les cas déclarés en France sont presque tous importés, sauf à Mayotte.

- Pour *C. ulcerans* :

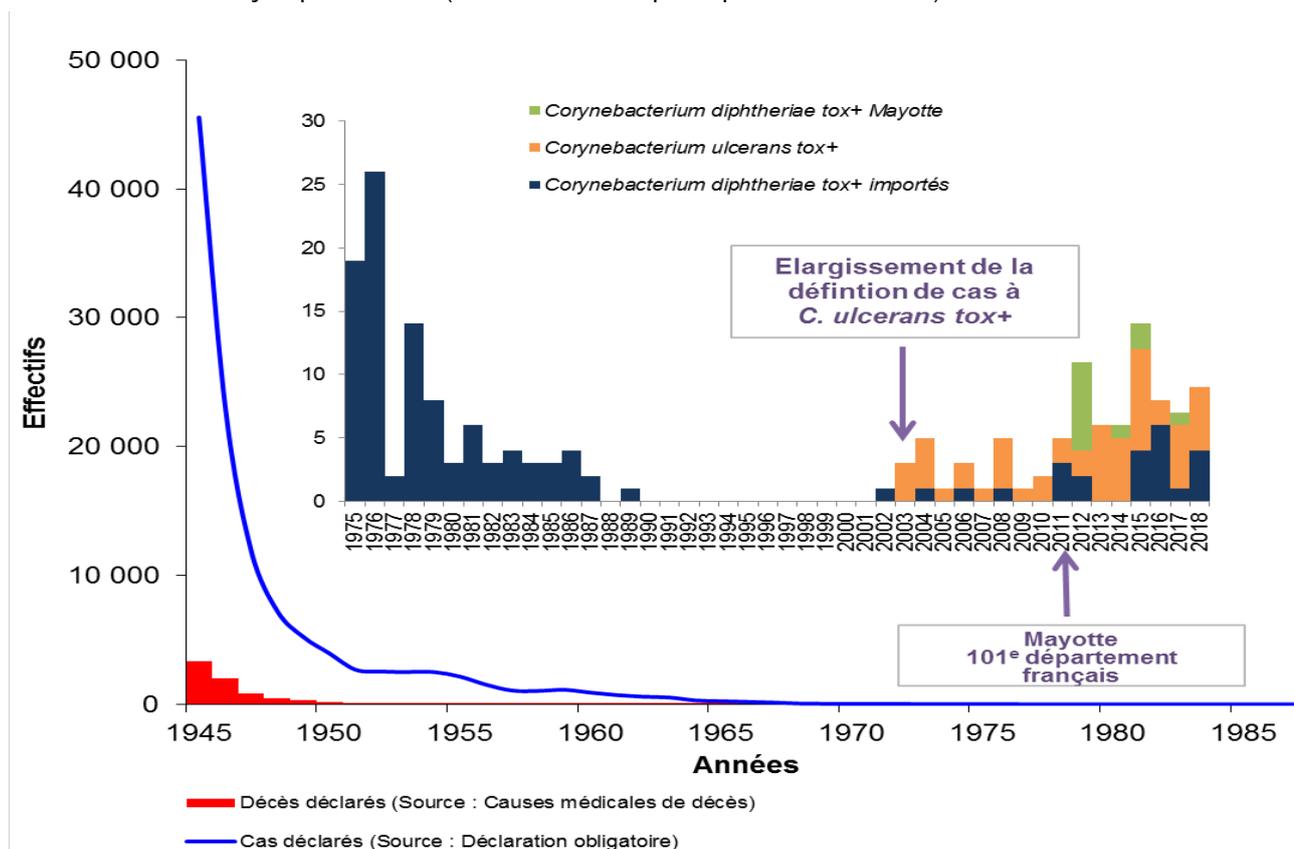
La transmission est zoonotique, principalement à partir de chiens et chats (caprins pour *C. pseudotuberculosis*), favorisée par un terrain fragilisé et une hygiène précaire.

L'Homme est un hôte occasionnel, il n'y a pas de transmission interhumaine secondaire décrite.

Nombre de cas d'infections à *C. diphtheriae* ou *ulcerans* tox+

Le suivi du nombre de cas (cf. figure 1) montre une légère augmentation des cas depuis 2002 (qui tient pour beaucoup à l'élargissement des critères de définition en 2003 et à l'amélioration des techniques d'identification microbiologique (MALDI-TOF)) : pour *C. diphtheriae* 23 cas importés, 1 cas autochtone et 11 cas à Mayotte.

Figure 1 – Nombre de cas et de décès déclarés en France d'infections à *C. diphtheriae* ou *ulcerans* tox+ jusqu'en 2018 (Données Santé publique France = SPF).



Caractéristiques des cas

- Jusqu'en 2018 :
 - *C. diphtheriae* (hors Mayotte) : 24 cas déclarés entre 2002 et 2018, dont 18 diphtéries cutanées et aucun décès ;
 - *C. ulcerans* : 53 cas déclarés entre 2003 et 2018 dont 90% cas avaient eu un contact avec un animal ; 4 décès observés. Sur les 9 animaux prélevés, 4 étaient positifs.
- Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 août 2019, sur le territoire national, 19 prélèvements ont été trouvés positifs pour une corynébactérie présentant le gène de la toxine. Pour 17 de ces prélèvements, le test de production de la toxine était positif.

Dans 2 situations (une infection à *C. diphtheriae* et une à *C. ulcerans*), la bactérie a été isolée dans une hémoculture prélevée sur un cathéter central. *C. ulcerans* a été identifié une fois dans un prélèvement articulaire, une fois de manière fortuite lors d'une fibroscopie pour œdème angioneurotique qui n'a pas montré de lésions imputables à une corynébactérie.

C. diphtheriae a été isolé une fois d'un prélèvement de gorge à la recherche d'un portage asymptomatique.

Les 14 autres isollements positifs pour le gène de la toxine proviennent de plaies cutanées. Dans 8 cas, il s'agissait de *C. ulcerans* et dans 6 cas de *C. diphtheriae*. Dans 2 cas, des atteintes neurologiques étaient présentes. Pour les 12 autres cas, seule l'information de la présence d'une plaie infectée ayant justifié un prélèvement en vue de l'orientation thérapeutique était disponible, en particulier le choix de l'antibiothérapie. Dix des 12 prélèvements étaient polymicrobiens avec des bactéries pathogènes (*S. aureus* et *S. pyogenes*) ne permettant pas d'affirmer la responsabilité de la corynébactérie dans la lésion.

1-2 Couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale contre la diphtérie est stable et élevée chez les enfants. (cf. tableau 1) mais elle est insuffisante chez l'adulte.

Tableau 1 – Couverture vaccinale à 24 mois en France, 2007-2017 (Données SPF)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Primovaccination	98,8	98,5	98,4	98,5	98,7	98,7	98,5	98,4	98,9	99,0	98,8
Rappel	91,5	91,9	91,7	91,3	91,3	91,7	91,0	-	96,7	96,1	96,3

Nota bene :

A partir de 2015, la primovaccination correspond à 2 doses de vaccins et le rappel à 3 doses (3 et 4 doses avant cette date).

En 2014, les données pour le rappel ne sont pas présentées en raison de la transition entre les deux calendriers vaccinaux.

Après l'âge de 24 mois, les couvertures vaccinales observées sont les suivantes (Données SPF):

- **Chez l'enfant et l'adolescent ayant reçu :**
 - 4 doses à 6 ans (2012-2013) : 95,8% [95,5-96,0] ;
 - 5 doses à 11 ans (2014-2015) : 90,3% [89,3 - 91,4] ;
 - 6 doses à 15 ans (2016-2017) : 75,6% (données non publiées).
- **Personnes âgées de plus de 16 ans (2012) ayant reçu un rappel depuis :**
 - moins de 10 ans : 29,1% ;
 - moins de 15 ans : 33,7%.

1-3 Situation dans les autres pays

En Europe

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de cas rapportés en Europe par année, de 2012 à 2017 (Sources ECDC) [1].

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas	34	32	38	65	47	39

L'annexe 3 présente le nombre de cas rapportés selon les pays d'Europe et selon les espèces en 2016 et en 2017.

La diphtérie ré-émerge en Europe de l'Ouest. Les raisons en sont l'arrivée de cas d'importation (voyages internationaux, migrants particulièrement réfugiés et demandeurs d'asile) dans une population de plus en plus exposée à l'infection (mauvaise couverture vaccinale dans certaines populations dans les camps de réfugiés, diminution de l'immunité post-vaccinale avec le temps

dans la population générale) et l'augmentation d'exposition zoonotique pour *C. ulcerans*. Le manque de connaissance de la diphtérie parmi les médecins (très peu en ont vu un cas) augmente le risque de retard au diagnostic.

Cas d'importation

Alors que moins d'une dizaine de cas de diphtérie était rapporté en Europe de l'Ouest chaque année entre 2000 et 2010 [2], plus d'une dizaine de cas sont maintenant rapportés par an avec une tendance à la hausse (voir tableau ci-dessus). Il est possible que cette hausse puisse être en partie due à une identification plus facile de *C. diphtheriae* du fait de l'usage de plus en plus répandu du MALDI-TOF. La diphtérie reste présente dans de nombreux pays d'Afrique (où elle est peu déclarée), d'Asie (Inde, Indonésie, Népal, Pakistan, Afghanistan....) et d'Amérique latine (Pérou, Venezuela,...) qui sont des pays d'origine de migrants en Europe [3].

La plupart des cas de diphtérie sont rapportés chez des migrants, réfugiés et demandeurs d'asile. Il s'agit souvent d'angines diphtériques. En 2014, le cas d'un réfugié afghan en transit par la Suède, entre l'Allemagne et la Finlande avait attiré l'attention sur l'indisponibilité du sérum antidiphtérique en Europe : il avait fallu administrer au patient (dont la diphtérie était compliquée de myocardite) du sérum antidiphtérique dont la date de péremption était passée [4]. En 2015, un cas fatal est survenu en Catalogne chez un enfant non vacciné ; l'enfant est décédé de myocardite, le sérum antidiphtérique ayant été administré 4 jours après le début des signes [5]. En 2016, un cas fatal a été rapporté en Belgique chez un enfant d'origine Tchétchène non vacciné [6]. Ces deux cas rappellent que la diphtérie est une maladie potentiellement fatale, et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique (administration de sérum antidiphtérique).

Plusieurs cas de diphtérie cutanée ont aussi été rapportés en Europe (Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Suisse, Danemark, Finlande, Norvège, Suède) chez des migrants (dont un peu plus de la moitié avec des souches *tox+*) [7, 8]. Quelques cas de diphtérie cutanée *tox+* ont également été rapportés chez des voyageurs, en général après des séjours prolongés à l'étranger.

Deux observations cliniques impliquant *C. diphtheriae* ont été rapportées récemment en France. Dans un cas il s'agissait d'un portage respiratoire d'une souche *tox+* découvert fortuitement chez un réfugié Afghan à l'occasion d'un bilan diagnostique de tuberculose pulmonaire. Dans l'autre cas, une souche de *C. diphtheriae tox-* a été identifiée sur la culture de prélèvements de lésions cutanées chroniques chez un expatrié Français ayant séjourné 5 ans à Madagascar. Aucun de ces 2 patients n'a reçu de traitement par antitoxines diphtériques [9]. D'autres souches de *C. diphtheriae tox+* ont été identifiées récemment par le Centre national de référence (CNR) sur des prélèvements de plaies cutanées chez des patients en provenance du Soudan, de Guinée ou du Mali, un de ces patients avait un portage respiratoire asymptomatique de *C. diphtheriae tox+*.

Gestion des cas d'importation.

Les cas de diphtérie d'importation ont été gérés de façon semblable : isolement respiratoire (pour les formes ORL), antibiothérapie (pénicilline ou macrolides selon la disponibilité et la résistance possible aux pénicillines), et mise à jour vaccinale. Les cas contacts ont été examinés cliniquement et ont fait l'objet d'un dépistage par écouvillonnage pharyngé.

Le cas observé en Catalogne est celui qui a été associé à la plus importante enquête autour d'un cas : 217 contacts ont été identifiés, 140 d'entre eux ont été examinés et ont fait l'objet d'un prélèvement pharyngé qui s'est avéré positif chez 10 personnes, toutes porteuses saines, dont une dans l'entourage familial, et neuf autres parmi des enfants de l'entourage [5]. Aucun cas secondaire n'a été identifié, il s'agissait de porteurs sains. Mais il a été récemment rapporté un foyer familial en Angleterre avec une forme cutanée chez un voyageur au retour du Ghana, et un portage pharyngé asymptomatique *tox +* chez un membre de la famille, faisant suspecter la transmission d'une souche *tox +* de la peau d'un malade à la gorge d'un contact proche [10].

Les malades et les porteurs ont bénéficié d'un traitement antibiotique et d'une mise à jour de leur vaccination. Les contacts sains et non porteurs ont eu la mise à jour de leur vaccination.

Séroprévalence

La séroprévalence diminue avec l'âge dans la population générale européenne. Elle a été estimée à 60% dans la population âgée de moins de 19 ans mais à environ 30% chez les

personnes âgées de plus de 60 ans en Irlande [11]. Une étude allemande a aussi montré que 76% des réfugiés n'était pas protégés contre la diphtérie, ce qui en fait une population particulièrement vulnérable car par ailleurs plus exposée [12].

Dans le monde

L'annexe 4 présente un tableau des pays rapportant plus de 5 cas de diphtérie entre 2016 et 2018. En 2018, les pays déclarant le plus de cas sont l'Inde (8788), le Yémen (2609), le Nigéria (1870), l'Indonésie (1026) et le Venezuela (775) ; Madagascar a rapporté 2865 cas en 2016.

2 - Description des produits existants

Seuls des sérums d'antitoxine diphtérique d'origine équine sont actuellement fabriqués pour le traitement des cas de diphtérie.

Il existe une situation de pénurie d'antitoxine diphtérique au niveau mondial depuis plusieurs années avec très peu de fabricants et une disponibilité des produits inconstante selon le site de production.

Les spécialités d'antitoxine diphtérique ne disposent pas, à ce jour, d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France mais elles peuvent être mises à disposition par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

2-1 Antitoxines diphtériques d'origine équine actuellement disponibles en France sur demande d'ATU nominative

The Institute of Immunology – Zagreb

10 000 IU par flacon.

Des ATU nominatives sont délivrées en France avec ce produit depuis 2015.

Ce produit n'est plus fabriqué et la France dispose actuellement d'un stock issu du lot 204R dont la date de péremption est le 31 Mars 2014.

Un contrôle régulier de l'activité du lot 204R est réalisé annuellement par un laboratoire de contrôle européen (European Official Medicines Control Laboratory) utilisant des tests de neutralisation de toxine in vivo et in vitro. Les résultats obtenus confirment que l'activité du produit est conforme au seuil de spécification établi et ne montre pas de perte d'activité du produit au cours de temps (dernier contrôle effectué le 14 Mars 2019).

Ce produit est également fourni au Royaume-Uni [13].

Laboratoire Bul Bio - NCIPD Ltd. – Bulgarie

5 000 IU par ampoule.

Ce produit est autorisé en Bulgarie.

Des ATU nominatives sont délivrées en France avec ce produit depuis 2019.

Actuellement, la France dispose d'un stock dont la date de péremption est fixée au 31 Aout 2020.

L'ANSM n'a pas de visibilité sur de possibles réapprovisionnements ultérieurs.

Ce produit est également fourni au Royaume-Uni [13].

2-2 Autres fabricants identifiés par l'ANSM dont les produits sont en cours d'évaluation par l'ANSM.

Institut Butantan –Brésil

Des ATU nominatives ont déjà été délivrées en France pour ce produit entre 2008 et 2014 mais à partir de 2014, le produit n'a plus été disponible.

La remise à disposition de ce produit en France reste incertaine à ce jour.

Laboratoire VINS BioProducts Limited - Inde

Ce fabricant produit actuellement une antitoxine diphtérique d'origine équine contenant 10 000 IU par flacon.

L'ANSM a évalué le dossier de ce produit à partir des données de qualité pharmaceutique, de sécurité virale, clinique et de pharmacovigilance transmises par le laboratoire et les résultats de l'évaluation ont été partagés avec le GT du HCSP.

Les données transmises par le laboratoire à l'ANSM sont limitées sur le plan de la pharmacovigilance, de la qualité pharmaceutique et de la sécurité virale.

Des analyses d'échantillons issus d'un lot donné ont été réalisées par l'ANSM en septembre 2018 et les résultats indiquent une activité inférieure au seuil de spécification.

D'après les données transmises par le laboratoire :

- la fabrication de ce produit est autorisée en Inde depuis 2003 et celui-ci est commercialisé depuis 2009 ;
- il a été distribué dans les pays suivants : Afrique du Sud, Canada, Laos , Haïti, Thaïlande, UK, Malaisie, Sud Soudan, Vietnam, Chili, Pays-Bas, Lituanie, Suisse, Jordanie, Algérie, Singapour, Estonie, Allemagne, Myanmar, Pakistan, Soudan.

Les Pays-Bas et le Québec ont informé l'ANSM qu'ils ont constitué un stock de ce produit.

Laboratoire MICROGEN – Russie

Ce laboratoire produit actuellement une spécialité d'antitoxines diphtériques d'origine équine contenant 10 000 UI par ampoule.

Des échanges entre l'ANSM et ce le laboratoire sont en cours afin d'évaluer ce produit et réaliser des analyses d'échantillons.

Laboratoire Premium Serums and Vaccines Pvt Ltd – Inde

Ce laboratoire produit actuellement une spécialité d'antitoxines diphtériques d'origine équine contenant 10 000 UI par flacon.

Des échanges entre l'ANSM et le laboratoire sont en cours afin d'évaluer ce produit et réaliser des analyses d'échantillons.

Le distributeur du produit en Europe, Scandinavian Pharma, a informé l'ANSM que le produit a déjà été distribué aux autorités suédoises, norvégiennes, belges, espagnoles et danoises pour leurs stocks de sécurité. Par ailleurs, Médecins sans frontières a acheté des stocks de ce produit pour l'épidémie de diphtérie au Bangladesh l'année dernière.

3 – Utilisation des antitoxines et gestion du stock existant en France

3-1 Modalités de délivrance des ATU nominatives

De manière générale, les ATU nominatives sont délivrées par l'ANSM, pour des patients ne pouvant pas être inclus dans un essai clinique, pour des médicaments ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché, mais dont on peut présumer qu'ils apportent un bénéfice clinique. Elles permettent à des patients atteints de maladies rares ou graves, d'accéder à un traitement lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée disponible sur le marché et que le traitement ne peut être différé.

En premier lieu, le prescripteur doit consulter ce référentiel sur le site internet de l'ANSM¹.

La situation clinique du patient doit correspondre à tous les critères d'octroi mentionnés dans le référentiel et le prescripteur doit attester dans le formulaire de demande d'ATU nominative à compléter via le système de téléservice e-Saturne que la situation de son patient est conforme à ces critères d'octroi.

Si la situation clinique du patient ne correspond pas à au moins un des critères d'octroi mentionnés dans le référentiel, le prescripteur doit justifier sa demande.

¹ Lien sur le site de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ANTITOXINE-DIPHTERIQUE-equine-solution-injectable>

Un référentiel des spécialités disponibles en ATU nominative est publié sur le site internet de l'ANSM. Ce référentiel comporte des critères d'octroi et d'autres informations utiles telles que les conditions d'utilisation, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les médicaments autorisés à l'étranger.

Concernant les antitoxines diphtériques, les critères d'octroi actuels associent la présence d'une diphtérie et l'absence d'allergie aux protéines équine.

Après délivrance de l'ATU nominative d'antitoxine diphtérique par l'ANSM, SPF délivre, selon la répartition géographique des stocks, soit la spécialité du fabricant « Institute of Immunology » de Zagreb, soit celle du laboratoire Bul Bio-NCIPD Ltd.

Nombre d'ATU délivrées depuis 2008 (Données ANSM)

2008	2009	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
1	4	1	2	1	3	5	3	4	3

3-2 Gestion du stock par Santé Publique France (SPF)

A la demande de la Direction Générale de la Santé, l'établissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves (14° de l'article R.5124-2 du Code de la santé publique) ouvert par SPF, a constitué un stock national d'antitoxines diphtériques.

Sur saisine de la Direction Générale de la Santé, SPF lance les opérations d'acquisition puis d'importation après obtention de l'autorisation correspondante délivrée par l'ANSM.

Les antitoxines diphtériques importées sont stockées conformément à leurs conditions de conservation à 5°C+/-3°C sur 2 sites pharmaceutiques en métropole, l'un au nord et l'autre au sud.

En accord avec l'ANSM, SPF a procédé à une répartition géographique des 2 spécialités, l'une au nord et l'autre au sud, puisque ces spécialités ne sont pas interchangeables pour un même patient.

Une astreinte H24, 7 jours sur 7 sur chacun de ces 2 sites permet à SPF de livrer, à titre gracieux, en 12 heures maximum, dès réception du bon de commande, tout établissement de santé en métropole.

La prestation de transport est assurée par un prestataire transport spécialisé « froid dirigé » afin de respecter la chaîne du froid à 5°C+/-3°C.

La pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement demandeur peut retrouver sur le site de l'ANSM (référentiel ATU), les coordonnées de SPF afin d'obtenir la procédure à suivre pour bénéficier d'une mise à disposition, dans les plus brefs délais, des antitoxines diphtériques.

Au regard du niveau du stock actuel d'antitoxines diphtériques et de la difficulté pour identifier des fournisseurs, SPF organise la reprise des flacons non utilisés dès lors que le pharmacien gérant certifie la bonne conservation des antitoxines au sein de sa PUI.

Cas des départements ultramarins et de la Corse :

SPF a pré-positionné, dans le cadre de conventions, un stock d'antitoxines au sein des établissements de santé de référence (ESR). Ce stock reste sous gestion de Santé publique France. Les PUI dépositaires ne peuvent délivrer les antitoxines qu'après octroi de l'ATU nominative et accord de SPF.

4 – Recommandations d'indications et d'utilisation des antitoxines diphtériques en France et dans d'autres pays

Recommandations françaises actuelles

Les indications d'antitoxines diphtériques sont décrites dans le rapport du HCSP de mars 2011 [14] comme suit :

- atteinte ORL : antitoxines diphtériques si suspicion de diphtérie avec présence de fausses membranes, immédiatement si présence de signes toxiques ou si la souche est *tox+* ;
- atteinte cutanée : antitoxines diphtériques si suspicion de diphtérie cutanée ET présence de *C. diphtheriae* ou de *C. ulcerans*, immédiatement si présence de signes toxiques, ou si la souche est *tox+*.

Dans l'avis de novembre 2012 relatif à l'adaptation éventuelle de la conduite à tenir lors de la survenue d'un cas de diphtérie cutanée dans le département de Mayotte [15], le HCSP constate que « lorsqu'il existe une lésion cutanée chronique, l'atteinte toxique est très rare, vraisemblablement en raison d'une immunisation naturelle progressive ». De ce fait, « la sérothérapie peut alors être discutée selon le contexte épidémiologique et les données cliniques ».

La sérothérapie n'est indiquée que pour les infections dues à des bactéries *tox+* (PCR positive, quel que soit le résultat du test d'Elek). Cela impose un envoi de la souche ou du prélèvement microbiologique dans les 24h au CNR pour réaliser cette recherche.

Elle doit être effectuée dès la confirmation diagnostique du caractère *tox+* de la bactérie car la neutralisation de la toxine doit être la plus précoce possible. **En présence de signes toxiques, la sérothérapie doit être instituée en urgence avant la confirmation du caractère *tox+*.** En effet, une fois la toxine fixée sur ses cibles, le traitement est inefficace.

Le sérum antidiphtérique équin expose à un risque de réaction anaphylactique. La technique de Besredka permet de tester la tolérance au sérum. Cette technique consiste à injecter par voie sous cutanée 0,1 ml de sérum puis 15 minutes plus tard 0,25 ml. En l'absence de réaction dans le quart d'heure qui suit, la totalité de la dose requise peut être injectée.

Si la dose initiale est mal supportée, on peut diluer le sérum en doses croissantes tous les quarts d'heure jusqu'à tolérance de l'injection. Les complications de la sérothérapie sont soit immédiates (choc anaphylactique) survenant dans les deux heures suivant l'injection, soit tardives (maladie sérique) dans les 8 à 12 jours.

La posologie dépend de l'atteinte clinique et des schémas thérapeutiques recommandés par le fabricant soit en l'occurrence les antitoxines diphtériques Zagreb :

Doses enfants et adultes

- Forme laryngée ou pharyngée, évolution de moins de 48h : 250 UI/kg
- Forme naso-pharyngée : 500 UI/kg
- Forme pré-toxinique : 750-1000 UI/kg
- Forme toxiques : 1000-2000UI/kg
- Le croup nécessite une dose de 100.000 UI en une dose unique
- Si l'évolution est de plus de 72h, les doses doivent être doublées.

Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) actuellement disponibles (ou susceptibles de l'être) en France sont présentés en annexe 5.

Recommandations internationales ou émises par d'autres pays

• Organisation mondiale de la santé (OMS) :

1. In Vaccin antidiphtérique : Note de synthèse de l'OMS d'août 2017 (page 422) [16]
 - l'antitoxine diphtérique ne doit pas être utilisée pour la prophylaxie post exposition ;
 - l'antitoxine diphtérique doit être administrée dès que possible après l'apparition de la maladie, de préférence par voie intraveineuse dans les cas graves ;

- la dose thérapeutique doit être administrée en une 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 reçoivent la même dose que les adultes.

2. OMS : Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination : Diphtérie (septembre 2018) [17].

Définition de cas probable : patient avec laryngite, amygdalite, pharyngite AVEC pseudo-membranes au niveau des amygdales, larynx ou pharynx OU adénopathie cervicale de gros volume (bull neck).

Si la diphtérie est fortement suspectée, un traitement à base d'antitoxine diphtérique devrait être immédiatement administré, sans attendre les résultats des tests en laboratoire, de préférence par voie intraveineuse pour les cas graves et par voie intramusculaire pour les autres cas.

La dose d'antitoxine diphtérique administrée varie en fonction du site et de ses capacités, du temps écoulé depuis l'apparition de la maladie et de la gravité de l'infection.

3. OMS : Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10th Décembre 2017) [18]

- L'antitoxine diphtérique doit être administrée rapidement sans attendre la confirmation du laboratoire.
- Du fait de l'existence d'un faible risque d'anaphylaxie (inférieur à 0,6%) un test de sensibilisation (test de Besredka) doit être effectué avant administration.
- Les femmes enceintes ne doivent pas recevoir d'antitoxine diphtérique.
- La dose d'antitoxine diphtérique dépend de la sévérité et de la durée des symptômes. Les enfants doivent recevoir la même dose que les adultes. Les doses ne doivent pas être répétées.
 - Forme laryngée ou pharyngée datant de 48h : 20 000 à 40 000 UI ;
 - Forme nasopharyngée : 40 000 à 60 000 UI ;
 - Forme extensive, durant depuis 3 jours ou plus, ou tuméfaction extensive du cou : 80 000 à 100 000 UI.
- La voie IV est préférée, surtout dans les formes graves. Le produit doit être dilué dans 250 à 500ml de sérum salé et la perfusion se fait en 2 à 4 heures. La voie IM peut être utilisée dans les formes légères. Le produit doit être réchauffé à 32°-34°C avant utilisation.
- Test de sensibilisation : méthode de Besredka :
 - injecter 0,1ml d'antitoxine diphtérique par voie SC et attendre 15mn. En l'absence de réaction, injecter à nouveau 0,25ml. En l'absence de réaction après 15 mn, injecter la dose totale ;
 - si le patient présente un test de sensibilisation positif, pratiquer une désensibilisation selon le protocole du CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies - USA).

• Royaume-Uni (Public Health England = PHE) (2018) [13]

Les deux produits disponibles au Royaume-Uni sont Antidiphtheria Serum Bull Bio et le produit préparé par l'Institut d'Immunologie de Croatie (antitoxine diphtérique Zagreb).

Indications : traitement de la diphtérie suspectée ou confirmée liée à *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* productrices de toxine. La majorité des formes cutanées ne nécessite pas d'antitoxine diphtérique car l'absorption des toxines est faible, sauf si l'ulcère est de taille supérieure à 2cm². Les antitoxines diphtériques ne doivent pas être utilisées en prophylaxie post exposition.

Classification des cas :

- Cas confirmé :
 1. Forme classique de diphtérie respiratoire: pharyngite, fièvre modérée, pseudo-membranes sur amygdales, pharynx ou intra nasales ;
ET
Isolement souche toxino­génique OU
Contact avec un cas confirmé par le laboratoire avec souche toxino­génique ;
 2. Autre présentation clinique ET confirmation par le laboratoire d'une souche toxino­génique.
- Cas probable :
 1. Forme classique respiratoire SANS confirmation laboratoire de la toxine NI lien épidémiologique avec cas confirmé ;
 2. Forme sévère (exemple laryngite) avec confirmation laboratoire du Corynebacterium (en attente caractère toxinique) ;
 3. Autres formes de diphtérie, AVEC lien épidémiologique avec un cas confirmé ;
- Cas possible : autres formes de diphtérie avec confirmation labo mais en attente caractère toxinique.

Posologie : déterminée par la sévérité et la durée des symptômes. Les doses utilisées sont les mêmes pour les adultes et les enfants.

- Diphtérie sévère : membranes extensives et/ou œdème important (cou de taureau) : 100 000 UI.
- Maladie laryngée ou pharyngée ou nasopharyngée de plus de 48h : 100 000 UI.
- Maladie laryngée ou pharyngée ou nasopharyngée de moins de 48h : 60 000 UI.
- Forme cutanée (ulcère de plus de 2cm² avec présence de membranes) : 40 000 UI.

Les auteurs soulignent que ces recommandations diffèrent de ce qui indiqué dans le RCP des produits mais que ce sont les recommandations de ce document qui doivent être utilisées.

Modalités d'administration

- Avant l'administration, rechercher les antécédents d'exposition antérieure à des antitoxines de cheval ou d'allergie (rhinite allergique) après contact avec les chevaux ou d'autres animaux.
 - La voie IV est la voie préférée pour l'administration, surtout dans les formes sévères. L'antitoxine diphtérique sera diluée dans 250 à 500ml de sérum salé isotonique et perfusé sur 2 à 4 heures avec une surveillance stricte de l'apparition d'une anaphylaxie.
 - L'antitoxine diphtérique doit être réchauffée entre 32 et 34 °C (mais pas au-delà) avant d'être administrée.
 - La dose totale d'antitoxine diphtérique doit être administrée en une fois sauf si une désensibilisation est nécessaire.
 - Test de sensibilisation et méthode de désensibilisation : résumé dans le schéma en annexe 6.
 - Antibiothérapie.
 - Utilisation prudente en cas de grossesse.
 - Modalités de traitement d'un choc anaphylactique et d'une maladie sérique.
- **Canada (Ontario) (2015)** [19]

Pas d'indication d'antitoxine diphtérique en prophylaxie.

En curatif, si forte suspicion clinique de diphtérie avec signes toxiques, ne pas attendre les résultats du laboratoire pour administrer l'antitoxine diphtérique.

Cas confirmé si isolement bactériologique + clinique compatible OU clinique + lien épidémiologique avec cas avec confirmation du laboratoire OU clinique + confirmation histologique.

Pas de définition de cas probable.

Formes légères à modérées 10 000 à 30 000 unités IM, formes sévères jusqu'à 100 000 unités IV.

Les modalités d'administration reproduisent le RCP de VINS BioProducts Limited (cf. annexe 5).

- **USA (Center for disease control and prevention = CDC) (septembre 2016) [20]**

Le produit disponible est produit par l'Institut Butantan (Brésil).

L'utilisation du produit est indiquée pour le traitement des diphtéries respiratoires suspectées ou confirmées :

1. Cas confirmés *tox+* *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* avec formes respiratoires
2. Cas probables : signes toxiques + 1 ou plusieurs critères parmi la liste suivant :
 - Voyage en pays endémique ou épidémique
 - Pas de preuve vaccinale ou mal vacciné
 - Aggravation clinique rapide
 - Contage avec voyageurs en pays endémique/épidémique
 - Contact avec animaux d'élevage laitier
 - Pas d'autre diagnostic évident
3. Cas avec isolement de *C. diphtheriae* (nez, œil, peau etc.), avec signes toxiques associés (cardiaque, neurologique)

Les diphtéries cutanées ne relèvent pas de ce traitement, en l'absence de manifestations toxiques.

Le produit peut être utilisé de manière exceptionnelle en prophylaxie post exposition :

- Chez une personne contact d'un cas de diphtérie, non à jour de vaccination et qui ne peut être surveillée pour l'apparition de symptômes de diphtérie.
- Un personnel de laboratoire ayant reçu une injection de toxine diphtérique.

Le patient doit donner son consentement sauf exception (urgence vitale).

Mesures de précaution :

- Les situations suivantes sont associées à un risque majoré de survenue d'une réaction anaphylactique : asthme, rhinite allergique ou urticaire, toute manifestation survenue au contact des chevaux ou administration préalable de sérum d'origine équine.
- Chez tous les patients, ces antécédents doivent être recherchés, un test de sensibilité à l'antitoxine diphtérique doit être effectué et une surveillance étroite doit être instituée pendant le test de sensibilisation et l'administration d'antitoxine diphtérique.
- Pour les patients à risque majoré d'anaphylaxie, un test de sensibilisation doit être effectué (Prick test ou injection ID) avec un produit dilué au 1/1000°. Les personnes ayant un test positif ou ambigu doivent être désensibilisées.

Test de sensibilisation à l'antitoxine diphtérique : nécessaire pour chaque administration d'antitoxine diphtérique et doit comporter la séquence d'un test cutané puis d'une injection ID (susceptible de générer un choc anaphylactique)

- Test cutané : scarification, prick ou piqure et appliquer au niveau du point d'effraction cutanée
 - En l'absence de facteur de risque 1 goutte d'antitoxine diphtérique diluée au 1/100°
 - Si facteur de risque, 1 goutte diluée au 1/1000°. Si test négatif, appliquer 1 goutte diluée au 1/100°
 - Un test de contrôle à l'histamine doit être pratiqué simultanément
 - Si le test de sensibilité est positif, le patient doit être désensibilisé
- Test ID :
 - En l'absence de facteur de risque : administrer par voie ID une dose de 0,02ml d'antitoxine diphtérique diluée au 1/100°.
 - Si facteur de risque, injecter 0,02ml d'antitoxine diphtérique diluée au 1/1000°. Si le test est négatif, recommencer avec une dilution au 1/100°.

- Un test de contrôle à l'histamine doit être réalisé.
- Un test positif indique une possibilité de sensibilisation à l'antitoxine diphtérique. Un test négatif ne l'exclut pas. L'administration préalable d'antihistaminique ou de certains médicaments comme les antidépresseurs tricycliques peut interférer avec le test.
- Procédure de désensibilisation à l'antitoxine diphtérique par voie IV :

Dose Number*	Dilution of DAT in Normal Saline	Amount of Injection (cc)
1	1:1,000**	0.1
2	1:1,000	0.3
3	1:1,000	0.6
4	1:100**	0.1
5	1:100	0.3
6	1:100	0.6
7	1:10**	0.1
8	1:10	0.3
9	1:10	0.6
10	undiluted	0.1
11	undiluted	0.2
12	undiluted	0.6
13	undiluted	1.0

Administration de l'antitoxine diphtérique

- La voie IV est préférée, particulièrement dans les formes sévères. Le produit doit être dilué dans 250 à 500ml de sérum salé et perfusé sur 2 à 4 heures. La voie IM peut être utilisée dans les formes légères à modérées.
- Le produit doit être réchauffé à 32- 34 °C.
- Le produit doit être injecté en une seule fois. La répétition de doses peut générer des accidents anaphylactiques et n'est pas recommandée.
- Les enfants doivent recevoir la même dose que les adultes.
- Posologie :
 - Forme pharyngée ou laryngée durant depuis 2 jours : 20 000 à 40 000 UI ;
 - Forme nasopharyngée : 40 000 à 60 000 UI ;
 - Forme extensive ou durant depuis 3 jours ou plus et tuméfaction extensive du cou : 80 000 à 100 000 UI ;
 - Forme cutanée (dans les rares cas où indiqué) : 20 000 à 40 000 UI ;
 - Prophylaxie post exposition (si indiqué) : si test de sensibilisation négatif : 10 000 UI par voie IM. Si test de sensibilisation positif, désensibiliser puis administrer 10 000 par voie IM.

- **Australie (Etat de Victoria) (2018) [21]**

Les antitoxines diphtériques sont indiquées en cas de forte suspicion clinique, sans attendre confirmation laboratoire. La dose est fonction de la sévérité (étendue des pseudo-membranes) et la durée d'évolution de la maladie.

- **Afrique du Sud (2018) [22]**

L'antitoxine diphtérique doit être administrée dans tous les cas probables de diphtérie respiratoire sans attendre la confirmation du laboratoire.

L'utilisation d'antitoxine diphtérique n'est habituellement pas requise dans les cas de diphtérie cutanée sans manifestation toxinique. Toutefois, en cas d'ulcère de surface dépassant 2cm² avec présence de membranes, l'utilisation d'antitoxine diphtérique peut être considérée.

Les modalités d'utilisation des antitoxines diphtériques sont celles indiquées dans le RCP des produits.

Analyse des divergences

Un tableau récapitulatif des principales définitions de cas et des indications des antitoxines diphtériques est présenté ci-après.

Il existe de nombreuses divergences principalement entre le RCP des produits disponibles et les recommandations des états. Des divergences existent également entre les recommandations de différents états mais de manière plus accessoire.

Tableau récapitulatif des définitions de cas et des indications d'antitoxines diphtériques

Pays	Définition cas confirmé	Définition cas probable	Définition cas possible	Indication DAT
UK	<p>1. Forme classique de diphtérie respiratoire: pharyngite, fièvre modérée, pseudo-membranes sur amygdales, pharynx ou intra nasales</p> <p>ET</p> <p>Isolement souche tox+</p> <p>OU</p> <p>Contact avec un cas confirmé par le laboratoire avec souche tox+</p> <p>2. Autre présentation clinique ET confirmation par le laboratoire d'une souche tox+</p>	<p>1. Forme classique respiratoire SANS encore de confirmation laboratoire de la toxine NI lien épidémiologique avec cas confirmé</p> <p>2. Forme sévère (exemple laryngite) avec confirmation laboratoire du Corynebacterium (en attente tox)</p> <p>3. Autres formes de diphtérie, AVEC lien épidémiologique avec un cas confirmé</p>	Autres formes de diphtérie avec confirmation labo mais en attente tox	cas confirmé ou probable, sans attendre confirmation du labo pour forme respiratoire classique
Canada	isolement bactériologique + clinique compatible OU clinique + lien épidémiologique avec cas avec confirmation labo OU clinique + confirmation histologique	NA	NA	si forte suspicion clinique avec signes toxiques
USA	formes respiratoires + isolement <i>C. diphtheriae</i> ou <i>C. ulcerans</i> tox+	<p>Signes toxiques + 1 ou plusieurs critères parmi la liste suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voyage en pays endémique ou épidémique - Pas de preuve vaccinale ou mal vacciné - Aggravation clinique rapide - Contage avec voyageurs en pays endémique/épidémique - Contact avec animaux d'élevage laitier - Pas d'autre diagnostic évident 	NA	<p>Cas confirmé, probable,</p> <p>ET</p> <p>Cas avec isolement de <i>C. diphtheriae</i> (nez, œil, peau, etc.), avec signes toxiques associés (cardiaque, neurologique)</p>
OMS		Patient avec laryngite, amygdalite, pharyngite AVEC pseudo-membranes au niveau des amygdales, larynx ou pharynx OU adénopathie cervicale de gros volume (bull neck)	NA	Cas probable

Ces divergences concernent :

- Les indications des antitoxines diphtériques et en particulier :
 - la prophylaxie post exposition : cette indication est mentionnée dans le RCP des produits Zagreb et VINS BioProducts Limited. Elle n'est pas mentionnée dans les recommandations françaises, réfutée par PHE, et l'OMS. Le CDC la recommande dans des situations exceptionnelles. Le Canada suit la notice d'utilisation de VINS BioProducts Limited qui la reconnaît. Les situations visées par les recommandations du CDC paraissent très improbables dans le contexte français. Cette indication ne semble pas devoir être retenue.
 - la diphtérie cutanée : cette indication n'est pas mentionnée par les producteurs d'antitoxines diphtériques (pour Zagreb, intérêt non établi) ni par l'OMS. Pour le CDC et l'Afrique du Sud, l'utilisation pourrait être justifiée s'il existe des manifestations toxiques. PHE recommande son utilisation en présence d'un ulcère de plus de 2 cm² en présence de membranes. Il paraît logique d'utiliser les antitoxines diphtériques en présence de signes toxiques. En l'absence de signes toxiques, l'utilisation d'antitoxines diphtériques n'est pas justifiée en cas d'isolement d'une souche de corynébactérie tox+ d'une lésion cutanée.
- Les indications et modalités des tests de sensibilisation : les recommandations françaises sont d'utiliser la méthode de Besredka (dont les schémas varient d'un pays à l'autre) avec administration sous-cutanée de 0,1ml puis 0,25ml d'antitoxine diphtérique non diluée. Bul Bio recommande l'injection intradermique de 0,1ml d'antitoxine diphtérique diluée au 1/100°, puis même quantité non diluée. Zagreb recommande un prick-test cutané suivi de l'administration de la dose totale si le test est négatif pour les personnes non antérieurement exposées. Pour les personnes antérieurement exposées sans manifestation allergique : 0,2ml par voie SC puis dose totale. Pour les personnes antérieurement exposées avec manifestation allergique, utiliser le sérum provenant d'un autre animal ou désensibilisation. Les recommandations de VINS BioProducts Limited sont identiques à Zagreb. PHE recommande pour les personnes antérieurement exposées 0,05 ml d'antitoxine diphtérique diluée au 1/1000° par voie ID puis (30mn plus tard) 0,05 ml diluée au 1/100° puis (+30mn) 0,05ml diluée au 1/10° puis dose totale. Pour les non exposés, même protocole débutant avec une dilution de 1/100°. En cas de réaction application du protocole de désensibilisation. Le Canada applique les recommandations de VINS BioProducts Limited. Le CDC émet des recommandations très complexes débutant par un test cutané : administration d'une goutte sur une zone d'effraction cutanée d'un produit dilué au 1/100° (non à risque) ou 1/1000° (à risque). Puis en cas de test négatif test ID : 0,02 ml dilué au 1/100° (non à risque) ou 1/1000° (à risque). En l'absence de réaction on passe à 0,02ml dilué au 1/100°. Chaque test est couplé avec un test contrôle à l'histamine. En cas de réaction on utilise le protocole de désensibilisation. L'Afrique du Sud recommande de suivre le RCP du produit. L'OMS souligne la rareté des accidents anaphylactiques (0,6%) et propose la méthode de Besredka : administration de 0,1ml de DAT non diluée par voie SC puis (si test négatif) 0,25 ml (+15mn) puis dose totale.

Au total, les recommandations sont complexes et très diverses. Les recommandations du CDC paraissent excessives pour un risque très faible. Il est proposé de suivre les recommandations du fabricant.

- Le protocole de désensibilisation : les recommandations françaises sont peu précises : si la dose initiale est mal supportée, on peut diluer le sérum en doses croissantes tous les quarts d'heure jusqu'à tolérance de l'injection. Bul Bio recommande un protocole de désensibilisation en 10 phases avec des quantités croissantes de DAT avec une dilution décroissante et une alternance d'administration ID et SC partant de 0,10 ml dilué au 1/100° pour arriver à 3ml d'antitoxine diphtérique non diluée. PHE et le CDC proposent le même protocole (également recommandé par l'OMS) de désensibilisation en 13 doses comportant l'administration IV de volumes croissants d'antitoxine diphtérique de dilution

décroissante, partant de 0,1ml de DAT diluée au 1/1000° pour terminer à 3 ml d'antitoxine diphtérique non diluée. Le protocole CDC/PHE semble le plus élaboré.

- La voie d'administration n'est pas précisée dans le protocole français (qui se réfère au RCP de Zagreb). Bul Bio recommande la voie IM ou SC. Zagreb recommande la voie IM mais que dans les formes très sévères, la moitié de la dose puisse être administrée par voie IV. VINS BioProducts Limited recommande la voie IM. L'Afrique du Sud se réfère au RCP des produits et le Canada aux recommandations de VINS BioProducts Limited. PHE, le CDC et l'OMS recommandent l'administration IV, surtout dans les formes sévères, d'antitoxine diphtérique diluée dans 250 à 500 ml de sérum salé. L'infusion se fait en 2 à 4 heures. Il est recommandé de chauffer le produit à 32- 34 °C avant son administration.

La voie IV présente un double avantage : disposer d'une voie d'abord veineuse qui sera utile en cas de survenue d'un accident anaphylactique, pouvoir interrompre immédiatement l'administration en cas de manifestation anaphylactique.

- La posologie est rapportée au poids pour Bul Bio (500 à 3 000 UI selon l'âge et l'état du patient- 100 000 UI dans les formes sévères) et Zagreb : de 250 à 7 500 UI/kg, 100 000 UI dans les formes sévères, 5 000 à 10 000 UI en PPE. VINS BioProducts Limited recommande quel que soit l'âge 10 000 à 30 000 UI, 100 000 UI dans les formes graves. PHE, le CDC et l'OMS ont des recommandations proches. Pour PHE de 40 000 UI (formes cutanées à 100 000 UI (membranes extensives et/ou œdème important, maladie laryngée, pharyngée ou nasopharyngée de plus de 48h). Pour le CDC : 10 000 UI (PPE), de 20 000 UI (forme laryngée ou pharyngée de 48h) à 100 000 UI (forme extensive ou durant depuis 3 jours ou plus et tuméfaction extensive du cou). Pour l'OMS : 20 000 à 100 000 UI. Pour tous, les enfants reçoivent la même dose que les adultes.

L'antitoxine diphtérique agit en neutralisant la toxine circulante dont la quantité est indépendante du poids. Rapporter la dose au poids du patient n'est pas pertinent.

- La répétition des doses : pour Bul Bio une dose thérapeutique peut être administrée une ou plusieurs fois durant les jours suivants. Pour PHE, le CDC et l'OMS la dose d'antitoxine diphtérique doit être administrée en une fois. Aucune administration ultérieure ne doit être pratiquée.

Dans la mesure où une antibiothérapie a été instituée, la production de toxine doit cesser. Il y a donc peu de risque qu'après l'administration de la dose d'antitoxine diphtérique il persiste de la toxine non liée. La répétition de dose expose par ailleurs à la survenue d'accident anaphylactique.

Il est donc retenu de s'en tenir à une administration unique d'antitoxines diphtériques.

- La grossesse : pour PHE, l'utilisation d'antitoxine diphtérique doit être prudente au cours de la grossesse. Pour l'OMS, l'utilisation d'antitoxine diphtérique est contre indiquée.

Il n'y a pas de donnée dans la littérature sur la tolérance des antitoxines diphtériques d'origine équine chez les femmes enceintes. Il existe par contre des données observationnelles rassurantes sur la sécurité des antitoxines rabiques d'origine équine chez les femmes enceintes [23].

Compte-tenu de la gravité de la diphtérie, l'administration d'antitoxines diphtériques peut être effectuée chez les femmes enceintes, dans le respect des indications rappelées ci-après.

6 – Recherche d'alternatives

Les alternatives possibles aux antitoxines diphtériques d'origine équine sont les immunoglobulines polyvalentes ou les anticorps monoclonaux. Il y a peu de données dans la littérature sur le sujet.

6-1 Immunoglobulines humaines polyvalentes [24-28]

Le taux d'immunoglobuline antidiphtérique dans les produits contenant des immunoglobulines polyvalentes humaines est faible et apparaît insuffisant par rapport à celui des produits d'immunoglobulines antidiphtériques d'origine équine.

Dans une étude réalisée en Russie en 2004 [26], le taux d'antitoxines diphtériques a été mesuré chez des patients convalescents ayant présenté une diphtérie : la moitié d'entre eux présentaient un titre d'antitoxine inférieur à 3.0 UI/ml, avec des valeurs variant entre moins de 0.01 UI/ml et 11 UI/ml.

La Direction des Contrôles de l'ANSM a réalisé en 2008 une étude prospective pour mesurer les taux d'anticorps anti-diphtérie dans des immunoglobulines IV polyvalentes et des immunoglobulines IM spécifiques antitétaniques. Les résultats obtenus suggèrent que les taux obtenus dans les immunoglobulines IV polyvalentes sont trop faibles pour une utilisation en tant que traitement pour la diphtérie.

6-2 Immunoglobulines humaines spécifiques

Pour les mêmes raisons, les procédés actuels de concentration d'immunoglobulines à partir de plasma de donneurs (comme ceux qui sont utilisés pour la fabrication d'immunoglobulines antitétaniques humaines) ne permettraient pas d'obtenir les quantités d'immunoglobulines nécessaires dans un volume acceptable, même pour une administration intraveineuse.

6-3 Anticorps monoclonaux

Si des anticorps monoclonaux ou polyclonaux antidiphtériques ont été développés [29-33], aucun n'a été évalué chez l'Homme à ce jour.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique constate que :

- la diphtérie semble ré-émerger en Europe de l'Ouest. Il est possible que l'augmentation du nombre de cas puisse être en partie due à une identification plus facile de *C diphtheriae* du fait de l'usage de plus en plus répandu du MALDI-TOF ;
- la diphtérie est une maladie grave avec une mortalité élevée pour les formes toxiques en l'absence de sérothérapie ;
- la sérothérapie est efficace et constitue un élément incontournable du traitement des formes toxiques de diphtérie.

Les antitoxines diphtériques actuellement disponibles en France et mises à disposition dans le cadre d'une ATU nominatives sont :

- ANTIDIPHTHERIA SERUM BUL BIO, Diphtheria antitoxin présenté en ampoules de 5 000 UI : mais il n'est pas certain qu'il soit possible de se réapprovisionner de ce produit ;
- Diphtheria antitoxin de l'Institut d'immunologie de Zagreb, présenté en flacons de 10 000 UI mais dont la production est arrêtée.

D'autres sources d'approvisionnement en antitoxines diphtériques ont été identifiées par l'ANSM :

- Diphtheria Antitoxin 10 000 IU B.P. produit par VINS BioProducts Limited – Inde, présenté en ampoules de 10 000 UI ;
- Diphtheria antitoxin produit par MICROGEN – Russie, présenté en ampoules de 10 000 UI ;
- Diphtheria antitoxin I.P. produit par Premium Serums and Vaccines Pvt Ltd – Inde, présenté en flacons de 10 000 UI.

Ces produits sont susceptibles d'être importés en France et délivrés dans le cadre d'une ATU nominative selon les résultats de l'évaluation des données du laboratoire et de tests de contrôle des échantillons qui seront réalisés par l'ANSM.

Les critères prérequis par l'ANSM pour l'utilisation de médicaments en ATU nominative peuvent ne pas être complètement remplis pour ces produits (activité suboptimale, présence d'impuretés, données limitées concernant la qualité, la sécurité virale et la pharmacovigilance).

Ces produits ont déjà été utilisés dans le monde et, pour certains d'entre eux, un stock est déjà constitué dans d'autres pays en Europe et en Amérique du Nord.

Le HCSP recommande :

- Que l'accès à des antitoxines diphtériques soit sécurisé en France ;
- Que l'approvisionnement et le contrôle de qualité des antitoxines diphtériques soient harmonisés au niveau européen ;
- Que, dans le contexte actuel de pénurie d'antitoxines diphtériques, et en prévision de l'épuisement imminent des stocks actuellement disponibles en France, un stock d'antitoxines susceptibles d'être importées soit reconstitué ;
- Qu'en l'absence d'autres options validées pour le moment, il soit constitué un stock de produit VINS BioProducts Limited. Le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de ce produit est acceptable en l'état actuel des données disponibles pour le traitement des cas de diphtérie répondant aux indications rappelées ci-après. Il devra être réévalué en temps réel, au fil de l'utilisation du produit.

Pour réduire le risque lié à l'utilisation de ce produit, le HCSP recommande de plus de :

- maintenir en le renforçant le circuit déjà en vigueur (ATU nominative, avis spécialisé d'un infectiologue référent, dispensation par Santé Publique France) ;
- mettre en place un suivi dédié de pharmacovigilance pour l'utilisation des antitoxines diphtériques.

Les critères de délivrance des antitoxines diphtériques en ATU nominative mentionneront le respect des indications définies par les recommandations du HCSP et, dans la mesure du possible, l'obtention de l'avis d'un référent infectiologue national. Cet avis spécialisé aura une valeur de conseil sur l'indication de la sérothérapie pour le clinicien en charge du cas. Les coordonnées des infectiologues référents sont disponibles sur le site du CNR et sur le site de SPF.

Le HCSP rappelle les indications et les modalités d'utilisation des antitoxines diphtériques

• Les indications

Le rôle des antitoxines diphtériques est de neutraliser la toxine circulante, alors que le produit est inefficace sur la toxine fixée aux tissus. Ceci impose une administration la plus tôt possible après le début des symptômes. La sérothérapie ne s'applique que pour les infections liées à des bactéries *tox+* (PCR positive, quel que soit le résultat du test d'Elek). Elle doit être effectuée dès la confirmation diagnostique par le CNR du caractère *tox+* de la bactérie. Toutefois, **en présence de signes toxiques, la sérothérapie doit être instituée en urgence avant la confirmation du caractère *tox+*.**

Une antibiothérapie adaptée doit être instituée dès la suspicion du diagnostic.

L'utilisation des antitoxines diphtériques doit être limitée au traitement curatif, dans les situations suivantes :

- diphtérie pharyngée et/ou laryngée avec fausses membranes, dues à une souche *tox+*,
- diphtérie pharyngée et/ou laryngée avec manifestations toxiques (signes systémiques de nature cardiovasculaire ou neurologique),
- diphtérie cutanée avec manifestations toxiques.

Il n'y a pas lieu d'utiliser les antitoxines diphtériques en prophylaxie de post-exposition.

L'utilisation des antitoxines diphtériques au cours de la grossesse doit être faite avec précaution.

• Modalités d'administration

Le RCP des produits utilisables en précise les modalités d'administration. Ces modalités varient selon les produits.

Le HCSP recommande l'application de modalités différentes qui font l'objet d'un relatif consensus international (PHE, CDC, OMS). Ces modalités d'administration sont regroupées dans l'annexe 7.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du HCSP le 6 décembre 2019 : 14 membres qualifiés présents sur 20 membres qualifiés ; 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Références

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2017 – Diphtheria Stockholm2016 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/diphtheria-annual-epidemiological-report-2017>]
2. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis.* 2012 Feb;18(2):217-25. PubMed PMID: 22304732. PMCID: PMC3310452.
3. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2016 global summary 2016. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencediphtheria.html.
4. Sane J, Sorvari T, Widerström M, Kauma H, Kaukonen U, Tarkka E, et al. Respiratory diphtheria in an asylum seeker from Afghanistan arriving to Finland via Sweden, December 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(2). PubMed PMID: 26840007.
5. Jané M, Vidal MJ, Camps N, Campins M, Martínez A, Balcells J, et al. A case of respiratory toxigenic diphtheria: contact tracing results and considerations following a 30-year disease-free interval, Catalonia, Spain, 2015. *Euro Surveill.* 2018 Mar; 23(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.17-00183.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. A fatal case of diphtheria in Belgium, 24 March 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016 [Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Diphtheria-Belgium.pdf>.]
7. Meinel DM, Kuehl R, Zbinden R, Boskova V, Garzoni C, Fadini D, et al. Outbreak investigation for toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* wound infections in refugees from Northeast Africa and Syria in Switzerland and Germany by whole genome sequencing. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug. PubMed PMID: 27585943.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Cutaneous diphtheria among recently arrived refugees and asylum seekers in the EU, 30 July 2015 Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2015 [Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Diphtheria-cutaneous-EU-July-2015.pdf>.]
9. Scheifer C, Rolland-Debord C, Badell E, Reibel F, Aubry A, Perignon A, Patey O, Brisse S, Caumes E. Re-emergence of *Corynebacterium diphtheriae*. *Med Mal Infect.* 2019; 49(6):463-466. doi: 10.1016/j.medmal.2018.12.001
10. Edwards D, Kent T, Lester C, Brown CS, Murphy ME, Brown NM, et al. Transmission of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by a fully immunised resident returning from a visit to West Africa, United Kingdom, 2017. *Euro Surveill.* 2018; 23(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.39.1700681.
11. di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, Andrews N, Ölander RM, Alfarone G, et al. Comparative seroepidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. *Epidemiol Infect.* 2013; 141(1):132-42. PMID: 22361223.
12. Jablonka A, Behrens GM, Stange M, Dopfer C, Grote U, Hansen G, et al. Tetanus and diphtheria immunity in refugees in Europe in 2015. *Infection.* 2016 Aug. PubMed PMID: 27541038.]
13. Public Health England. Guidance on the use of Diphtheria Anti-toxin. 2018. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/735374/18026_IMW025.04_immunoglobulin_handbook_diphtheria_update_AUG_2018_v2.pdf
14. Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Rapport. Mars 2011. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=215>

15. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'adaptation éventuelle de la conduite à tenir lors de la survenue d'un cas de diphtérie cutanée dans le département de Mayotte. Novembre 2012. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=301>
16. OMS – Vaccin antidiphtérique : note de synthèse de l'OMS d'août 2017. WER. 2017; 31 :417-436.
17. OMS. Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination : Diphtérie. 2018. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_04_Diphtheria_French_R1.pdf?ua=1
18. WHO. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10th Dec 2017). <https://www.who.int/health-cluster/resources/publications/WHO-operational-protocols-diphtheria.pdf?ua=1>
19. Ministère de la santé et des soins de longue durée. Canada (Ontario). La Diphtérie- Guide pour les professionnels de santé. 2015. <http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/publications/disease/pdf/2015-05-22-diphtheria-guide-health-care-professionals.pdf>
20. CDC. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Protocol CDC IRB #4167. Version 7.0. Centers for Disease Control and Prevention. 2016. <https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>
21. State of Victoria (Australie). Infectious diseases –Diphtheria. <https://www2.health.vic.gov.au/public-health/infectious-diseases/disease-information-advice>
22. National Institute for communicable diseases - Afrique du Sud. Diphtheria: Recommendations for Diagnosis, Management and Public Health Response. NICD. 2018
23. Sudarshan MK, Giri MSA, Mahendra BJ, et al. Assessing the Safety of Post-exposure Rabies Immunization in Pregnancy. *Human Vaccines*. 2007; 3(3): 87-89.
24. Sparrow E., Friede M., Sheikh M., Torvaldsen S. Therapeutic antibodies for infectious diseases. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017; 95(3): 235-237.
25. Hsu J.L., Safdar N. Polyclonal Immunoglobulins and Hyperimmune Globulins in Prevention and Management of Infectious Diseases. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2011; 25(4): 773-788.
26. Bissumbhar B, Rakhmanova AG, Berbers GA, et al. Evaluation of diphtheria convalescent patients to serve as donors for the production of anti-diphtheria immunoglobulin preparations. *Vaccine*. 2004; 22(15-16):1886-91
27. Keller M.A., Stiehm E.R. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000; 13(4): 602-614.
28. Hartman LJ. Bioavailability study of diphtheria immunoglobulin (human). *Pathology*. 1979; 11(3):385-7.
29. Huygen K. Development of human monoclonal antibodies to diphtheria toxin: A solution for the increasing lack of equine DAT for therapeutic use ? *Virulence*. 2016; 7(6): 613-615.
30. Sevigny L.M., Booth B.J., Rowley K.J., et al. Identification of a human monoclonal antibody to replace equine diphtheria antitoxin for treatment of diphtheria intoxication. *Infection and Immunity*. 2013; 81(1):3992-4000.
31. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio Journal of Medicine*. 2011; 60(2): 37-46.
32. Gupta K.C., Agha R., Santos E., Brodeur B.R. Isolation of human monoclonal antibodies binding to B fragment of diphtheria toxin. *Human Antibodies and Hybridomas*. 1992; 3(1): 25-31.
33. Smith HL et al. Potency of a human monoclonal antibody to diphtheria toxin relative to equine diphtheria anti-toxin in a guinea pig intoxication model. *Virulence*. 2016; 7(6):660-668.

Annexes

Annexe 1 – Saisine de la DGS

Annexe 2 – Composition du groupe de travail

Annexe 3 – Nombre de cas de diphtérie rapportés par les pays européens en 2016

Annexe 4 – Tableau des pays rapportant plus de 5 cas entre 2016 et 2018 dans le monde

Annexe 5 - Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des 2 spécialités de sérum antidiphtérique disponibles à ce jour en France en ATU nominative

Annexe 6 – Royaume-Uni - PHE - Test de sensibilisation et méthode de désensibilisation des antitoxines diphtériques (DAT)

Annexe 7 – Modalités d'administration des antitoxines diphtériques

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction Veille et Sécurité Sanitaire
VSS2

Paris, le **28 JAN. 2019**

Personne chargée du dossier :
Nathalie Dagher-Bondaz
Tel : 01 40 56 52 69
Nathalie.dagher-bondaz@sante.gouv.fr

Pégase N° *19-2594*

Le directeur général de la santé
à
Monsieur le Président du
Haut Conseil de la Santé Publique
18, place des cinq martyrs du lycée Buffon
75014 PARIS

OBJET : Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relative aux recommandations d'utilisation des antitoxines diphtériques du laboratoire Indien VINS BioProducts Limited

Actuellement, l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP) dispose d'un stock d'antitoxines diphtériques affaibli de 50% de la cible fixée. Ces doses acquises en 2010 et dont la fabrication par l'institut d'Immunologie de Zagreb a cessé (acquisition réalisée par l'intermédiaire d'Intervax, distributeur de la spécialité), sont périmées depuis le 31 mars 2014.

Elles font l'objet de test de stabilité tous les 6 mois par le National Institute for Biological Standards and Control (NIBCS) (le dernier en février 2018 a montré la persistance de l'efficacité du produit), mais faute d'autres fournisseurs, elles continuent d'être déstockées sans être renouvelées. Il devient impératif de renouveler ce stock.

Dans ce cadre mes services ont saisi l'ANSM le 21 Novembre 2017 pour identifier de nouvelles pistes d'importation. Vous trouverez joints à ce courrier les courriers reçus de l'ANSM le 27 avril 2018 et le 21 décembre 2018 sur ce sujet. L'ANSM identifie une seule possibilité d'approvisionnement à court terme, auprès du laboratoire indien VINS BioProducts Limite. Néanmoins, selon les analyses réalisées par le laboratoire de contrôle de l'ANSM, ressortent les éléments suivants :

- Les informations de pharmacovigilance sont très limitées alors que les risques de sécurité clinique de cette classe d'immunoglobulines équine sont connus.
- Les données de sécurité virale fournies ne permettent pas d'établir avec certitude que ce produit présente un niveau satisfaisant de sécurité virale.
- Les informations pharmaceutiques transmises ne permettent pas de conclure sur la fabrication dans des conditions répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication d'un produit stérile.
- L'analyse de l'activité des échantillons du produit montre une activité avec un titre moyen de 705 UI/ml ce qui est en dessous de la spécification de 1000UI/ml du produit. Il est à préciser que le lot de l'institut

d'immunologie du Zagreb utilisé jusqu'à présent avait une activité de près de 2500UI/ml lors des tests pratiqués en février 2018 par le NIBSC.

- Les analyses montrent une absence d'endotoxines.
- Le produit analysé possède un profil chromatographique qualitatif similaire à celui de l'antitoxine diphtérique équine de l'Institut d'immunologie du Zagreb mais avec des impuretés en quantité plus élevée.

En conséquence, au vu des informations mentionnées ci-dessus en termes de sécurité d'emploi et de bénéfice, je sollicite l'expertise du Haut Conseil de Santé Publique afin d'émettre un avis portant sur le bénéfice / risque d'utilisation de ce produit et le cas échéant sur l'encadrement nécessaire à son emploi.

Par ailleurs, je souhaite que le Haut Conseil de Santé Publique puisse actualiser les recommandations d'utilisation, de bon usage et les précautions d'emploi au vu de ces données par l'élaboration d'un guide d'utilisation spécifique de ce produit à l'attention des prescripteurs.

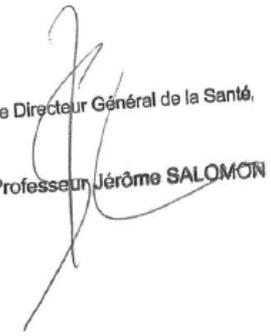
Considérant l'urgence à reconstituer le stock stratégique d'antitoxines diphtériques, je souhaiterais pouvoir disposer de l'avis du Haut Conseil de Santé Publique dans les meilleurs délais.

Mes services restent à votre disposition pour toute précision.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON



Annexe 2 – Composition du groupe de travail

Johann Cailhol, CS MIME, HCSP

Eric Caumes, chef du service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Lionel de Moissy, DAC, Santé publique France

Nadia Ezzahir, ANSM

Daniel Floret, CTV, HAS

Laure Fonteneau, DMI, Santé publique France

Bruno Hoen, CS MIME, HCSP, pilote du groupe de travail

Daniel Lévy-Bruhl, DMI, Santé publique France

Isabelle Parent du Chatelet, ANSM

Olivier Patey, chef du service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de Villeneuve Saint-Georges

Julie Toubiana, CNR Corynébactéries du complexe diphtheriae

Personnes auditionnées

Ludovic Burlot, LFB

Pierre Gallian, Etablissement français du sang

Secrétariat général du HCSP

Annette Colonnier

Annexe 3 – Nombre de cas de diphtérie rapportés par les pays européens en 2016 et en 2017. (Source ECDC).

	2016			2017		
	Nombre de <i>C.Diphtheriae</i>	Nombre de <i>C.Ulcerans</i>	Total	Nombre de <i>C.Diphtheriae</i>	Nombre de <i>C.Ulcerans</i>	Total
Allemagne	1	8	9	3	8	11
Autriche	1	1	2	0	0	0
Belgique	1	5	6	1	0	1
Espagne	1	0	1	0	0	0
France	6	2	8	1	6	7
Grande-Bretagne	4	2	6	4	3	7
Irlande	1	0	1	0	0	0
Italie	1	0	1	1	0	1
Lettonie	6	0	6	3	0	3
Norvège	1	0	1	1	0	1
Pays-Bas	1	1	2	2	2	4
Suède	2	2	4	2	2	4
TOTAL	26	21	47	18	21	39

Annexe 4 – Tableau des pays rapportant plus de 5 cas entre 2016 et 2018 dans le monde. (Source OMS).

Pays	2018	2017	2016
Australia	11	8	8
Bangladesh	36	5	2
Central African Republic (the)	48	106	0
Colombia	8	0	0
Haïti	105	76	5
India	8 788	5 293	3 380
Indonesia	1 026	954	342
Iran (Islamic Republic of)	148	2	10
Lao People's Democratic Republic (the)	0	10	3
Madagascar	0	0	2 865
Malaysia	18	32	31
Myanmar	127	68	136
Nepal	232	728	140
Niger (the)	44	5	0
Nigeria	1 870	0	
Pakistan	413	560	12
Philippines (the)	183	68	42
Saudi Arabia	7	1	2
Somalia	6	0	
Thailand	90	5	16
Ukraine	10	0	4
Venezuela (Bolivarian Republic of)	775	786	31
Viet Nam	13	21	13
Yemen	2 609	30	0

Annexe 5 – Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des 2 spécialités de sérum antidiphtérique s disponibles à ce jour en France en ATU nominative

1 - Anatoxine diphtérique de l'Institute of Immunology, Zagreb, Croatia

Institute of Immunology

Imunološki zavod



diphtheria antitoxin (equine)

immunoserum diphthericum (equinum)

composition

1 ml of preparation contains:

Active ingredient:

- immunoglobulin (equine)	not more than 170 mg
(minimal antibody activity against <i>C. diphtheriae</i> 1000 I.U.)	
Excipients:	
- m-Cresol (preservative)	0.027 mmol
- Sodium chloride	0.150 mmol
- Sterile water for injection	up to 1 ml

pharmaceutical form and packaging

Sterile solution for injections.
 Carton box with 1 glass vial which contains 10 000 I.U.
 Carton box with 50 glass vials which contains 10 000 I.U.

pharmacotherapeutic group (ATC code):
 J 06 A A01

name and address of manufacturer and marketing authorisation holder
 Institute of Immunology, Inc., Rockefellerova 2, HR-10000 Zagreb, Croatia

legal category
 Subject to medical prescription, supply through medical institutions only.

therapeutic indications

Diphtheria antitoxin (equine) is used for treatment of diphtheria, and very rarely, for prevention of diphtheria in cases of asymptomatic unimmunized persons who were exposed to diphtheria. The diphtheria toxin antibodies present in antitoxin bind to a toxin and neutralize toxin that is produced by a toxogenic species *Corynebacterium diphtheriae*. Before administration of antitoxin, the patient should be tested for allergy (i.e. skin-prick test). In the treatment of diphtheria, diphtheria antitoxin should be administered as soon as clinical evidence of diphtheria appears (clinical diagnosis); one should not wait for bacterial proof of diagnosis to administer antitoxin since the patient's condition with diphtheria can deteriorate rapidly. Antitoxin doses used for treatment of diphtheria are empiric and related to the site and size of the membrane formation, degree of toxicity and duration of the disease. The presence of soft, diffuse cervical lymphadenitis indicates medium to intensive toxin absorption. Anti-infective therapy (i.e. erythromycin, penicillin G) can eliminate bacteria from the infected sites; prevent spreading of bacteria and further toxin production as well as prevent or stop bacteria transmission. However, anti-infective agents cannot neutralize diphtheria toxin and should not replace antitoxin therapy. Though efficacy of the treatment with antitoxin for cutaneous diphtheria is not determined (in most cases a skin form of diphtheria is caused by the nontoxic species of *C. diphtheriae*), some physicians recommend the use of antitoxin for this form also, because the toxic sequel can also be seen in these patients. For prophylaxis in asymptomatic, unimmunized persons exposed to diphtheria administration of diphtheria antitoxin (equine) should be considered because of the risk of side effects (hypersensibility, serum disease). Chemoprophylaxis with an anti-infective agent (i.e. erythromycin orally for 7 to 10 days or 1 intramuscular injection of penicillin G) and active immunization with diphtheria toxoid is recommended for prevention of respiratory or cutaneous diphtheria in asymptomatic, unimmunized patients who were in close contact with the patient.

contraindications

Injection of the antitoxin to persons with a history of allergic reactions to equine protein and to allergic individuals is contraindicated.
Antishock therapy should be available in case of an anaphylactic reaction.

special warnings and precautions for use

Prior to administering the antiserum, a detailed anamnesis should be taken and an inquiry should be made concerning previous application of horse proteins; as well as an inquiry concerning any allergic manifestations (asthma, eczema, etc.).
 If the patient did not previously receive horse proteins, a complete dose can be administered at once, except in patients with allergic diseases in their personal or family anamnesis.
 In patients who have previously received horse proteins without allergic reaction, a 0.2 ml dose is administered subcutaneously. If after at least 30 minutes no allergic reaction occurs, the remainder of the dose can be administered intramuscularly (IM). In patients who have previously received horse antiserum with local or general reactions (as in individuals with allergy), an antiserum of another animal should be administered. Only if it is unavoidable (there is no antiserum available of another animal), desensitization should be tried with 0.2 ml of a 1:10 dilution subcutaneously, and after 30 minutes with 0.2 ml undiluted antiserum. If in the next 30 minutes there is no reaction, the remaining quantity of antiserum can be administered intramuscularly.

interaction with other medicinal products

None known.

pregnancy and lactation

Diphtheria antitoxin (equine) must not be administered during pregnancy.

posology and methods of administration

It is administered intramuscularly (*im*).

Prophylaxis

Diphtheria antitoxin is rarely used for prophylaxis of diphtheria. When prophylactic therapy with diphtheria antitoxin is considered necessary in an asymptomatic, nonimmunized contact of a patient with respiratory or cutaneous diphtheria, the contact should receive chemoprophylaxis with an appropriate anti-infective agent (i.e. a 7 to 10-day course of oral erythromycin or a single intramuscular dose of penicillin G), active immunization with a diphtheria toxoid preparation and a single dose of antitoxin. The dose of diphtheria antitoxin (equine) for prophylaxis depends on the time since exposure, the extent of exposure, and the medical condition of the individual, but is usually 5 000 to 10 000 I.U. administered intramuscularly as a single dose to adults or children. Diphtheria antitoxin (equine) and diphtheria toxoid (diphtheria and tetanus vaccine) should not be injected simultaneously or in the same place due to possible diphtheria toxoid neutralization in the composition of the vaccine.

Treatment

The therapeutic dose of diphtheria antitoxin is determined by the severity and duration of the disease, age and body weight of the patient. The entire dose should be administered at one time. Any delay in administration of the antitoxin may result in an increased dose requirement and decreased effectiveness. The usual dose of diphtheria antitoxin in adults and children is 250 I.U./kg for laryngeal or pharyngeal disease of 48 hours duration. In advanced diphtheria (nasopharyngeal lesions), the dose is 500 I.U./kg. In cases of pretoxic diphtheria the dose is 750 to 1000 I.U./kg. Toxic diphtheria requires a dose of 1000 to 2000 I.U./kg, and diphtheria croup requires 100 000 I.U. in a single dose. If administration of diphtheria antitoxin started three days after the duration of the disease, the dose should be doubled. In very severe cases, half of the first dose can be administered diluted with saline solution by slow intravenous infusion. In the therapeutic protocol for diphtheria antitoxin anti-infective therapy should be included (e.g. erythromycin, penicillin G).

side effects

In administering diphtheria antitoxin (equine), a foreign protein enters the body and this may cause hypersensitivity reactions. Reactions occur in individuals sensitized to horse proteins or proteins of other animals either by previous administration of the antiserum or in some other way. Reactions to a foreign protein may be manifested as an anaphylactic reaction and serum sickness.

An anaphylactic reaction to horse antiserum is immediate and includes urticaria, dyspnoea, and vascular collapse due to disorder in the blood system and sudden drop in blood pressure accompanied by paleness, cyanosis and an accelerated pulse.

Serum sickness (7-12 days after the first injection of antiserum, or 3-5 days after the second injection, which follows 4-5 months after the first), is evident in a small percentage of patients with more or less generalised erythema, urticaria, itching, occasionally fever, pain and oedema of the joints and lymph nodes.

The incidence of anaphylactic reaction and serum sickness depends on the quantity of the horse proteins administered for treatment. During manufacture of diphtheria antitoxin (equine), non-specific proteins, other than immunoglobulins, are removed by purification, so that in the preparation less than 50% of the total proteins present in the hyperimmune horse plasma remain. Purification increases the specific activity of the preparation considerably.

storage

Store at 2 °C to 8 °C. Once the vial is opened, the preparation must be used immediately.

shelf-life

The expiration date is indicated on the outer carton.

manufactured exclusively for

InterVax Ltd., Toronto, Canada

2- Anatoxine diphtérique de Bul BIO

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ANTIDIPHThERIA SERUM BUL BIO, Diphtheria antitoxin

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (5000 IU/ampoule) contains:

Component Quantity active substance

Corynebacterium diphtheriae antitoxi_immunoglobulins 5 000 IU (³ 1 000 IU/ml) (protein: £ 170 g/l)

Excipients

Phenol not more than 2,5 g/l

Sodium chloride 9 g/l

Water for injections up to volume

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection for subcutaneous (s.c.) and intramuscular (i.m.) administration

Clear slightly yellowish liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

The serum is indicated for the treatment of diphtheria.

4.2 Posology and method of administration

ANTIDIPHThERIA SERUM BUL BIO should be administered by a qualified healthcare professional only. The serum is administered intramuscularly or subcutaneously at doses of 500 to 3000 IU (International Units) per kg body weight, depending on the age and condition of the patient. In severe toxic forms 100 000 IU per day or more may be injected.

Serum is administered immediately after diagnosis. In pronounced clinical symptoms, proceed immediately to the injection of the serum, without waiting for the result of the bacteriological testing. The therapeutic dose can be introduced one or more times in the following days.

4.3 Contraindications

There are no absolute contraindications for use of ANTIDIPHThERIA SERUM BUL BIO. A positive test for hypersensitivity to equine protein is not a contraindication to the administration of the serum. In patients with hypersensitivity to horse protein, hypoallergenic therapy is held in parallel with the injection of serum.

4.4 Special warnings and precautions for use

Test for sensitivity to serum should be done before any injection.

The test is carried out as follows: 0.1 ml serum of a 1:100 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) is injected intradermally into the inner surface of the forearm. The evaluation of the reaction is carried out after 30 minutes. **If redness occurs, the sample is considered positive.**

If negative sample: 0.1 ml serum of a 1:10 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) is injected intradermally. The evaluation of the reaction is performed after 30 minutes.

If negative sample: 0.1 ml non-diluted serum is injected intradermally. The evaluation of the reaction is performed after 30 minutes.

If local or general signs of hypersensitivity do not occur, the required quantity of the serum can be administered.

It is recommended that patient remains under medical supervision for another 1-2 hours and is advised of the possibility of serum sickness to occur 7-14 days after the administration of the serum.

If the sample in one of the above cases is positive, desensitization of the patient according to Bezredka's method should be carried out by serial injections of gradually increasing doses of serum at intervals of 30 minutes, as indicated below:

0.10 ml serum of 1:100 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) intradermally

0.50 ml serum of 1:100 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) subcutaneously

1.00 ml serum of 1:100 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) subcutaneously

3.00 ml serum of 1:100 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) subcutaneously

0.10 ml serum of 1:10 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) intradermally

0.50 ml serum of 1:10 dilution in sodium chloride solution (9 g/l) subcutaneously
 0.10 ml non-diluted serum intradermally
 0.50 ml non-diluted serum subcutaneously
 1.00 ml non-diluted serum subcutaneously
 3.00 ml non-diluted serum subcutaneously

The remaining quantity of the indicated serum is administered intramuscularly.

In parallel, anti-allergic treatment is carried out for 2-3 days following administration of the serum.

If symptoms of anaphylactic shock develop the following measures should be taken:

- Patient is placed in supine position.
- 0.1% epinephrine (adrenaline) is injected subcutaneously. The dose may vary from 0.3 to 0.5 ml depending on the body weight of the patient. 0.1- 0.2 ml is infiltrated around and below the administration site of ANTIDIPHThERIA SERUM BUL BIO. The remaining quantity is injected subcutaneously into the other arm.
- In case of severe or rapidly developing shock, 0.3 – 0.5 ml of 0.1% epinephrine (adrenaline) is injected intramuscularly or intravenously. In intravenous administration, the dose is 0.3 ml (pre-diluted to 1:10 000 with sodium chloride solution (9 g/l), administered very slowly (over 15-20 min), if possible via perfusion pump. One ampule (1 ml) of 0.1% adrenaline, diluted in 500 ml sodium chloride solution (9 g/l) may be administered dropwise at a rate of 1 ml/min.
- In children 0.1% epinephrine (adrenaline) is given a dose of 0.01 ml per kg of body weight, however the single dose should not exceed 0.3 ml. It is administered subcutaneously at minimum two separated injection sites.
- Depending on the general condition and the blood pressure of the patient, subcutaneous administration of 0.3–0.5 ml of 0.1% epinephrine (adrenaline) is continued at intervals of 15- 30 minutes. Methylprednisolone 1-2 mg/kg (80-120 mg) is given intravenously in parallel. Immediately thereafter the same amount of methylprednisolone, diluted in 500 ml of glucose solution (5 g/l) and sodium chloride solution (9 g/l) is administered. Infusion is continued until the blood pressure is stabilized and all symptoms of shock disappear.
- Deliver oxygen by mask or nasal catheter.
- Establish and maintain patent airways.
- The patient has to be transported to intensive care unit as soon as possible.

If **serum sickness** develops, antihistamines combined with epinephrine, corticosteroids, etc. are recommended as appropriate.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There are no data available on drug and other interactions.

Pathogenic and symptomatic treatment is held in parallel with the administration of the serum.

4.6 Pregnancy and lactation

The serum is administered to **pregnant or breast-feeding** women only if strictly indicated. There are no data indicating harmful effects with respect to feto/neonatal toxicity when used during pregnancy or breastfeeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There are no data indicating that ANTIDIPHThERIA SERUM BUL BIO impairs the ability to drive and use machines. The patient should be informed by the doctor about the effects of other medicines (especially antihistamines) concomitantly administered with the serum.

4.8 Undesirable effects

The introduction of horse serum in the human body can cause an immediate reaction – *anaphylactic shock* or late response - *serum sickness*. These reactions are result of sensitization of the organism in the primary penetration of the horse protein or are due to specific reactogenicity of the body.

Anaphylactic shock can occur immediately following either subcutaneous or intramuscular administration. Symptoms of anaphylactic shock include: difficulty breathing (dyspnea), blue discoloration of the skin (cyanosis), weak rapid pulse, sweating, vomiting, drop in blood pressure, diarrhea, and in severe cases - progressive collapse resulting in death.

In 2 to 6% of the cases, serum sickness may occur 7 to 14 days following administration of horse serum. It is characterized by mild transient erythema or urticaria (hives), and in some cases complications may occur, characterized by joint pain and swelling of the lymph nodes.

In case adverse reactions occur, please report them to BB - NCIPD Ltd-1504 Sofia, Bulgaria, 26 Yanko Sakazov Blvd., Phone: +359 2 8468155.

4.9 Overdose

Not applicable

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacotherapeutic group: Immune sera, ___ code: J06 __01

ANTIDIPHtheria SERUM BUL BIO is a purified and concentrated immune serum, consisting of (Fab)2 immunoglobulin fragments, which specifically neutralize *Corynebacterium diphtheriae* toxins, and induces passive immunity.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

No preclinical studies of safety pharmacology have been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Phenol - not more than 2,5 g/l

Sodium chloride - 9 g/l

Water for injections - up to volume

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

There are no known data on physicochemical incompatibility of the product with other medicinal products.

In concomitant administration of ANTIDIPHtheria SERUM BUL BIO with other injectable medicines, a separate, sterile syringe and needle and different injection sites must be used to withdraw the dose and administer each product.

6.3 Shelf life

3 years (36 months) at the indicated storage conditions.

6.4 Special precautions for storage

ANTIDIPHtheria SERUM BUL BIO is stored and transported refrigerated (2°C – 8°C) in the original package in order to protect from light.

Do not freeze!

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

6.5 Nature and contents of container

Ampoule 10 ml – self-breaking, transparent, colourless, first hydrolytic class glass (Type I). One ampoule of 10 ml contains not more than 5 ml immune serum.

Available in carton packs containing 1 or 10 ampoules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

ANTIDIPHtheria SERUM BUL BIO is a clear slightly yellowish liquid.

Do not use this medicine if you notice visible signs of deterioration.

Do not use frozen serum and/or if the appearance of the solution is changed!

Before use, the ampoule with the serum is warmed to body temperature.

Do not use after the expiry date!

Do not use if the integrity of the ampoule is compromised or the labelling is deleted.

To be administered immediately after opening of the ampoule.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

BB – NCIPD Ltd - 26 Yanko Sakazov blvd., 1504 Sofia Bulgaria

Phone: +359 2 944 61 91 - Fax: +359 2 943 34 55

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

II 6386/20.11.2002 - II 0883/18.10.2007

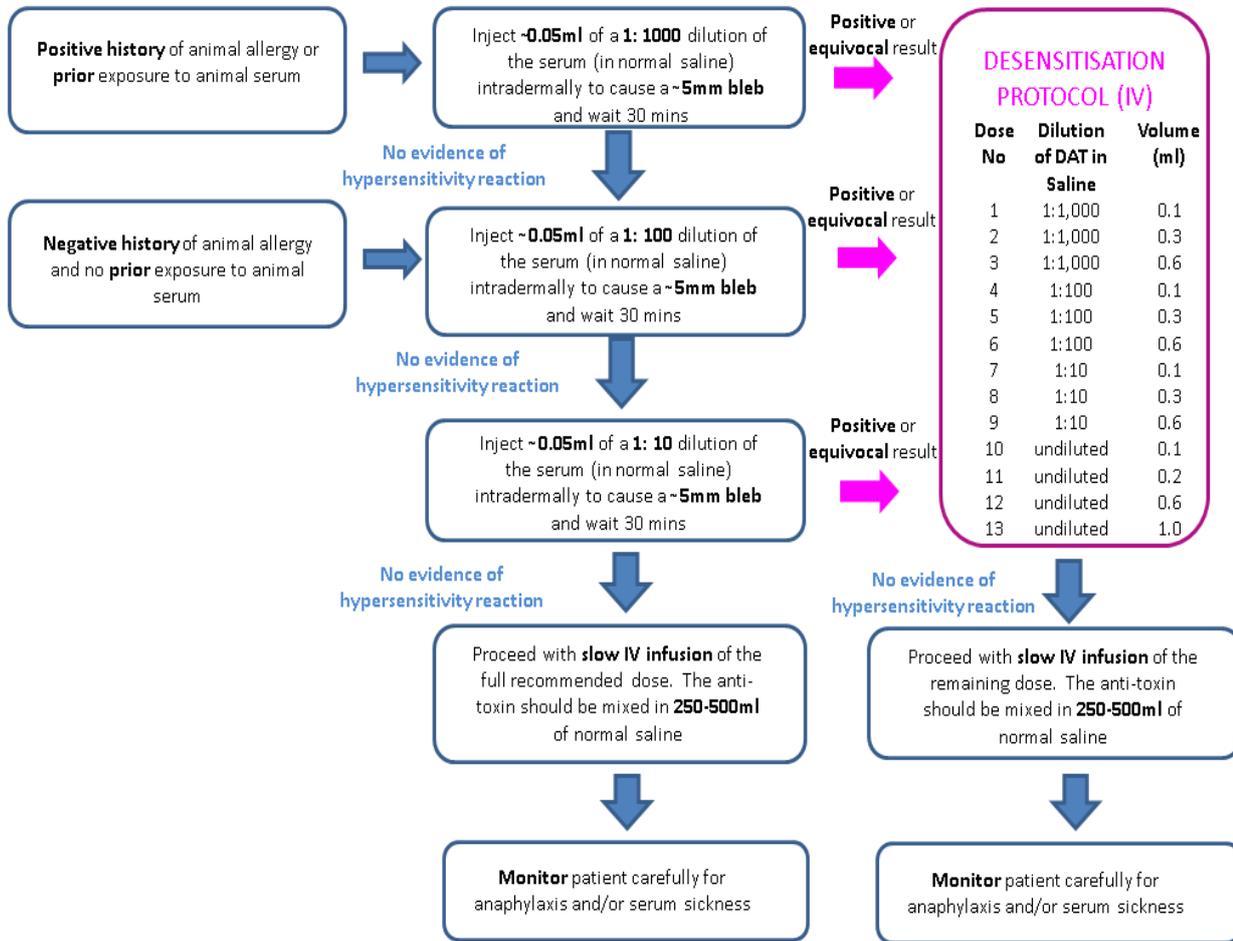
9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20/11/2002, _ 20020930

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

07/2016

Annexe 6 – Royaume-Uni - PHE Test de sensibilisation et méthode de désensibilisation des antitoxines diphtériques (DAT)



Annexe 7 – Modalités d'administration des antitoxines diphtériques

Voie d'administration

La voie préférentielle d'administration des antitoxines diphtériques est la voie IV, notamment pour les formes graves. La voie IM peut être utilisée pour les formes peu sévères (diphtéries cutanées).

La dose totale d'antitoxines diphtériques doit être diluée dans 250 à 500 ml de sérum salé et perfusée sur 2 à 4 heures. Il est recommandé de réchauffer le produit à 32- 34° (mais pas au-delà) avant la perfusion.

La dose totale doit être administrée en une fois (en dehors de la désensibilisation). Il est recommandé de ne pas administrer de dose additionnelle dans les jours suivants.

Doses

La dose à administrer dépend de la forme clinique, de la gravité et de l'ancienneté des symptômes. Les enfants et les adultes reçoivent la même dose d'antitoxines diphtériques.

Les doses suivantes sont proposées pour les principales formes cliniques (d'après OMS) :

- Forme laryngée ou pharyngée datant de 48h : 20 000 à 40 000 UI
- Forme nasopharyngée : 40 000 à 60 000 UI
- Forme extensive, durant depuis 3 jours ou plus, ou tuméfaction extensive du cou : 80 000 à 100 000 UI
- Forme cutanée avec manifestations toxiques : 20 000 à 40 000 UI.

Les antitoxines diphtériques sont des protéines d'origine équine dont l'administration expose à la survenue d'un choc anaphylactique 1 à 2 heures suivant le début de l'injection (risque estimé à 0,6% par l'OMS) ou d'une maladie sérique 7 à 12 jours plus tard (risque estimé à 3%).

Recherche d'une sensibilisation aux produits équins

L'interrogatoire doit rechercher les antécédents d'administration antérieure de produits équins et d'éventuelles manifestations anaphylactiques ainsi que de manifestations allergiques survenues au contact des chevaux ou d'autres animaux.

L'injection de la dose totale d'antitoxines diphtériques doit être précédée de la pratique d'un test de sensibilisation. Ses modalités (test cutané, sous-cutané ou intradermique, dose d'antitoxines diphtériques diluées ou non) varient selon les protocoles, les produits et l'existence d'antécédents ou non. Il est recommandé de suivre les recommandations du fabricant.

Si le test est négatif, la dose totale d'antitoxines diphtériques est infusée sous strict monitoring. La survenue de manifestations anaphylactiques doit faire stopper immédiatement la perfusion et mettre en route un traitement du choc anaphylactique selon les protocoles en vigueur.

Si le test de sensibilisation est positif, une désensibilisation doit être réalisée.

Protocole de désensibilisation

On recommande l'utilisation du protocole de désensibilisation proposé par PHE et le CDC comportant 13 injections par voie IV d'antitoxines diphtériques (chacune des injections étant séparées de 30 mn)

Dose	Dilution	Volume (ml)
1	1/1000°	0,1
2	1/1000°	0,3
3	1/1000°	0,6
4	1/100°	0,1
5	1/100°	0,3
6	1/100°	0,6
7	1/10°	0,1
8	1/10°	0,3
9	1/10°	0,6
10	Non dilué	0,1
11	Non dilué	0,2
12	Non dilué	0,6
13	Non dilué	1

Le patient devra être informé de la survenue possible d'une maladie sérique dans les 7 à 12 jours suivant l'administration d'antitoxine diphtérique.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Le 6 décembre 2019

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr