

AVIS

relatif à l'utilisation des vaccins contre la typhoïde pour faire face aux difficultés d'approvisionnement prévisibles en raison de retrait de lots du vaccin Typhim Vi®

12 octobre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 26 septembre 2012 une saisine de la Direction générale de la santé relative à l'utilisation des vaccins contre la typhoïde pour faire face aux difficultés d'approvisionnement prévisibles dues au retrait de certains lots du vaccin Typhim Vi® en raison d'un contenu antigénique inférieur aux spécifications. Le retrait de lots n'est pas lié à un problème de sécurité.

Il est demandé au HCSP de définir les personnes les plus à risque d'exposition à la fièvre typhoïde, afin que les stocks limités actuellement disponibles puissent dans la mesure du possible leur être réservés prioritairement.

Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants :

1. Données concernant les ventes annuelles et les stocks disponibles à ce jour au niveau national

Les quantités de Typhim Vi® disponibles et le délai annoncé de remise à disposition normale de cette spécialité sur le marché français ont été pris en compte au regard des volumes de vente annuels pour Typhim Vi®, Typherix® et Tyavax®. Ces données, confidentielles, ne peuvent être exposées dans le présent avis.

2. Données concernant les besoins pour l'armée et les stocks disponibles à ce jour ainsi que les populations concernées

Les stocks de vaccins contre la fièvre typhoïde détenus actuellement dans les armées permettent une autonomie de 4 mois.

3. Données épidémiologiques

➤ Zones à risque et données sur les voyageurs

Les zones à risque élevé de fièvre typhoïde (incidence estimée à $>100/100\ 000/\text{an}$) sont le sous-continent indien et l'Asie du Sud-est.

Les zones à risque moyen (incidence estimée entre 10 et $100/100\ 000/\text{an}$) sont l'Afrique (surtout Afrique sub-saharienne), le reste de l'Asie, le Moyen-Orient, les Caraïbes et l'Amérique latine ainsi que les îles du Pacifique (à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande).

Les zones à faible risque (incidence $< 10/100\ 000/\text{an}$) sont l'Europe, l'Amérique du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande (Fig. 1).

Les données épidémiologiques par pays doivent toutefois être interprétées avec prudence. En effet, la fièvre typhoïde n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans de nombreux pays en voie de développement. Pour ces pays, les données disponibles reposent souvent sur peu d'études, ou ont été extrapolées à partir de données issues de régions voisines. Le manque de données concerne surtout l'Afrique. Enfin, la distinction entre *Salmonella Typhi* et *Paratyphi* est rarement faite dans de nombreux pays.

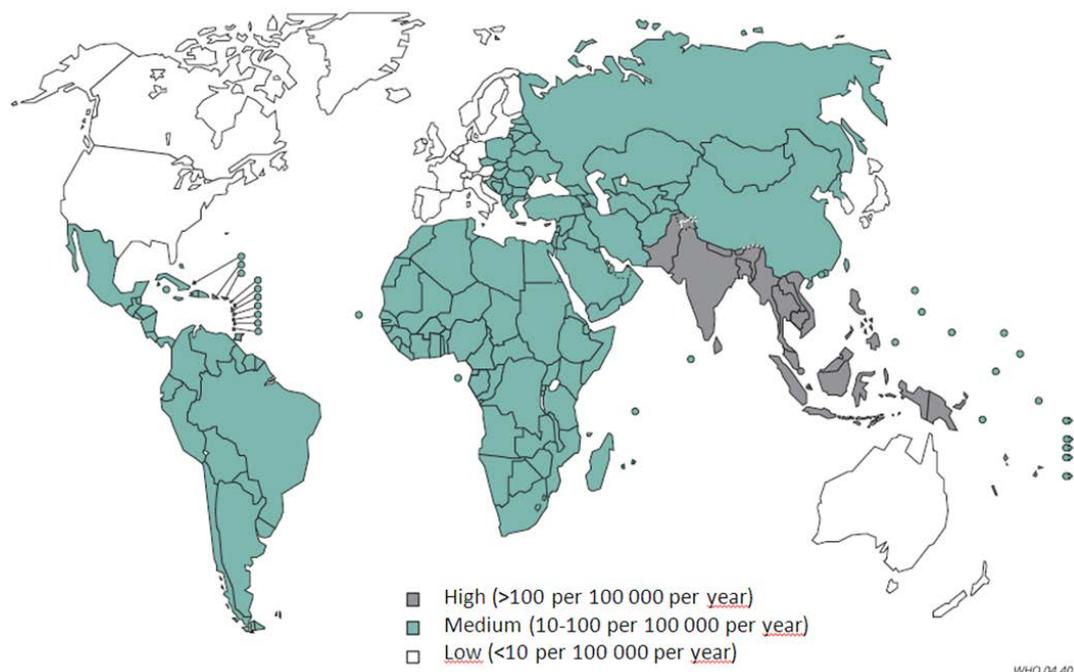


Fig. 1 - Distribution géographique de la fièvre typhoïde, selon le niveau d'incidence. Source : Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004 May;82(5):346-53.

En France, environ 100 à 130 cas de fièvre typhoïde sont déclarés annuellement depuis 2009. Quatre-vingt pour cent d'entre eux sont déclarés en métropole, et 20 % dans les départements d'outre-mer (DOM).

En France, la fièvre typhoïde est essentiellement une maladie d'importation (Tableau 1), à l'exception de la Guyane et de Mayotte où la majorité des cas sont autochtones.

Tableau 1 - Nombre de cas de fièvre typhoïde déclarés en France, selon le statut autochtone ou importé, 2009–2011.

		2009		2010		2011		2009-2011	
		n	%	n	%	n	%	N	%
France	Total	125		131		103		359	
	Autochtone	34	27%	21	16%	31	30%	86	24%
	Importé	83	66%	99	76%	68	66%	250	70%
	Non précisé	8	6%	11	8%	4	4%	23	6%
Métropole	Total	101	81%	114	87%	73	71%	288	80%
	Autochtone	23	23%	11	10%	10	14%	44	15%
	Importé	75	74%	94	82%	63	86%	232	81%
	Non précisé	3	3%	9	8%	0	0%	12	4%
DOM	Total	24	19%	17	13%	30	29%	71	20%
	Autochtone	11	46%	10	59%	21	70%	42	59%
	Importé	8	33%	5	29%	5	17%	18	25%
	Non précisé	5	21%	2	12%	4	13%	11	15%

En métropole, plus de 80 % des cas déclarés sont importés. La moitié des cas importés le sont d'Afrique, principalement d'Afrique sub-saharienne et du Maghreb. Environ 40 % des cas importés le sont d'Asie, en grande majorité du sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh). Environ 5 % des cas importés le sont d'Amérique latine, et le reste de diverses autres régions du monde (Tableau 2). En 2009–2011, trois pays ont compté pour presque la moitié des cas importés en métropole : l'Inde (21 %), le Maroc (15 %) et le Pakistan (11 %).

Tableau 2 - Régions géographiques visitées par les cas importés de fièvre typhoïde déclarés en France métropolitaine (visite dans les 30 jours précédant la date des premiers symptômes), 2009–2011.

Régions visitées	Année							
	2009		2010		2011		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Asie	28	37%	32	34%	28	44%	88	38%
Sous-continent indien*	26	93%	32	100%	26	93%	84	95%
Autres	2	7%	0		2	7%	4	5%
Afrique	40	53%	50	53%	21	33%	111	48%
Sub-saharienne	22	55%	32	64%	14	67%	68	61%
Maghreb	18	45%	18	36%	7	33%	43	39%
Amérique du Sud	2	3%	5	5%	6	10%	13	6%
Autres	5	7%	7	7%	8	13%	20	9%
	75		94		63		232	

*Inde, Pakistan, Bangladesh

Tout comme en France métropolitaine, la majorité des cas déclarés en Martinique, en Guadeloupe et à la Réunion sont des cas importés. En revanche, près de 2/3 des cas déclarés en Guyane et à Mayotte sont autochtones et des épidémies y ont été rapportées (Guyane, 2004 : 9 cas ; Mayotte, 2008 : 19 cas). Pratiquement aucun cas n'est déclaré dans les pays d'outre-mer (POM) : Nouvelle-Calédonie : 1 cas en 2005 et 1 cas en 2007 ; Polynésie française : 1 cas il y a une dizaine d'années et 1 cas en 2012.

Le nombre de cas importés observé en France dépend du niveau de risque dans la région visitée et du flux de voyageurs. Par exemple, les données sur les voyageurs montrent que parmi un total de 20 940 000 voyages à l'étranger (hors DOM) pour motifs personnels rapportés sur l'année 2010, 133 000 étaient à destination de l'Inde (pour 23 cas importés), 1 915 000 à destination du Maghreb (pour 17 cas importés) et 1 006 000 à destination d'autres pays d'Afrique (pour 33 cas importés)¹.

4. Caractéristiques du vaccin

Le vaccin Typhim VI® est un vaccin polysidique non conjugué, qui contient 25 µg de polysides capsulaires Vi de *Salmonella enterica* sérotype Typhi (souche Ty2).

Ce vaccin injectable confère une protection d'environ 70 % contre une fièvre typhoïde à *Salmonella Typhi* confirmée par des hémocultures pendant au moins trois ans [1].

L'expérience de l'utilisation des vaccins polysidiques non conjugués, notamment de ceux dirigés contre certains sérotypes du méningocoque et du pneumocoque, montre que l'administration répétée du vaccin peut conduire à une hyporéactivité immunologique [2-7]. Une étude est en faveur de la survenue d'une hyporéponse après réadministration du vaccin typhoïdique polysidique Vi [8]. Une étude récente suggère que l'hyporéponse immunologique observée après revaccination par un vaccin polysidique serait liée à l'apoptose des cellules mémoires B [9].

Par ailleurs, la quantité de polyside dans les vaccins polysidiques non conjugués est importante (50 µg pour le vaccin A-C-Y-W135 Mencevax®, 25 µg pour le vaccin pneumococcique

¹ Source : Enquête Suivi de la Demande Touristique (SDT), année 2010. Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services, ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie.

23-valent Pneumo23® ainsi que pour les vaccins contre la typhoïde Tyavax®, Typhim Vi® et Typherix®. Il a été montré, pour la vaccination contre le méningocoque et contre *Haemophilus influenzae* de type b, que l'utilisation d'une fraction de la dose vaccinale permettait d'obtenir une réponse immunitaire équivalente à celle obtenue après l'administration d'une dose entière [10-14].

D'autre part, la tolérance de doses répétées du vaccin polysidique non conjugué contre la typhoïde à des intervalles raccourcis n'a pas été étudiée.

Au total, il est donc préférable de ne pas revacciner dans un délai de moins de trois ans les personnes qui ont été vaccinées avec l'un des lots du vaccin Typhim Vi® suspectés d'avoir un contenu antigénique insuffisant en polyoside Vi.

Le HCSP rappelle :

- **les recommandations actuelles concernant la vaccination contre la typhoïde**
 - Dans le cadre du **Calendrier vaccinal applicable en population générale** [15] : la vaccination contre la fièvre typhoïde est obligatoire pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale, visés par l'article L.3111-4 du code de la santé publique. **Cette obligation ne concerne que les personnels exposés au risque de contamination, soit essentiellement les personnes qui manipulent des selles.**
 - Dans le cadre du **Calendrier vaccinal des militaires** [16] :
la vaccination contre la fièvre typhoïde est une vaccination réglementaire pour les militaires susceptibles d'être désignés à servir outre-mer, en opérations extérieures ou en affectation embarquée.
 - Dans le cadre des **Recommandations sanitaires aux voyageurs** [17] :
la vaccination contre la fièvre typhoïde « est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un **séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions, dans des pays où l'hygiène est précaire** ».
 - Selon l'OMS [1] : « **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.** »
 - **Deux départements français, la Guyane et Mayotte**, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde et dans ce contexte, le HCSP a recommandé [18,19] que des campagnes de vaccination limitées puissent être organisées le cas échéant autour de foyers de la maladie. Il a également recommandé cette vaccination pour les personnes qui se rendent à Mayotte [18].
- **le schéma vaccinal** : une injection (15 jours avant le départ pour les voyageurs) puis une revaccination tous les 3 ans. Le vaccin peut être administré dès l'âge de 2 ans.

Le HCSP recommande, dans la mesure où des difficultés d'approvisionnement pour ce vaccin vont survenir, de :

- **respecter les recommandations rappelées ci-dessus en considérant comme prioritaires la vaccination des militaires se rendant en mission outre-mer, en opérations extérieures ou en affectation embarquée. La satisfaction de l'obligation légale concernant les personnels de laboratoire doit également être considérée comme prioritaire tout en notant que le respect des bonnes pratiques de laboratoire doit limiter voire annuler le risque ;**
- **réserver des doses de vaccin afin de pouvoir répondre à une éventuelle urgence sanitaire qui pourrait survenir au niveau national, notamment à Mayotte ou en Guyane ;**
- **contrôler la prescription de ce vaccin en ne le rendant disponible que dans les centres de vaccinations agréés.**

- **utiliser les autres vaccins typhoïdiques dans la mesure de leur disponibilité et notamment privilégier le vaccin combiné (typhoïde-hépatite A) chez les personnes qui relèvent également d'une vaccination contre l'hépatite A ;**
- **ne pas revacciner avant le délai prévu de trois ans les personnes ayant reçu un vaccin appartenant aux lots qui viennent d'être retirés ;**
- **rappeler l'importance des mesures d'hygiène à respecter pour réduire le risque de contracter la typhoïde et les autres maladies à transmission digestive.**

Références

- [1] Typhoid vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008 Feb 8;83(6):49-59..
- [2] Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2011; 10(3): 307-22.
- [3] Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870-74.
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Les vaccins méningococciques tétravalents conjugués. Rapport du groupe de travail, 12 juillet 2012.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281> (consulté le 09/10/2012).
- [5] Findlow H, Sow S, Borrow R, Tapia M, Haidara FC, Akinsola AK, *et al.* Meningococcal group C and w135 immunological hyporesponsiveness in african toddlers. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(9): 1492-6. Epub 2011 Jul 13.
- [6] Jokhdar H, Borrow R, Sultan A, Adi M, Riley C, Fuller E, Baxter D. Immunologic hyporesponsiveness to serogroup C but not serogroup A following repeated meningococcal A/C polysaccharide vaccination in Saudi Arabia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004; 11(1): 83-8. PubMed PMID: 14715549; PubMed Central PMCID: PMC321352.
- [7] Richmond P., *et al.* Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J. Infect. Dis* 1998; 178: 870-74.
- [8] Overbosch D, Peyron F, Picot N, Varichon JP, Dumas R, Chambonneau L, Weber F. Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med.* 2005; 12(6): 319-26.
- [9] Brynjolfsson SF, Henneken M, Bjarnarson SP, Mori E, Del Giudice G, Jonsdottir I. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis.* 2012; 205(3): 422-30.
- [10] Bärnes GK, Naess LM, Rosenqvist E, Guerin PJ, Caugant DA. Fractional Doses Vaccine Study Group. Avidity of serogroup A meningococcal IgG antibodies after immunization with different doses of a tetravalent A/C/Y/W135 polysaccharide vaccine. *Scand J Immunol.* 2011; 74(1): 87-94.
- [11] Guerin PJ, Naess LM, Fogg C, Rosenqvist E, Pinoges L, Bajunirwe F, *et al.* Immunogenicity of fractional doses of tetravalent a/c/y/w135 meningococcal polysaccharide vaccine: results from a randomized non-inferiority controlled trial in Uganda. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(12): e342.
- [12] Naess LM., Guerin PJ., Rosenqvist E., Kristiansen LH., Caugant DA. 2009. Influence of prior vaccination with fractional doses of a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine on serum bactericidal antibody responses after revaccination, abstr. P006, p. 46 Abstr. 10th Eur. Meningococcal Dis. Soc. (EMGM) Meet., Manchester, United Kingdom.
- [13] WHO Strategic Advisory Group of Experts. Use of fractional doses of meningococcal polysaccharide vaccines for the control of epidemic meningococcal disease in Africa in a context of vaccine shortage. 2007.
- [14] Romero-Steiner S, Fernandez J, Biloft C, Wohl ME, Sanchez J, Feris J, *et al.* Functional antibody activity elicited by fractional doses of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugate). *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8(6): 1115-59.
- [15] Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH* 2012;14-15:161-88.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-14-15-2012> (consulté le 09/10/2012).

[16] Calendrier vaccinal dans les armées pour l'année 2012. Circulaire ministérielle n° 719/DEF/DCSSA/AST/BERS/EPID du 18 avril 2012.

[17] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2012. BEH;20-21:22354.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-20-21-20122> (consulté le 09/10/2012).

[18] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal du département de Mayotte. HCSP, 2 février 2012.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120202_calvaccMayotte.pdf (consulté le 09/10/2012).

[19] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'aménagement du calendrier vaccinal en Guyane. HCSP, 17 octobre 2008

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081017_vacgu.pdf (consulté le 09/10/2012).

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour du Comité technique des vaccinations et du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation et validé par le président du HCSP.

Ce groupe d'experts n'a pas déclaré de conflit d'intérêt sur ce thème au HCSP.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr