



Contents

- 49 Typhoid vaccines:
WHO position paper
- 60 WHO web sites on infectious
diseases

Sommaire

- 49 Vaccins antityphoïdiques:
note d'information de l'OMS
- 60 Sites internet de l'OMS
sur les maladies infectieuses

Typhoid vaccines: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

The current position paper on typhoid fever updates and replaces the corresponding paper previously published in the *Weekly Epidemiological Record*.¹ These updated recommendations were endorsed by SAGE in November 2007.²

Summary and conclusions

Typhoid fever is a serious systemic infection caused by the enteric pathogen *Salmonella*

Vaccins antityphoïdiques: note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat, qui est de fournir des conseils aux Etats Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle, résument les considérations 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, depuis avril 2006, sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination de l'OMS. Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Mais ces notes peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note d'information sur la fièvre typhoïde actualise et remplace la note correspondante publiée précédemment dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.¹ Cette mise à jour des recommandations a été approuvée par le Groupe stratégique consultatif d'experts en novembre 2007.²

Résumé et conclusions

La fièvre typhoïde est une affection généralisée grave causée par une entérobactérie pathogène,

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

2.2008
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 32, 2000, pp. 257–264.

² See No. 1, 2008, pp. 1–15.

¹ Voir N° 32, 2000, pp. 257-264.

² Voir N° 1, 2008, pp. 1-15.

enterica serovar Typhi. *S. Typhi* is spread by the faecal-oral route. Although largely an endemic disease, *S. Typhi* has epidemic potential.

Data mainly from Asia, Africa and Latin America show that typhoid fever continues to be a public health problem in many developing countries, with school-age children (aged 5–15 years) disproportionately affected. In some endemic areas, children aged <5 years show incidence rates similar to, or exceeding those, of school-age children.

WHO conservatively estimates the annual global incidence of typhoid fever at 21 million cases, of whom 1–4% end fatally. An estimated 90% of these deaths occur in Asia. Increasing multidrug resistance of *S. Typhi* reduces the effective treatment options, increases treatment costs and results in higher rates of serious complications and deaths.

Two new-generation typhoid vaccines have replaced the old, reactogenic inactivated whole-cell vaccine used in the past. These new-generation vaccines – live, oral Ty21a and injectable Vi polysaccharide – have been shown in large-scale clinical trials to be safe and efficacious, and are internationally licensed for people aged >2 years. The single-dose injectable Vi vaccine provides about 70% protection against blood culture-confirmed typhoid fever, and protection lasts at least 3 years. The live attenuated Ty21a vaccine is available as capsules and as a liquid suspension, both administered as 1 oral dose every other day. The liquid formulation is licensed for use in people aged >2 years; the capsules from 5 years of age. The recommended 3–4 dose schedule of the liquid Ty21a vaccine provides 53–78% protection against confirmed typhoid fever. Similar levels of protection are achieved with 4 doses of the Ty21a capsules. With both the Vi polysaccharide vaccine and the Ty21a vaccine, the need for revaccination is not well defined and is likely to depend, inter alia, on the local epidemiological situation. In most endemic settings however, 1 booster dose of the concerned vaccine 3–7 years after primary immunization seems appropriate; the possible need for subsequent doses requires further investigation. For tourists travelling from non-endemic to endemic areas, a booster dose is recommended after 1–7 years, depending upon national policies.

In recent years, the accessibility and affordability of the Vi and Ty21a vaccines have greatly improved. In Asia, Vi vaccination of school-age and preschool-age children (aged 2–4 years) in the high incidence urban slums of major cities was estimated to be “very cost effective” under WHO definitions. However, the efficacy of the Vi and Ty21a vaccines in children aged <2 years has not been demonstrated, and neither of the vaccines is licensed for use in this age group.

In view of the continued high burden of typhoid fever and increasing antibiotic resistance, and given the safety, efficacy, feasibility and affordability of 2 licensed vaccines (Vi and Ty21a), countries should consider the programmatic use of typhoid vaccines for controlling endemic disease. In most countries, the control of the disease will require vaccination only of

Salmonella enterica, serovar Typhi. *S. Typhi* se propage par la voie féco-orale. Bien qu'il s'agisse d'une maladie la plupart du temps endémique, *S. Typhi* peut provoquer des épidémies.

Des données provenant principalement d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine montrent que la fièvre typhoïde constitue toujours un problème de santé publique dans de nombreux pays en développement, les enfants d'âge scolaire (5 à 15 ans) étant atteints de façon disproportionnée. Dans certaines régions d'endémie, les enfants de <5 ans montrent des taux d'incidence identiques ou supérieurs à ceux des enfants d'âge scolaire.

L'incidence annuelle mondiale de la fièvre typhoïde est, selon les estimations, au minimum de 21 millions de cas, dont 1 à 4% ont une issue fatale. On estime que 90% de ces décès se produisent en Asie. La multirésistance croissante de *S. Typhi* réduit les possibilités de traitement efficace, augmente le coût de ces traitements et se traduit par des taux plus élevés de complications graves et de décès.

Deux vaccins antityphoïdiques de nouvelle génération ont remplacé l'ancien vaccin inactivé à germes entiers réactogène utilisé par le passé. Ces vaccins de nouvelle génération – le vaccin vivant pour voie orale Ty21a et le polysaccharide Vi injectable – se sont avérés sûrs et efficaces dans des essais cliniques à grande échelle et ont été homologués dans le monde pour des personnes >2 ans. Le vaccin monodose Vi injectable confère une protection d'environ 70% contre une fièvre typhoïde confirmée par des hémocultures pendant au moins 3 ans. Le vaccin vivant atténué Ty21a est disponible sous forme de gélule et de suspension buvable, toutes deux administrées en une dose orale un jour sur deux. La formulation liquide est indiquée à partir de 2 ans; les gélules, à partir de 5 ans. Le calendrier en 3 à 4 doses recommandé pour le vaccin liquide confère une protection de 53–78% contre une fièvre typhoïde confirmée. Quatre gélules du Ty21a permettent d'obtenir des degrés de protection comparables. Pour le vaccin polysaccharidique Vi comme pour le vaccin Ty21a, la nécessité de revacciner n'est pas bien établie et dépend vraisemblablement, entre autres, de la situation épidémiologique locale. Cela étant, dans la plupart des situations d'endémie, une dose de rappel du vaccin concerné 3 à 7 ans après la primovaccination semble appropriée; la nécessité éventuelle de doses ultérieures demande que l'on procède à des études complémentaires. Pour les touristes qui se rendent dans des régions d'endémie depuis des zones de non-endémie, une dose de rappel est recommandée au bout de 1 à 7 ans, selon les politiques nationales.

Ces dernières années, l'accessibilité et le prix de vente de ces deux vaccins ont beaucoup progressé. En Asie, on a estimé que la vaccination par le Vi des enfants d'âge préscolaire (2 à 4 ans) et scolaire dans les taudis urbains des grandes villes où l'incidence de la maladie est élevée avait un très bon «rapport coût/efficacité» selon les définitions de l'OMS. Toutefois, l'efficacité du Vi et du Ty21a chez l'enfant de <2 ans n'a pas été démontrée et ni l'un ni l'autre n'est homologué pour cette classe d'âge.

Etant donné le poids toujours élevé de la fièvre typhoïde et son antibiorésistance croissante, et vu l'innocuité, l'efficacité, la faisabilité et l'accessibilité financière des 2 vaccins homologués (Vi et Ty21a), les pays devraient envisager leur utilisation dans les programmes de vaccination pour lutter contre cette maladie endémique. Dans la plupart des pays, il suffira de vacciner les groupes et les populations à haut risque

high-risk groups and populations. Given the epidemic potential of typhoid fever, and observations on the effectiveness of vaccination in interrupting outbreaks, typhoid fever vaccination is recommended also for outbreak control.

Decisions on whether or not to initiate programmatic use of typhoid vaccines should be based on knowledge of the local epidemiological situation. Important information includes data on subpopulations at particular risk and age-specific incidence rates, as well as on the sensitivity of the prevailing *S. Typhi* strains to relevant antimicrobial drugs. Ideally, cost-effectiveness analyses should be part of the planning process.

Immunization of school-age and/or preschool-age children is recommended in areas where typhoid fever in these age groups is shown to be a significant public health problem, particularly where antibiotic-resistant *S. Typhi* is prevalent. The selection of delivery strategy (school or community-based vaccination) depends on factors such as the age-specific incidence of disease, subgroups at particular risk and school enrolment rates, and should be decided by the concerned countries.

Typhoid fever vaccination may be offered to travellers to destinations where the risk of typhoid fever is high, especially to those staying in endemic areas for >1 month and/or in locations where antibiotic resistant strains of *S. Typhi* are prevalent.

All typhoid fever vaccination programmes should be implemented in the context of other efforts to control the disease, including health education, water quality and sanitation improvements, and training of health professionals in diagnosis and treatment.

Background information

Public health impact

Typhoid fever is caused by *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) a highly virulent and invasive enteric bacterium. Only humans are affected. Acquisition of *S. Typhi* usually, occurs via ingestion of food or water contaminated with excreta from typhoid fever cases or asymptomatic carriers of the bacterium. Although typhoid fever is largely considered an endemic disease, epidemics do occur, frequently as a result of breakdowns in water supplies and sanitation systems.

Improved living conditions and the introduction of antibiotics in the late 1940s resulted in a drastic reduction of typhoid fever morbidity and mortality in industrialized countries. In developing areas of Asia, Africa and Latin America, however, the disease continues to be a public health problem, albeit with incidence rates that vary considerably between and within countries. In 2004, WHO estimated the global typhoid fever disease burden at 21 million cases annually, resulting in an estimated 216 000–600 000 deaths per year, predominantly in children of school age or younger. The majority of this burden occurs in Asia. In some regions, especially

pour maîtriser la maladie. Etant donné le potentiel épidémique de la fièvre typhoïde et les observations réalisées sur l'efficacité de la vaccination pour interrompre les flambées, celle-ci est également recommandée pour lutter contre les flambées.

Les décisions relatives au fait d'adopter l'usage des vaccins antityphoïdiques dans les programmes de vaccination doivent être basées sur ce que l'on sait de la situation épidémiologique locale. Les informations importantes sont les suivantes: données sur les sous-populations particulièrement exposées à ce risque, taux d'incidence par âge et données sur la sensibilité des souches de *S. Typhi* les plus répandues aux antimicrobiens appropriés. L'idéal serait que des analyses de coût/efficacité fassent partie du processus de planification.

La vaccination des enfants d'âge scolaire et/ou préscolaire est recommandée dans les régions où l'on a montré que la fièvre typhoïde constituait un problème de santé publique important dans ces classes d'âge, en particulier lorsque les souches de *S. Typhi* antibiorésistantes sont très répandues. Le choix de la stratégie d'administration (vaccination scolaire ou dans la communauté) dépend de facteurs tels que l'incidence de la maladie par âge, les sous-groupes particulièrement exposés et les taux de scolarisation, et il appartient donc aux pays concernés d'en décider.

La vaccination antityphoïdique peut être offerte aux voyageurs se rendant vers des destinations où le risque de fièvre typhoïde est élevé, surtout à ceux séjournant dans des régions d'endémie pendant plus d'1 mois et/ou dans des endroits où les souches de *S. Typhi* antibiorésistantes sont les plus répandues.

Tous les programmes de vaccination contre la typhoïde doivent être mis en œuvre dans le cadre des autres efforts déployés pour lutter contre cette maladie, à savoir l'éducation sanitaire, l'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement, et la formation des professionnels de santé au diagnostic et au traitement de cette maladie.

Considérations générales

Considérations de santé publique

La typhoïde est causée par *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*), une entérobactérie extrêmement virulente et invasive. Seul l'être humain est touché et, habituellement, la contamination s'effectue par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par les excreta de malades ou de porteurs asymptomatiques de la bactérie. Bien que la typhoïde soit essentiellement considérée comme une maladie endémique, des épidémies se produisent, fréquemment par suite de pannes des systèmes d'approvisionnement en eau et d'assainissement.

De meilleures conditions de vie et l'introduction des antibiotiques à la fin des années 1940 avaient entraîné une diminution considérable de la morbidité et de la mortalité dues à la typhoïde dans les pays industrialisés. En revanche, dans les régions en développement d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine, la maladie continue de poser des problèmes de santé publique, même si elle a des taux d'incidence qui varient considérablement d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays. En 2004, la charge de morbidité mondiale de la typhoïde a été estimée à environ 21 millions de cas par an, d'où un nombre estimé de 216 000 à 600 000 décès par an, principalement chez les enfants d'âge scolaire ou plus jeunes. La majeure partie de cette charge concerne l'Asie. Dans certaines

in Africa, estimates of the burden of typhoid fever are limited by insufficient data.

Children are disproportionately affected by typhoid fever. Prospective population-based surveillance in some Asian urban slum areas has shown that in the age group 5–15 years, the annual incidence of blood culture-confirmed typhoid fever may reach 180–494 per 100 000.³ In some of these areas, preschool-age children <5 years show incidence rates similar to, or exceeding those, of school-age children, who traditionally are considered the main target of this disease.

Serious complications occur in up to 10% of typhoid fever patients, especially in those who have been ill longer than 2 weeks and WHO have not received proper treatment. Estimates of case-fatality rates in typhoid fever range from 1% to 4%; fatality rates in children aged ≤ 4 years being 10 times higher than in older children (4.0% vs 0.4%).⁴ In untreated cases, the fatality rates may rise to 10–20%.

Typhoid fever caused by multidrug-resistance (MDR) strains of *S. Typhi* – that is, resistance to all 3 of the first-line antibiotics (chloramphenicol, ampicillin and co-trimoxazole) – is associated with more severe illness and higher rates of complications and death, especially in children aged <2 years. Also, compared with typhoid fever caused by sensitive strains, a 10-fold higher rate of post-treatment asymptomatic bacterial carriers has been reported with MDR *S. Typhi* infections.⁵

In India, the total costs per case of hospitalized typhoid fever ranged from US\$ 129 in Calcutta to US\$ 820 in Delhi; across 6 Asian sites, these costs averaged US\$ 334 (Diseases of the Most Impoverished (DOMI) program).⁶ MDR strains of *S. Typhi* reduce the effective treatment options and increase significantly treatment costs.

The pathogen and the disease

Salmonella is a genus of the family *Enterobacteriaceae*. Salmonellae are rod-shaped, Gram-negative, facultative anaerobic bacteria, most of which 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*, namely the somatic O antigen and the capsular Vi (virulence) antigen. The latter is associated with resistance to complement-mediated bacterial lysis and resistance to complement activation by the alternate pathway.

Ingested *S. Typhi* may reach the reticulo-endothelial system and multiply intracellularly within macrophages. After 5–21 days of incubation, patients experience fatigue,

régions, en particulier en Afrique, les estimations du poids de la typhoïde sont limitées par l'insuffisance des données.

Les enfants sont touchés de manière disproportionnée par la typhoïde. Dans certains taudis urbains d'Asie, la surveillance prospective en population a montré que chez les 5 à 15 ans, l'incidence annuelle de la typhoïde confirmée par des hémocultures peut atteindre 180 à 494 pour 100 000 personnes.³ Dans certaines de ces zones, les enfants d'âge préscolaire (<5 ans) montrent des taux d'incidence comparables ou qui dépassent ceux des enfants d'âge scolaire qui sont traditionnellement considérés comme la principale cible de cette maladie.

Des complications graves surviennent chez jusqu'à 10% des malades, surtout chez ceux qui ont été malades plus de 2 semaines et qui n'ont pas reçu de traitement approprié. Les estimations des taux de létalité de la typhoïde se situent entre 1% et 4%, les taux de létalité chez les enfants âgés de ≤ 4 ans étant 10 fois plus élevés que ceux des enfants plus âgés (4,0% contre 0,4%).⁴ Lorsque les cas ne sont pas traités, les taux de létalité peuvent atteindre 10 à 20%.

La fièvre typhoïde due à des souches multirésistantes de *S. Typhi* – c'est-à-dire résistantes aux 3 antibiotiques de première intention que sont le chloramphénicol, l'ampicilline et le cotrimoxazole – est associée à une maladie plus grave et à des taux de complications et de mortalité plus élevés, surtout chez les enfants de <2 ans. De plus, par comparaison avec la typhoïde provoquée par des souches sensibles, on a signalé un taux de porteurs asymptomatiques après traitement 10 fois plus élevé pour les infections à *S. Typhi* multirésistantes.⁵

En Inde, le coût total par cas hospitalisé s'est situé entre US\$ 129 à Calcutta et US\$ 820 à Delhi et, dans 6 sites asiatiques, ces coûts étaient en moyenne de US\$ 334 (programme des *Diseases of the Most Impoverished* (DOMI)).⁶ Les souches multirésistantes de *S. Typhi* réduisent les possibilités de traitement efficace et augmentent nettement les coûts de traitement.

Le germe pathogène et la maladie

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Les salmonelles sont des bacilles anaérobies facultatifs à Gram négatif, dont la plupart ont une mobilité 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 de surface polysaccharidiques permet de mieux caractériser *S. enterica*, à savoir l'antigène somatique O et l'antigène capsulaire Vi (pour virulence). Ce dernier est associé à la résistance à la lyse à médiation complémentaire et à la résistance à l'activation du complément par la voie alterne.

Une fois ingéré, *S. Typhi* peut parvenir jusqu'au système réticulo-endothélial et se multiplier à l'intérieur des macrophages. Au bout de 5 à 21 jours d'incubation, les malades ressentent de la

³ Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82(5):346–353.

⁴ Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Archives of Diseases of Childhood*. 1996, 75(3):214–217.

⁵ Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 83:413–422.

⁶ Vollaard AM et al. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291(21):2607–2615.

³ Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2004, 82(5): 346-353.

⁴ Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Archives of Diseases of Childhood*, 1996, 75(3): 214-217.

⁵ Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 83: 413-422.

⁶ Vollaard AM et al. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291(21): 2607-2615.

headache, abdominal pain and fever. Constipation usually occurs in older children and adults, whereas younger children may suffer from diarrhoea. Severe forms of typhoid fever may entail cerebral dysfunction, delirium and shock, and occasionally also intestinal perforation and haemorrhages. Immunocompromised people and individuals suffering from achlorhydria are susceptible to lower infectious doses of *S. Typhi* and are at increased risk of severe disease. Approximately 1–4% of patients continue to harbour *S. Typhi* in their intestinal tract and gall bladder for months or years (“asymptomatic carriers”).

The often nonspecific symptoms of typhoid fever result in frequent diagnostic confusion with malaria, dengue fever, influenza or other febrile illnesses. Confirmed diagnosis requires isolating *S. Typhi* in the laboratory through blood cultures or occasionally through bone marrow culture. The latter has been shown to be approximately 50% more sensitive than blood culture. However, these tests are not conducted for the majority of patients in developing countries, especially those treated in non-hospital settings.

Development of drug resistance

The emergence of MDR strains of *S. Typhi* in the 1970s and 1980s led to the widespread use of fluoroquinolones such as ciprofloxacin and ofloxacin in countries where MDR is a problem. In the early 1990s, outbreaks of typhoid fever caused by bacterial strains with reduced sensitivity to fluoroquinolones occurred in Tajikistan and Viet Nam. Strains of *S. Typhi* showing complete resistance to ciprofloxacin were reported in 2005, first in Karachi (Pakistan) and more recently in India.⁷ Recent MDR outbreaks in several African countries indicate the widespread occurrence of such strains. The increasing problem of antibiotic-resistant *S. Typhi* is a key rationale for the introduction of typhoid fever vaccination in high-risk areas for typhoid fever.

Protective immune response

Typhoid fever normally results in lifelong immunity. Reinfections are rare, at least in cases where the primary infection is not aborted by early antibiotic treatment. Immunological protection against typhoid fever is believed 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*.

Typhoid vaccines

Currently, 2 typhoid vaccines of demonstrated safety and efficacy are available on the international market, namely the parenteral Vi polysaccharide vaccine and the live,

fatigue, des céphalées, une douleur abdominale et de la fièvre. Les grands enfants et les adultes souffrent en général de constipation, alors que les jeunes enfants présentent plutôt des diarrhées. Dans les formes graves, la fièvre typhoïde peut entraîner un dysfonctionnement cérébral, un délire, un état de choc et parfois aussi une perforation intestinale et des hémorragies. Les sujets immunodéprimés et ceux qui souffrent d'achlorhydrie sont sensibles à des doses infectieuses plus faibles de *S. Typhi* et exposés à un risque accru de maladie grave. Environ 1 à 4% des malades continuent d'héberger *S. Typhi* dans leurs intestins et leur vésicule biliaire pendant des mois ou des années («porteurs asymptomatiques»).

Les symptômes souvent non spécifiques de la fièvre typhoïde sont souvent à l'origine d'une confusion diagnostique avec le paludisme, la dengue, la grippe ou d'autres maladies fébriles. Pour confirmer le diagnostic, il faut isoler *S. Typhi* au laboratoire au moyen d'hémocultures, ou parfois de cultures de moelle osseuse. On a montré que ces dernières avaient une sensibilité augmentée de 50% par rapport aux hémocultures. Cependant, la majorité des malades n'est pas soumise à ce genre de tests dans les pays en développement, surtout ceux qui ne sont pas hospitalisés.

Développement de la pharmacorésistance

L'apparition de souches de *S. Typhi* multirésistantes dans les années 1970 et 1980 a conduit à la généralisation de l'usage des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine et l'ofloxacine dans les pays où la multirésistance constitue un problème. Au début des années 1990, des flambées de fièvre typhoïde provoquées par des souches bactériennes ayant une sensibilité réduite aux fluoroquinolones se sont déclarées au Tadjikistan et au Viet Nam. Des souches de *S. Typhi* montrant une résistance totale à la ciprofloxacine ont été signalées en 2005, d'abord à Karachi (Pakistan) puis plus récemment en Inde.⁷ Les flambées récentes de typhoïde multirésistante survenues dans plusieurs pays d'Afrique indiquent que ces souches sont très répandues. Le problème croissant posé par les *S. Typhi* antibiorésistantes est la principale raison de l'introduction de la vaccination antityphoïdique dans les zones à haut risque.

Réponse immunitaire protectrice

Normalement, le fait d'avoir eu la typhoïde confère une immunité à vie. Les réinfections sont rares, tout au moins lorsque la primo infection n'est pas interrompue par une antibiothérapie précoce. On pense que la protection immunologique contre la typhoïde s'opère par le biais de réponses aussi bien à médiation cellulaire qu'humorales. Après une infection naturelle, on trouve des anticorps spécifiques dans le sérum et dans les intestins. Les études chez l'animal laissent à penser que dans les intestins, les IgA sécrétoires spécifiques de l'antigène O peuvent avoir un rôle important. Une activité spécifique des lymphocytes T cytotoxiques a été mise en évidence après vaccination par voie orale au moyen du vaccin vivant atténué.

Vaccins antityphoïdiques

A l'heure actuelle, on dispose sur le marché international de 2 vaccins antityphoïdiques dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées, à savoir le vaccin polysaccharidique Vi pour voie

⁷ Chau TT et al. Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* Serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(12):4315–4323.

⁷ Chau TT et al. Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* Serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(12): 4315–4323.

oral Ty21a vaccine. These vaccines should now replace the old and relatively reactogenic heat-phenol or acetone inactivated whole-cell vaccine.

The Vi polysaccharide vaccine

This subunit vaccine was first licensed in the United States in 1994. It is composed of purified Vi capsular polysaccharide from the Ty2 S. Typhi strain and elicits a T-cell independent IgG response that is not boosted by additional doses. The vaccine is administered subcutaneously or intramuscularly. The target value for each single human dose is about 25µg of the antigen. The vaccine is stable for 6 months at 37 °C, and for 2 years at 22 °C. The recommended storage temperature is 2–8 °C. The Vi vaccine does not elicit adequate immune responses in children aged <2 years.

Schedule

The vaccine is licensed for individuals aged ≥2 years. Only 1 dose is required, and the vaccine confers protection 7 days after injection. To maintain protection, revaccination is recommended every 3 years. The Vi polysaccharide vaccine can be co-administered with other vaccines relevant for international travellers – such as yellow fever and hepatitis A – and with vaccines of the routine childhood immunization programmes.

Safety

No serious adverse events and a minimum of local side-effects were associated with Vi vaccination of >11 000 children in South Africa, almost 7000 individuals aged 5–44 years in Nepal, approximately 130 000 subjects aged 3–50 years in China⁸ and nearly 195 000 individuals in 5 Asian sites. The vaccine has also proved to be well tolerated and safe when co-administered with routine childhood vaccines. Furthermore, re-vaccination of children aged 9–14 years 2 years after the first dose of Vi polysaccharide was shown to be safe.

There are no contraindications to the use of this vaccine other than previous severe hypersensitivity reaction to vaccine components. Although the Vi polysaccharide vaccine is safe for HIV-infected individuals, the induction of protective antibodies is directly correlated to the levels of CD4 positive T-cells.

Level and duration of protection

The Vi polysaccharide vaccine elicits serum IgG Vi antibody responses in 85–95% of adults and children aged >2 years. A serum Vi antibody level of at least 1.0 µg per mL has been proposed as a serological correlate of protection against typhoid fever. In a randomized double-blind, controlled efficacy trial involving >11 000 children in South Africa, the vaccine was 64% efficacious after 21 months, declining to 55% 3 years following vaccination; >50% of these children had protective levels of antibodies 10 years after vaccination.⁹ In Nepal, a randomized controlled efficacy

parentérale et le vaccin Ty21a pour voie orale. Ce sont eux qui devraient désormais remplacer l'ancien vaccin à germes entiers relativement réactogène qui était inactivé par la chaleur, le phénol ou l'acétone.

Le vaccin polysaccharidique Vi

Ce vaccin sous-unité a été homologué pour la première fois aux Etats-Unis en 1994. Il est constitué du polysaccharide capsulaire Vi de la souche Ty2 de S. Typhi et suscite une réponse en IgG indépendante des lymphocytes T, qui n'est pas renforcée par des doses supplémentaires. Ce vaccin est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La valeur cible de chaque dose destinée à l'homme est d'environ 25 µg d'antigène. Ce vaccin est stable pendant 6 mois à 37°C et pendant 2 ans à 22°C. La température de conservation recommandée est comprise entre 2 et 8°C. Le vaccin Vi n'entraîne pas une réponse immunitaire suffisante chez l'enfant de <2 ans.

Calendrier d'administration

Ce vaccin est homologué pour les sujets âgés de ≥2 ans. Une seule dose est nécessaire et le vaccin confère une protection 7 jours après l'injection. Pour maintenir la protection, il est recommandé de revacciner les enfants tous les 3 ans. Le vaccin polysaccharidique Vi peut être administré en même temps que d'autres vaccins utiles chez les voyageurs internationaux – comme les vaccins anti-malaria et anti-hépatite A – et que les vaccins des programmes de vaccination systématique des enfants.

Innocuité

Aucune manifestation indésirable grave et un minimum d'effets secondaires locaux ont été associés à la vaccination par le Vi de plus de 11 000 enfants en Afrique du Sud, de presque 7000 sujets âgés de 5 à 44 ans au Népal, d'environ 130 000 sujets âgés de 3 à 50 ans en Chine⁸ et de près de 195 000 sujets dans 5 sites situés en Asie. Le vaccin Vi s'est également avéré bien toléré et sûr lors de sa coadministration avec les vaccins classiques de l'enfance. En outre, la revaccination d'enfants âgés de 9 à 14 ans 2 ans après la première dose de Vi s'est avérée sans danger.

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de ce vaccin en dehors d'une réaction d'hypersensibilité grave précédente à l'un des constituants du vaccin. Même si le vaccin polysaccharidique Vi est sans danger pour les sujets infectés par le VIH, l'induction des anticorps protecteurs est directement corrélée au nombre de lymphocytes T CD4+.

Degré et durée de la protection

Le vaccin polysaccharidique Vi suscite des réponses en IgG sériques chez 85 à 95% des adultes et enfants âgés de >2 ans. Une concentration sérique d'anticorps anti Vi d'au moins 1,0 µg par mL a été proposée comme indicateur sérologique de la protection contre la fièvre typhoïde. Dans un essai d'efficacité contrôlé, randomisé, en double aveugle, réalisé en Afrique du Sud, et portant sur plus de 11 000 enfants, le vaccin a montré une efficacité de 64% au bout de 21 mois qui était encore de 55% 3 ans après la vaccination; plus de 50% de ces enfants avaient encore des concentrations protectrices d'anticorps 10 ans après la vaccination.⁹ Au Népal, une étude d'efficacité contrôlée, randomisée, portant sur

⁸ Yang HH et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(12): 1775–1780.

⁹ Keddy KH et al. Persistence of antibodies to *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*, 1999, 17(2):110–113.

⁸ Yang HH et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(12): 1775–1780.

⁹ Keddy KH et al. Persistence of antibodies to *Salmonella typhi*/Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*, 1999, 17(2): 110–113.

study in 6900 subjects aged 5–44 years showed that the vaccine conferred 72% protection in vaccinees after 17 months of follow up. A double-blind, randomized field trial in south-western China, using a 30 µg dose of a locally produced Vi antigen and involving 131 000 people aged 5–30 years, showed the vaccine to be 69% protective (72% in schoolchildren) against blood culture-confirmed typhoid fever over a 19-month observation period following vaccination. A follow up of this study population during the third year after vaccination provided clinical evidence of protection in approximately 50% of the vaccinees.

Effectiveness and impact of Vi vaccines

The impact on populations of Vi vaccination implemented in endemic and epidemic settings was demonstrated in certain provinces of China. In the city of Guilin in Guangxi Province, a vaccination programme targeting school-age children, students and food handlers as well as residents of outbreak areas was initiated in 1995. In the period 1995–2006, revaccination took place every 3 years. The average coverage among students was 60–70%, and among the other target groups was 80–85%. From pre-vaccination average incidences of 47/100 000 in the general populations and 61/100 000 in students, the incidence of typhoid fever in 2006 had dropped to 0.2–4.5/100 000 in all study groups. During this period, the impact of factors such as improved water and sanitation services is likely to have been modest, as reflected by an increase in the incidence of other enteric fever due to *S. Paratyphi A*.

A Chinese Vi vaccine used in the early stage of an outbreak among students showed a protective effectiveness of 71%, which is comparable to the 73% efficacy previously induced by this vaccine in a school-based campaign. Similarly, a mass vaccination campaign involving 20 000 Russian soldiers stationed in Dushanbe, Tajikistan, during the large 1996–1997 epidemic demonstrated protective effectiveness of Vi polysaccharide vaccine among individuals who were heavily exposed to *S. Typhi*.¹⁰

The Ty21a vaccine

This vaccine, which was first licensed in Europe in 1983 and in the USA in 1989, is an orally administered, live-attenuated Ty2 strain of *S. Typhi* in which multiple genes, including the genes responsible for the production of Vi, have been mutated chemically. The lyophilized vaccine is available in 2 formulations; as enteric coated capsules or a liquid suspension. Ty21a capsules are often used for travellers to developing countries, whereas the liquid suspension is the formulation most likely to be used by public health programmes for young children in developing countries. The liquid formulation consists of the vaccine in 1 sachet and a buffer in another, which are combined with water before oral administration. Protection is markedly influenced by the number of

6900 sujets âgés de 5 à 44 ans a montré que ce vaccin conférait une protection de 72% chez les vaccinés au bout de 17 mois de suivi. Un essai de terrain randomisé, en double aveugle, effectué dans le sud-ouest de la Chine à l'aide d'une dose de 30 µg d'un antigène Vi produit localement et portant sur 131 000 sujets âgés de 5 à 30 ans a montré une efficacité protectrice du vaccin de 69% (72% chez les écoliers) contre la fièvre typhoïde confirmée par des hémocultures, sur une période d'observation de 19 mois faisant suite à la vaccination. Un suivi de cette population d'étude effectué au cours de la troisième année après la vaccination a fourni des preuves cliniques de protection chez près de 50% des vaccinés.

Efficacité et effets des vaccins Vi

Les effets sur la population de la vaccination par le Vi effectuée dans des situations d'endémie et d'épidémie ont été mis en évidence dans certaines provinces de Chine. Dans la ville de Guilin, province de Guangxi, un programme de vaccination ciblant les enfants d'âge scolaire, les étudiants, les personnes qui manipulent les aliments ainsi que les résidents des régions où des flambées se sont produites a été lancé en 1995. Au cours de la période s'étendant de 1995 à 2006, on a revacciné les gens tous les 3 ans. La couverture moyenne chez les étudiants a été de 60 à 70% et dans les autres groupes cibles, de 80 à 85%. D'une valeur moyenne avant vaccination de 47/100 000 dans la population générale et de 61/100 000 chez les étudiants, l'incidence de la fièvre typhoïde avait chuté en 2006, passant à 0,2-4,5/100 000 dans tous les groupes étudiés. Au cours de cette période, les effets de facteurs tels que l'amélioration des services d'alimentation en eau et d'assainissement ont probablement été modestes, comme l'a démontré l'augmentation de l'incidence d'une autre fièvre entérique due à *S. Paratyphi A*.

Un vaccin Vi chinois utilisé au début d'une flambée détectée chez des étudiants a montré une efficacité protectrice de 71%, comparable à l'efficacité de 73% précédemment induite par ce vaccin dans une campagne de vaccination scolaire. De la même façon, une campagne de vaccination de masse portant sur 20 000 soldats russes en poste à Dushanbe (Tadjikistan), au cours de la grande épidémie de 1996–1997, a montré une efficacité protectrice du vaccin polysaccharidique Vi chez les sujets fortement exposés à *S. Typhi*.¹⁰

Le vaccin Ty21a

Ce vaccin, qui a d'abord été homologué en Europe en 1983, puis aux Etats-Unis en 1989, est constitué par des bacilles de la souche Ty2 de *S. Typhi* vivants atténués dans lesquels plusieurs gènes, notamment les gènes responsables de la production du Vi, ont subi des mutations chimiques, et il est administré par voie orale. Le vaccin lyophilisé est disponible sous 2 formes: gélules gastrorésistantes ou suspension liquide. On utilise souvent les gélules de Ty21a pour les voyageurs se rendant dans les pays en développement, tandis que la suspension liquide est la formulation la plus susceptible d'être employée par les programmes de santé publique destinés aux jeunes enfants dans les pays en développement. Celle-ci consiste en un sachet de vaccin et un sachet de tampon, qui sont mélangés à de l'eau avant administration orale. Le nombre de doses et leur espacement

¹⁰ Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61(1):163–170.

¹⁰ Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61(1): 163-170.

doses and their spacing. There are currently no field trials to document the efficacy of Ty21a vaccine in children aged < 3 years. Ty21a requires storage at 2–8 °C; it retains potency for approximately 14 days at 25 °C.

Schedule

The capsules are licensed for use in individuals aged ≥ 5 years; the liquid vaccine can be administered from the age of 2 years. Both versions of the vaccine are administered every other day; a 3-dose or, in Canada and USA, a 4-dose regimen is recommended for the capsules, whereas the liquid form requires 3 doses. With the 3-dose regimen, protective immunity is achieved 7 days after the last dose. In Australia and Europe, the recommendation is to repeat this series every 3 years for people living in endemic areas and every year for individuals travelling from non-endemic to endemic countries. In North America, a booster dose is recommended after 5 years (USA) or 7 years (Canada) for all, regardless of typhoid fever endemicity in the country of residence. The Ty21a 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.

Safety and precautions

Ty21a is remarkably well tolerated and has low rates of adverse events. In 3 double-blinded, randomized placebo-controlled efficacy trials in Chile and Indonesia involving approximately 325 000 schoolchildren and both formulations of the vaccine, reactogenicity was assessed through active surveillance. The rates of diarrhoea, vomiting, fever and rash were not significantly different between the vaccinated and the control groups.¹¹ Proguanil and antibacterial drugs should be stopped from 3 days before until 3 days after giving Ty21a, as such drugs may harm live bacterial vaccines. The vaccine is unlikely to be efficacious if administered at the time of ongoing diarrhoea. It is not known whether this live attenuated vaccine may cause fetal harm when administered to pregnant women. Ty21a can be administered to HIV-positive, asymptomatic individuals as long as the T-cell count (CD4) is $>200/\text{mm}^3$.

Level and duration of protection

Three years after large-scale field trials in children in Chile, Egypt and Indonesia, the protective efficacy against blood culture-confirmed typhoid fever induced by Ty21a capsules was 33–67%; the corresponding efficacy induced by the currently licensed liquid formulation of Ty21a was 53–78%. With the capsule formulation, a fourth dose of the vaccine significantly increased the protective efficacy of the vaccine. In 2 trials in school-aged children in Chile, the enteric-coated capsule version was found to be 67% protective after 3 years and 62% protective after 7 years, whereas the liquid formulation was 77% protective after 3 years and equally protective after 7 years of observation.

influent nettement sur la protection. Il n'existe actuellement aucun essai sur le terrain pour documenter l'efficacité du vaccin Ty21a chez l'enfant âgé de <3 ans. Ce vaccin doit être conservé entre 2 et 8°C; il conserve son activité pendant près de 14 jours à 25°C.

Calendrier d'administration

Les gélules sont homologuées pour la vaccination à partir de 5 ans, le vaccin liquide pouvant être administré dès l'âge de 2 ans. Ces deux versions du vaccin sont administrées 1 jour sur 2; on recommande un schéma en 3 ou, au Canada et aux États-Unis, en 4 doses pour les gélules, tandis que 3 doses suffisent pour la forme liquide. Avec le schéma en 3 doses, l'immunité protectrice est obtenue 7 jours après la dernière dose. En Australie et en Europe, on recommande de renouveler la vaccination tous les 3 ans chez les gens vivant dans des régions d'endémie, et tous les ans chez les sujets venant de pays de non endémie et se rendant dans des pays d'endémie. En Amérique du Nord, une dose de rappel est recommandée au bout de 5 ans (États-Unis) ou de 7 ans (Canada) pour tous les sujets, quel que soit le niveau d'endémie de la fièvre typhoïde dans le pays de résidence. Le vaccin Ty21a peut être administré en même temps que d'autres vaccins, y compris des vaccins vivants contre la poliomyélite, le choléra et la fièvre jaune, ou que le vaccin associé antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR).

Innocuité et précautions d'emploi

Le Ty21a est remarquablement bien toléré et montre des taux de manifestations indésirables faibles. Dans 3 essais d'efficacité randomisés, en double aveugle, contre placebo, effectués au Chili et en Indonésie et portant sur près de 325 000 écoliers, au moyen des 2 formes du vaccin, on a évalué la réactogénicité par une surveillance active. La fréquence des diarrhées, des vomissements, de la fièvre et des éruptions cutanées n'a pas été sensiblement différente entre les groupes vaccinés et les groupes témoins.¹¹ La prise d'antimicrobiens ou de proguanil doit être interrompue pendant les 3 jours précédant et suivant la vaccination, car ces médicaments peuvent être nocifs pour les vaccins bactériens vivants. Ce vaccin a peu de chances d'être efficace s'il est administré alors que l'enfant a la diarrhée. On ignore si ce vaccin vivant atténué est susceptible d'avoir des effets indésirables sur le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. En revanche, il peut être administré sans danger aux sujets VIH-positifs asymptomatiques, du moment que leur nombre de lymphocytes CD4 est $>200/\text{mm}^3$.

Degré et durée de la protection

Trois ans après les essais de terrain à grande échelle menés chez des enfants en Egypte, au Chili et en Indonésie, l'efficacité protectrice contre la fièvre typhoïde confirmée par des hémocultures était de 33 à 67% pour les gélules de Ty21a; l'efficacité correspondante induite par la formulation liquide actuellement homologuée de ce même vaccin était de 53 à 78%. Concernant le vaccin sous forme de gélules, une quatrième dose accroît nettement l'efficacité protectrice. Dans 2 essais réalisés au Chili chez des enfants d'âge scolaire, la gélule gastrorésistante a conféré une protection de 67% au bout de 3 ans et de 62% au bout de 7 ans, alors que la formulation liquide a conféré une protection de 77% au bout de 3 ans, protection qui n'avait pas bougé au bout de 7 ans d'observation.

¹¹ Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin AS, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2004:1057–1093.

¹¹ Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin AS, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2004:1057–1093.

In Santiago, Chile, large-scale vaccination with Ty21a also seemed to confer herd protection, as the incidence of typhoid fever within a non-vaccinated area fell gradually to about 30% of the initial mean incidence during 3 years of large-scale immunization in the city.¹² Furthermore, in randomized, controlled field trials in Santiago, 2 or 3 doses of Ty21a in enteric-coated capsules showed 42% and 56% protection, respectively, against *S. enterica* serovar Paratyphi B disease.

Effectiveness and impact of the Ty21a vaccine

To date, Ty21a has been used primarily to protect travellers and not to control endemic typhoid fever in developing countries. However, the large-scale pre-licensure trials that involved almost half a million children in Chilean schools testify to the feasibility and acceptability of this vaccine. Similarly, a large, randomized, placebo-controlled study of Ty21a conducted in schoolchildren aged 6–7 years demonstrated the efficacy and practicality of using a liquid formulation of this vaccine.

The inactivated whole-cell vaccine

The whole-cell vaccine is still available in several developing countries. However, given its relatively high reactogenicity, this vaccine should be replaced by the Vi polysaccharide vaccine or the Ty21a vaccine. Primary immunization with the inactivated whole-cell vaccine consists of 2 subcutaneous doses 4 weeks apart; a single booster dose is recommended every 3 years. In controlled trials, the vaccine has reached protective efficacy rates of 51–67%. In field trials, the whole-cell vaccine has been associated with fever and systemic reactions in 9–34% of the recipients, and with short absences from school or work 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 interventions should meet the current WHO quality requirements:¹³ be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes and not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

WHO position on typhoid vaccines

Both the parenteral Vi-based polysaccharide vaccine and the live oral Ty21a vaccine are internationally

A Santiago (Chili), la vaccination à grande échelle par le Ty21a a également semblé conférer une protection collective, puisque l'incidence de la fièvre typhoïde au sein d'une zone non vaccinée a progressivement diminué jusqu'à représenter 30% de l'incidence moyenne initiale au cours des 3 années de vaccination à grande échelle effectuée dans la ville.¹² En outre, dans des essais contrôlés, randomisés, effectués sur le terrain à Santiago, 2 ou 3 doses de Ty21a sous forme de gélules gastro-résistantes ont conféré une protection de 42% et de 56%, respectivement, contre l'infection à *S. enterica* serovar Paratyphi B.

Efficacité et effets du vaccin Ty21a

A ce jour, ce vaccin a été principalement employé pour protéger les voyageurs et non pour lutter contre la fièvre typhoïde endémique dans les pays en développement. Toutefois, les essais à grande échelle effectués avant homologation qui ont porté sur près d'un demi-million d'enfants des écoles chiliennes témoignent de la faisabilité et de l'acceptabilité de ce vaccin. De la même façon, une grande étude randomisée, contre placebo, du Ty21a effectuée chez les écoliers de 6 à 7 ans a mis en évidence l'efficacité et la commodité de la formulation liquide de ce vaccin.

Le vaccin inactivé à germes entiers

Le vaccin à germes entiers est toujours disponible dans plusieurs pays en développement. Cependant, étant donné sa réactogénéité relativement élevée, il convient de le remplacer par le vaccin polysaccharidique Vi ou le vaccin Ty21a. La primovaccination par le vaccin inactivé à germes entiers consiste en 2 doses administrées par voie sous-cutanée à 4 semaines d'intervalle; on recommande une dose de rappel tous les 3 ans. Dans les essais contrôlés, ce vaccin a permis d'atteindre des taux d'efficacité protectrice de 51 à 67%. Dans les essais sur le terrain, ce vaccin a été associé à de la fièvre et à des réactions systémiques chez 9 à 34% des vaccinés, accompagnées de courtes absences de l'école et du travail chez 2 à 17% des sujets. En dehors de rares réactions anaphylactiques, aucun décès ni maladie chronique incapacitante provoqués par le vaccin n'ont été signalés.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à des interventions de santé publique à grande échelle doivent satisfaire aux normes de qualité actuelles de l'OMS:¹³ être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles; s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile et 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 la capacité de stockage; et être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins antityphoïdiques

Le vaccin polysaccharidique Vi pour voie parentérale et le vaccin vivant Ty21a pour voie orale sont des vaccins antityphoïdiques

¹² Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11, suppl 3: S552–S567.

¹³ *GPV policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1997 (available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>; accessed January 2008).

¹² Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11, suppl 3: S552–S567.

¹³ *Déclaration de politique générale: déclaration sur la qualité des vaccins*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9643.pdf>; consulté en janvier 2008).

available typhoid vaccines with proven safety, efficacy and programmatic impact. The accessibility and affordability of these vaccines have greatly improved in recent years as a result of increasing production capacity both in developed and developing countries. However, their efficacy in children aged <2 years has not been demonstrated and neither of the vaccines is therefore licensed for this age group.

Given the continued high burden of typhoid fever and increasing antibiotic resistance of *S. Typhi*, and the safety, efficacy, feasibility and affordability of 2 licensed vaccines (Vi and Ty21a), countries should consider the programmatic use of typhoid vaccines for controlling endemic disease. In most countries, the control of the disease will require vaccination targeted only to high-risk groups and populations. Where appropriate, the use of typhoid vaccines should be harmonized with routine vaccinations carried out through the national immunization programme.

Immunization of school-age and/or preschool-age children is recommended in areas where typhoid fever in these age groups is shown to be a significant public health problem, particularly where antibiotic-resistant *S. Typhi* is prevalent. The selection of delivery strategy (school- or community-based vaccination) depends on factors such as the age-specific incidence, subgroups at particular risk and school enrolment rates, and should be decided by the concerned countries. Also, the choice of the Vi or the Ty21a vaccine will depend on the capacity of the local immunization programme and other logistic and cultural factors.

In view of the epidemic potential of typhoid fever, and observations on the effectiveness of vaccination in interrupting outbreaks, typhoid fever vaccination is recommended also for outbreak control. For example, evidence from China suggests that the programmatic use of Vi vaccine in selected areas may largely control the disease within a 4–5-year period and that Vi vaccination is equally effective in controlling typhoid fever outbreaks as in reducing endemic disease.

Decisions on whether or not to initiate programmatic use of typhoid vaccines should be based on detailed knowledge of the local epidemiological situation. In particular, more epidemiological data from African countries are needed. Priority should be given to strengthening surveillance systems, including sentinel site surveillance in preschool (2–4-year-olds) and school-aged children (5–15-year-olds). Essential information includes data on the sensitivity of the prevailing *S. Typhi* strains to relevant antimicrobial drugs. The development of reliable and appropriate diagnostics assays for *S. Typhi* for developing countries needs further attention.

Ideally, when considering programmatic use of typhoid vaccines, cost-effectiveness analyses should be part of the planning process. In the high-incidence slums of several major cities in Asia, Vi vaccination of school-aged and pre-school children was estimated to be “very cost effective” (cost per DALYs (Disability adjusted life years)

disponibles au plan international dont l’innocuité, l’efficacité et l’impact programmatique sont attestés. L’accessibilité et le prix adapté de ces vaccins se sont grandement améliorés ces dernières années par suite d’une capacité de production accrue bien dans les pays développés que dans les pays en développement. Toutefois, leur efficacité chez l’enfant de <2 ans n’a pas été mise en évidence et par conséquent, ni l’un ni l’autre n’a été homologué pour cette classe d’âge.

Etant donné la charge de morbidité toujours élevée de la fièvre typhoïde, l’antibiorésistance croissante de *S. Typhi* et l’innocuité, l’efficacité, la faisabilité et l’accessibilité économique des 2 vaccins homologués (Vi et Ty21a), les pays devraient envisager l’utilisation programmatique des vaccins antityphoïdiques pour lutter contre cette maladie endémique. Dans la plupart des pays, la lutte contre cette maladie exigera que l’on ne vaccine que les groupes et les populations à haut risque. Le cas échéant, l’utilisation des vaccins antityphoïdiques doit être harmonisée avec les vaccinations systématiques effectuées dans le cadre du programme national de vaccination.

La vaccination des enfants d’âge préscolaire et/ou scolaire est recommandée dans les zones où l’on a montré que la typhoïde constitue un problème de santé publique important dans ces classes d’âge, en particulier lorsque les souches antibiorésistantes de *S. Typhi* sont répandues. Le choix de la stratégie d’administration (vaccination scolaire ou dans la communauté) dépend de facteurs tels que l’incidence de la maladie par âge, les sous-groupes exposés à un risque particulier et les taux de scolarisation, et il appartiendra aux pays concernés d’en décider. De plus, le choix du vaccin, Vi ou Ty21a, dépendra des moyens dont dispose le programme de vaccination locale et d’autres facteurs logistiques et culturels.

Etant donné le potentiel épidémique de la typhoïde et les observations confirmant l’efficacité de la vaccination pour interrompre les flambées, cette vaccination est également recommandée pour lutter contre celles-ci. Par exemple, des données provenant de Chine laissent à penser que l’utilisation programmatique du vaccin Vi dans des zones choisies peut permettre de maîtriser en grande partie la maladie en 4 à 5 ans et que la vaccination par le Vi est tout aussi efficace pour lutter contre les flambées de fièvre typhoïde que pour réduire le nombre de cas de typhoïde endémique.

Les décisions relatives au fait de savoir s’il faut ou non lancer l’usage programmatique des vaccins antityphoïdiques doivent être basées sur la connaissance détaillée de la situation épidémiologique locale. En particulier, on a besoin de davantage de données épidémiologiques relatives aux pays africains. La priorité doit être accordée au renforcement des systèmes de surveillance, notamment aux sites sentinelles de surveillance des enfants d’âge préscolaire (2 à 4 ans) et des enfants d’âge scolaire (5 à 15 ans). Parmi les informations essentielles figurent les données sur la sensibilité des souches les plus répandues de *S. Typhi* aux antimicrobiens pertinents. La mise au point de tests diagnostiques fiables et appropriés pour les pays en développement doit se voir accorder davantage d’attention.

L’idéal, lorsqu’on envisage une utilisation programmatique des vaccins antityphoïdiques, serait que des analyses de coût/efficacité fassent partie du processus de planification. Dans les taudis de plusieurs grandes villes d’Asie où l’incidence de la typhoïde est élevée, on a estimé que la vaccination des enfants d’âge préscolaire et scolaire par le Vi avait un «très bon rapport

averted of US\$ 177–674) (DOMI program), considering the costs of the illness borne by the public sector only.

All typhoid fever vaccination programmes should be implemented in the context of other efforts to control the disease, including health education, water quality and sanitation improvements, and training of health professionals in diagnosis and treatment. Improvements in water and sanitation systems and hygiene education are effective methods for controlling typhoid fever, but are slow to be implemented in many countries where typhoid fever is endemic.

All travellers to endemic areas are at potential risk of typhoid fever, although the risk is generally low in tourist and business centres where standards of accommodation, sanitation and food hygiene are high. Typhoid fever vaccination may be offered to travellers to destinations where the risk of typhoid fever is high, especially to those staying in endemic areas for >1 month and/or in locations where antibiotic-resistant strains of *S. Typhi* are prevalent.

Although the Vi and the Ty21a vaccines provide appreciable levels of protection and have a good record of safety, improved vaccines against typhoid fever are desirable. Such vaccines should confer higher levels and more durable protective immunity in all age groups, including those aged <2 years, preferably without the need for booster doses. While several new candidate vaccines show considerable promise, they are unlikely to be on the market within the next several years. In the meantime, endemic countries should consider how best to make use of the Vi and the Ty21a vaccines in children aged >2 years old. ■

coût/efficacité» (coût par DALYs (espérance de vie corrigée de l'incapacité) évitée de US\$ 177-674) (programme DOMI), en ne prenant en compte que le coût de la maladie pour le secteur public.

Tous les programmes de vaccination contre la fièvre typhoïde doivent être mis en œuvre dans le contexte d'autres efforts pour lutter contre la maladie, notamment l'éducation sanitaire, l'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement et la formation des professionnels de la santé au diagnostic et au traitement de cette maladie. L'amélioration des systèmes d'alimentation en eau et d'assainissement et l'éducation à l'hygiène sont des méthodes efficaces pour lutter contre la fièvre typhoïde, mais ne peuvent être mises en œuvre rapidement dans de nombreux pays d'endémie de cette maladie.

Tous les voyageurs se rendant dans les régions d'endémie sont exposés à un risque potentiel de typhoïde, bien que ce risque soit en général faible dans les centres touristiques et d'affaires où les normes d'hébergement, d'assainissement et d'hygiène alimentaire sont élevées. La vaccination contre la typhoïde peut être offerte aux voyageurs se rendant dans des endroits où le risque de la typhoïde est élevé, surtout s'ils vont séjourner dans les régions d'endémie pendant plus d'1 mois et/ou dans des endroits où les souches antibiorésistantes de *S. Typhi* sont répandues.

Bien que le Vi et le Ty21a confèrent des degrés de protection appréciables et aient un bon profil d'innocuité, des vaccins améliorés contre la typhoïde sont souhaitables. Il faudrait que ces vaccins confèrent un degré d'immunité protectrice plus élevé et plus durable dans toutes les classes d'âge, y compris chez les <2 ans, de préférence sans qu'il soit nécessaire d'administrer des rappels. Si plusieurs nouveaux vaccins candidats se montrent très prometteurs, il est peu probable cependant qu'ils arrivent sur le marché avant plusieurs années. En attendant, les pays d'endémie doivent étudier la façon d'exploiter au mieux le Vi et le Ty21a chez les enfants de >2 ans. ■

Renewal of paid subscriptions

For more than 80 years, the *Weekly Epidemiological Record* has served as an essential instrument for the collection and dissemination of epidemiological data useful in disease surveillance on a global level. Priority is given to diseases or risk factors known to threaten international public health.

To ensure that you continue to receive the *Weekly Epidemiological Record* without interruption, please remember to renew your subscription for 2008, or place a new one. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to:

World Health Organization, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: bookorders@who.int. For existing subscribers, please include your subscriber identification number from the mailing label.

For online subscriptions, please use <http://www.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Renouvellement des abonnements payants

Depuis plus de 80 ans, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* a servi comme instrument essentiel pour la collecte et la diffusion de données épidémiologiques utiles pour la surveillance des maladies sur le plan mondial. La priorité est donnée aux maladies ou facteurs de risque qui menacent la santé publique sur le plan international.

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2008, merci de ne pas oublier de renouveler votre abonnement ou de souscrire pour la première fois. Cela peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où aucun dépositaire n'a été désigné, veuillez écrire à:

Organisation mondiale de la Santé, Editions OMS, 1211 Genève 27, Suisse. Fax: (+41 22) 791 48 57; courriel: bookorders@who.int. Pour les personnes déjà abonnées, merci de ne pas oublier de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition.

Enfin, pour les abonnements en ligne, merci de vous rendre sur <http://www.who.int/bookorders/francais/subscription2.jsp?sesslan=2>

Please find below the annual subscription rates:

Standard rate

Sw.fr. 346.--/US\$ 311.00 Economy mail

Sw.fr. 355.--/US\$ 319.00 Priority mail

Developing country price

Sw.fr. 197.--/US\$ 177.00 Economy mail

Sw.fr. 206.--/US\$ 185.00 Priority mail

A copy of *International travel and health 2008* is included as part of the subscription. ■

Veillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels:

Prix standard

CHF. 346.--/US\$ 311.00 Envoi économique

CHF. 355.--/US\$ 319.00 Envoi prioritaire

Prix pour les pays en développement

CHF. 197.--/US\$ 177.00 Envoi économique

CHF. 206.--/US\$ 185.00 Envoi prioritaire

Cet abonnement comprend également un exemplaire de *Voyages internationaux et santé 2008*. ■

WHO web sites on infectious diseases
Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/	Grippe aviaire
Buruli ulcer	http://www.who.int/gtb-buruli	Ulcère de Buruli
Cholera	http://www.who.int/cholera/	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	http://who.int/denguenet	Dengue (DengueNet)
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/infectious-disease-news/	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems (GIS)	http://www.who.int/csr/mapping/	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	http://globalatlas.who.int	Atlas mondial des maladies infectieuses
WHO Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/	Réseau mondial OMS d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	http://www.who.int/topics	La santé de A à Z
Influenza	http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/	Grippe
Influenza network (FluNet)	http://who.int/flunet	Réseau grippe (FluNet)
Integrated management of childhood illness	http://www.who.int/chd/	Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance
International Health Regulations	http://www.who.int/csr/ihr/en/	Règlement sanitaire international
International travel and health	http://www.who.int/ith/	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	http://www.who.int/wormcontrol/	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	http://www.who.int/leishmaniasis	Leishmaniose
Leprosy	http://www.who.int/lep/	Lèpre
Lymphatic filariasis	http://www.who.int/lymphatic_filaria.org/en/	Filariose lymphatique
Malaria	http://www.who.int/malaria	Paludisme
Neglected diseases	http://www.who.int/neglected_diseases/en/	Maladies négligées
Outbreaks	http://www.who.int/csr/don	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.polioeradication.org/casecount.asp	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	http://www.who.int/rabies	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	http://www.who.int/infectious-disease-report/	Rapport sur les maladies infectieuses
Salmonella surveillance network	http://www.who.int/salmsurv	Réseau de surveillance de la salmonellose
Smallpox	http://www.who.int/csr/disease/smallpox/	Variole
Schistosomiasis	http://www.schisto.org	Schistosomiase
Surveillance and response	http://www.who.int/csr/	Surveillance et action
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/tb/ and/et http://www.stoptb.org	Tuberculose
Vaccines	http://www.who.int/immunization/en/	Vaccins
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Office in Lyon	http://www.who.int/csr/labepidemiology/en/	Bureau de l'OMS à Lyon
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	http://www.who.int/whopes	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre, Tunis	http://wmc.who.int	Centre méditerranéen de l'OMS, Tunis
Yellow fever	http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/	Fièvre jaune

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message [subscribe_wer-reh](mailto:subscribe_wer-reh@listserv.who.int) to listserv@who.int

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message [subscribe_wer-reh](mailto:subscribe_wer-reh@listserv.who.int) à listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int