

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

11 AUGUST 2000, 75th YEAR / 11 AOÛT 2000, 75^e ANNÉE

No. 32, 2000, 75, 257–264

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

Contents

- 257 Typhoid vaccines
- 264 Influenza
- 264 International Health Regulations

Sommaire

- 257 Vaccins antityphoïdiques
- 264 Grippe
- 264 Règlement sanitaire international

Typhoid vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO) through its department of vaccines and biologicals¹ 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 issues 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 this policy document. 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.

Vaccins antityphoïdiques

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose déjà, à travers son département des vaccins et 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 élargi dans ce domaine, et publie 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 portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination 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 ce type de document. 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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2000
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Activity performed by the former global programme for vaccines and immunization (GPV).

¹ Dont les activités étaient auparavant assurées par le programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV).

Summary and conclusions

Typhoid fever is a serious systemic infection caused by the enteric pathogen *Salmonella typhi*. The infection is spread by the faecal-oral route and closely associated with poor food hygiene and inadequate sanitation. In endemic areas schoolchildren and young adults are most frequently affected.

During recent decades typhoid fever has largely disappeared from industrialized countries, but remains a serious public health problem in several Asian regions of the former USSR, in parts of South and East Asia, Africa and South America. According to conservative WHO estimates, 16 million cases occur each year, including about 600 000 deaths. Asymptomatic intestinal carriers of *S. typhi* are common in endemic areas, and are important sources of infection. Antimicrobial treatment of typhoid fever and of asymptomatic salmonella carriers has become increasingly complicated by the emergence of multidrug-resistant strains of *S. typhi*.

Vaccination of high-risk populations is considered the most promising strategy for the control of typhoid fever. The old, heat-inactivated whole-cell vaccine showed protective efficacy rates that in controlled studies ranged between 51%-67%, but this vaccine is associated with frequent adverse reactions. For this reason it has been replaced by newer typhoid vaccines in industrialized countries. Two currently-licensed typhoid vaccines confer protective efficacy rates comparable to those of the whole-cell vaccine, without significant side-effects. One is a parenteral vaccine based on the purified Vi polysaccharide of *S. typhi*. The other, Ty21a, is a live, attenuated vaccine that is administered orally. Following administration according to their respective schedules, both vaccines induce protective immunity for several years. Although well-controlled effectiveness trials in this field are relatively scarce, such studies in schoolchildren suggest that large-scale vaccination of selected groups against typhoid fever may be a significant step towards control of this disease.

Résumé et conclusions

La fièvre typhoïde est une infection généralisée grave due à une entérobactérie pathogène, *Salmonella typhi*. Cette infection se propage par la voie féco-orale et elle est en relation étroite avec une hygiène alimentaire défectueuse et un assainissement insuffisant. Dans les zones d'endémie, ce sont les écoliers et les jeunes adultes qui sont le plus souvent touchés.

Au cours des dernières décennies, la fièvre typhoïde a en grande partie disparu des pays industrialisés, mais elle continue à poser un grave problème de santé publique dans plusieurs régions d'Asie qui appartenaient naguère à l'ex-URSS, dans certains secteurs de l'Asie méridionale et orientale, en Afrique et en Amérique du Sud.

Selon une estimation prudente de l'OMS, 16 millions de cas se produiraient chaque année, dont environ 600 000 mortels. Le portage intestinal asymptomatique est courant dans les régions d'endémie et constitue une importante source de contamination. L'apparition de souches de *S. typhi* polychimiorésistantes complique de plus en plus le traitement des malades et des porteurs asymptomatiques de salmonelles par les anti-infectieux.

On estime que la vaccination des populations à haut risque constitue la stratégie la plus prometteuse pour faire obstacle à la fièvre typhoïde. L'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur confère, selon des études contrôlées, une protection comprise entre 51% et 67%, mais il provoque souvent des réactions indésirables. C'est pourquoi il est désormais remplacé dans les pays industrialisés par des vaccins antityphoïdiques plus récents. Il existe actuellement 2 vaccins homologués dont l'efficacité protectrice est comparable à celle du vaccin entier, mais qui sont dépourvus d'effets secondaires. L'un de ces vaccins, administré par voie parentérale, est constitué du polyoside Vi purifié de *S. typhi*. L'autre, le Ty21a, est un vaccin vivant atténué administré par voie orale. Administrés selon leurs schémas respectifs, les 2 vaccins confèrent une immunité protectrice qui dure plusieurs années. Il y

a eu relativement peu d'essais bien contrôlés portant sur l'efficacité de ces vaccins, mais ceux qui ont été consacrés aux écoliers incitent à penser que la vaccination antityphoïdique à grande échelle de certains groupes de population pourrait constituer un pas important en avant vers la maîtrise de la maladie.

Decisions on whether or not to incorporate typhoid vaccination into large-scale immunization programmes should be based on detailed knowledge of the local epidemiological situation including data on age-specific incidence and possible subpopulations at particular risk, as well as on information concerning the sensitivity to relevant antimicrobial drugs of the prevailing *S. typhi* strains. Ideally, cost-benefit analyses should be part of the planning process.

Immunization of school-age children is recommended in areas where typhoid fever in these age groups is a significant public health problem, and particularly where antibiotic-resistant *S. typhi* strains are prevalent. In those settings immunization against typhoid fever will be required until socioeconomic improvements finally interrupt transmission of *S. typhi*. Where appropriate the use of typhoid vaccines should be harmonized with the administration of tetanus and diphtheria vaccines.

Where affordable the old, heat-inactivated, whole-cell vaccine should now be replaced by the newer and less reactogenic typhoid vaccines.

Although both the Ty21a and the Vi polysaccharide vaccines are safe and of acceptable efficacy in individuals above 5 years of age, further controlled studies on the respective value of these vaccines for large-scale vaccination of children below 5 years of age, both in endemic and epidemic settings, are encouraged.

For individual protection of susceptible travellers to endemic regions, either the Vi polysaccharide vaccine or the Ty21a vaccine are appropriate.

In spite of positive developments in this field, improved vaccines against typhoid fever are needed. Such vaccines should confer high levels of durable protective immunity in all age groups, preferably without the need for booster doses, and be affordable in the populations at greatest need.

Background

Public health impact

Typhoid fever is caused by *Salmonella enterica*, serovar Typhi, a highly virulent and invasive enteric pathogen traditionally referred to as *Salmonella typhi*. Only humans are affected, and most often, acquisition of *S. typhi* occurs via ingestion of food or water contaminated with excreta from carriers of the bacterium. WHO conservatively estimates the annual global incidence of typhoid fever at 0.3%, corresponding to about 16 million cases, of which approximately 600 000 end in death. In some developing countries of Asia and Africa the annual incidence may reach 1% with fatality rates as high as 10%. About 70% of all fatalities from typhoid fever occur in Asia. Hospital-based data and passive surveillance studies in endemic areas have shown that the incidence of typhoid fever peaks between the ages of 5 and 12 years. In children aged < 2 years the clinical course of the disease tends to be mild and the correct diagnosis may often be missed in this age group. However, a recent community-based prospective surveillance study from India shows that the incidence of typhoid fever may peak as early as 1-5 years of age. Further clarification of the age-specific epidemiology in highly-endemic areas is required. Whereas improved living conditions and the introduction of antibiotics in the late 1940s have resulted in a drastic reduction of cases and mortality due to typhoid fever in industrialized countries, the disease is still a significant public health problem in many parts of South and East Asia, Africa and South America. In 1996-1998 a large outbreak of typhoid fever occurred in Tajikistan, causing more than 24 000 cases. An increasing number of cases has recently been reported from neighbouring Uzbekistan.

Considérations générales

Considérations de santé publique

La typhoïde est due à *Salmonella enterica*, serovar Typhi, une entérobactérie pathogène extrêmement virulente et invasive que l'on désigne traditionnellement sous le nom de *Salmonella typhi*. Seul l'humain est touché et le plus souvent, la contamination s'effectue par l'ingestion d'aliments ou d'eau eux-mêmes contaminés par les excreta de porteurs. Selon une estimation prudente de l'OMS, l'incidence annuelle mondiale de la typhoïde est de 0,3%, ce qui correspond à environ 16 millions de cas, dont environ 600 000 ont une issue fatale. Dans certains pays en développement d'Asie et d'Afrique, l'incidence annuelle atteindrait 1%, avec des taux de létalité pouvant aller jusqu'à 10%. Environ 70% de l'ensemble des décès par suite de typhoïde se produisent en Asie. Les données hospitalières et les études de surveillance passive en provenance des zones d'endémie montrent que l'incidence de la typhoïde culmine à un âge situé entre 5 et 12 ans. Chez les enfants de < 2 ans, les manifestations cliniques sont plutôt bénignes et il est fréquent que le bon diagnostic ne soit pas posé dans cette tranche d'âge. Cependant, une étude récente de surveillance prospective communautaire effectuée en Inde montre que l'incidence de la maladie pourrait passer par un maximum dès l'âge de 1-5 ans. Il est donc nécessaire de mieux connaître l'épidémiologie par âge de la typhoïde dans les zones de forte endémie. S'il est vrai que l'amélioration des conditions de vie et l'utilisation des antibiotiques vers la fin des années 40 ont entraîné un recul spectaculaire du nombre de cas et de la mortalité typhoïdiques dans les pays industrialisés, la maladie reste un important problème de santé publique dans de nombreuses régions de l'Asie méridionale et orientale, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. En 1996-1998, une importante flambée de typhoïde a éclaté au Tadjikistan, causant plus de 24 000 cas. On a récemment signalé un accroissement du nombre de cas en Ouzbékistan voisin.

La décision d'incorporer ou non la vaccination antityphoïdique dans les programmes de vaccination à grande échelle doit reposer sur une connaissance détaillée de la situation épidémiologique locale et notamment sur des données relatives à l'incidence par âge de la maladie et la présence éventuelle de sous-populations exposées à un risque particulier, ainsi que sur des informations relatives à la sensibilité des souches de *S. typhi* dominantes aux anti-infectieux appropriés. L'idéal serait que le processus de planification comporte également une analyse coût/avantages.

La vaccination des enfants d'âge scolaire est recommandée dans les secteurs où la typhoïde constitue, dans ces tranches d'âge, un problème important de santé publique, et particulièrement là où existent des souches de *S. typhi* antibiorésistantes. Dans ce type de situation, la vaccination antityphoïdique sera nécessaire jusqu'à ce que l'amélioration de la situation socio-économique finisse par donner un coup d'arrêt à la transmission de *S. typhi*. Le cas échéant, il faudrait faire coïncider la vaccination antityphoïdique avec la vaccination antitétanique et antidiphthérique.

Si la situation économique le permet, il faut désormais substituer à l'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur, des vaccins antityphoïdiques plus récents et moins réactogènes.

Le vaccin Ty21a et le vaccin à base de polyside Vi sont tous deux sans danger et d'une efficacité acceptable pour les sujets de plus de 5 ans, mais il conviendrait d'effectuer d'autres études contrôlées sur l'intérêt respectif de ces vaccins pour la vaccination à grande échelle des enfants de moins de 5 ans, tant dans les zones d'endémie qu'en cas de situation épidémique.

Le vaccin Ty21a et le vaccin à base de polyside Vi conviennent tous deux pour la protection individuelle des sujets sensibles qui se rendent dans des régions d'endémie.

Malgré les progrès effectués dans ce domaine, les vaccins antityphoïdiques restent à améliorer. Il faudrait pouvoir disposer de vaccins qui confèrent une immunité protectrice élevée et durable dans toutes les tranches d'âge, de préférence sans qu'il soit besoin de vaccination de rappel, et qui soient également à la portée des populations les plus démunies.

La typhoïde est due à *Salmonella enterica*, serovar Typhi, une entérobactérie pathogène extrêmement virulente et invasive que l'on désigne traditionnellement sous le nom de *Salmonella typhi*. Seul l'humain est touché et le plus souvent, la contamination s'effectue par l'ingestion d'aliments ou d'eau eux-mêmes contaminés par les excreta de porteurs. Selon une estimation prudente de l'OMS, l'incidence annuelle mondiale de la typhoïde est de 0,3%, ce qui correspond à environ 16 millions de cas, dont environ 600 000 ont une issue fatale. Dans certains pays en développement d'Asie et d'Afrique, l'incidence annuelle atteindrait 1%, avec des taux de létalité pouvant aller jusqu'à 10%. Environ 70% de l'ensemble des décès par suite de typhoïde se produisent en Asie. Les données hospitalières et les études de surveillance passive en provenance des zones d'endémie montrent que l'incidence de la typhoïde culmine à un âge situé entre 5 et 12 ans. Chez les enfants de < 2 ans, les manifestations cliniques sont plutôt bénignes et il est fréquent que le bon diagnostic ne soit pas posé dans cette tranche d'âge. Cependant, une étude récente de surveillance prospective communautaire effectuée en Inde montre que l'incidence de la maladie pourrait passer par un maximum dès l'âge de 1-5 ans. Il est donc nécessaire de mieux connaître l'épidémiologie par âge de la typhoïde dans les zones de forte endémie. S'il est vrai que l'amélioration des conditions de vie et l'utilisation des antibiotiques vers la fin des années 40 ont entraîné un recul spectaculaire du nombre de cas et de la mortalité typhoïdiques dans les pays industrialisés, la maladie reste un important problème de santé publique dans de nombreuses régions de l'Asie méridionale et orientale, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. En 1996-1998, une importante flambée de typhoïde a éclaté au Tadjikistan, causant plus de 24 000 cas. On a récemment signalé un accroissement du nombre de cas en Ouzbékistan voisin.

Currently, antibiotic therapy may considerably reduce mortality caused by typhoid fever. However, in recent years *S. typhi* has gradually acquired resistance to the oral antibiotics that are most widely available for its treatment, including chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin and tetracycline. Thus, in Viet Nam 89%-93% of *S. typhi* strains are reported to be multidrug-resistant and in Tajikistan antimicrobial resistance of *S. typhi* is now extending to new drugs such as third-generation cephalosporins and quinolones.

The socioeconomic impact of typhoid fever in endemic areas is difficult to assess, but likely to be considerable. In the United States the estimated direct medical costs associated with a case of this disease vary between US \$2 500 and US \$4 500.

The pathogen and the disease

Salmonella is a genus of the family Enterobacteriaceae. *Salmonellae* are rod-shaped, Gram-negative, non spore-forming, facultative anaerobic bacteria, and most strains are motile by peritrichous flagella (H antigen). *S. typhi* is taxonomically designated as *Salmonella enterica*, subspecies *enterica*, serovar Typhi. In addition to the H antigen, 2 polysaccharide surface antigens aid in the further characterization of *S. enterica*. One is the somatic O antigen involved in serogrouping (*S. typhi* belongs to serogroup D). The other is the Vi (virulence) capsular antigen that is associated with resistance to complement-mediated lysis and resistance to complement activation by the alternate pathway.

Following ingestion the bacterium may reach the reticuloendothelial system and multiply intracellularly within macrophages, a property that seems dependent on the presence of the Vi antigen. After 5-21 days of incubation the patients experience fatigue, headache, abdominal pain and fever. Constipation usually occurs in older children and adults whereas diarrhoea may occur in younger children. Severe forms of typhoid fever may entail cerebral dysfunction, delirium and shock, and occasionally intestinal perforation and haemorrhages. Immunocompromised persons and individuals suffering from achlorhydria are susceptible to lower infectious doses of *S. typhi* and are at increased risk of severe disease. Regardless of treatment or risk factors, the overall fatality rate is about 4%. Approximately 1%-4% of the patients continue to harbour *S. typhi* in their intestinal tract and gall bladder for months or years (chronic carriers).

The definitive diagnosis of typhoid fever requires the isolation of *S. typhi* from patient material. Given that blood, intestinal secretions as well as bone marrow are cultured, more than 90% of the patients will be culture-positive in the early stages of disease. Culturing blood only reduces sensitivity to 50%-70%. A chronic carrier state can be distinguished from recent infection by the serological response to the Vi polysaccharide, since carriers often have very high antibody titres to this antigen.

Chloramphenicol was for a long time the preferred treatment for typhoid fever, but owing to the development of bacterial resistance during the 1970s and 1980s, this drug was widely replaced by ampicillin and co-trimoxazole.

Actuellement, l'antibiothérapie permet une réduction importante de la mortalité typhoïdique. Cependant, depuis quelques années, *S. typhi* acquiert peu à peu une résistance aux antibiotiques oraux les plus largement disponibles pour le traitement de la maladie, comme le chloramphénicol, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'ampicilline et la tétracycline. C'est ainsi qu'au Viet Nam, on a observé que 89%-93 % des souches de *S. typhi* étaient polychimiorésistantes et qu'au Tadjikistan, la résistance de cette bactérie aux anti-infectieux s'étend désormais à de nouveaux produits tels que les céphalosporines et les quinolones de troisième génération.

Il est difficile d'évaluer l'impact socio-économique de la fièvre typhoïde dans les zones d'endémie, mais il est vraisemblablement important. Aux Etats-Unis, on estime que le coût médical direct d'un cas de typhoïde se situe entre US \$2 500 et US \$4 500.

L'agent pathogène et la maladie

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des Enterobacteriaceae. Les salmonelles sont des bacilles anaérobies facultatifs à Gram-négatif, non sporulants. Leur mobilité est assurée par la présence de flagelles péritriches (antigène H). La désignation taxonomique de *S. typhi* est *Salmonella enterica*, sous-espèce *enterica*, serovar Typhi. Outre l'antigène H, la présence de 2 antigènes polysaccharidiques de surface permet d'affiner la caractérisation de *S. enterica*. L'un est l'antigène somatique O qui caractérise le séro-groupe (*S. typhi* appartient au séro-groupe D). Le second antigène est l'antigène capsulaire Vi (pour virulence) qui est associé à la lyse à médiation complémentaire et à la résistance à l'activation du complément par la voie alterne.

Une fois ingérée, la bactérie peut atteindre le système réticulo-endothélial et se multiplier à l'intérieur des macrophages, propriété qui semble liée à la présence de l'antigène Vi. Au bout de 5-21 jours d'incubation, les malades ressentent fatigue, céphalées, douleurs abdominales et fièvre. La constipation est habituelle chez les grands enfants et les adultes, mais chez les enfants en bas âge c'est plutôt la diarrhée qui peut s'observer. Dans les formes graves, on peut observer un méningisme, un delirium et un choc avec parfois une perforation intestinale et des hémorragies à ce niveau. Les sujets immunodéprimés et ceux qui souffrent d'achlorhydrie sont vulnérables à des doses plus faibles de *S. typhi* et par conséquent exposés à un risque plus important de maladie grave. Quels que soient le traitement ou les facteurs de risque, le taux de létalité global se situe autour de 4%. Environ 1% à 4% des malades continuent à héberger *S. typhi* dans leurs intestins et leur vésicule biliaire pendant des mois ou des années (porteurs chroniques).

Le diagnostic définitif d'une typhoïde exige l'isolement de *S. typhi* dans les prélèvements effectués sur le malade. Etant donné qu'outre une hémoculture, on pratique également une culture de sécrétions intestinales et de moelle osseuse, le résultat est positif dans plus de 90% des cas au premier stade de la maladie. Si on se limite à une hémoculture, la sensibilité tombe à 50%-70%. On peut distinguer un état de porteur chronique d'une infection récente par la réponse sérologique au polysaccharide Vi, étant donné que le porteur présente souvent des titres très élevés d'anticorps dirigés contre cet antigène.

Le chloramphénicol a été pendant longtemps le traitement de choix de la typhoïde, mais la bactérie étant devenue résistante à cet antibiotique au cours des années 70 et 80, il a été largement remplacé par l'ampicilline et le co-trimoxazole. Plus récemment, par

More recently, increasing resistance to the latter antibiotics has prompted the use of quinolone derivatives and third-generation cephalosporins.

Protective immune response

Usually typhoid fever results in lifelong immunity. Reinfections are rare, at least in cases where the primary infection was not aborted by early antibiotic treatment. Immunological protection against typhoid fever is thought to require both cell-mediated and humoral responses. Following natural infection, specific antibodies are detected both in serum and in the intestines. Animal studies suggest that in the intestines, O-antigen specific secretory IgA may have an important role. Specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) activity has been demonstrated after oral vaccination with live attenuated *S. typhi*, indicating a role for CTLs in the defence against typhoid fever.

The justification for vaccine control

As humans are the only source of infection, and transmission of *S. typhi* is by the faecal-oral route, control measures should include improved sanitation and food hygiene. Unfortunately, improvements in this field are closely linked to socioeconomic progress, which has been relatively slow in most endemic areas. In addition, human and natural disasters frequently force people to live in unsanitary conditions favouring the emergence and spread of enteric pathogens.

In theory, control of typhoid fever may be achieved by adequate antimicrobial treatment of both clinical cases and asymptomatic faecal excretors of *S. typhi*. This approach requires well-functioning medical services, including access to the relevant drugs and reliable diagnostic laboratories, all of which are currently unavailable in most highly-endemic areas. In addition, rapid development of microbial drug resistance significantly reduces the possibility of containing the spread of the infectious agent. Further liberal use of antibiotics will accentuate these problems. Hence, until socioeconomic development has changed the living conditions of the populations most affected, efficacious and affordable vaccines are required to control typhoid fever.

Typhoid vaccines

During the past 15 years, 2 new typhoid vaccines have been licensed and widely used globally, one for parenteral and the other for oral application. These vaccines have largely replaced the old and highly reactogenic heat-phenol inactivated whole-cell vaccine in many countries.

The Vi polysaccharide vaccine

This vaccine is composed of purified Vi polysaccharide from *S. typhi*. It is administered subcutaneously or intramuscularly as 1 dose of 25 µg to individuals aged > 2 years. The vaccine confers protection 7 days after injection. Recommended storage temperature is between + 2 °C and + 8 °C.

A randomized trial in Nepal involving persons aged 5-44 years showed 75% protection against culture-positive typhoid fever during the 20 months of active surveillance. In a recent study in South Africa, 55% efficacy was demon-

strated, suite d'un accroissement de la résistance à ces 2 derniers produits, on s'est tourné vers les dérivés de la quinolone et les céphalosporines de troisième génération.

Réponse immunitaire protectrice

Généralement, la typhoïde confère une immunité à vie. Les réinfections sont rares, tout au moins dans les cas où la primo-infection n'a pas été interrompue par une antibiothérapie précoce. On pense que la protection immunitaire contre la typhoïde implique à la fois des réponses à médiation cellulaire et des réponses humorales. Après une infection naturelle, des anticorps spécifiques apparaissent dans le sérum et les intestins. D'après des études sur l'animal, l'IgA sécrétée spécifique de l'antigène O jouerait un rôle important au niveau intestinal. Une activité cytotoxique T lymphocytaire a été mise en évidence après vaccination par voie orale au moyen de vaccin vivant atténué, ce qui donne à penser que les lymphocytes T cytotoxiques seraient impliqués dans la défense contre la fièvre typhoïde.

Raison d'être de la vaccination

Étant donné que l'humain est la seule source de contamination, et que la transmission de *S. typhi* s'effectue par la voie féco-orale, la lutte doit passer, entre autres, par une amélioration de l'assainissement et une meilleure hygiène alimentaire. Malheureusement, toute amélioration dans ce domaine est étroitement conditionnée par le progrès socio-économique, lequel se montre relativement lent dans la plupart des zones d'endémicité. En outre, les catastrophes d'origine humaine ou naturelle obligent souvent les populations à vivre dans de mauvaises conditions d'hygiène qui favorisent l'apparition et la propagation des germes pathogènes intestinaux.

Théoriquement, on pourrait venir à bout de la typhoïde par un traitement anti-infectieux approprié des cas cliniques et des excréteurs fécaux asymptomatiques de *S. typhi*. Cette démarche implique un bon fonctionnement des services médicaux et notamment la possibilité de disposer des médicaments voulus et de laboratoires d'analyse médicale fiables, conditions qui ne sont pas remplies dans la plupart des zones de forte endémicité. En outre, la progression rapide de la pharmacorésistance réduit sensiblement la possibilité de mettre un frein à la propagation de l'agent infectieux. Cette tendance va s'accroître compte tenu de la prodigalité avec laquelle les antibiotiques sont prescrits. Par conséquent, tant que le développement socio-économique n'aura pas modifié les conditions d'existence de la plupart des populations menacées par la typhoïde, on aura besoin de vaccins efficaces et abordables pour combattre la maladie.

Vaccins antityphoïdiques

Au cours des 15 dernières années, 2 nouveaux vaccins antityphoïdiques ont été mis sur le marché et largement utilisés dans le monde, l'un administré par voie parentérale et l'autre par voie orale. Ces vaccins ont remplacé dans de nombreux pays l'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur et le phénol qui était très réactogène.

Le vaccin à base de polysaccharide Vi

Ce vaccin contient le polysaccharide Vi purifié de *S. typhi*. Il est administré par injection sous-cutanée ou intramusculaire à raison d'une dose de 25 µg aux sujets âgés de > 2 ans. Ce vaccin confère une protection dans les 7 jours qui suivent l'administration. La température de stockage recommandée est comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Un essai randomisé effectué au Népal sur des sujets de 5-44 ans a montré, sur 20 mois de surveillance active, que ce vaccin conférerait une protection de 75% contre la typhoïde à culture positive. Selon une étude récemment menée en Afrique du Sud, l'efficacité était encore de

strated 3 years after immunization of children aged 5-16 years. Ten years after vaccination, 58% still had $>1\mu\text{g ml}^{-1}$ of anti-Vi IgG in their sera, a level frequently regarded as protective, although no consensus exists in this regard. However, a similar percentage of the controls had acquired the same levels of anti-Vi IgG over the 10-year period. Nevertheless, in highly-endemic areas the vaccine protected school-age children, usually considered the most susceptible age group. In regions of low endemicity, the duration of protection is uncertain. The vaccine is not effective in children aged < 2 years, and a study in Indonesia indicates that owing to poor responses, the vaccine is not cost-effective in children aged 2-5 years.

To maintain protection, revaccination is recommended every 3 years. The Vi vaccine can be given simultaneously with other vaccines relevant for international travellers such as the vaccines against yellow fever and hepatitis A. There are no contraindications other than prior severe reaction to vaccine components. Although the vaccine is safe for HIV-infected persons, the induction of protective antibodies is directly correlated to the levels of CD4 positive T-cells. Adverse reactions seem limited to fever (0%-1%), headache (1.5%-3%) and erythema or induration > 1 cm at the site of injection (7%). As with many other pure polysaccharide vaccines, no booster effect indicative of an immunological memory is observed. For this reason, protein-Vi polysaccharide conjugate vaccines are being developed.

The Ty21a vaccine

This is a live attenuated strain of *S. typhi* Ty21a that was developed in the early 1970s by chemical mutagenesis. Protection is markedly influenced by the number of doses and their spacing. When the vaccine is given in 3 doses 2 days apart, protective immunity is achieved 7 days after the last dose. In endemic areas a booster dose is recommended every 3 years. Travellers from non-endemic to endemic regions are recommended a booster on a yearly basis. There are currently no field trial data to document the efficacy of this vaccine in children aged < 3 years.

The vaccine is usually administered orally as enteric-coated capsules and is registered for use from 6 years of age. It has shown a protective efficacy of 62% for at least 7 years after the last dose and a trial involving more than 200 000 schoolchildren in Chile demonstrated the practical utility of this vaccine. A liquid formulation of the Ty21a vaccine can be taken by children as young as 2 years and has proved more immunogenic than the capsular formulation. Currently marketed in a small number of countries, it is expected to progressively replace the enteric-coated capsule formulation. In a field trial in Chile among more than 36 000 vaccinees aged 5-19 years, this formulation provided 79% efficacy, even up to 5 years after immunization.

Ty21a is remarkably well tolerated. The vaccine may be given simultaneously with other vaccines, including live vaccines against polio, cholera and yellow fever, or the measles, mumps and rubella (MMR) combination. Proguanil or antibiotics should be avoided during the 3 days

55%, 3 ans après la vaccination, chez des enfants âgés de 5-16 ans. Dix ans après avoir été vaccinées, 58% des personnes avaient un titre d'IgG anti-Vi sériques supérieur à $1\mu\text{g ml}^{-1}$, valeur souvent considérée comme protectrice, encore qu'il n'y ait pas consensus à cet égard. Il est à noter cependant qu'une proportion analogue des témoins avaient acquis des titres équivalents d'IgG anti-Vi au cours de cette même période de 10 ans. Néanmoins, dans les zones de forte endemicité, le vaccin protège les enfants d'âge scolaire qui sont généralement considérés comme la tranche d'âge la plus vulnérable. Dans les régions de faible endemicité, on ne connaît pas la durée de la protection avec certitude. Le vaccin n'est pas efficace chez les enfants de < 2 ans et une étude effectuée en Indonésie montre qu'en raison de la réponse immunitaire insuffisante qu'il suscite, ce vaccin ne constitue pas une solution économique pour les enfants âgés de 2-5 ans.

Pour maintenir la protection, il est recommandé de revacciner tous les 3 ans. Le vaccin Vi peut être ajouté aux autres vaccins habituellement administrés aux voyageurs internationaux, comme le vaccin anti-amaril et le vaccin contre l'hépatite A. A moins qu'il n'y ait déjà eu une réaction grave aux constituants du vaccin, il n'y a aucune contre-indication. Le vaccin est sans danger pour les personnes porteuses du VIH, mais l'induction d'anticorps protecteurs est en relation directe avec le taux de cellules T CD4 positives. Les réactions indésirables semblent se limiter à de la fièvre (0% à 1%), des céphalées (1,5%-3%) et un érythème ou une induration de > 1 cm au point d'injection (7%). Comme dans le cas de nombreux autres vaccins à base de polysides purs, on n'observe aucun effet de rappel qui indiquerait l'existence d'une mémoire immunitaire (effet de rappel anamnétique). C'est pour cette raison que l'on met au point actuellement des vaccins conjugués protéine-polyside Vi.

Vaccin Ty21a

Il s'agit d'un vaccin contenant des souches vivantes atténuées de *S. typhi* Ty21a et qui a été mis au point au début des années 70 par mutagenèse chimique. La protection conférée dépend largement du nombre de doses administrées et de leur espacement. Lorsque le vaccin est administré en 3 doses à 2 jours d'intervalle, on obtient une immunité protectrice 7 jours après l'administration de la dernière dose. Dans les zones d'endémie, un rappel est recommandé tous les 3 ans. Il est également recommandé aux voyageurs qui se rendent d'une zone exempte d'endémie dans une zone d'endémie de se faire faire un rappel tous les ans. On ne dispose actuellement d'aucune donnée expérimentale attestant l'efficacité de ce vaccin chez les enfants de < 3 ans.

Le vaccin est généralement administré par voie orale sous la forme de gélules gastrorésistantes et il est homologué pour la vaccination à partir de l'âge de 6 ans. On a montré qu'il conférerait une protection de 62% pendant au moins 7 ans après l'administration de la dernière dose et un essai portant sur plus de 200 000 écoliers chiliens en a mis en évidence l'intérêt pratique. Il existe également sous une forme galénique liquide que l'on peut donner aux enfants dès 2 ans et qui s'est révélée plus immunogène que les cachets. Actuellement commercialisée dans un petit nombre de pays, cette forme galénique devrait remplacer progressivement les gélules gastrorésistantes. Un essai effectué au Chili sur plus de 36 000 sujets vaccinés âgés de 5-19 ans a montré que cette forme galénique avait une efficacité de 79%, même après un délai pouvant aller jusqu'à 5 ans après la vaccination.

LeTy21a est remarquablement bien toléré. Il peut être administré en même temps que d'autres vaccins, notamment les vaccins vivants contre la poliomyélite, le choléra et la fièvre jaune, ou encore l'association de vaccins antirougeoleux, antiourlien et antirubéolique. La prise d'antibiotiques ou de proguanil est à éviter au cours

before and after vaccination. It is not known whether this live attenuated vaccine can cause fetal harm when administered to pregnant women. Ty21a can be administered to HIV-positive, asymptomatic individuals without risk as long as the T-cell count (CD4) is above 200/mm³. The vaccine requires storage between + 2 °C and + 8 °C.

Aiming at the development of more immunogenic oral vaccines against typhoid fever, several attenuated strains of *S. typhi* other than Ty21a have been tested, or are currently undergoing testing.

The inactivated whole-cell vaccine

Primary immunization with this parenteral vaccine consists of 2 doses given 4 weeks apart; a single booster dose is recommended every 3 years. It is still available in several developing countries and is reasonably priced. In controlled trials the inactivated whole-cell vaccine has reached protective efficacy rates of 51%-67%. However, in field trials the vaccine has been associated with fever and systemic reactions in 9%-34% of the recipients, and with short absences from work or school in 2%-17% of cases. Apart from rare anaphylactic reactions, vaccine-induced fatalities or chronic disabling conditions have not been reported.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- meet the quality requirements as defined in the current WHO policy statement on vaccine quality;²
- 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 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 typhoid vaccines

The old, heat inactivated whole-cell vaccine may not always be manufactured according to international standards, whereas both the parenteral Vi-based polysaccharide vaccine and the live attenuated oral Ty21a vaccine are of assured quality and safety. The respective duration of protection is not fully established for any of these vaccines. Because of its considerable reactogenicity, the inactivated whole-cell vaccine should now be replaced by the less reactogenic and equally efficacious modern vaccines. However, for mainly economic reasons the old vaccine is still used in some parts of the world.

The current formulations at least of the Vi and Ty21a vaccines are only moderately efficient (50%-70%) in the tradi-

des 3 jours précédant et suivant la vaccination. On ignore si ce vaccin atténué vivant est susceptible d'avoir des effets indésirables sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. En revanche, il peut être administré sans danger aux sujets VIH-positifs asymptomatiques dans la mesure où leur nombre de cellules T (CD4) est supérieur à 200/mm³. Le vaccin doit être stocké à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Dans le but de mettre au point des vaccins antityphoïdiques buccaux offrant un meilleur pouvoir immunogène, plusieurs souches atténuées de *S. typhi* autres que la souche Ty21a ont été ou sont en cours d'expérimentation.

Vaccin entier inactivé

La primovaccination au moyen de ce vaccin parentéral consiste en 2 doses administrées à intervalles de 4 semaines; un seul rappel est recommandé tous les 3 ans. Ce vaccin est encore disponible dans plusieurs pays en développement à un prix raisonnable. Lors d'essais contrôlés, le vaccin anti-inactivé a manifesté une efficacité protectrice de 51% à 67%. Toutefois, les essais ont également montré que le vaccin provoquait de la fièvre et des réactions générales dans 9%-34% des cas et qu'il pouvait même entraîner des absences de brève durée à l'école ou au travail dans une proportion de 2%-17% des personnes vaccinées. Mis à part quelques rares réactions anaphylactiques, on n'a pas observé de décès ou de réactions invalidantes chroniques après administration de ce vaccin.

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 d'information de l'OMS sur la qualité des vaccins;²
- 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 au calendrier et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins antityphoïdiques

L'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur risque de ne pas toujours être fabriqué conformément aux normes internationales alors que le vaccin parentéral à base de polysaccharide Vi et le vaccin buccal Ty21a vivant atténué sont d'une qualité et d'une innocuité garanties. On ne connaît pas avec certitude la durée respective de protection conférée par l'un ou l'autre de ces vaccins. Comme il est fortement réactogène, le vaccin anti-inactivé devrait désormais être remplacé par des vaccins modernes qui le sont moins tout en étant aussi efficaces. Cependant, des raisons d'ordre économique font que l'ancien vaccin reste encore en usage dans certaines régions du monde.

Sous leur forme galénique actuelle tout au moins, les vaccins Vi et Ty21a ne sont que modérément efficaces (50%-70%) chez les grou-

² Document WHO/VSQ/GEN/96.02 available from the VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

² Document WHO/VSQ/GEN/96.02 disponible auprès du centre de documentation VAB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

tional target groups of children aged > 5 years and young adults. In children aged < 3-5 years the corresponding efficacy is insufficiently documented. Although typhoid fever is not considered a public health problem during the first years of life, recent work shows that at least in some endemic areas the highest incidence of typhoid fever is found among children aged < 5 years. Should these findings be confirmed in other highly-endemic areas, vaccination of this age group may become more important than previously appreciated and they will have consequences for future vaccine composition as well as vaccination schedule. Also, as these vaccines induce different mechanisms of protection, studies on potential complementary effects should be explored.

Neither the Vi-based polysaccharide vaccine nor the Ty21a vaccine is licensed for children aged < 2 years, and with their current formulations they are not considered candidates for inclusion into large-scale vaccination programmes in this age group. However, while waiting for improved vaccines against typhoid fever, further assessment of the protective efficacy of the currently-licensed vaccines in the youngest age groups seems warranted.

National decisions concerning strategies to control typhoid fever should be based on thorough analyses of age-specific incidence, on groups at particular risk of infection and on cost-benefit aspects of the planned control measures.

Immunization of school-age children and young adults is recommended in areas where typhoid fever in these age groups is a significant public health problem, and particularly where antibiotic-resistant *S. typhi* strains are prevalent. In those settings immunization against typhoid fever will be required until socioeconomic improvements finally interrupt transmission of *S. typhi*. Where appropriate the use of typhoid vaccines should be harmonized with the administration of tetanus and diphtheria vaccines.

For the occasional small-scale vaccination in countries of low typhoid endemicity and for individual protection of short-term visitors to highly-endemic areas, either of the 2 modern vaccines is recommended. It should be noted, however, that the vaccines do not provide complete protection and should not replace hygiene precautions. ■

pes cibles traditionnels, à savoir les enfants de > 5 ans et les jeunes adultes. Chez les enfants de < 3-5 ans, l'efficacité de ces vaccins n'est pas suffisamment attestée. Si la typhoïde n'est pas considérée comme un problème de santé publique au cours des premières années de l'existence, des travaux récents montrent que, dans certaines zones d'endémie tout du moins, c'est chez les enfants de < 5 ans que l'incidence de cette maladie est la plus élevée. Si ces résultats sont confirmés dans d'autres régions de forte endémicité, la vaccination des enfants appartenant à cette tranche d'âge pourrait se révéler plus importante qu'elle n'avait été jugée jusqu'ici et ce ne sera pas sans conséquences pour la composition des futurs vaccins ou le calendrier de vaccination. Par ailleurs, étant donné que la protection conférée par ces vaccins repose sur des mécanismes différents, il conviendrait d'étudier la possibilité d'effets complémentaires.

Ni le vaccin à base de polysaccharide Vi ni le vaccin Ty21a ne sont homologués pour les enfants de < 2 ans et, sous leur forme actuelle, il n'est pas envisagé de les inclure dans les programmes de vaccination à grande échelle destinés à cette tranche d'âge. Toutefois, dans l'attente de meilleurs vaccins antityphoïdiques, il paraît justifié de poursuivre l'évaluation de l'efficacité protectrice conférée aux tranches d'âge les plus jeunes par les vaccins actuellement homologués.

Les décisions à prendre au niveau national au sujet des stratégies de lutte contre la typhoïde doivent s'appuyer sur des analyses approfondies de l'incidence par âge et prendre en considération les groupes particulièrement exposés au risque de contamination ainsi que les aspects économiques des mesures de lutte envisagées.

La vaccination des enfants d'âge scolaire et des jeunes adultes est recommandée là où la fièvre typhoïde représente un problème de santé publique important pour ces tranches d'âge, et notamment en présence de souches de *S. typhi* antibiorésistantes. En pareille circonstance, la vaccination antityphoïdique sera nécessaire jusqu'à ce que l'amélioration de la situation socio-économique finisse par interrompre la transmission du bacille. On s'efforcera, le cas échéant, d'associer la vaccination antityphoïdique à celle des vaccins antitétanique et antidiphthérique.

En ce qui concerne les vaccinations occasionnelles à petite échelle dans les pays de faible endémicité typhoïdique et la protection individuelle des personnes qui se rendent pour peu de temps dans des zones de forte endémicité, on recommande l'un ou l'autre des 2 vaccins modernes. Il convient de noter, toutefois, que ces vaccins ne confèrent pas une protection totale et ne sauraient se substituer aux mesures d'hygiène. ■

Influenza

Australia (4 August 2000).¹ During the second week of local outbreak activity in Sydney, influenza A virus continued to prevail over influenza B. In Melbourne, activity remained sporadic. ■

¹ See No. 31, 2000, p. 256.

Grippe

Australie (4 août 2000).¹ Au cours de la deuxième semaine de flambées locales à Sydney, le virus grippal de type A a continué de prédominer sur celui de type B. A Melbourne, l'activité est restée sporadique. ■

¹ Voir N° 31, 2000, p. 256.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 4 to 10 August 2000 / Notifications de maladies reçues du 4 au 10 août 2000

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique		
Ghana	9.V-24.VI	6
.....	490	
Uganda / Ouganda	23.III-18.VI	
.....	448	37

Asia / Asie

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Singapore / Singapour	31.VII	
.....	1	0

Plague / Peste

Americas / Amériques

	Cases / Deaths Cas / Décès
United States of America / Etats-Unis d'Amérique	3.VII
California State	
Kern County	1
.....	0