Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

4 FEBRUARY 2000, 75th YEAR / 4 FÉVRIER 2000, 75e ANNÉE
No. 5, **2000**, **75**, 37-44
http://www.who.int/wer

Contents

37 Outbreak news
38 Hepatitis A vaccines
44 Influenza
44 International Health Regulations

Sommaire

37 Le point sur les épidémies
38 Vaccins anti-hépatite A
44 Grippe
30 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

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

6.500 1.2000
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

OUTBREAK NEWS

Cholera, Guatemala. There have been 2 cholera outbreaks between December 1999 and 11 January 2000. One was in Escuintla department, where 59 cases were confirmed (41 in urban areas and 18 among migrant workers in farming areas). The other occurred in Quiché department, where 6 cases (1 of which was laboratory-confirmed) and 4 deaths were reported. Control measures were implemented and active surveillance established in the areas affected, and the outbreaks are now considered to be over.

Cholera, Madagascar. The first cases of cholera recorded in the country occurred in late March 1999[1] in Mahajanga province. Two other provinces, Antananarivo and Antsiranana, were affected later in the year. By the end of November, 6 983 cases with 433 deaths were recorded with the majority occurring in Mahajanga province. In January 2000, cholera cases were reported from a fourth province, Toliary, where the first case was confirmed on 11 January in Morondava district. The rainy season started in early December and 3 176 cases with 121 deaths have been recorded since then up to 10 January.

Dysentery, Lesotho. On 12 January 2000, the Minister of Health announced that an outbreak of diarrhoea was occurring in Mohale's Hoek district in the southern part of the country. Records from January 1997 to 15 January 2000 showed that the number of cases had risen beyond the expected seasonal figures from November 1999 to January 2000. As of 15 January 2000 a total of 1 862 cases with 28 deaths had been reported. Adults were more affected than children. Currently the number of cases appears to be decreasing. ■

[1] See No. 15, 1999, p. 120.

LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Choléra, Guatemala. Il y a eu 2 flambées de choléra entre décembre 1999 et le 11 janvier 2000. L'une s'est produite dans le département d'Escuintla, où 59 cas ont été confirmés (41 dans les zones urbaines et 18 parmi des travailleurs migrants dans des zones agricoles). L'autre a eu lieu dans le département de Quiché, où 6 cas (dont 1 confirmé en laboratoire) et 4 décès ont été signalés. Des mesures de lutte ont été mises en œuvre et une surveillance active établie dans les zones touchées, et l'on considère que les flambées sont désormais circonscrites.

Choléra, Madagascar. Les premiers cas de choléra signalés dans le pays se sont produits fin mars 1999[1] dans la province de Mahajanga. Deux autres provinces, Antananarivo et Antsiranana, ont été touchées dans le courant de l'année. A fin novembre, 6 983 cas dont 433 décès avaient été enregistrés, la majorité s'étant produits dans la province de Mahajanga. En janvier 2000, on a signalé des cas de choléra dans une quatrième province, Toliary, le premier étant confirmé le 11 janvier dans le district de Morondava. La saison des pluies a commencé début décembre, et 3 176 cas dont 121 décès ont été notifiés depuis et jusqu'au 10 janvier.

Dysenterie, Lesotho. Le 12 janvier 2000, le Ministre de la santé a annoncé qu'il y avait une flambée de diarrhée dans le district de Mohale's Hoek, dans le sud du pays. Les archives de janvier 1997 au 15 janvier 2000 ont montré que le nombre de cas s'était accru au-delà des chiffres saisonniers attendus de novembre 1999 à janvier 2000. Au 15 janvier 2000, un total de 1 862 cas dont 28 décès avait été notifié. Les adultes ont été plus touchés que les enfants. Le nombre de cas semble maintenant diminuer. ■

[1] Voir N° 15, 1999, p. 120.

Hepatitis A vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO) through its department of vaccines and biologicals [1] already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization (EPI). According to its global mandate, the department is now assuming an extended normative role in this field, and is issuing a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusion

Hepatitis A is an acute, usually self-limiting disease of the liver caused by hepatitis A virus (HAV). HAV is transmitted from person to person, primarily by the faecal-oral route. The incidence of hepatitis A is closely related to socioeconomic development, and seroepidemiological studies show that prevalence of anti-HAV antibodies in the general population varies from 15% to close to 100% in different parts of the world. An estimated 1.5 million clinical cases of hepatitis A occur each year. In young children HAV infection is usually asymptomatic whereas symptomatic disease occurs more commonly among adults. Infection with HAV induces lifelong immunity. In areas of low endemicity, hepatitis A usually occurs as single cases among persons in high-risk groups or as outbreaks involving a small number of persons. In highly endemic areas, most persons are asymptomatically infected with HAV during childhood and clinical hepatitis A is uncommon. In countries of low and intermediate endemicity, adult disease is seen more often and hepatitis A may represents a substantial medical and economic burden.

Currently, 4 inactivated vaccines against HAV are internationally available. All 4 vaccines are safe and effective, with long-lasting protection. None of the vaccines are licensed for children aged < 1 year.

Public health aspects

Hepatitis A is an acute, usually self-limiting infection of the liver caused by hepatitis A virus (HAV). The virus has a worldwide distribution and causes about 1.5 million cases of clinical hepatitis each year. Humans are the only reservoir of

[1] Formerly the global programme for vaccines and immunization (GPV).

Vaccins anti-hépatite A

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose déjà, à travers son département des vaccins et produits biologiques (VAB),[1] des informations et des recommandations sur les vaccins utilisés dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV). Conformément à son mandat mondial, le département assume désormais un rôle normatif élargi dans ce domaine, et publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur d'autres vaccins et associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information porteront essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination aux fins de protection individuelle, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut compléter utilement les programmes nationaux, mais n'est pas visée par ce type de document. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont destinées principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs de programmes de vaccination. Mais les notes d'information peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

Résumé et conclusions

L'hépatite A est une infection aiguë du foie, qui évolue en général spontanément vers la guérison et qui est provoquée par le virus de l'hépatite A (HAV). La transmission du HAV d'une personne à l'autre est principalement féco-orale. L'incidence de l'hépatite A est en étroite relation avec le développement socio-économique et les études séro-épidémiologiques montrent que la prévalence des anticorps anti-HAV varie de 15% à près de 100% dans les différentes régions du monde. On estime à 1,5 million le nombre de cas cliniques d'hépatite A survenant chaque année. Chez le jeune enfant, l'infection à HAV reste en général asymptomatique mais elle devient couramment symptomatique chez l'adulte. Elle induit une immunité à vie. Dans les régions de faible endémicité, l'hépatite A se manifeste habituellement par des cas isolés dans des groupes à haut risque ou par des flambées impliquant un petit nombre de personnes. Dans les zones de forte endémicité, la plupart des habitants contractent l'infection dans l'enfance et elle reste asymptomatique; il est alors rare d'observer des cas cliniques d'hépatite A. La maladie se retrouve plus fréquemment chez les adultes dans les pays d'endémicité faible ou moyenne et elle peut alors représenter une charge importante du point de vue médical et économique.

On dispose actuellement au niveau international de 4 vaccins anti-HAV inactivés. Sûrs et efficaces, ils confèrent une protection de longue durée, mais aucun n'est homologué pour les enfants de < 1 an.

Considérations de santé publique

L'hépatite A est une infection aiguë du foie, qui évolue en général spontanément vers la guérison et qui est provoquée par un virus, le HAV. Présent dans le monde entier, il est responsable d'environ 1,5 million de cas cliniques d'hépatite chaque année. L'être humain

[1] Auparavant le Programme mondial des vaccins et vaccinations (GPV).

HAV. Transmission occurs primarily through the faecal-oral route, and is closely associated with poor sanitary conditions. The most common modes of transmission include close personal contact with an infected person and ingestion of contaminated food and water. The virus is shed in the faeces of persons with both asymptomatic and symptomatic infection. Under favourable conditions HAV may survive in the environment for months. Bloodborne transmission of HAV occurs, but is much less common.

The average incubation period is 28 days, but may vary from 15-50 days. Approximately 10-12 days after infection the virus can be detected in blood and faeces. In general, a person is most infectious from 14-21 days before the onset of symptoms, through 1 week after the onset of symptoms.

Antibodies against HAV develop in response to infection and seroprevalence can be used as a marker of viral transmission in a community. The lowest seroprevalence is found in the Nordic countries (about 15%). In other parts of Europe and Australia, Japan and in the United States, 40%-70% of the adult population has demonstrable antibodies to HAV. Practically all adults living in developing areas of the world have serological evidence of past infection.

The risk of developing symptomatic illness following HAV infection is directly correlated to age. In children aged < 6 years, HAV infection is usually asymptomatic, with only 10% developing jaundice. Among older children and adults, infection usually causes clinical disease, with jaundice occurring in more than 70% of cases. Therefore, highly HAV-endemic regions are characterized by asymptomatic childhood infection, with only the occasional occurrence of clinical hepatitis A.

For practical purposes, the world can be divided into areas of low, intermediate and high endemicity, although there may be regional differences in endemicity within a country. In areas of low endemicity the disease occurs mainly in adolescents and adults in high-risk groups (e.g. homosexual

The results of appropriate epidemiological and cost-benefit studies should be carefully considered before deciding on national policies concerning immunization against hepatitis A. As part of this decision process, the public health impact of hepatitis A should be weighed against the impact of other vaccine-preventable infections, including diseases caused by hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, rubella and yellow fever.

In highly endemic countries, almost all persons are asymptomatically infected with HAV in childhood, which effectively prevents clinical hepatitis A in adolescents and adults. In these countries, large-scale vaccination programmes are not recommended.

In countries of intermediate endemicity where a relatively large proportion of the adult population is susceptible to HAV, and where hepatitis A represents a significant public health burden, large-scale childhood vaccination may be considered as a supplement to health education and improved sanitation.

In regions of low endemicity, vaccination against hepatitis A is indicated for individuals with increased risk of contracting the infection, such as travellers to areas of intermediate or high endemicity.

Il convient d'examiner avec attention les résultats des études épidémiologiques, ainsi que les coûts et les avantages, avant de décider d'une politique nationale en matière de vaccination contre l'hépatite A. Au cours de ce processus décisionnel, on comparera les répercussions de l'hépatite A sur la santé publique par rapport à d'autres maladies à prévention vaccinale, dont l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole et la fièvre jaune.

Dans les pays de forte endémicité, quasiment tous les habitants contractent dès l'enfance l'infection qui reste alors asymptomatique et représente une prévention efficace de l'hépatite A clinique chez l'adolescent et l'adulte. Les programmes de vaccination à grande échelle ne sont donc pas recommandés dans ces pays.

Dans les pays d'endémicité moyenne, où une proportion relativement grande de la population adulte est sensible au HAV et où l'hépatite A représente un fardeau important pour la santé publique, la vaccination des enfants à grande échelle pourra être envisagée, en complément de l'éducation sanitaire et d'une amélioration des systèmes d'assainissement.

Dans les régions de faible endémicité, la vaccination contre l'hépatite A est indiquée pour les personnes exposées à un risque accru de contracter l'infection, par exemple celles qui se rendent dans les zones de forte ou moyenne endémicité.

est le seul réservoir. La transmission, principalement par voie fécoorale, est en étroite relation avec des conditions sanitaires médiocres. Les modalités les plus courantes de cette transmission comprennent le contact rapproché avec une personne infectée et l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Le virus est excrété dans les fèces, que l'infection soit asymptomatique ou non. Dans des conditions favorables, le HAV peut survivre dans l'environnement pendant des mois. Il arrive qu'il soit transmis par le sang, mais c'est beaucoup moins courant.

L'incubation dure en moyenne 28 jours, mais peut aller de 15 à 50 jours. Il est possible de déceler le virus dans le sang et les fèces environ 10-12 jours après la contamination. Les patients sont les plus contagieux pendant les 2-3 semaines précédant l'apparition des symptômes et la semaine qui suit.

L'organisme produit des anticorps anti-HAV en réaction à l'infection et l'on peut utiliser la séroprévalence comme indicateur de la transmission virale dans une communauté. C'est dans les pays nordiques que l'on trouve la séroprévalence la plus basse (environ 15%). Dans les autres régions d'Europe, en Australie, aux Etats-Unis et au Japon, la proportion d'adultes chez lesquels on décèle des anticorps atteint 40%-70%. Pratiquement tous les adultes vivant dans les pays en développement ont une sérologie établissant des antécédents d'infection.

Il y a une corrélation directe entre l'âge et le risque de développer une forme symptomatique de la maladie à la suite de l'infection par le HAV. Chez les enfants de < 6 ans, elle reste en général asymptomatique: seuls 10% d'entre eux développent un ictère. Chez l'enfant plus âgé et l'adulte, l'infection évolue vers la forme clinique et l'ictère survient dans plus de 70% des cas. Les régions de forte endémicité du HAV se caractérisent donc par une prédominance des infections asymptomatiques de l'enfance et l'apparition occasionnelle seulement d'hépatite A clinique.

A des fins pratiques, on divise le monde en zones de faible, moyenne et forte endémicité, bien que l'endémicité puisse varier d'une région à l'autre dans un même pays. Dans les zones de faible endémicité, la maladie survient principalement chez les adolescents et les adultes appartenant à des groupes à haut risque (par ex. les homo-

men, injection-drug users), persons travelling to countries of intermediate and high HAV endemicity, and in certain subpopulations (e.g. closed religious communities). Some of these groups may also experience periodic outbreaks of hepatitis A. In areas of low endemicity, occasional food and waterborne outbreaks of hepatitis A occur.

In areas of intermediate endemicity, transmission occurs primarily from person to person in the general community, often with periodic outbreaks. In these countries many individuals escape early childhood infection, but are exposed later in life when clinical hepatitis occurs more frequently. In these areas, most cases occur in late childhood and early adulthood.

In areas of high endemicity, where the lifetime risk of infection is greater than 90%, most infections occur in early childhood and are asymptomatic. Thus, clinically apparent hepatitis A is rarely seen in these countries.

Countries in transition from developing to developed economies will gradually move from high to intermediate endemicity, and hepatitis A is likely to become a more serious problem in these areas .

Although hepatitis A is mostly self-limiting and rarely fatal, the disease may represent a substantial economic burden, particularly in countries with low and intermediate incidence rates. In the United States, a region of relatively low hepatitis A endemicity, calculations based on surveillance data from 1989 indicated annual medical and work-loss costs of approximately US$ 200 million.

The pathogen and the disease

HAV is a member of the Picornaviridae family that includes both the enteroviruses and rhinoviruses of humans. Being the only species member, it constitutes its own genus named hepatovirus. HAV is a non-enveloped (naked) virus of 27-28 nm diameter without morphological features differentiating it from other picornaviruses. Four structural proteins encapsulate the RNA genome. Neutralization sites for anti-HAV antibodies are mainly contained in 2 of these proteins. Although 6 genotypes of HAV have been identified, there appears to be no variation detectable by serology in these neutralization sites. The virus is relatively stable at low pH and moderate temperatures, but is inactivated by high temperature (almost instantly at 85 °C/185 °F), and by formalin or chlorine.

HAV itself is not cytopathic and the liver-cell damage is caused by the cell-mediated immune response.

The clinical course of acute hepatitis A is indistinguishable from other types of acute viral hepatitis. Symptoms typically include fever, malaise, anorexia, nausea and abdominal discomfort, followed by dark urine and jaundice. The severity of disease and mortality increases in older age groups. The convalescence following hepatitis A may be slow, and is characterized by fatigue, nausea and lack of appetite. Complications of hepatitis A include relapsing hepatitis, cholestatic hepatitis and fulminant hepatitis. Fulminant hepatitis occurs in approximately 0.01% of clinical infections and is characterized by rapid deterioration in

sexuels, les consommateurs de drogues par injection), les personnes se rendant dans des pays d'endémicité moyenne ou forte du HAV, et certains groupes de population (par exemple, des communautés religieuses fermées). Il arrive que certains de ces groupes connaissent des flambées épidémiques périodiques d'hépatite A. Dans les régions de faible endémicité, des flambées occasionnelles surviennent à la suite d'une transmission par l'eau ou les aliments.

Dans les régions d'endémicité moyenne, la transmission se fait surtout d'une personne à l'autre, souvent avec des flambées épidémiques périodiques. Dans ces pays, de nombreuses personnes échappent à l'infection dans la prime enfance et l'exposition au virus a lieu plus tard, quand l'évolution vers la forme clinique est devenue plus fréquente. La plupart des cas s'observent alors à la fin de l'enfance ou au début de l'âge adulte.

Dans les régions de forte endémicité, où le risque de contracter l'infection au cours de la vie dépasse 90%, la plupart des infections surviennent dans la prime enfance, âge auquel elles restent asymptomatiques. On observe donc rarement l'hépatite A clinique dans ces pays.

Les pays en économie de transition passent graduellement d'une forte endémicité à une endémicité moyenne et il est probable que le problème de l'hépatite A clinique prendra de l'importance dans ces régions.

Bien que l'hépatite A évolue spontanément vers la guérison la plupart du temps et qu'elle soit rarement mortelle, elle peut représenter un fardeau économique important, notamment dans les pays où l'incidence est faible ou moyenne. Aux Etats-Unis, pays d'endémicité relativement faible, les calculs faits d'après des données de surveillance en 1989 montrent que les dépenses correspondant aux frais médicaux et aux journées de travail perdues se montaient approximativement à US $200 millions.

L'agent pathogène et la maladie

Le HAV fait partie de la famille des Picornaviridae qui comprend à la fois les entérovirus et les rhinovirus de l'humain. C'est la seule espèce appartenant au genre hépatovirus. Il s'agit d'un virus non enveloppé (nu) de 27-28 nm de diamètre sans caractères morphologiques le distinguant des autres picornavirus. Quatre protéines structurales forment la capside autour de l'ARN génomique. Les sites de neutralisation pour les anticorps anti-HAV se retrouvent surtout sur 2 de ces protéines. Bien qu'on ait identifié 6 génotypes, il ne semble pas y avoir de variation des sites de neutralisation décelable par la sérologie. Relativement stable à des valeurs faibles du pH et à température modérée, le HAV est inactivé par la chaleur (presque instantanément à 85 °C), par le formol ou par le chlore.

Le HAV n'a pas d'effet cytopathogène par lui-même: les lésions de l'hépatocyte sont dues à la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Il est impossible de distinguer l'évolution clinique de l'hépatite A de celle d'autres hépatites virales aiguës. On trouve classiquement dans les symptômes la fièvre, un malaise général, de l'anorexie, des nausées, des troubles abdominaux, puis des urines foncées et l'ictère. La gravité de la maladie et la mortalité s'accroissent avec l'âge. La convalescence à la suite d'une hépatite A peut être longue et se caractérise par de la fatigue, des nausées et une perte d'appétit. On observe dans les complications des rechutes, l'hépatite cholestatique et l'hépatite fulminante. Cette dernière survient dans environ 0,01% des cas cliniques et elle se caractérise par une dégradation rapide de la fonction hépatique et un taux très élevé de mortalité

liver function and a very high fatality rate. Chronic infection with HAV does not occur. No specific antiviral therapy is currently available.

The etiological diagnosis is made by the demonstration of IgM antibodies to HAV (IgM anti-HAV) in serum. Detection of the virus or viral antigens in the stool is of limited value for routine diagnosis.

Protective immune response

Protective antibodies develop in response to infection and persist for life. The protective role of anti-HAV antibodies has been demonstrated by the protection against hepatitis A resulting from passive immunization with serum immune globulin. The effect of mucosal immunity on HAV infection is not known.

Justification for vaccine control

Although usually a self-limiting disease without serious sequelae and with a low case-fatality rate, human suffering may be considerable. In addition, direct and indirect medical costs including the infection control measures involved may impose a considerable economic burden on society. Cost-benefit analyses from the United States suggest that large-scale immunization programmes might result in cost savings in some communities. However, depending on the costs associated with clinical disease and vaccination (vaccine and administration), such cost-benefit figures will vary considerably between different countries.

In the long term, socioeconomic development will reduce transmission of hepatitis A, particularly through improved sanitation and health education. Unfortunately, in some parts of the world socioeconomic development is slow. No drugs against HAV are currently available, and antiviral medication is unlikely to become a realistic alternative to appropriate vaccines. Immune globulin may be used for pre- and post-exposure prophylaxis, for example, shortly before entering an endemic area or just after likely HAV exposure. However, passive immunization with immune globulin gives only short-term protection (3-5 months) and is relatively costly compared to the long-term immunity from vaccination.

Several vaccines against hepatitis A are now available that are highly efficacious and provide long-lasting protection in adults and in children above 1-2 years of age. In countries where clinical hepatitis A is an important health problem, immunization is likely to be a cost-effective public health tool to control the disease.

Hepatitis A vaccines

Techniques for growing HAV in cell culture have made it possible to generate sufficient amounts of virus for vaccine production. Several inactivated or live attenuated vaccines against hepatitis A have been developed, but only 4 inactivated hepatitis A vaccines are currently available internationally. All 4 vaccines are similar in terms of efficacy and side-effect profile. The vaccines are given parenterally, as a 2-dose series, 6-18 months apart. The dose of vaccine, vaccination schedule, ages for which the vaccine is licensed, and whether there is a paediatric and adult formulation varies from manufacturer to manufacturer. No vaccine is licensed for children aged < 1 year.

clinique. Le HAV ne donne pas d'infection chronique et on ne dispose actuellement d'aucun traitement antiviral spécifique.

Le diagnostic étiologique est posé par la mise en évidence d'anticorps sériques, les IgM anti-HAV. Le dépistage des antigènes viraux dans les selles n'a qu'une valeur limitée pour le diagnostic en routine.

Réponse immunitaire protectrice

Produits en réaction à l'infection, les anticorps persistent ensuite tout le reste de la vie. L'immunisation passive par des immunoglobulines sériques a permis de démontrer leur rôle protecteur. On ne connaît pas l'effet de l'immunité des muqueuses sur l'infection à HAV.

Raison d'être de la vaccination

Bien que normalement cette maladie évolue spontanément vers la guérison sans laisser de séquelles graves et que le taux de mortalité clinique soit faible, les souffrances qu'elle entraîne peuvent être importantes. En outre, les frais médicaux directs et indirects, comprenant les mesures de lutte contre l'infection, peuvent représenter un fardeau économique considérable pour la société. Les analyses faites aux Etats-Unis sur les coûts et les avantages donnent à penser que les programmes de vaccination à grande échelle pourraient permettre à certaines communautés de réaliser des économies. Néanmoins, en fonction des dépenses liées à la maladie clinique et à la vaccination (vaccins et administration), les résultats peuvent varier dans une grande proportion d'un pays à l'autre.

A long terme, le développement socio-économique diminuera la transmission de l'hépatite A, notamment avec l'amélioration des systèmes d'assainissement et de l'éducation sanitaire. Malheureusement ce développement est lent dans certaines régions du monde. On ne dispose actuellement d'aucun médicament contre le HAV et il est improbable que l'on puisse un jour remplacer la vaccination par des traitements antiviraux. Il est possible d'administrer les immunoglobulines à titre de prophylaxie avant ou après l'exposition, par exemple peu avant d'entrer dans une zone d'endémie ou peu après une exposition probable au HAV. Cette immunisation passive ne donne toutefois qu'une protection de courte durée (3-5 mois) et elle est relativement onéreuse, si on la compare à l'immunité à long terme conférée par la vaccination.

On dispose désormais de plusieurs vaccins anti-hépatite A qui sont très efficaces et assurent une protection à long terme chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 1-2 ans. Dans les pays où l'hépatite A représente un problème de santé publique important, il est probable que la vaccination serait un moyen rentable de lutter contre cette affection.

Vaccins anti-hépatite A

Les techniques de culture du HAV sur cellule ont permis d'obtenir des quantités suffisantes de virus pour produire les vaccins. Plusieurs vaccins, inactivés ou vivants atténués, ont été développés, mais seuls 4 d'entre eux sont disponibles actuellement au niveau international. Semblables du point de vue de l'efficacité et des effets secondaires, on les administre par voie parentérale en séries de 2 doses séparées par un intervalle de 6-18 mois. La concentration du vaccin, le calendrier de vaccination, l'âge pour lequel le produit est homologué, l'existence d'une forme pédiatrique et d'une forme adulte sont les éléments qui varient d'un fabricant à l'autre. Aucun vaccin n'est homologué pour les enfants de < 1 an.

Three vaccines are manufactured from cell culture adapted HAV propagated in human fibroblasts. Following purification from cell lysates, the HAV preparation is formalin-inactivated and adsorbed to an aluminium hydroxide adjuvant. One vaccine is formulated without preservative; the other 2 are prepared with 2-phenoxyethanol as a preservative.

The fourth vaccine is manufactured from HAV purified from infected human diploid cell cultures and inactivated with formalin. This preparation is adsorbed to biodegradable, 150 nm phospholipid vesicles spiked with influenza haemagglutinin and neuramidase. These virosomes are thought to directly target influenza-primed antibody-presenting cells as well as macrophages, thus stimulating a rapid vaccine-induced B and T cell proliferation in the majority of vaccinees.

A combination vaccine containing inactivated hepatitis A and recombinant hepatitis B vaccines has been licensed since 1996 for use in children aged 1 year or older in several countries. The combination vaccine is given as a 3-dose series, using a 0, 1, 6 month schedule.

Hepatitis A vaccines are all highly immunogenic. Nearly 100% of adults will develop protective levels of antibody within 1 month after a single dose of vaccine. Similar results are obtained with children and adolescents in both developing and developed countries. The protective efficacy of the vaccine against clinical disease was determined in 2 large trials. Among almost 40 000 Thai children aged 1-16 years the protective efficacy was 94% (95% confidence intervals: 82%-99%) following 2 doses of vaccine given 1 month apart. Among approximately 1 000 children aged 2-16 years, living in a highly endemic community in the United States, the efficacy of 1 dose of vaccine was 100% (95% confidence intervals: 87%-100%).

Although 1 dose of vaccine provides at least short-term protection, the manufacturers currently recommend 2 doses to ensure long-term protection. In studies evaluating the duration of protection of 2 or more doses of hepatitis A vaccine, 99%-100% of vaccinated individuals had levels of antibody indicative of protection 5-8 years after vaccination. Kinetic models of antibody decay indicate that the duration of protection is likely to be at least 20 years, and possibly lifelong.

Post-marketing surveillance studies are needed to monitor vaccine-induced long-term protection, and to determine the need for booster doses of vaccine. This is especially true in areas of low endemicity where natural boosting does not occur.

Millions of persons have now been vaccinated against HAV. The current vaccines are well tolerated and no serious adverse events have been statistically linked to their use. Contraindications to hepatitis A vaccination include a known allergy to any of the vaccine components. Hepatitis A vaccine may be administered with all other vaccines included in the Expanded Programme on Immunization and with vaccines commonly given for travel. Concurrent administration of immune serum globulin does not appear to influence significantly the formation of protective antibodies.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

Trois des vaccins sont fabriqués à partir de HAV obtenus par propagation sur culture de fibroblastes humains. Après lyse des cellules et purification, la préparation virale est inactivée par le formol puis adsorbée sur de l'hydroxyde d'alumine. L'un de ces vaccins n'a pas de conservateur et l'on a eu recours au 2-phénoxyéthanol pour les 2 autres.

Le quatrième est fabriqué à partir de HAV purifié, extrait de culture de cellules diploïdes humaines infectées, et inactivé par le formol. Cette préparation est ensuite adsorbée sur des vésicules phospholipidiques de 150 nm de diamètre chargées d'hémagglutinines grippales et de neuramidase. On pense que ces virosomes ciblent directement les cellules se présentant avec des anticorps antigrippaux, ainsi que les macrophages, et qu'ils stimulent alors une prolifération rapide des lymphocytes B et T chez la majorité des sujets vaccinés.

Un vaccin associant le virus inactivé de l'hépatite A et un vaccin recombinant contre l'hépatite B a été homologué depuis 1996 dans plusieurs pays pour la vaccination des enfants de 1 an et plus. On administre 3 doses, la deuxième un mois après la première et la troisième 6 mois plus tard.

Les vaccins anti-hépatite A ont tous une grande immunogénicité. Pratiquement 100% des adultes développent un titre protecteur d'anticorps dans le mois qui suit l'administration d'une seule dose de vaccin. On obtient des résultats similaires pour les enfants et les adolescents tant dans les pays développés que ceux en développement. On a déterminé l'efficacité protectrice du vaccin au moyen de 2 essais de grande ampleur. Dans un groupe de 40 000 enfants thaïlandais de 1-16 ans, elle était de 94% (intervalle de confiance à 95%: 82%-99%) après l'administration de 2 doses à 1 mois d'intervalle. Chez environ 1 000 enfants de 2-16 ans dans une communauté de forte endémicité aux Etats-Unis, l'efficacité d'une seule dose vaccinale a été de 100% (intervalle de confiance à 95%: 87%-100%).

Bien qu'une seule dose vaccinale confère au moins une protection à court terme, les fabricants recommandent actuellement d'administrer 2 doses afin de garantir la protection à long terme. Dans les études pour évaluer la durée de la protection conférée par 2 doses ou plus de vaccin anti-hépatite A, 99%-100% des sujets vaccinés ont donné des titres d'anticorps indiquant l'existence d'une protection 5-8 ans après la vaccination. Les modèles cinétiques de la décroissance du titre des anticorps donnent à penser que la protection dure probablement 20 ans au moins et peut-être la vie entière.

Des études post-commercialisation sont nécessaires pour surveiller la protection à long terme induite par le vaccin et pour déterminer le besoin d'administrer des rappels. Cela est particulièrement vrai dans le cas des régions de faible endémicité où le système immunitaire n'est pas stimulé naturellement.

Des millions de personnes sont désormais vaccinées contre le HAV. Les vaccins actuels sont bien tolérés et la statistique n'a pas mis en évidence de relation entre leur utilisation et d'éventuels effets secondaires. Une allergie connue à l'un quelconque des composants constitue une contre-indication à la vaccination. On peut administrer ce vaccin avec tous ceux qui font partie du Programme élargi de vaccination et ceux que l'on prescrit couramment pour les voyages. L'administration concomitante d'immunoglobulines sériques ne semble pas avoir d'effet significatif sur la production des anticorps.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent :

- meet the quality requirements as defined in the current WHO policy statement on vaccine quality;[2]
- be safe and have a significant impact on the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of the national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- be appropriately priced for different markets.

WHO position on hepatitis A vaccines

The currently available vaccines against hepatitis A are all of known good quality and in line with the above WHO recommendations. However, they are not licensed for use in children aged < 1 year. The efficacy in children aged < 1 year is variable owing to interference by passively-acquired maternal antibodies. Although the current vaccines result in long-term protection when given as 2 injections 6-18 months apart, high levels of immunity are obtained after 1 dose. Studies addressing the duration of protection following a single dose of vaccine are encouraged.

Planning for large-scale immunization programmes against hepatitis A should involve careful analyses of the cost-benefit and sustainability of different appropriate hepatitis A prevention strategies, as well as an assessment of the possible long-term epidemiological implications of vaccination at different levels of coverage.

In countries where hepatitis A is highly endemic, exposure to HAV is almost universal before the age of 10 years. In such countries clinical hepatitis A is usually a minor public health problem, and large-scale immunization efforts against this disease should not be undertaken.

In developed countries with low endemicity of hepatitis A and with high rates of disease in specific high-risk populations, vaccination of these populations against hepatitis A may be recommended. The high-risk groups include injection-drug users, homosexual men, persons travelling to high-risk areas, and certain ethnic or religious groups. However, it should be noted that vaccination programmes targeting specific high-risk groups may have little impact on the overall national incidence of disease.

In areas of intermediate endemicity, where transmission occurs primarily from person to person in the general community (often with periodic outbreaks), control of hepatitis A may be achieved through widespread vaccination programmes.

Recommendations for hepatitis A vaccination in outbreak situations depend on the epidemiology of hepatitis A in the community, and the feasibility of rapidly implementing a widespread vaccination programme. The use of hepatitis A vaccine to control community-wide outbreaks has been most successful in small, self-contained communities, when vaccination is started early in the course of the outbreak, and when high coverage of multiple-age cohorts is achieved. Vaccination efforts should be supplemented by health education and improved sanitation.

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

- satisfaire aux normes de qualité définies dans le document d'information de l'OMS sur la qualité des vaccins; [2]
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins anti-hépatite A

Les vaccins anti-hépatite A actuellement disponibles sont tous de bonne qualité et conformes aux recommandations de l'OMS énoncées ci-dessus. Leur administration à des enfants de < 1 an n'est toutefois pas homologuée car, dans ce cas, leur efficacité est variable en raison des anticorps maternels présents dans l'organisme de ces nourrissons. Bien que les vaccins actuels confèrent une protection de longue durée après l'administration de 2 doses injectées à un intervalle de 6-18 mois, une seule dose permet également d'obtenir une immunité élevée. La durée de la protection conférée par l'administration d'une dose unique est donc un point qu'il est recommandé d'étudier.

La planification de programmes de vaccination à grande échelle contre l'hépatite A doit comprendre une analyse soignée des coûts, des avantages, de la viabilité des diverses stratégies de prévention pouvant s'appliquer, ainsi qu'une évaluation des conséquences épidémiologiques éventuelles à long terme avec différents niveaux de couverture.

Dans les pays de forte endémicité, l'exposition au HAV est pratiquement universelle avant l'âge de 10 ans. L'hépatite A sous sa forme clinique est alors en général un problème mineur de santé publique qui ne justifie pas d'entreprendre la vaccination à grande échelle.

Dans les pays développés, où l'endémicité est faible, l'incidence peut rester élevée dans certains groupes à risque pour lesquels la vaccination contre l'hépatite A pourra alors être recommandée. Font partie de ces groupes: les consommateurs de drogues par injection, les homosexuels, les personnes se rendant dans des zones à haut risque et certains groupes ethniques ou religieux. Il faut noter cependant que les programmes de vaccination ciblés sur des groupes spécifiques à haut risque peuvent n'avoir qu'un impact réduit sur l'incidence nationale de la maladie.

Dans les régions d'endémicité moyenne, où la transmission se fait d'une personne à l'autre dans l'ensemble de la population, avec souvent des flambées épidémiques périodiques, on pourra lutter contre l'hépatite A à l'aide de programmes étendus de vaccination.

En situation de flambée épidémique, les recommandations pour la vaccination dépendent de l'épidémiologie de l'hépatite A dans la communauté et de la possibilité de mettre en œuvre rapidement une programme étendu de vaccination. On a observé que les chances de succès étaient les meilleures quand la flambée touchait des communautés de taille réduite, vivant en vase clos, quand la vaccination pouvait démarrer à un stade précoce de la flambée et quand on obtenait une couverture élevée pour des cohortes d'âge divers. L'éducation sanitaire et l'amélioration des systèmes d'assainissement doivent accompagner les efforts de vaccination.

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

Although the burden of disease associated with hepatitis A is considerable in many countries, the decision to include hepatitis A vaccine in the routine childhood immunization programmes should be made in the context of the full range of immunization interventions available. This includes hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, rubella and yellow fever, and in the near future pneumococcal vaccines, all of which are likely to have a more profound public health impact. ■

Bien que le fardeau de morbidité imputable à l'hépatite A soit énorme dans de nombreux pays, la décision d'inclure le vaccin dans les programmes de vaccination systématique des enfants doit se prendre en tenant compte de toutes les vaccinations possibles, contre l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole et la fièvre jaune, ainsi que la vaccination antipneumococcique dans un proche avenir, car toutes auront probablement de grandes répercussions sur la santé publique. ■

Influenza

Austria (12 January 2000).[1] Influenza activity progressed from the last week of December up to the first week of January, with outbreaks of influenza A(H3N2) in all parts of the country.

Germany (18 January 2000).[1] Influenza activity was still widespread during the second week of January, although consultations for influenza-like illness have started to decline in some regions. Children were most affected, but the highest excess morbidity was in the age group 35 years and above. To date, virus isolates have been mostly influenza A of subtype A(H3N2), some identified as A/Moscow/10/99 (H3N2)-like strain.

Poland (15 January 2000).[1] In January, there was a significant increase in influenza and influenza-like illness amounting to 136 702 cases (353 per 100 000 population) compared to 986 cases in the last 2 weeks of December. The highest number of cases was registered in the south-western part of the country. There were 3 reported deaths due to influenza in patients aged over 70 years; 24% of cases were in children.

Spain (24 January 2000).[1] The influenza epidemic entered its 5th-6th week of evolution during the third week of January. Rates of influenza-like illness had increased to 800 per 100 000 population during the second week. Influenza viruses isolated were similar to the most recent strains – A/Moscow/10/99 (H3N2) and A/Panama/2007/99 (H3N2).

The Former Yugoslav Republic of Macedonia (19 January 2000). During the first 2 weeks of January, 10 600 cases of influenza-like illness were reported from primary health level units with 61 cases hospitalized. Three influenza A cases were diagnosed by antigen detection. ■

[1] See No. 3, 2000, pp. 25-28

Grippe

Autriche (12 janvier 2000).[1] L'activité grippale a progressé entre la dernière semaine de décembre et la première semaine de janvier, avec des flambées de grippe A(H3N2) dans tout le pays.

Allemagne (18 janvier 2000).[1] L'activité grippale est restée générale pendant la deuxième semaine de janvier, bien qu'il y ait eu moins de consultations pour syndromes grippaux dans certaines régions. Les enfants ont été les plus touchés, mains la morbidité excessive la plus élevée a été constatée parmi le groupe d'âge de 35 ans et au-dessus. A ce jour, les isolements de virus ont été surtout de grippe A, sous-type A(H3N2), certains ayant été identifiés comme étant de souche analogue à A/Moscou/10/99 (H3N2).

Pologne (15 janvier 2000).[1] En janvier, il y a eu une augmentation marquée de grippe et de syndromes grippaux, atteignant 136 702 cas (353 pour 100 000 habitants), comparé à 986 cas pendant les 2 dernières semaines de décembre. Le nombre le plus élevé de cas a été enregistré dans le sud-ouest du pays. On a signalé 3 décès dus à la grippe chez des malades âgés de plus de 70 ans; 24% des cas étaient chez des enfants.

Espagne (24 janvier 2000).[1] L'épidémie de grippe est entrée dans la 5è à 6è semaine de son évolution pendant la troisième semaine de janvier. Les taux de syndromes grippaux avaient atteint 800 pour 100 000 habitants pendant la deuxième semaine. Les virus grippaux isolés étaient semblables aux souches les plus récentes – A/Moscou/10/99 (H3N2) et A/Panama/2007/99 (H3N2).

Ex-République yougoslave de Macédoine (19 janvier 2000). Pendant les 2 premières semaines de janvier, 10 600 cas de syndromes grippaux ont été signalés par les unités de santé primaire, et 61 cas ont été hospitalisés. Trois cas de grippe A ont été décelés par analyse antigénique. ■

[1] Voir N° 3, 2000, pp. 25-28.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 28 January to 3 February 2000 / Notifications de maladies reçues du 28 janvier au 3 février 2000

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Africa / Afrique		
Madagascar[1]	8-XII-11.I	
	3 176	121
Americas / Amériques		
Guatemala[1]	10.XII-20.I	
	60	0

Yellow fever / Fièvre jaune

	Cases / Deaths Cas / Décès	
Americas / Amériques		
Brazil / Brésil	23-31.I	
Goiás State		
Alta Paraíso Municipio	2	0
Cavalcante Municipio	1	0
Corumbaíba Municipio	1	1
Doverlândia Municipio	1	1
Niquelândia Municipio	1	0
Mato Grosso State		
Barra do Garça Municipio	1	0
Tocantins State		
Arraias Municipio	1	0

[1] See note on page 37. / Voir note à la page 37.

Newly infected areas / Zones nouvellement infectées

Cholera / Choléra

Africa / Afrique
Madagascar
Toliary Province
Morondava District

Yellow fever / Fièvre jaune
Americas / Amériques
Brazil / Brésil
Goiás State
Cavalcante Municipio
Corumbaía Municipio
Mato Grosso State
Barra do Garça Municipio
Tocantins State
Arraias Municipio