



LA VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE : SITUATION ACTUELLE

par le

Dr R. Germanier^a



1. Introduction

Il y a quelque quatre-vingts ans, un vaccin antityphoïdique était administré pour la première fois à l'homme. C'est en 1896, en effet, que Wright³¹ a inoculé des bacilles typhoïdiques tués à deux médecins dont l'un reçut ultérieurement une dose d'épreuve de *Salmonella typhi* viables. Aucun symptôme de maladie n'étant alors apparu, on en conclut que le vaccin avait un pouvoir protecteur. Des études analogues furent entreprises par Visokovich, en URSS, mais les nombreuses recherches qui ont succédé à ces travaux initiaux n'ont pas permis d'établir, de façon concluante, l'action immunogène de vaccins antityphoïdiques similaires (voir les analyses d'Olitzki²¹ et de Topley Wilson³⁰). Les doutes concernant l'efficacité de la vaccination antityphoïdique se trouvèrent renforcés lorsque l'on observa que même la guérison d'une fièvre typhoïdique aiguë ne conférait pas une protection absolue contre une deuxième infection. Marmion¹⁹ a noté une forte incidence des récurrences de typhoïde chez les soldats britanniques du Moyen-Orient pendant la deuxième guerre mondiale : 55 hommes, rétablis après une première infection, furent exposés à *S. typhi* cinq mois plus tard à l'occasion d'une deuxième poussée épidémique. Vingt pour cent d'entre eux contractèrent une nouvelle typhoïde alors qu'au cours de la première épidémie, le taux d'atteinte global s'était élevé à 34 %. Des résultats analogues ont été obtenus avec des volontaires.¹⁰ Vingt-deux volontaires ayant présenté une fièvre typhoïde après qu'on leur eut administré la DI₂₅ ont été soumis à une dose d'attaque identique deux à 12 mois plus tard. Le taux d'atteinte fut alors de 23 % contre 30 % dans un groupe témoin non exposé précédemment. Ces constatations, alliées au fait que 10 à 20 % des malades subissent des rechutes, montrent que l'immunité contre la fièvre typhoïde n'est jamais absolue. Pourtant, on n'en a pas moins tenté en de nombreuses occasions de mettre au point des vaccins actifs. Des essais pratiques contrôlés à grande échelle entrepris, sous les auspices de l'OMS, en Yougoslavie, en Guyane, en Pologne et en URSS^{32,37,23,15} ont permis d'évaluer convenablement ces vaccins sur le terrain. Enfin, des études sur volontaires ont permis de mieux comprendre le problème de l'immunité contre la fièvre typhoïde.

2. Vaccins antityphoïdiques parentéraux

L'un des objectifs des essais pratiques mentionnés plus haut était d'étudier l'efficacité de deux vaccins antityphoïdiques préparés sur la base des propositions d'un Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique : un vaccin inactivé par l'acétone (vaccin K) et un vaccin inactivé par la chaleur et le phénol (vaccin L).^{8,29} Les résultats obtenus ont été résumés par Cvjetanovic et Uemura⁶ et par Joó.¹⁸ Comme le montre le tableau 1, ces deux vaccins ont conféré une immunité statistiquement significative, le vaccin K étant légèrement supérieur au vaccin L. Cette immunité était non seulement élevée mais aussi durable. C'est ainsi qu'au cours des essais faits en Guyane, le vaccin K a permis d'obtenir une protection de 93 % au cours des trois années qui ont suivi la vaccination et de 80 % au cours des quatre années suivantes.

^a Département de la Recherche, Institut des Sérums et des Vaccins, 3001 Berne, Suisse.

En Guyane et en Pologne, on a observé que les écoliers n'ayant reçu qu'une dose de vaccins étaient aussi bien protégés que ceux qui en avaient reçu deux mais le nombre de sujets vaccinés avec une seule dose étant assez limité, il convient d'interpréter cette observation avec une certaine prudence. Il a été montré récemment au cours d'un autre essai effectué à Tonga avec une et deux doses de vaccin desséché par l'acétone que, pour une vaccination primaire, deux doses assuraient une immunité plus forte et plus durable qu'une dose unique.²⁶ Étant donné cependant que tous ces essais ont eu lieu dans des zones d'endémicité, on peut supposer que les volontaires avaient été précédemment atteints d'infections asymptomatiques qui leur avaient conféré un certain degré d'immunité de sorte que la vaccination a simplement joué le rôle d'un rappel. Il semble donc que les observations faites au cours des divers essais pratiques s'appliquent uniquement aux personnes vivant dans des zones où la maladie est endémique et ne peuvent être extrapolées qu'avec précaution. Outre les deux vaccins K et L, d'autres types de vaccins antityphoïdiques ont été éprouvés sur le terrain par exemple un vaccin à base d'organismes entiers inactivé par l'alcool et des vaccins de type chimique contenant soit un extrait constitué par des antigènes typhoïdiques complets, soit de l'endo-anatoxine. Aucun d'eux ne s'est révélé plus efficace que les vaccins K et L préparés à partir d'organismes entiers.

Ces résultats permettent de formuler les conclusions suivantes⁶ : le vaccin inactivé par l'acétone (K) s'est révélé le meilleur des vaccins soumis aux essais. La protection qu'il confère est non seulement supérieure mais aussi de plus longue durée.

Le vaccin inactivé par la chaleur et le phénol (L) a été seulement un peu moins efficace que le vaccin K. Quant au vaccin inactivé par l'alcool, il s'est montré inférieur aux vaccins K et L. Certains vaccins chimiques composés d'antigènes typhoïdiques extraits de corps bactériens entiers ont assuré une assez bonne protection à des doses élevées, d'autres non, et l'efficacité des vaccins à base d'endo-anatoxine a été faible. Aucun adjuvant n'a amélioré les effets de ces vaccins.

Les vaccins K et L ainsi qu'un vaccin à base d'antigène Vi purifié ont été également expérimentés sur des volontaires¹⁶ qui ont reçu chacun trois doses, les deux premières à une semaine d'intervalle et la troisième un mois après la deuxième. Trois mois à un an après la vaccination, on a administré à ces volontaires, par voie buccale, une dose d'épreuve de S. typhi viables (tableau 2). Aucune protection n'est apparue en cas d'attaque massive (DI₁₀₀ DI₅₀). Toutefois, la dose d'attaque ayant été ramenée à la DI₂₅, on a enregistré une protection de 70 % (moyenne des vaccins K et L). Aucune différence significative n'a été notée entre les vaccins K et L; en revanche le vaccin à base d'antigènes purifiés assure une protection nettement plus faible.

Des résultats de tous ces essais, on peut conclure que l'administration des vaccins typhoïdiques par voie parentérale, qui est actuellement de règle, assure une protection satisfaisante et durable contre la fièvre typhoïde. Toutefois, cette protection est loin d'être aussi complète que celle conférée par certains vaccins viraux ou à base d'anatoxines. De plus, l'immunité due aux vaccins est probablement sans effet contre une dose infectieuse massive de S. typhi.

3. Vaccins antityphoïdiques buccaux

3.1 L'idée d'une vaccination par voie buccale n'est pas nouvelle : elle remonte à 1919, date des études fondamentales de Besredka et, depuis 50 ans au moins, des vaccins antityphoïdiques buccaux tués sont en vente dans le commerce. Leur introduction est due à des raisons d'ordre pratique : faciles à préparer et à administrer, ils ne donnent pas lieu à des réactions secondaires et sont dépourvus de tout danger. Toutefois leur efficacité a toujours été contestée. Les progrès des recherches fondamentales sur les mécanismes immunitaires locaux de l'appareil gastro-intestinal et le succès du vaccin antipoliomyélitique buccal ont fortement incité à réexaminer le problème de la vaccination par voie buccale. Ce sujet a d'ailleurs fait récemment l'objet des travaux d'un groupe scientifique de l'OMS.²²

Des études sérologiques faites chez l'homme ont révélé que la production des anticorps est stimulée par les vaccins buccaux tués qui sont peut-être ainsi en mesure d'assurer une certaine protection.²⁸ En 1948, 29 000 personnes vivant dans une zone fortement infectée furent immunisées au moyen d'un vaccin buccal tué par Raetrig.²⁴ L'année suivante, celui-ci nota une diminution du nombre des infections par contact dans la zone et en conclut que la vaccination buccale était efficace. Toutefois, de telles observations non contrôlées ne peuvent pas être considérées comme concluantes : ceci vaut également pour les récentes études de Borgoño et al. au Chili.² Chez des enfants vaccinés par voie buccale avec trois comprimés pendant 3 jours consécutifs (dose totale : $5,4 \times 10^8$ bacilles typhoïdiques) et observés pendant une période de 10 mois et demi, l'incidence n'a été que de 12,6 % tandis que dans un groupe témoin non vacciné elle a atteint 79,2 %. Cette protection élevée (près de 75 %) obtenue avec une dose de vaccin anormalement faible ne s'est pas trouvée confirmée lors d'un essai pratique rigoureusement contrôlé qui a eu lieu ultérieurement dans le même pays.

Des essais pratiques contrôlés au cours desquels des vaccins antityphoïdiques tués ont été administrés par voie buccale à d'importantes populations d'enfants se sont également déroulés en Inde. Lors du premier de ces trois essais,³ le vaccin administré en trois doses d'un comprimé contenant 100×10^9 *S. typhi* tués a eu une efficacité d'environ 24 %. Ce résultat relativement encourageant n'a pas été confirmé à l'issue du deuxième⁴ et du troisième essai au cours desquels on a administré pendant 3 jours de suite des comprimés de vaccin contenant respectivement 300×10^9 et 400×10^9 organismes tués. Les caractéristiques des vaccins utilisés pour le premier et le deuxième essai sont résumées au tableau 3. Le vaccin du deuxième essai a été préparé conformément aux recommandations d'une consultation informelle de l'OMS,³³ et a été également expérimenté au Chili où aucune protection significative n'a été notée après sept mois d'observations (J. M. Borgoño, communication personnelle).

Des résultats comparables ont été obtenus avec des volontaires.¹⁰ Le vaccin (Taboral, Institut suisse des Sérums et des Vaccins) utilisé pour le premier essai pratique en Inde a d'abord été éprouvé sur des adultes de sexe masculin auxquels on a administré six comprimés contenant 100×10^9 *S. typhi* tués par l'acétone. Aucune protection n'a été constatée. Toutefois en doublant la dose initiale (c'est-à-dire en donnant 12 comprimés), on a pu réduire sensiblement le taux d'attaque. Compte tenu des expériences antérieures avec des vaccins parentéraux¹⁶ (tableau 2), on peut considérer que, si la dose d'épreuve avait été plus faible (DI₂₅), le degré de protection eût été encore supérieur.

3.2 Vaccins vivants

L'organisme responsable de la fièvre typhoïde (*S. typhi*) n'est pathogène que pour l'homme et, peut-être, quelques primates tels que le chimpanzé. Ceci explique que les expériences aient dû porter essentiellement sur des modèles animaux faisant intervenir d'autres espèces de *Salmonella*. Le modèle le plus fréquemment utilisé est celui constitué par la souris et *S. typhimurium* ou *S. enteritidis*. On admet communément que la vaccination avec des *Salmonella* vivantes et atténuées confère à la souris une meilleure immunité que l'administration, par voie parentérale, de suspensions de souche virulente tuée. La supériorité des vaccins vivants atténués est particulièrement évidente lorsqu'ils sont pris par voie buccale.^{13,5}

Diverses souches atténuées de *S. typhimurium* ont été expérimentées sur des modèles animaux.

Chez l'homme, on n'a étudié jusqu'ici que deux souches atténuées de *S. typhi*, une souche streptomycino-dépendante et un mutant ne comportant pas de galactose-épimérase.

Souches de *S. typhi* streptomycino-dépendantes

En montrant qu'une souche streptomycino-dépendante de *Shigella flexneri* protégeait contre la dysenterie due au type homologue, on a stimulé les études concernant des mutants semblables de *Salmonella*. Reitman a établi, il y a longtemps, une souche streptomycino-dépendante de *S. typhi*.²⁵ Une souche, dérivée de cette souche originale (19V) et dénommée 20SD, protège le chimpanzé lorsqu'elle lui est administrée quotidiennement avec de la streptomycine.⁷ La souche originale sensible à la streptomycine (19V) étant insuffisamment stable, on en a tiré, en une

étape, un mutant dénommé 27V qui, sur la souris, s'est révélé sûr, stable et immunogène.²⁵ Cette souche a pu être administrée sans danger à des volontaires adultes en doses atteignant 100×10^9 cellules vivantes. En soumettant ces volontaires à des doses d'épreuves on a obtenu des résultats contradictoires. Dans une première étude⁹ (tableau 4), 13 % des personnes vaccinées avec des vaccins fraîchement préparés ont été atteintes de la maladie contre 46 % des hommes non vaccinés (efficacité de 71 %). Ce degré de protection n'a pas été obtenu lors d'un deuxième essai au cours duquel on a vacciné les volontaires avec la même souche préalablement lyophilisée.¹⁷ D'autres souches streptomycino-dépendantes ont été établies par Mel et al.²⁰ et se sont révélées sans danger sur des volontaires.

S. typhi ne contenant pas de galactose-épimérase

L'avirulence et le pouvoir protecteur des mutants de S. typhimurium ne contenant pas l'enzyme UDP-galactose-4-épimérase (mutants gal E) ont été étudiés chez la souris.¹² Utilisés sous forme de vaccins vivants, ces mutants gal E se sont révélés supérieurs, lors d'essais sur animaux, à tous les autres mutants de la paroi cellulaire.¹¹ Le pouvoir protecteur exceptionnel de ces mutants a été particulièrement mis en évidence lorsqu'on les a administrés par voie buccale.¹³ Le blocage de l'enzyme UDP-galactose-4-épimérase inhibe la synthèse normale du lipopolysaccharide de la paroi cellulaire mais, in vivo, un LPS de type lisse complet est synthétisé en présence de galactose exogène. Cette production distingue les mutants gal E des autres mutants rugueux et leur confère un pouvoir immunisant exceptionnel. L'avirulence des mutants gal E est due en partie au LPS incomplet de la paroi cellulaire mais aussi et surtout à la forte lyse bactérienne qui suit la consommation du galactose et son accumulation dans la cellule sous forme de galactose-1-phosphate et d'UDP-galactose. Ainsi, tant l'avirulence que l'antigénicité des mutants gal E dépendent de l'activité de toutes les enzymes nécessaires au métabolisme du galactose.¹⁰ Compte tenu de : a) l'activité de ces enzymes; b) la distribution du galactose dans les cellules; et c) la sensibilité des cellules au galactose, on peut former des hypothèses sur l'avirulence et le pouvoir immunisant des mutants gal E de Salmonella.

En se fondant sur les résultats d'études antérieures relatives à des mutants de S. typhimurium, on a isolé divers mutants gal E de S. typhi et sélectionné une souche dénommée Ty 2la en vue d'examen plus poussés.¹⁴ Ce mutant s'est révélé stable et aucune réversion au type sauvage n'a été observée, ni in vitro après une culture prolongée dans des milieux au galactose hautement sélectifs, ni in vivo après inoculation intrapéritonéale sur la souris. La stabilité de la souche Ty 2la a été également confirmée par le Dr E. S. Anderson^a qui l'a examinée au cours de diverses épreuves d'agglutination et de différenciation.

Il est apparu que la souche Ty 2la était nettement moins virulente pour la souris que la souche originale, la DL50 intrapéritonéale se situant, pour les deux, au-dessus de 10^8 lorsque les organismes sont en suspension dans du soluté physiologique et de la mucine. Des numérations bactériennes successives dans le foie et la rate d'animaux infectés par voie intrapéritonéale ont également permis de mettre en évidence la virulence réduite de Ty 2la (figure 1). Les cellules de S. typhi Ty 2la ont été éliminées beaucoup plus vite que celles du type Ty 2 même lorsque ces dernières étaient administrées en dose mille fois plus faible. La vaccination parentérale de la souris avec une souche vivante Ty 2la entraîne un accroissement sensible des anticorps O, H et Vi. L'animal est ainsi protégé contre des doses létales de cellules de Ty 2 administrées par voie intrapéritonéale ou intraveineuse. Toutefois, il ressort de travaux soutenus par l'OMS et mentionnés plus haut que les anticorps O, H et Vi ne reflètent pas l'immunité et ne peuvent donc pas servir à mesurer l'efficacité des vaccins antityphoïdiques.

On a établi l'innocuité de la souche Ty 2la en administrant par voie buccale des doses atteignant $3 \text{ à } 5 \times 10^{10}$ à 220 volontaires adultes à Baltimore (Etats-Unis d'Amérique),¹⁷ à 36 volontaires à Berne (Suisse) et à 370 enfants à Mexico (B. Fernandez de Castro, communication personnelle) (tableau 5). Des examens de selles ont montré que 10 % environ des personnes vaccinées excrétaient la souche vaccinale pendant 2 ou 3 jours après la vaccination. Dans aucun cas on n'a observé de mutant reverse. La séroconversion n'a pas été très fréquente.

^a Director, Enteric Reference Laboratory, Colindale, Londres (communication personnelle).

(40 % H, 15 % O, 6 % Vi) mais, comme on l'a déjà mentionné, elle ne révèle pas l'activité d'un vaccin antityphoïdique.

Le pouvoir protecteur de S. typhi Ty 21a en tant que vaccin antityphoïdique buccal vivant fraîchement préparé a été vérifié par Hornick et al. sur des volontaires.¹⁷ Six à huit doses de 3 à 5 x 10¹⁰ cellules de Ty 21a ont été administrées par voie buccale à des adultes de sexe masculin. Six semaines plus tard, ces sujets ont été soumis à des doses d'épreuve de cellules virulentes de Ty 2; 57 % des membres du groupe témoin non vacciné ont contracté la typhoïde contre 8 % des individus vaccinés. Ainsi l'efficacité du vaccin a été de 86 % au cours de ce premier essai; lors d'un deuxième essai identique, elle a été de 55 % et un troisième essai au cours duquel on s'est servi de cellules de Ty 21a développées en présence de galactose a confirmé les bons résultats des premiers (efficacité de 87 %).

On ne saurait trop insister sur la nécessité d'entreprendre d'autres essais avec des vaccins lyophilisés et des doses plus faibles ainsi que des schémas posologiques mieux réalisables.

Il convient de noter que les résultats encourageants obtenus avec des doses multiples de vaccin buccal vivant ont été obtenus avec des doses d'épreuve correspondant à la DI₅₀ et non à la DI₂₅. A l'occasion d'études antérieures, une protection comparable n'avait pu être assurée vis-à-vis d'une dose d'épreuve aussi élevée après administration parentérale de vaccins tués. Toutefois, ces mêmes vaccins parentéraux se sont révélés efficaces au cours d'essais pratiques. On peut donc s'attendre que l'administration par voie buccale du vaccin vivant atténué préparé à partir de S. typhi Ty 21a soit encore plus efficace sur le terrain. Cette hypothèse mérite d'être vérifiée au moyen d'essais pratiques contrôlés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Besredka, A. (1919) De la vaccination contre les états typhoïdes par voie buccale, Ann. Inst. Pasteur, 33, 882-890
2. Borgoño, J. M., Greiber, R., Baquedano, F., Cavrillo, B., Concha, F. & Solari (1972) Vacunacion antitífica oral. Resultados preliminares, Rev. méd. Chile, 100, 1129-1132
3. Chuttani, C. S., Prakash, K., Vergese, A., Sharma, U., Singha, P. & Ghosh Ray, B. (1971) Efficacité d'un vaccin antityphoïdique tué administré par voie buccale, Bull. Org. mond. Santé, 45, 445-450
4. Chuttani, C. S., Prakash, K., Vergese, A., Gupta, P., Chawla, R. K., Grover, V. & Agarwal, D. S. (1973) Ineffectiveness of an oral killed typhoid vaccine in a field trial, Bull. Org. mond. Santé, 48, 754-755
5. Collins, F. M. & Carter, P. B. (1972) Comparative immunogenicity of heat killed and living oral Salmonella vaccines, Infect. Immun., 6, 451-458
6. Cvjetanović, B. & Uemura, K. (1965) The present status of field and laboratory studies of typhoid and paratyphoid vaccines, Bull. Org. mond. Santé, 32, 29-36
7. Cvjetanović, B., Mel, D. M. & Felsenfeld, O. (1970) Expérimentation chez le chimpanzé d'un vaccin antityphoïdique vivant, Bull. Org. mond. Santé, 42, 499-507
8. Division of Immunology, Walter Reed Army Institute of Research (1964) Preparation of dried acetone-inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines, Bull. Org. mond. Santé, 30, 635-646
9. Dupont, H. L., Hornick, R. B., Snyder, M. J., Libonati, J. P. & Woodward, T. E. (1970) Immunity in typhoid fever: Evaluation of live streptomycin-dependent vaccine, Antimicrob. Agents and Chemother., 236-239
10. Dupont, H. L., Hornick, R. B., Snyder, M. J., Dawkins, A. T., Heiner, G. G. & Woodward, T. E. (1971) Etude de l'immunité antityphoïdique, Bull. Org. mond. Santé, 44, 667-672
11. Germanier, R. (1970) Immunity in experimental Salmonellosis. I. Protection induced by rough mutants of Salmonella typhimurium, Infect. Immun., 2, 309-315
12. Germanier, R. & Furer, E. (1971) Immunity in experimental Salmonellosis. II. Basis for avirulence and protective capacity of gal E. mutants of Salmonella typhimurium, Infect. Immun., 4, 663-673
13. Germanier, R. (1972) Immunity in experimental Salmonellosis. III. Comparative immunization with viable and heat-inactivated cells of Salmonella typhimurium, Infect. Immun., 5, 792-797
14. Germanier, R. & Furer, E. (1975) Isolation and characterization of S. typhi gal E mutant Ty 21a: a candidate strain for a live oral typhoid vaccine, J. Infect. Dis., 131, 553-558
15. Hejfec, L. B., Salmin, L. V., Lejtman, M. Z., Kuz'minova, M. L., Vasil'eva, A. V., Levina, L. A., Bencianova, T. G., Pavlova, E. A. & Antonova, A. A. (1966) A controlled field trial and laboratory, study of five typhoid vaccines in the USSR, Bull. Org. mond. Santé, 34, 321-339

16. Hornick, R. B., Greisman, S. E., Woodward, T. E., Dupont, H. L., Dawkins, A. T. & Snyder, M. J. (1970) Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control, New Engl. J. Med., 283, 686-691 et 739-746
17. Hornick, R. B., Dupont, H. L., Levine, M. M., Gilman, R. H., Woodward, W. E., Snyder, M. J. & Woodward, T. E. (1975) Efficacy of a live oral typhoid vaccine in human volunteers, Progr. immunbiol. Stand. (sous presse)
18. Joó, I. (1971) Present status and perspectives of vaccination against typhoid fever. Dans : Proceedings of the International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial and Bacterial Diseases of Man, 14-18 December 1970, Washington, D.C., Organisation panaméricaine de la Santé (Sci. Publ. N° 226), pp. 329-341
19. Marmion, D. E., Naylor, G. R. & Stewart, I. O. (1953) Second attacks of typhoid fever, J. Hyg. (Lond.), 51, 260-267
20. Mel, D. M., Arsic, B. L., Radovanovic, M. L., Kaljalovic, R. & Litvinjenko, S. (1974) Safety tests in adults and children with live oral typhoid vaccine, Acta microbiol. Acad. Sci. hung., 21, 161-166
21. Olitzki, A. (1972) Enteric Fevers. Bâle, Karger
22. Groupe scientifique de l'OMS sur les vaccins buccaux contre les entérobactéries (1972) Rapport, Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn. N° 500
23. Comité polonais de la Typhoïde (1965) Evaluation of typhoid vaccines in the laboratory and in a controlled field trial in Poland, Bull. Org. mond. Santé, 32, 15-27
24. Raettig, H. (1968) Die Zahl der Kontaktinfektionen nach Typhus- und Paratyphus, Explosionsepidemien als Massstab für die Wirksamkeit von oralen Impfungen, Bundesgesundheitsblatt, 11, 370-375
25. Reitman, M. (1967) Infectivity and antigenicity of streptomycin-dependent Salmonella typhosa, J. Infect. Dis., 117, 101-107
26. Tapa, S. & Cvjetanović, B. (1975) Controlled field trial of one and two doses of acetone inactivated and dried typhoid vaccine, Bull. Org. mond. Santé, 52 (1) (sous presse)
27. Typhoid Panel, UK Department of Technical Co-operation (1964) A controlled field trial of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in British Guiana, Bull. Org. mond. Santé, 30, 631-634
28. Vlădoianu, I. R., Dimache, G., Antohi, S., Vlădoianu, C. & Zarma, O. (1965) Laboratory tests on the effectiveness of oral vaccination of young children against typhoid and paratyphoid A and B, Bull. Org. mond. Santé, 32, 37-45
29. Walter Reed Army Institute of Research and International Laboratory for Biological Standards, Statens Seruminstitut (1964) Physical and chemical studies of two dried inactivated typhoid vaccines (vaccines K and L), Bull. Org. mond. Santé, 30, 647-652
30. Wilson, G. & Miles, A. A. (1964) Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunology (5th ed.) London, Edward Arnold
31. Wright, A. E. & Semple, D. (1897) Remarks on vaccination against typhoid fever, Brit. med. J., 1, 256-258

32. Commission yougoslave de la Typhoïde (1964) A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia, Bull. Org. mond. Santé, 30, 623-630
33. Killed oral typhoid vaccines - Report of an informal consultation, Genève, 2-3 novembre 1972, document OMS non publié BD/73.1

TABLEAU 1. EFFICACITE DE VACCINS ANTITYPHOÏDIQUES PARENTERAUX TUES CHEZ DES VOLONTAIRES
AYANT RECU DEUX DOSES A QUATRE SEMAINES D'INTERVALLE

Pays et référence bibliographique	Date	Durée de l'observation (en années)	Efficacité (en %)	
			Vaccin K inactivé par l'acétone	Vaccin L inactivé par la chaleur et le phénol
Yougoslavie (32)	1960-1963	3	79	51
Guyane (27)	1960-1963	3	93	77
	1963-1967	4	81	47
	1960-1967	7	88	65
Pologne (23)	1961-1964	3	85	-
URSS (15)	1962-1963	1	-	73
	1962-1965	3	-	66

TABLEAU 2. EFFICACITE DES VACCINS K, L, et Vi CHEZ DES VOLONTAIRES SOUMIS A DIVERSES DOSES D'EPREUVE DE S. TYPHI

Vaccin	Dose d'épreuve		
	10^9	10^7	10^5
K	2/3*	12/28 (43 %)	4/43 (9 %)
L	3/4	13/24 (54 %)	3/45 (7 %)
Vi	6/7	10/14 (71 %)	2/13 (15 %)
Groupe témoin	4/4	15/30 (50 %)	28/104 (27 %)

* Cas de typhoïde rapportés au nombre de personnes soumises à la dose d'épreuve.

TABLEAU 3. CARACTÉRISTIQUES DE VACCINS BUCCAUX TUES UTILISES AU COURS D'ESSAIS PRATIQUES

Fabricant	Institut suisse des Sérums et des Vaccins	Behringwerke
Référence	Chuttani et al. ³	Chuttani et al. ⁴
Souche de <u>S. typhi</u>	Ty 2	Ty 58
Dose	$3 \times 100 \times 10^9$	$3 \times 300 \times 10^9$
Méthode de dessiccation	Lyophilisation	35°C dans le vide
Méthode d'inactivation	Acétone	Acétone
Efficacité	24 %	0 %

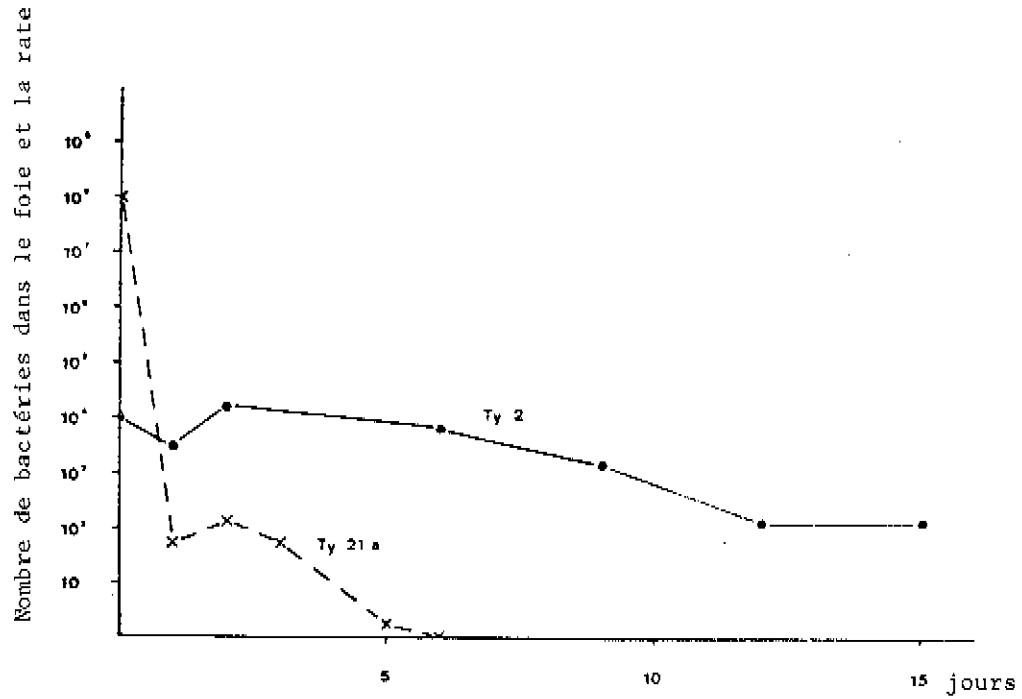
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES DES SOUCHES VACCINALES
DES VACCINS ANTITYPHOÏDIQUES VIVANTS

Nom de la souche	20SD / 27V / SmD	Ty 21a
Caractéristique	Streptomycino-dépendant	Ne contient pas d'enzyme UDP-4-galactose-épimérase
Origine (réf.)	M. Reitman ²⁵	R. Germanier ¹⁴
Epreuves d'innocuité	chimpanzés (20SD) ⁷ adultes (27V) ¹⁷ 1104 adultes (SmD) ²¹ et 622 enfants	209 adultes ¹⁷ 370 enfants (Mexique)
Efficacité, chez des volontaires, du vaccin fraîchement préparé	71 % (27V) ⁹	87 % ¹⁷

TABLEAU 5. EPREUVES D'INNOCUITE ET D'EFFICACITE REALISEES AVEC LE VACCIN BUCCAL A BASE DE S. TYPHI Ty 21a

Essai	Date	Nombre de volontaires	Dosage (Nombre de cellules vivantes)	Réactions	Isolements dans les selles Séroconversions					Taux de protection contre la DT ₅₀
					Souches vaccinales	Souches sauvages	H	O	Vi	
Univ. of Maryland, Baltimore	Eté 1973	43	6 à 8 doses (3 à 5 x 10 ¹⁰)	12 % de diarrhées	24 %	0	33 %	12 %	3 %	86 %
Institut suisse des Sérums et des Vaccins, Berne	Automne 1973	8	2 x 10 ⁷ à 2 x 10 ¹⁰	Aucune	-	-	-	-	-	-
Institut suisse des Sérums et des Vaccins, Berne (Bienne)	Printemps 1974	20	2 doses de 5 x 10 ⁸ et 5 x 10 ⁹	Aucune	10 %	0	30 %	25 %	15 %	-
Univ. of Maryland, Baltimore	Eté 1974	58	8 doses de 3 à 8 x 10 ¹⁰	Aucune	36 %	0	60 %	4 %	0	55 %
Institut national d'Hygiène, Mexico	Automne 1974	370 (enfants)	3 doses de 1 à 2 x 10 ¹⁰	Légères diarrhées comme chez les enfants du groupe témoin	Quelques-unes	0	-	-	-	-
Institut suisse des Sérums et des Vaccins, Berne	Printemps 1975	8	1 x 10 ⁹ et 2 x 10 ¹⁰	Aucune	-	-	-	-	-	-
Univ. of Maryland, Baltimore	1975	119	3 à 5 x 10 ¹⁰	Aucune	19 %	0	54 %	15 %	2 %	87 %

FIG. 1. COURBES DE CROISSANCE DE S. TYPHI Ty 2 et Ty 21a
DANS LE FOIE ET LA RATE DE SOURIS APRES ADMINISTRATION
INTRAPERITONEALE DE 10^4 OU 10^8 CELLULES



* * *