



Contents

- 153 Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018

Sommaire

- 153 Vaccins antityphoïdiques: note de synthèse de l'OMS – mars 2018

Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the general public.

This position paper replaces the 2008 WHO position paper on typhoid vaccines.¹ It re-emphasises the importance of vacci-

Vaccins antityphoïdiques: note de synthèse de l'OMS – mars 2018

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau indiquant les recommandations émises au regard des données factuelles existantes. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les bailleurs de fonds internationaux, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note de synthèse sur les vaccins antityphoïdiques remplace celle qui avait été publiée par l'OMS en 2008.¹ Elle réaffirme

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

03.2018
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 6, 2008, pp. 49–59.

¹ Voir N° 6, 2008, pp. 49-59.

nation to control typhoid fever and presents the WHO recommendations on the use of a new generation of typhoid conjugate vaccine. Recommendations on the use of typhoid vaccines were discussed by SAGE in October 2017 and the evidence presented at the meeting can be accessed at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

Background

Epidemiology

Typhoid fever is an acute generalized infection, caused by a highly virulent and invasive enteric bacterium, *Salmonella enterica* serovar Typhi, generally termed *Salmonella* Typhi (S. Typhi). Typhoid fever is an important public health problem in many low and middle income countries (LMICs).

Global estimates of typhoid fever burden range between 11 and 21 million cases and approximately 128 000 to 161 000 deaths annually.^{2,3} The majority of cases occur in South/South-East Asia, and sub-Saharan Africa. In addition, many island nations of Oceania experience high typhoid fever incidence and large outbreaks.⁴ Data since 2000 show a reduced global burden of typhoid fever compared with the 1990s. Little consistency in trends has been observed in specific regions and countries, and typhoid fever incidence rates appear to have remained relatively stable in recent years.⁵

Humans are the only known reservoir of S. Typhi. Transmission of the infection is by the faecal-oral route and may occur in 2 main patterns: (i) short-cycle, with contamination of food and water in the immediate environment through inadequate hygiene and sanitation measures, either by shedding from temporary or chronic carriers, or (ii) long-cycle, with contamination of the broader environment, such as pollution of water supplies by sewage, inadequate treatment of piped water or use of raw human faeces or untreated sewage as a crop fertiliser. The risk of transmission of S. Typhi is increased in populations lacking access to safe water and adequate sanitation, and in the context of poor hygiene among food handlers. Other, often interrelated, factors associated with increased individual or population risk are: high population density and overcrowding; low socioeconomic status; low literacy rates; and handling of S. Typhi by clinical microbiology laboratory staff. However, clustering of cases can occur without obvious association with population density.⁶

L'importance de la vaccination dans la lutte contre la fièvre typhoïde et présente les recommandations de l'OMS concernant l'utilisation d'une nouvelle génération du vaccin antityphoïdique conjugué. Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antityphoïdiques ont été examinées par le SAGE en octobre 2017; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

Considérations générales

Épidémiologie

La fièvre typhoïde est une infection aiguë généralisée causée par une entérobactérie extrêmement virulente et invasive, *Salmonella enterica* serovar Typhi, généralement désignée par *Salmonella* Typhi (S. Typhi). Elle représente un problème important de santé publique dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire.

Selon les estimations, la charge mondiale de la fièvre typhoïde se situe entre 11 et 21 millions de cas par an, dont environ 128 000 à 161 000 décès.^{2,3} La majorité de ces cas se produisent en Asie du Sud, en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne. En outre, de nombreuses nations insulaires d'Océanie enregistrent une forte incidence de fièvre typhoïde et sont touchées par des flambées épidémiques de grande ampleur de la maladie.⁴ Les données recueillies depuis 2000 révèlent une baisse de la charge mondiale de fièvre typhoïde par rapport aux années 1990. Les tendances observées dans des régions et pays spécifiques sont peu cohérentes et les taux d'incidence de la fièvre typhoïde semblent être restés relativement stables ces dernières années.⁵

Les êtres humains constituent le seul réservoir connu de S. Typhi. La transmission de l'infection a lieu par voie féco-orale et peut se produire selon 2 schémas principaux: i) un cycle court, caractérisé par la contamination des aliments ou de l'eau dans l'environnement immédiat en raison de l'insuffisance des mesures d'hygiène et d'assainissement, par excrétion de la bactérie par des porteurs temporaires ou chroniques ou ii) un cycle long, caractérisé par la contamination d'un l'environnement plus étendu, due par exemple à la pollution des sources d'approvisionnement en eau par les eaux usées, au traitement inadéquat de l'eau courante ou à l'utilisation de matières fécales humaines ou d'eaux usées non traitées comme engrais. Le risque de transmission de S. Typhi est particulièrement élevé parmi les populations qui ne disposent pas d'un accès à l'eau salubre et à des moyens d'assainissement appropriés, ainsi qu'en l'absence de bonnes pratiques d'hygiène lors de la manipulation des aliments. D'autres facteurs, souvent interdépendants, sont associés à un risque accru au niveau individuel ou à l'échelle de la population: forte densité de population ou surpeuplement, faible niveau socioéconomique, faible taux d'alphabétisation, et manipulation de S. Typhi par le personnel des laboratoires de microbiologie clinique. Cependant, des grappes de cas peuvent apparaître sans lien évident avec la densité de population.⁶

² See No. 48, 2017, pp.729–747.

³ WHO. Background paper to SAGE on Typhoid Policy Recommendations. 2017. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Typhoid_SAGE_background_paper_Final_v3B.pdf?ua=1, accessed December 2017.

⁴ Thompson CN et al. Typhoid fever in Fiji: a reversible plague? Trop Med Int Health. 2014;19:1284–1292.

⁵ Als D et al. Global trends in typhoidal salmonellosis: A systematic review. (Submitted 2017).

⁶ Baker S et al. Combined high-resolution genotyping and geospatial analysis reveals modes of endemic urban typhoid fever transmission. Open Biol. 2011;1:110008.

² Voir N° 48, 2017, pp.729-747.

³ OMS. Background paper to SAGE on Typhoid Policy Recommendations. 2017. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Typhoid_SAGE_background_paper_Final_v3B.pdf?ua=1, consulté en décembre 2017.

⁴ Thompson CN et al. Typhoid fever in Fiji: a reversible plague? Trop Med Int Health. 2014;19:1284–1292.

⁵ Als D et al. Global trends in typhoidal salmonellosis: A systematic review. (Submitted 2017).

⁶ Baker S et al. Combined high-resolution genotyping and geospatial analysis reveals modes of endemic urban typhoid fever transmission. Open Biol. 2011;1:110008.

There is marked inter- and intra-country heterogeneity in typhoid fever incidence in both Asia and Africa.⁷⁻⁹ Higher incidence rates have been reported in different studies both in rural and urban settings with poor sanitation systems, demonstrating that typhoid is not restricted to urban slums. Similarly, variable patterns of seasonal trends can occur¹⁰ but are not always observed. Although largely an endemic disease, it also has epidemic potential.

Children are disproportionately affected by typhoid fever, with peak incidence long known to occur in individuals aged 5 to <15 years of age. A recent systematic review and meta-analysis of studies on typhoid fever in children in Asia and Africa found that estimates of the proportion of typhoid fever cases in those aged <5 years ranged from 14% to 29%, compared with 30% to 44% in those aged 5-9 years and 28% to 52% in those aged 10-14 years.¹¹ The burden of typhoid fever in children was further evaluated based on inpatient and outpatient data collected between 1998 and 2017, from sites in Africa, Asia and the Americas where typhoid fever surveillance or studies of typhoid fever epidemiology were carried out.³ Data representing >10000 blood culture-confirmed cases of typhoid fever sufficiently severe to require outpatient or inpatient care showed that 27% of all cases occurred in the age group 0-4 years. In this age group approximately 30% of cases occurred in children aged <2 years and 10% in infants aged <1 year.³ Data on the maternal and fetal morbidity and mortality associated with typhoid fever are limited and mostly based on small case series. Some published reports suggest that typhoid fever in pregnancy can result in a range of maternal complications as well as miscarriage, fetal death and neonatal infection.¹² Conversely, a comparison of pregnant women with blood culture-confirmed typhoid and pregnant women without typhoid did not find a significant difference in maternal complications or pregnancy outcomes among the 2 groups.¹³ Cross-sectional sero-epidemiological surveys in some countries suggest that a substantial proportion of typhoid fever cases are undiagnosed (up to 80% in the Pacific region).¹⁴

En Asie comme en Afrique, on observe une hétérogénéité notable de l'incidence de la fièvre typhoïde, tant à l'intérieur d'un même pays qu'entre les pays.⁷⁻⁹ Différentes études ont signalé des taux élevés d'incidence aussi bien dans des zones rurales qu'urbaines en l'absence de systèmes adéquats d'assainissement, ce qui montre que la fièvre typhoïde ne se limite pas aux bidonvilles urbains. De même, la maladie peut évoluer selon différents profils saisonniers,¹⁰ mais ces derniers ne sont pas toujours observés. Bien que la maladie soit largement endémique, elle est aussi susceptible de donner lieu à des épidémies.

Les enfants sont touchés de manière disproportionnée par la fièvre typhoïde et on sait depuis longtemps que la tranche d'âge atteignant les taux d'incidence les plus élevés est celle des sujets âgés de 5 ans à <15 ans. Une revue systématique et méta-analyse récente d'études portant sur la fièvre typhoïde chez les enfants en Asie et en Afrique a indiqué que la proportion estimée de cas de fièvre typhoïde qui étaient survenus chez des enfants de <5 ans variait entre 14% et 29%, contre 30% à 44% pour les sujets de 5-9 ans, et 28% à 52% pour ceux de 10-14 ans.¹¹ Une évaluation plus poussée de la charge de la fièvre typhoïde chez les enfants a été effectuée à partir de données recueillies entre 1998 et 2017 en milieu hospitalier et en soins ambulatoires dans des sites d'Afrique, d'Asie et des Amériques qui avaient fait l'objet d'une surveillance de la fièvre typhoïde ou d'études sur l'épidémiologie de la maladie.³ Des données provenant de >10000 cas de fièvre typhoïde confirmés par hémoculture et suffisamment graves pour nécessiter des soins hospitaliers ou ambulatoires ont montré que les enfants de 0 à 4 ans représentaient 27% de tous les cas. Dans cette tranche d'âge, environ 30% des cas concernaient des enfants de <2 ans et 10% des nourrissons de <1 an.³ Les données disponibles sur la morbidité et la mortalité maternelles et fœtales associées à la fièvre typhoïde sont limitées et se fondent essentiellement sur une petite série de cas. Certains rapports publiés semblent indiquer que la fièvre typhoïde contractée pendant la grossesse pourrait entraîner diverses complications maternelles et provoquer des fausses couches, la mort fœtale ou l'infection néonatale.¹² En revanche, une comparaison effectuée entre des femmes enceintes atteintes d'une fièvre typhoïde confirmée par hémoculture et des femmes enceintes non infectées n'a mis en évidence aucune différence significative en termes de complications maternelles ou d'issues de la grossesse entre ces deux groupes.¹³ Des enquêtes séroépidémiologiques transversales menées dans certains pays laissent supposer que la proportion de cas de fièvre typhoïde non diagnostiqués est considérable (pouvant atteindre 80% dans la région du Pacifique).¹⁴

⁷ Marks F et al. Incidence of invasive *Salmonella* disease in sub-Saharan Africa: a multicentre population-based surveillance study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e310-323.

⁸ Azmatullah A et al. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *J Glob Health*. 2015;5:020407.

⁹ Breiman RF et al. Population-based incidence of typhoid fever in an urban informal settlement, Nairobi, Kenya: implications for typhoid vaccine use in Africa. *PLoS One*. 2012;7:e29119.

¹⁰ Feasey NA et al. Rapid emergence of multidrug resistant, H58 lineage *Salmonella* Typhi in Blantyre, Malawi. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003748.

¹¹ Britto C et al. An appraisal of the clinical features of pediatric enteric fever: systematic review and meta-analysis of the age-stratified disease occurrence. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1604-1611.

¹² Carles G et al. Typhoid fever and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31:495-499.

¹³ Sulaiman K et al. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2007;11:337-341.

¹⁴ Watson HC et al. A cross-sectional seroepidemiological survey of typhoid fever in Fiji. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11: e0005786.

⁷ Marks F et al. Incidence of invasive *Salmonella* disease in sub-Saharan Africa: a multicentre population-based surveillance study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e310-323.

⁸ Azmatullah A et al. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *J Glob Health*. 2015;5:020407.

⁹ Breiman RF et al. Population-based incidence of typhoid fever in an urban informal settlement, Nairobi, Kenya: implications for typhoid vaccine use in Africa. *PLoS One*. 2012;7:e29119.

¹⁰ Feasey NA et al. Rapid emergence of multidrug resistant, H58 lineage *Salmonella* Typhi in Blantyre, Malawi. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003748.

¹¹ Britto C et al. An appraisal of the clinical features of pediatric enteric fever: systematic review and meta-analysis of the age-stratified disease occurrence. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1604-1611.

¹² Carles G et al. Typhoid fever and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31:495-499.

¹³ Sulaiman K et al. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2007;11:337-341.

¹⁴ Watson HC et al. A cross-sectional seroepidemiological survey of typhoid fever in Fiji. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11: e0005786.

Pathogen

Salmonella is a genus of the family *Enterobacteriaceae*. Salmonellae are rod-shaped, Gram-negative, facultative anaerobic bacteria, most of which are motile by peritrichous flagella (which bear the H antigen[s]). *S. Typhi* is taxonomically designated as *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi. In addition to the H antigen(s), 2 polysaccharide surface antigens aid in the further characterization of *S. enterica*, namely the somatic O antigen and the capsular Vi (virulence) antigen. The Vi antigen is associated with resistance to complement-mediated bacterial lysis and resistance to complement activation by the alternate pathway.

Salmonella enterica serovars Paratyphi A and Paratyphi B (and uncommonly Paratyphi C) cause a disease (paratyphoid fever) that is clinically indistinguishable from typhoid fever, particularly in parts of Asia. Typhoid fever and paratyphoid fever are collectively termed enteric fever. While *S. Typhi* and *S. Paratyphi C* express Vi, the Vi locus is absent from *S. Paratyphi A* and B.

Disease

Ingested *S. Typhi*, following a silent primary bacteraemia, reaches the reticuloendothelial system and multiplies intracellularly within macrophages. After an incubation period of 7–14 days on average (ranging from 3 to 60 days), patients experience an illness with a wide range of clinical severity, more severe forms being characterized by persistent high fever, abdominal discomfort, malaise, and headache. Persons with some forms of immunosuppression or suffering from achlorhydria, or who ingest *S. Typhi* in food capable of neutralizing gastric acid, are susceptible to lower infectious doses of *S. Typhi* and are at increased risk of severe disease. Constipation or diarrhoea may occur in older children and adults, and younger children more often suffer from diarrhoea. Complications are estimated to occur in 10–15% of hospitalized patients and are more frequent among untreated patients whose illness has persisted for 2 weeks or more.¹⁵ The most common life-threatening complications are intestinal haemorrhage, intestinal perforation, and encephalopathy with haemodynamic shock. Intestinal perforation has been reported in some outbreaks at unexpectedly high rates (>40%) and associated with high mortality (18–43%).^{16, 17}

Estimates of case fatality rates in typhoid fever range from 1% to 4% in patients who receive adequate therapy (~1% with prompt initiation of appropriate antimicrobial therapy), but can rise to 10–20% in untreated cases, or in cases treated with inappropriate antibiotics.¹⁵ Case

Agent pathogène

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Les salmonelles sont des bactéries anaérobies facultatives à Gram négatif en forme de bâtonnets, dont la plupart ont une mobilité assurée par la présence de flagelles péritriches (porteuses de l'antigène H). La désignation taxonomique de *S. Typhi* est *Salmonella enterica*, sous-espèce *enterica*, serovar Typhi. Outre les antigènes H, la présence de 2 antigènes de surface polysaccharidiques permet de mieux caractériser *S. enterica*, à savoir l'antigène somatique O et l'antigène capsulaire Vi (pour virulence). Ce dernier est associé à une résistance à la lyse bactérienne médiée par le complément, ainsi qu'à une résistance à l'activation du complément par la voie alterne.

Les *Salmonella enterica* serovars Paratyphi A et Paratyphi B (et, rarement, Paratyphi C) provoquent une maladie (fièvre paratyphoïde) qui ne peut être distinguée, sur le plan clinique, de la fièvre typhoïde, en particulier dans certaines parties d'Asie. La fièvre typhoïde et la fièvre paratyphoïde sont collectivement désignées par le terme de «fièvres entériques». *S. Typhi* et *S. Paratyphi C* expriment l'antigène Vi, mais *S. Paratyphi A* et B sont dépourvus du locus Vi.

Maladie

Lorsque *S. Typhi* est ingéré, il provoque une bactériémie primaire silencieuse, puis atteint le système réticuloendothélial et se multiplie à l'intérieur des macrophages. Après une période d'incubation d'une durée moyenne de 7 à 14 jours (pouvant varier de 3 à 60 jours), les patients présentent une maladie dont la sévérité clinique peut être très variable, les formes les plus graves se caractérisant par une fièvre élevée et persistante, des troubles abdominaux, des malaises et des céphalées. Les personnes qui présentent certaines formes d'immunosuppression, qui souffrent d'achlorhydrie ou qui ingèrent des aliments contenant des *S. Typhi* capables de neutraliser l'acide gastrique sont sensibles à des doses infectieuses plus faibles de *S. Typhi* et sujettes à un risque accru de maladie grave. Une constipation ou une diarrhée peuvent survenir chez les grands enfants et les adultes, tandis que les jeunes enfants présentent plus souvent une diarrhée. On estime que 10% à 15% des patients hospitalisés souffrent de complications, ces dernières étant plus fréquentes parmi les patients non traités dont la maladie a duré 2 semaines ou plus.¹⁵ Parmi les complications pouvant engager le pronostic vital, les plus courantes sont l'hémorragie intestinale, la perforation intestinale et l'encéphalopathie accompagnée d'un choc hémodynamique. Dans le cadre de certaines flambées épidémiques, des taux étonnamment élevés de perforation intestinale (>40%) ont été signalés, donnant lieu à une forte mortalité (18-43%).^{16, 17}

Les estimations du taux de létalité de la fièvre typhoïde se situent entre 1% et 4% parmi les patients recevant un traitement adéquat (~1% lorsqu'un traitement antimicrobien adapté est rapidement mis en place), mais peuvent atteindre 10-20% chez les sujets qui ne sont pas traités ou qui reçoivent une

¹⁵ Levine MM. Chapter 61: Typhoid fever vaccines. In: Plotkin's Vaccines, 2017; Seventh Edition: 1114–1144.

¹⁶ Muyembe-Tamfum JJ et al. An outbreak of peritonitis caused by multidrug-resistant *Salmonella Typhi* in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:40–43.

¹⁷ Neil KP et al. A large outbreak of typhoid fever associated with a high rate of intestinal perforation in Kasese District, Uganda, 2008–2009. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1091–1099.

¹⁵ Levine MM. Chapter 61: Typhoid fever vaccines. In: Plotkin's Vaccines, 2017; Seventh Edition: 1114–1144.

¹⁶ Muyembe-Tamfum JJ et al. An outbreak of peritonitis caused by multidrug-resistant *Salmonella Typhi* in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Travel Med Infect Dis.* 2009;7:40–43.

¹⁷ Neil KP et al. A large outbreak of typhoid fever associated with a high rate of intestinal perforation in Kasese District, Uganda, 2008–2009. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1091–1099.

fatality rates in children aged <4 years have been reported in one study to be 10 times higher than in older children (4.0% vs 0.4%).¹⁸ Case fatality rates correlate with the prevalence of antimicrobial resistance and the timely administration of antibiotics to which the circulating *S. Typhi* strains are susceptible.

In approximately 2%–5% of cases, depending on the individual's age and whether there is pre-existing disease of the gallbladder mucosa, a chronic gallbladder carrier state can develop. This can also occur following subclinical *S. Typhi* infection.¹⁹ Chronic biliary carriers of *S. Typhi* have an increased risk of developing hepatobiliary cancer.²⁰ Chronic carriers represent a reservoir of infection, and contribute to the long-term endemicity of typhoid fever in communities through ongoing shedding of *S. Typhi* into the environment and possibly contaminating water and food supplies; short-cycle transmission may occur through contaminated food if the carriers are food handlers.

Diagnosis

The often non-specific presentation of typhoid fever makes clinical diagnosis difficult as it may be confused with a wide range of other common febrile illnesses in regions where typhoid fever is endemic. Reliance on clinical diagnosis leads to inaccurate surveillance data and a considerable misrepresentation of the incidence of typhoid fever, and can also result in inappropriate treatment. In most settings, confirmation of the diagnosis relies on isolation of *S. Typhi* by blood culture. The sensitivity of a single blood culture is approximately 60% and is affected by the volume of blood obtained for culture. Sensitivity of blood culture is further reduced by the common practice of starting treatment with antibiotics prior to confirmation of the diagnosis. Blood culture is not performed for the majority of cases in LMICs, especially among those treated in non-hospital settings. In some countries blood culture is underutilized in infants and young children, resulting in underestimation of the burden of typhoid fever in those age groups. The currently available serological tests are compromised by a variable antibody response to the pathogen which may persist for variable periods, and cross-reactivity of *S. Typhi* (and *S. Paratyphi A*) with other enteric bacteria.²¹

Treatment and trends in antimicrobial resistance

If the circulating *S. Typhi* strains are susceptible, acute typhoid fever and chronic gallbladder carriage of *S. Typhi* can be effectively treated with antibiotics. The emergence of multidrug resistant (MDR) strains of

antibiothérapie inappropriée.¹⁵ Une étude a signalé des taux de létalité 10 fois plus élevés parmi les enfants de <4 ans que chez les enfants plus âgés (4,0% contre 0,4%).¹⁸ Il existe une corrélation entre les taux de létalité et la prévalence de la résistance aux antimicrobiens, ainsi que l'administration en temps utile d'antibiotiques auxquels les souches circulantes de *S. Typhi* sont sensibles.

Dans environ 2% à 5% des cas, selon l'âge du sujet et la présence ou non d'une maladie préexistante de la muqueuse de la vésicule biliaire, un portage chronique de la bactérie dans la vésicule biliaire peut apparaître. Cela peut également se produire après une infection à *S. Typhi* subclinique.¹⁹ Les porteurs biliaires chroniques de *S. Typhi* présentent un risque accru de cancer hépatobiliaire.²⁰ Les porteurs chroniques constituent un réservoir d'infection et contribuent à l'endémicité à long terme de la fièvre typhoïde dans la communauté par l'excrétion de *S. Typhi* dans l'environnement et la contamination éventuelle de l'approvisionnement en eau et en denrées alimentaires; une transmission par cycle court peut se produire par contamination de la nourriture si les porteurs manipulent les aliments.

Diagnostic

Les symptômes souvent non spécifiques de la fièvre typhoïde rendent le diagnostic clinique difficile, la maladie pouvant être confondue avec de nombreuses autres maladies fébriles courantes dans les régions où la fièvre typhoïde est endémique. Le recours au seul diagnostic clinique produit des données de surveillance inexactes, fausse considérablement les estimations de l'incidence de la maladie et peut aussi conduire à un traitement inapproprié. Le plus souvent, la confirmation du diagnostic repose sur l'isolement de *S. Typhi* au moyen d'hémocultures. La sensibilité d'une hémoculture unique est d'environ 60% et dépend du volume de sang obtenu pour la culture. La sensibilité des hémocultures est également réduite par la pratique courante consistant à démarrer l'antibiothérapie avant que le diagnostic ne soit confirmé. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, la majorité des cas, en particulier ceux qui ne sont pas hospitalisés, ne font l'objet d'aucune hémoculture. Dans certains pays, le recours aux hémocultures est insuffisant chez les nourrissons et les jeunes enfants, entraînant une sous-estimation de la charge de la fièvre typhoïde dans ces tranches d'âge. Les tests sérologiques actuellement disponibles sont compromis par la variabilité de la réponse en anticorps à l'agent pathogène, qui peut persister pendant des périodes de durée variable, et par la réactivité croisée de *S. Typhi* (et *S. Paratyphi A*) avec d'autres entérobactéries.²¹

Traitement et tendances en matière de résistance aux antimicrobiens

L'antibiothérapie constitue un traitement efficace de la fièvre typhoïde aiguë et du portage biliaire chronique de *S. Typhi* si les souches circulantes de *S. Typhi* sont sensibles aux antibiotiques. À la fin des années 1980, l'apparition de souches de

¹⁸ Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child.* 1996;75:214–217.

¹⁹ Gonzalez-Escobedo G et al. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella Typhi*: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:9–14.

²⁰ Koshiol J et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Med.* 2016;5:3310–3325.

²¹ Wijedoru L et al. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD008892.

¹⁸ Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child.* 1996;75:214–217.

¹⁹ Gonzalez-Escobedo G et al. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella Typhi*: understanding the carrier state. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:9–14.

²⁰ Koshiol J et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Med.* 2016;5:3310–3325.

²¹ Wijedoru L et al. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD008892.

S. Typhi – i.e. resistant to the traditional first-line antibiotics ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole – in the late 1980s led to widespread use of fluoroquinolones. This was followed in turn in the 1990s and 2000s by the emergence of strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones. Strains with full resistance to fluoroquinolones, such as ciprofloxacin and gatifloxacin, are now increasingly common in South Asia^{22, 23} and are spreading in sub-Saharan Africa.^{24, 25} As resistance to fluoroquinolones has emerged, other antibiotics such as cephalosporins and azithromycin have become the antibiotics of choice in affected regions. Resistance to azithromycin has been reported sporadically but it is not yet common. Extended-spectrum cephalosporins such as oral cefixime and parenteral ceftriaxone have been reliably effective until recently; however there have been increasing reports since 2010 of extended-spectrum cephalosporin-resistant strains in Asia and Africa.^{26, 27} The recent outbreak of ceftriaxone-resistant typhoid in Pakistan demonstrates the importance of understanding the local resistance patterns to enable the selection of appropriate antibiotics and management of typhoid fever cases.²⁸

The *S. Typhi* H58 clade (also termed genotype 4.3.1),²⁹ with IncHI1 plasmids carrying MDR genes and mutations causing fluoroquinolone resistance, is responsible for much of the recent and current spread of resistant strains. This clade is believed to have emerged on the Indian subcontinent around 30 years ago, subsequently spreading to South-East Asia and most recently to sub-Saharan Africa.^{30, 31} New resistant clades have also appeared in Nigeria and the Democratic Republic of the Congo.³²

Antimicrobial resistance in typhoid fever leads to an increased proportion of patients experiencing clinical treatment failure and complications, an increased

S. Typhi multirésistantes – c'est-à-dire résistantes aux antibiotiques de première intention traditionnels que sont l'ampicilline, le chloramphénicol et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole – a conduit à l'utilisation généralisée des fluoroquinolones. Ensuite, dans les années 1990 et 2000, on a assisté à l'émergence de souches présentant une sensibilité réduite aux fluoroquinolones. Des souches manifestant une résistance complète aux fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine et la gatifloxacine, sont de plus en plus répandues en Asie du Sud^{22, 23} et se propagent en Afrique subsaharienne.^{24, 25} Suite à l'émergence de la résistance aux fluoroquinolones, d'autres antibiotiques, comme les céphalosporines et l'azithromycine, sont devenus les antibiotiques de prédilection dans les régions touchées. Une résistance à l'azithromycine a été signalée de façon sporadique, mais n'est pas encore répandue. Les céphalosporines à spectre étendu, telles que le céfixime oral et la ceftriaxone parentérale, ont manifesté une efficacité fiable jusqu'à récemment; cependant, depuis 2010, l'apparition de plus en plus fréquente de souches résistantes aux céphalosporines à spectre étendu a été signalée en Asie et en Afrique.^{26, 27} La flambée de fièvre typhoïde résistante à la ceftriaxone survenue récemment au Pakistan montre à quel point il est important de comprendre les profils locaux de résistance pour permettre la sélection d'antibiotiques appropriés et faciliter la prise en charge des cas de fièvre typhoïde.²⁸

Le clade H58 de *S. Typhi* (aussi appelé génotype 4.3.1),²⁹ qui comporte des plasmides IncHI1 porteurs de gènes de multirésistance et de mutations responsables de la résistance aux fluoroquinolones, est à l'origine de la plupart des propagations récentes et actuelles de souches résistantes. On pense que ce clade a émergé dans le sous-continent indien il y a environ 30 ans avant de s'étendre à l'Asie du Sud-Est et, plus récemment, à l'Afrique subsaharienne.^{30, 31} De nouveaux clades résistants sont également apparus au Nigéria et en République démocratique du Congo.³²

La résistance de la fièvre typhoïde aux antimicrobiens se traduit par une proportion accrue de patients confrontés à un échec thérapeutique et à des complications, un pourcentage accru

²² Gaid et al. Molecular characterization of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A causing enteric fever in India. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1139–1144.

²³ Arjyal A et al. Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:535–545.

²⁴ Keddy KH et al. Fluoroquinolone-resistant typhoid, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:879–880.

²⁵ Lunguya O et al. *Salmonella Typhi* in the Democratic Republic of the Congo: fluoroquinolone decreased susceptibility on the rise. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1921.

²⁶ Crump JA et al. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:901–937.

²⁷ Wain J et al. Typhoid fever. *Lancet.* 2014;385:1136–1145.

²⁸ Yousafzai MT et al. Outbreak investigation of ceftriaxone resistant *S. Typhi* in Hyderabad, Pakistan. 10th International Conference on Typhoid and other Invasive Salmonellosis. April 4–6, 2017. Kampala, Uganda.

²⁹ Wong VK et al. An extended genotyping framework for *Salmonella enterica* serovar Typhi, the cause of human typhoid. *Nat Commun.* 2016;7:12827.

³⁰ Wong VK et al. Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella Typhi* identifies inter- and intracontinental transmission events. *Nat Genet.* 2015;47:632–639.

³¹ Kariuki S et al. Typhoid in Kenya is associated with a dominant multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi haplotype that is also widespread in Southeast Asia. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2171–2176.

³² International Typhoid Consortium et al. Molecular surveillance identifies multiple transmissions of typhoid in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004781.

²² Gaid et al. Molecular characterization of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A causing enteric fever in India. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1139–1144.

²³ Arjyal A et al. Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:535–545.

²⁴ Keddy KH et al. Fluoroquinolone-resistant typhoid, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:879–880.

²⁵ Lunguya O et al. *Salmonella Typhi* in the Democratic Republic of the Congo: fluoroquinolone decreased susceptibility on the rise. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1921.

²⁶ Crump JA et al. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:901–937.

²⁷ Wain J et al. Typhoid fever. *Lancet.* 2014;385:1136–1145.

²⁸ Yousafzai MT et al. Outbreak investigation of ceftriaxone resistant *S. Typhi* in Hyderabad, Pakistan. 10th International Conference on Typhoid and other Invasive Salmonellosis. April 4–6, 2017. Kampala, Uganda.

²⁹ Wong VK et al. An extended genotyping framework for *Salmonella enterica* serovar Typhi, the cause of human typhoid. *Nat Commun.* 2016;7:12827.

³⁰ Wong VK et al. Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella Typhi* identifies inter- and intracontinental transmission events. *Nat Genet.* 2015;47:632–639.

³¹ Kariuki S et al. Typhoid in Kenya is associated with a dominant multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi haplotype that is also widespread in Southeast Asia. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2171–2176.

³² International Typhoid Consortium et al. Molecular surveillance identifies multiple transmissions of typhoid in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004781.

proportion requiring hospital admission and prolonged hospital stay, and the need to use more expensive treatment options.³ Ineffective antimicrobial therapy could also lead to an increase in chronic carriers.

MDR *S. Typhi* has caused large outbreaks of typhoid fever in Asia and Africa in recent years. Experience suggests that resistance rates can change quickly: in Ho Chi Minh City, Viet Nam, in 1998 strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones increased from less than 5% to 80% within a few months.³³ The increasing problem of antibiotic-resistant *S. Typhi* is a key rationale for the introduction of typhoid fever vaccination in populations at high risk of infection. The prevention of typhoid fever through immunization and other measures has the potential to decrease the use of antibiotics and limit the emergence of resistant *S. Typhi* strains.

Prevention

Access to safe water and adequate sanitation, health education, appropriate hygiene among food handlers, and typhoid vaccination are all effective strategies for prevention and control of typhoid fever. Improvements to water supplies, including filtration and chlorination, can reduce the burden of typhoid fever and have led to its elimination in many high-income settings. Conversely, contamination of municipal water supplies and drinking of unsafe water have been implicated in several outbreaks of typhoid fever in diverse settings. In an outbreak in Tajikistan in 1997, associated with inadequate treatment of municipal water supplies, the re-introduction of chlorination of water supplies was effective in leading to a marked decline in typhoid fever cases.³⁴

Naturally-acquired immunity

Repeat clinical episodes of typhoid fever are uncommon but have been described, suggesting that immune responses are only partially protective following the initial episode(s) of infection. Immunological protection against typhoid fever is believed to involve both cell-mediated and humoral responses. Following natural infection, specific antibodies are detected in both serum and in the intestines.

Typhoid vaccines

Currently 3 types of typhoid vaccines are licensed for use: (i) typhoid conjugate vaccine (TCV); (ii) unconjugated Vi polysaccharide (ViPS); and (iii) live attenuated Ty21a vaccines. The second and third types have been recommended by WHO since 2008 for the control of typhoid in endemic and epidemic settings. WHO recommendations on the use of the more recently introduced conjugate vaccine are provided in this position paper.

d'hospitalisations et de séjours prolongés à l'hôpital, et la nécessité de recourir à des traitements plus coûteux.³ L'administration d'un traitement antimicrobien inefficace peut aussi entraîner une augmentation du nombre de porteurs chroniques.

Les souches multirésistantes de *S. Typhi* ont provoqué des flambées de grande ampleur de fièvre typhoïde en Asie et en Afrique ces dernières années. L'expérience semble indiquer que les taux de résistance peuvent évoluer rapidement: en 1998, à Ho Chi Minh Ville (Viet Nam), la proportion de souches présentant une sensibilité réduite aux fluoroquinolones est passée de moins de 5% à 80% en l'espace de quelques mois.³³ Le problème croissant posé par les souches antibiorésistantes de *S. Typhi* est le principal facteur plaidant en faveur de l'introduction de la vaccination antityphoïdique parmi les populations à haut risque d'infection. La prévention de la fièvre typhoïde par la vaccination et par d'autres mesures pourrait réduire l'usage des antibiotiques et limiter l'émergence de souches résistantes de *S. Typhi*.

Prévention

L'accès à l'eau salubre et à des services d'assainissement adéquats, l'éducation sanitaire, le respect des mesures d'hygiène lors de la manipulation des aliments et la vaccination antityphoïdique constituent autant de stratégies efficaces pour prévenir et combattre la fièvre typhoïde. Les mesures d'amélioration de l'approvisionnement en eau, notamment par la filtration et la chloration, peuvent faire régresser la charge de la fièvre typhoïde; dans de nombreux pays à revenu élevé, de telles mesures ont mené à l'élimination de la maladie. Inversement, la contamination de l'eau distribuée par les municipalités et la consommation d'eau insalubre ont contribué à plusieurs flambées de fièvre typhoïde dans des contextes divers. Lors d'une flambée apparue en 1997 au Tadjikistan, liée à un traitement inadéquat de l'eau municipale, le rétablissement de la chloration de l'eau a eu pour effet de réduire sensiblement le nombre de cas de fièvre typhoïde.³⁴

Immunité acquise naturellement

Bien que cela soit rare, on observe parfois des épisodes cliniques répétés de fièvre typhoïde, ce qui laisse supposer que la réponse immunitaire induite par le ou les premiers épisodes d'infection n'est que partiellement protectrice. On pense que la protection immunologique contre la fièvre typhoïde repose à la fois sur une réponse à médiation cellulaire et une réponse humorale. Après une infection naturelle, on trouve des anticorps spécifiques aussi bien dans le sérum que dans les intestins.

Vaccins antityphoïdiques

Il existe actuellement 3 types de vaccins antityphoïdiques homologués: i) les vaccins antityphoïdiques conjugués (VTC), ii) les vaccins polysaccharidiques Vi non conjugués (ViPS) et iii) les vaccins vivants atténués Ty21a. Les vaccins du deuxième et du troisième type sont recommandés depuis 2008 par l'OMS pour combattre la fièvre typhoïde dans les zones d'endémie et d'épidémie. Les recommandations de l'OMS relatives à l'utilisation du vaccin conjugué plus récemment introduit sur le marché sont fournies dans la présente note de synthèse.

³³ Parry CM et al. Risk factors for the development of severe typhoid fever in Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2014;14:73.

³⁴ Mermin JH et al. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis.* 1999;179:1416-1422.

³³ Parry CM et al. Risk factors for the development of severe typhoid fever in Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2014;14:73.

³⁴ Mermin JH et al. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis.* 1999;179:1416-1422.

- (i) Two products of the newer generation TCV are currently licensed: Typbar-TCV®, and PedaTyph™ which is licensed and marketed only in India (the body of evidence for PedaTyph is very limited and this vaccine is not considered in this position paper). Both TCVs consist of Vi polysaccharide antigen linked to tetanus toxoid protein (also referred to as Vi-TT conjugate vaccine to differentiate them from other TCVs with different carrier proteins). Other TCV candidates are in clinical development or undergoing licensure review by regulatory authorities.
- (ii) The Vi polysaccharide vaccine is composed of a purified Vi capsular polysaccharide from the Ty2 *S. Typhi* strain. Two unconjugated ViPS-hepatitis A combination vaccines are licensed mainly for use by travellers. For both of these combination vaccines there are data demonstrating seroconversion to the component vaccine antigens equivalent to that for monovalent ViPS and hepatitis A vaccines.¹⁵
- (iii) Ty21a is an orally administered vaccine, based on a live attenuated Ty2 strain of *S. Typhi* in which several genes have been attenuated by chemically-induced mutagenesis. The resulting vaccine strain, termed Ty21a, lacks the Vi antigen.

WHO has developed recommendations to ensure the quality, safety, and efficacy of typhoid conjugate vaccines.³⁵ There is currently no evidence on the interchangeability or sequential use of different typhoid vaccines.

Vaccine content, dosage, administration, presentation and storage

The content, dose, administration and presentation of the currently licensed typhoid vaccines are shown in *Table 1*.

Typhoid conjugate vaccine

Typbar-TCV was first licensed in India in 2013 for intramuscular administration of a single dose (0.5 mL) in children aged 6 months and older and in adults up to 45 years of age. It is available in single-dose vials or pre-filled syringes, and 5-dose vials. Each vaccine dose comprises 25 µg of purified Vi-capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid. In the multi-dose formulation each dose also contains 5 mg of 2-phenoxyethanol as preservative. The manufacturer-recommended storage temperature is 2–8 °C. The vaccine has a vaccine vial monitor (VVM30).

Vi polysaccharide vaccine

The ViPS vaccine was first licensed in the USA in 1994 and since then several products have been licensed.

- i) Deux vaccins antityphoïdiques conjugués (VTC) de nouvelle génération sont actuellement homologués: Typbar-TCV® et PedaTyph™, ce dernier n'étant homologué et commercialisé qu'en Inde (les données disponibles sur PedaTyph sont très limitées et ce vaccin n'est pas abordé dans la présente note de synthèse). Ces deux vaccins VTC contiennent un antigène polysaccharidique Vi lié à une protéine d'anatoxine tétanique (ils sont également appelés vaccins conjugués Vi-TT pour les distinguer d'autres VTC utilisant des protéines porteuses différentes). D'autres vaccins VTC candidats sont en cours de développement clinique ou sont actuellement examinés par les autorités réglementaires en vue de leur homologation.
- ii) Le vaccin polysaccharidique Vi est constitué d'un polysaccharide capsulaire Vi purifié de la souche Ty2 de *S. Typhi*. Deux vaccins combinés ViPS-hépatite A non conjugués, essentiellement destinés aux voyageurs, ont été homologués. Les données montrent que pour ces deux vaccins combinés, la séroconversion contre les antigènes composant le vaccin est équivalente à celle obtenue avec les vaccins ViPS et anti-hépatite A monovalents.¹⁵
- iii) Le vaccin Ty21a est un vaccin administré par voie orale qui est préparé à partir d'une souche Ty2 de *S. Typhi* vivants dont plusieurs gènes ont été atténués par mutagenèse chimique. La souche vaccinale obtenue, appelée Ty21a, est dépourvue d'antigène Vi.

L'OMS a formulé des recommandations pour veiller à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des vaccins antityphoïdiques conjugués.³⁵ On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'interchangeabilité ou l'administration séquentielle des différents vaccins antityphoïdiques.

Composition, posologie, administration, présentation et conservation des vaccins

La composition, la posologie, la voie d'administration et la présentation des vaccins antityphoïdiques actuellement homologués sont indiquées dans le *Tableau 1*.

Vaccin antityphoïdique conjugué

Le vaccin Typbar-TCV a été homologué pour la première fois en 2013 en Inde pour un usage consistant en l'administration intramusculaire d'une dose unique (0,5 ml) chez les enfants de 6 mois ou plus et chez les adultes jusqu'à l'âge de 45 ans. Il est disponible en flacons ou en seringues préremplies à dose unique, ou en flacons de 5 doses. Chaque dose de vaccin contient 25 µg de polysaccharide capsulaire Vi purifié conjugué à l'anatoxine tétanique. Dans la formulation multidoses, chaque dose contient également 5 mg d'agent conservateur 2-phénoxyéthanol. La température de conservation recommandée par le fabricant est de 2-8 °C. Les flacons sont munis d'une pastille de contrôle du vaccin (VVM30).

Vaccin polysaccharidique Vi

Un premier vaccin ViPS a été homologué aux États-Unis d'Amérique en 1994; depuis lors, plusieurs autres produits ont été

³⁵ WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-fourth report. WHO technical report series; no. 987. 2013. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129494/TRS_987_eng.pdf, accessed February 2018.

³⁵ WHO Expert Committee on Biological Standardization. (64th report). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013, série de rapports techniques de l'OMS No 987. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129494/TRS_987_eng.pdf, consulté en février 2018.

Table 1 **Characteristics of different typhoid vaccines**^{15, 36}
 Tableau 1 **Caractéristiques des différents vaccins antityphoïdiques**^{15, 36}

	Typhoid conjugate vaccine (Typbar-TCV®) – Vaccin antityphoïdique conjugué (Typbar-TCV®)	Unconjugated Vi polysaccharide vaccine – Vaccin polyosidique Vi non conjugué	Live attenuated Ty21a vaccine – Vaccin vivant atténué Ty21a
Composition	25 µg of purified Vi capsular polysaccharide conjugated to TT – 25 µg de polyoside capsulaire Vi purifié, conjugué à l'anatoxine tétanique	25 µg of purified Vi capsular polysaccharide – 25 µg de polyoside capsulaire Vi purifié	2 to 6 × 10 ⁹ CFU of Ty21a (attenuated Ty2 strain of <i>S. Typhi</i>) – 2 à 6 × 10 ⁹ UFC de Ty21a (souche Ty2 atténuée de <i>S. Typhi</i>)
Route, dose – Voie d'administration, posologie	IM, 1 dose – Intramusculaire, 1 dose	IM/SC, 1 dose – Intramusculaire/sous-cutanée, 1 dose	Oral, 3 (4 in USA and Canada) doses every second (alternate) day – Orale, 3 doses (4 aux États-Unis d'Amérique et au Canada) administrées 1 jour sur 2
Presentation – Présentation	Liquid – Liquide	Liquid – Liquide	Enteric-coated capsules – Gélules gastrorésistantes
Recommended target age for vaccination – Âge cible recommandé pour la vaccination	Adults and children ≥6 months to ≤45 years of age – Adultes et enfants âgés de ≥6 mois à ≤45 ans	Adults and children ≥2 years of age – Adultes et enfants âgés de ≥2 ans	Adults and children older than 6 years – Adultes et enfants de plus de 6 ans

ViPS is licensed for use in individuals aged 2 years and older, to be administered subcutaneously or intramuscularly as a single dose of 0.5 mL.^{15, 36} Each dose contains 25 µg of the Vi antigen. The vaccine is stable for 6 months at 37 °C, and for 2 years at 22 °C. The manufacturer-recommended storage temperature is 2–8 °C. Multi-dose vials are available in a 20-dose liquid formulation comprising 25 µg of Vi antigen plus <1.250 mg phenol as preservative per dose, with a vaccine vial monitor (VVM30).³⁶

Ty21a vaccine

This vaccine, first licensed in Europe in 1983 and in the USA in 1989, is approved for use in individuals older than 6 years. The Ty21a vaccine is currently only available as enteric-coated capsules for oral administration on alternate days in a 3-dose regimen (or a 4-dose regimen in Canada and the USA). Ty21a vaccine requires storage at 2–8 °C and retains potency for approximately 14 days at 25 °C. The previously marketed liquid formulation of Ty21a is no longer produced and is not reviewed in this position paper.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

Typhoid conjugate vaccine

Typbar-TCV was licensed on the basis of immunogenicity and safety demonstrated in a Phase III study in an endemic setting;³⁷ efficacy was subsequently demon-

strated. Le vaccin ViPS est approuvé pour une utilisation chez les sujets âgés de 2 ans et plus, par administration sous-cutanée ou intramusculaire d'une dose unique de 0,5 mL.^{15, 36} Chaque dose contient 25 µg d'antigène Vi. Le vaccin est stable pendant 6 mois à 37 °C et pendant 2 ans à 22 °C. La température de conservation recommandée par le fabricant est de 2–8 °C. Le vaccin est disponible en flacons multidoses contenant une formulation liquide de 20 doses constituée de 25 µg d'antigène Vi et <1,250 mg de phénol comme conservateur par dose, avec une pastille de contrôle du vaccin (VVM30).³⁶

Vaccin Ty21a

Ce vaccin, qui a d'abord été homologué en Europe en 1983, puis aux États-Unis d'Amérique en 1989, est approuvé pour une utilisation chez les sujets de plus de 6 ans. Le vaccin Ty21a est actuellement disponible uniquement sous forme de gélules gastrorésistantes à administrer par voie orale un jour sur deux selon un schéma à 3 doses (ou à 4 doses au Canada et aux États-Unis d'Amérique). Le vaccin Ty21a doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C; il conserve son activité pendant environ 14 jours à 25 °C. Le vaccin Ty21a sous forme liquide qui était autrefois commercialisé n'est plus fabriqué actuellement et n'est pas étudié dans la présente note de synthèse.

Immunogénicité et efficacité

Vaccin antityphoïdique conjugué

Le vaccin Typbar-TCV a été homologué sur la base des caractéristiques d'immunogénicité et de sécurité constatées dans une étude de phase III menée dans un contexte d'endémie;³⁷ son effi-

³⁶ WHO. List of prequalified vaccines. Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, accessed February 2018.

³⁷ Mohan VK et al. Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typbar-TCV) in healthy infants, children, and adults in typhoid endemic areas: a multicenter, 2-cohort, open-label, double-blind, randomized controlled phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:393–402.

³⁶ OMS. List of prequalified vaccines. Disponible sur https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, consulté en février 2018.

³⁷ Mohan VK et al. Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typbar-TCV) in healthy infants, children, and adults in typhoid endemic areas: a multicenter, 2-cohort, open-label, double-blind, randomized controlled phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:393–402.

strated in human challenge studies.³⁸ Among individuals aged 2–45 years, Typbar-TCV elicited significantly higher geometric mean titres (GMTs) of IgG Vi antibody than unconjugated ViPS at 6 weeks after a primary immunization with a single dose (1292.5 [95% CI: 1152.9–1448.9, N=332] versus 411.1 [95% CI: 358.9–470.9, N=305]) and 6 weeks after a second dose at day 720 (1680.6 [95% CI: 1498.3–1885.1, N=174] versus 475.0 [95% CI: 339.9–663.6, N=50]). At 3 and 5 years after a single vaccination, the anti-Vi GMTs among individuals aged 2–45 years were significantly higher among recipients of the TCV compared with the unconjugated ViPS: 282.3 [95% CI: 229.4–347.4, N=116] versus 228.8 [95% CI: 139.5–375.4, N=35] at 3 years and 190.1 [95% CI: 155.2–232.9, N=129] versus 153.7 [95% CI: 108.5–217.7, N=33] at 5 years. In infants aged 6–11 months and children aged 12–23 months, a single dose of Typbar-TCV elicited high titres of IgG anti-Vi antibody (1937.4 [95% CI: 1785.0–2102.9, N=307]) that persisted up to 5 years in approximately 84% of children. Anti-Vi antibodies elicited by the TCV also exhibited higher avidity than anti-Vi antibodies stimulated by the unconjugated ViPS.

When evaluated in a human challenge study in a population of immunologically naive adult volunteers (18–60 years of age, N = 112), the efficacy of Typbar-TCV was 87.1% at one month after vaccination [95% CI: 47.2–96.9] compared with 52.3% [95% CI: -4.2–78.2] for the comparator ViPS; the results were based on an endpoint of persistent fever followed by positive blood culture, reflecting clinical and surveillance parameters for typhoid fever confirmation.³⁸ This protective level from the human challenge trial was similar to that from a field efficacy trial in an endemic setting in Viet Nam of the first Vi conjugate vaccine, developed by the US National Institutes of Health (a non-commercialized experimental vaccine comprising Vi polysaccharide antigen linked to the recombinant exoprotein A of *Pseudomonas aeruginosa* [Vi-rEPA]). This trial demonstrated long-term efficacy up to 46 months in children aged 2–5 years [VE 89%, 95% CI: 76–97].³⁹ A re-analysis of data from the immunogenicity trials conducted in India with Typbar-TCV, in which the proportion of participants with presumed clinical or subclinical infection ('sero-incidence') was determined from changes in antibody levels over time, using mixture models, found that vaccine 'sero-efficacy' was 85% [95% CI: 80–88], further supporting these estimates.⁴⁰

There are no direct comparative data for any TCV versus Ty21a vaccine. However, in separate challenge studies of the 2 vaccines, using the same challenge model, the identical challenge strain (Quailes) and inoculum size, the identical clinical and bacteriological

capacity a par la suite été démontrée par des études d'inoculation d'épreuve chez l'homme.³⁸ Chez les sujets âgés de 2 à 45 ans, les titres moyens géométriques d'anticorps IgG anti-Vi induits par le vaccin Typbar-TCV étaient nettement supérieurs à ceux du ViPS non conjugué 6 semaines après la primovaccination par une dose unique (1292,5 [IC à 95%: 1152,9-1448,9, N=332] contre 411,1 [IC à 95%: 358,9-470,9, N=305]), de même que 6 semaines après la seconde dose, au jour 720 (1680,6 [IC à 95%: 1498,3-1885,1, N=174] contre 475,0 [IC à 95%: 339,9-663,6, N=50]). Au bout de 3 ans et 5 ans après la vaccination par une dose unique, les titres moyens géométriques des anticorps anti-Vi chez les sujets âgés de 2 à 45 ans étaient sensiblement supérieurs parmi les personnes vaccinées par le VTC que chez celles ayant reçu le ViPS non conjugué: 282,3 [IC à 95%: 229,4-347,4, N=116] contre 228,8 [IC à 95%: 139,5-375,4, N=35] après 3 ans et 190,1 [IC à 95%: 155,2-232,9, N=129] contre 153,7 [IC à 95%: 108,5-217,7, N=33] après 5 ans. Parmi les nourrissons âgés de 6 à 11 mois et les enfants âgés de 12 à 23 mois, une dose unique de Typbar-TCV a induit des titres élevés d'anticorps IgG anti-Vi (1937,4 [IC à 95%: 1785,0-2102,9, N=307]) qui ont persisté pendant une période allant jusqu'à 5 ans chez environ 84% des enfants. Les anticorps anti-Vi induits par le VTC manifestaient en outre une avidité plus importante que ceux suscités par le ViPS non conjugué.

Dans le cadre d'une étude d'inoculation d'épreuve réalisée chez des adultes volontaires immunologiquement naïfs (âgés de 18 à 60 ans, N=112), l'efficacité du vaccin Typbar-TCV était de 87,1% un mois après la vaccination [IC à 95%: 47,2-96,9], tandis que celle du ViPS de référence était de 52,3% [IC à 95%: -4,2-78,2]; le critère utilisé pour évaluer les résultats consistait en la présence d'une fièvre persistante suivie d'une hémoculture positive, ce qui correspond aux paramètres cliniques et de surveillance employés pour la confirmation de la fièvre typhoïde. Le niveau de protection observé lors de cette étude d'inoculation d'épreuve était comparable à celui obtenu lors d'un essai d'efficacité sur le terrain effectué dans une zone d'endémie au Viet Nam, qui portait sur le premier vaccin conjugué Vi, mis au point par les National Institutes of Health des États-Unis d'Amérique (un vaccin expérimental non commercialisé constitué d'un antigène polysaccharidique Vi lié à l'exoprotéine A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* [Vi-rEPA]). Cet essai a démontré l'efficacité à long terme du vaccin pour une période allant jusqu'à 46 mois chez les enfants âgés de 2 à 5 ans [efficacité vaccinale de 89%, IC à 95%: 76-97].³⁹ Une nouvelle analyse des données issues d'essais d'immunogénicité menés en Inde avec le vaccin Typbar-TCV, dans lesquels la proportion de participants présentant une infection clinique ou subclinique présumée («séroincidence») était déterminée à partir de l'évolution des titres d'anticorps dans le temps, a montré, au moyen de modèles de mélange, que la «séroefficacité» du vaccin était de 85% [IC à 95%: 80-88], ce qui corrobore ces estimations.⁴⁰

Il n'existe pas de données de comparaison directe entre un quelconque vaccin VTC et le vaccin Ty21a. Cependant, des études distinctes d'inoculation d'épreuve des 2 vaccins, fondées sur le même modèle d'épreuve, la même souche d'épreuve (Quailes), la même taille de l'inoculum, les mêmes critères d'évaluation

³⁸ Jin C et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2017;390:2472–2480.

³⁹ Lanh MN et al. Persistent efficacy of Vi conjugate vaccine against typhoid fever in young children. *N Engl J Med*. 2003;349:1390–1391.

⁴⁰ Voysey M and Pollard AJ. Sero-efficacy of Vi-polysaccharide tetanus-toxoid typhoid conjugate vaccine (Typbar-TCV). *Clin Infect Dis*. 2018;doi:10.1093/cid/cix1145.

³⁸ Jin C et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2017;390:2472–2480.

³⁹ Lanh MN et al. Persistent efficacy of Vi conjugate vaccine against typhoid fever in young children. *N Engl J Med*. 2003;349:1390–1391.

⁴⁰ Voysey M and Pollard AJ. Sero-efficacy of Vi-polysaccharide tetanus-toxoid typhoid conjugate vaccine (Typbar-TCV). *Clin Infect Dis*. 2018;doi:10.1093/cid/cix1145.

endpoints, and the same type of volunteers challenged one month after vaccination in each study, 3 oral doses of Ty21a had efficacy of 80% [95% CI: 16–95] compared with the estimated efficacy of 87.1% [95% CI: 47.2–96.9] for Typbar-TCV.^{38, 41}

A potential indirect (herd) effect of TCV has not yet been studied. There are no empiric data on catch-up vaccination with TCV and the available data on potential benefits of catch-up vaccination, compared to routine vaccination alone, are based on mathematical modelling.

Vi polysaccharide vaccine

A single dose of ViPS vaccine elicits high levels of serum IgG anti-Vi antibodies.^{42–45} In persons aged 18–55 years living in non-endemic areas and vaccinated with the non-conjugated Vi, the titres of serum anti-Vi antibody decline rapidly after the second year but may still offer protection.⁴⁶ Hypo-responsiveness to subsequent revaccination with ViPS vaccine has been suggested in some studies but there are no robust data to support a potential risk of hypo-responsiveness.^{46–49}

In pre-licensure trials in Nepal, South Africa and China, vaccine efficacy was 72% [95% CI: 42–86],⁴² 64% [95% CI: 36–79],⁴³ and 69% [95% CI: 28–87]⁵⁰ over 17 months, 21 months and 19 months of follow-up, respectively. In a post-licensure cluster randomized trial in Kolkata, India, vaccine effectiveness was 56% [95% CI: 18–77] among children aged 5–14 years, and 80% [95% CI: 53–91] in children aged 2–4 years. This finding of a higher level of protection in younger children was unusual among field trials of typhoid vaccines. The Kolkata trial involved mass vaccination of individuals 2 years of age and older living within the same community. This may have resulted in herd immunity, particularly among children aged less than 5 years.⁵¹ Another cluster randomized trial with the same vaccine in Karachi,

cliniques et bactériologiques et le même type de volontaires soumis à l'épreuve un mois après la vaccination dans chaque étude, ont indiqué que 3 doses orales de vaccin Ty21a avaient une efficacité de 80% [IC à 95%: 16-95], contre une efficacité estimée à 87,1% [IC à 95%: 47,2-96,9] pour le Typbar-TCV.^{38, 41}

Aucune étude n'a été menée à ce jour sur la protection indirecte (collective) éventuellement conférée par le VTC. Il n'existe pas de données empiriques sur la vaccination de rattrapage par le VTC et les informations dont on dispose sur les avantages potentiels de la vaccination de rattrapage, par rapport à une approche où seule la vaccination systématique serait assurée, reposent sur une modélisation mathématique.

Vaccin polyosidique Vi

Une dose unique de vaccin ViPS induit des titres élevés en anticorps IgG anti-Vi dans le sérum.^{42–45} Chez les personnes âgées de 18 à 55 ans vivant dans des zones de non-épidémie qui sont vaccinées par le Vi non conjugué, les titres sériques d'anticorps anti-Vi diminuent rapidement après la deuxième année, mais pourraient encore conférer une protection.⁴⁶ Certaines études semblent indiquer une hyporéactivité à la revaccination ultérieure par le ViPS, mais on ne dispose pas de données probantes attestant d'un risque potentiel d'hyporéactivité.^{46–49}

Dans des essais pré-homologation effectués au Népal, en Afrique du Sud et en Chine, l'efficacité vaccinale se chiffrait à 72% [IC à 95%: 42-86],⁴² 64% [IC à 95%: 36-79]⁴³ et 69% [IC à 95%: 28-87]⁵⁰ sur une période de suivi de 17 mois, 21 mois et 19 mois, respectivement. Un essai randomisé par grappes effectué après l'homologation à Calcutta (Inde) a donné une efficacité vaccinale de 56% [IC à 95%: 18-77] chez les enfants âgés de 5 à 14 ans et de 80% [IC à 95%: 53-91] parmi les enfants de 2 à 4 ans.⁵¹ Ce résultat, indiquant un niveau de protection supérieur chez les jeunes enfants, était inhabituel par rapport aux résultats obtenus dans d'autres essais sur le terrain pour les vaccins antityphoïdiques. Dans le cadre de l'essai de Calcutta, une vaccination de masse avait été effectuée chez les personnes âgées de 2 ans ou plus vivant au sein d'une même communauté. Cela pourrait avoir engendré une immunité collective, en particulier parmi les enfants de moins de 5 ans.⁵¹ Un

⁴¹ Darton TC et al. Using a Human Challenge Model of Infection to Measure Vaccine Efficacy: A Randomised, Controlled Trial Comparing the Typhoid Vaccines M01ZH09 with Placebo and Ty21a. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004926.

⁴² Acharya VI et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1987;317:1101–1104.

⁴³ Klugman K et al. Protective activity of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet.* 1987;2:1165–1169.

⁴⁴ Plotkin SA et al. A new typhoid vaccine composed of the Vi capsular polysaccharide. *Arch Intern Med.* 1995;155:2293–2299.

⁴⁵ Froeschle JE et al. Duration of Vi antibodies in participants vaccinated with Typhim Vi (Typhoid Vi polysaccharide vaccine) in an area not endemic for typhoid fever. *Vaccine.* 2009;28:1451–1453.

⁴⁶ Overbosch D et al. Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med.* 2005;12:319–326.

⁴⁷ Keitel WA et al. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine.* 1994;12:195–199.

⁴⁸ Roggelin L et al. Serological response following re-vaccination with *Salmonella typhi* Vi-capsular polysaccharide vaccines in healthy adult travellers. *Vaccine.* 2015;33:4141–4145.

⁴⁹ Zhou WZ et al. Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1001–1005.

⁵⁰ Yang HH et al. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. *Bull World Health Organ.* 2001;79:625–631.

⁵¹ Sur D et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med.* 2009;361:335–344.

⁴¹ Darton TC et al. Using a Human Challenge Model of Infection to Measure Vaccine Efficacy: A Randomised, Controlled Trial Comparing the Typhoid Vaccines M01ZH09 with Placebo and Ty21a. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004926.

⁴² Acharya VI et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1987;317:1101–1104.

⁴³ Klugman K et al. Protective activity of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet.* 1987;2:1165–1169.

⁴⁴ Plotkin SA et al. A new typhoid vaccine composed of the Vi capsular polysaccharide. *Arch Intern Med.* 1995;155:2293–2299.

⁴⁵ Froeschle JE et al. Duration of Vi antibodies in participants vaccinated with Typhim Vi (Typhoid Vi polysaccharide vaccine) in an area not endemic for typhoid fever. *Vaccine.* 2009;28:1451–1453.

⁴⁶ Overbosch D et al. Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med.* 2005;12:319–326.

⁴⁷ Keitel WA et al. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine.* 1994;12:195–199.

⁴⁸ Roggelin L et al. Serological response following re-vaccination with *Salmonella typhi* Vi-capsular polysaccharide vaccines in healthy adult travellers. *Vaccine.* 2015;33:4141–4145.

⁴⁹ Zhou WZ et al. Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1001–1005.

⁵⁰ Yang HH et al. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. *Bull World Health Organ.* 2001;79:625–631.

⁵¹ Sur D et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med.* 2009;361:335–344.

Pakistan, focused on vaccinating children aged 2–16 years; in this trial there was no protection for the 2–4 year age group while the effectiveness in children aged 5–16 years was 57% [95% CI: 6–81],⁵² very similar to the protection observed in this age group in the Kolkata trial. An outbreak of typhoid fever in a contingent of vaccinated French soldiers in Côte d'Ivoire showed that an interval since vaccination of greater than 3 years was a significant risk factor for development of typhoid fever,⁵³ suggesting waning immunity.

Ty21a vaccine

The Ty21a vaccine stimulates serum and mucosal antibodies to O, H, and other surface antigens and elicits long-lived cell-mediated immune responses (including cytokine production and cytotoxic lymphocytes that recognize cellular targets expressing *S. Typhi* antigens).^{54, 55} Specific cytotoxic T lymphocyte activity has been demonstrated after oral vaccination with live attenuated *S. Typhi*. However, because the Vi antigen is lacking, Ty21a cannot stimulate anti-Vi antibodies. The magnitude of the cell-mediated immune responses is now considered to be the best indicator of protection.

Immune markers of protection are (i) serum IgG anti-O seroconversion⁵⁶ and (ii) the magnitude of the IgA antibody-secreting cell response 7 days following oral vaccination.⁵⁷

Vaccine efficacy of Ty21a was 87% in early volunteer challenge studies in the early 1970s,⁵⁸ and 96% [95% CI: 77–99] in the first cluster randomized efficacy trial in Alexandria, Egypt, in school children aged 6–7 years who were followed for 3 years.⁵⁹ Four additional trials of different formulations and immunization schedules of Ty21a were carried out in Santiago, Chile, in the 1980s. Three doses of Ty21a in enteric-coated capsules, taken orally every second day, conferred 67% [95% CI: 47–79] protection over 3 years⁶⁰ and 62% [95% CI: 48–73] protection over 7 years⁶¹ of follow-up in a cluster randomized (by school classes) placebo-controlled field

autre essai randomisé par grappes a été réalisé avec le même vaccin à Karachi (Pakistan), ciblant les enfants de 2 à 16 ans; dans cet essai, aucune protection n'a été constatée dans la tranche d'âge de 2 à 4 ans, tandis que l'efficacité observée chez les enfants de 5 à 16 ans était de 57% [IC à 95%: 6-81],⁵² un taux très semblable à celui obtenu dans cette tranche d'âge dans l'essai de Calcutta. Une flambée de fièvre typhoïde survenue en Côte d'Ivoire dans un contingent de soldats français vaccinés a montré que l'écoulement d'une période de plus de 3 ans depuis la vaccination constituait un facteur de risque important pour la fièvre typhoïde,⁵³ ce qui semble indiquer un déclin de l'immunité.

Vaccin Ty21a

Le vaccin Ty21a stimule la production d'anticorps sériques et muqueux aux antigènes O et H, ainsi qu'à d'autres antigènes de surface, et induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire durable (notamment par la production de cytokines et de lymphocytes cytotoxiques qui reconnaissent les cibles cellulaires exprimant les antigènes de *S. Typhi*).^{54, 55} Une activité spécifique des lymphocytes T cytotoxiques a été mise en évidence après la vaccination orale par des *S. Typhi* vivants atténués. Cependant, comme il ne contient pas l'antigène Vi, le vaccin Ty21a ne peut pas stimuler la production d'anticorps anti-Vi. L'ampleur de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est aujourd'hui considérée comme le meilleur indicateur de la protection.

Les marqueurs immunitaires de la protection sont i) la séroconversion d'anticorps IgG anti-O dans le sérum⁵⁶ et ii) l'ampleur de la réponse des cellules sécrétant les anticorps IgA 7 jours après la vaccination orale.⁵⁷

L'efficacité vaccinale du Ty21a était de 87% dans les premières études d'inoculation d'épreuve réalisées chez des volontaires au début des années 1970,⁵⁸ et de 96% [IC à 95%: 77-99] lors du premier essai d'efficacité randomisé en grappes mené à Alexandrie (Égypte) chez des enfants scolarisés âgés de 6 à 7 ans avec un suivi de 3 ans.⁵⁹ Le vaccin Ty21a a fait l'objet de 4 autres essais, utilisant des formulations et des calendriers de vaccination différents, à Santiago (Chili) dans les années 1980. Trois doses de Ty21a, administrées sous forme de gélules gastro-résistantes prises par voie orale un jour sur deux, ont conféré une protection de 67% [IC à 95%: 47-79] sur une période de suivi de 3 ans⁶⁰ et de 62% [IC à 95%: 48-73] sur une période de suivi de 7 ans⁶¹ dans un essai

⁵² Khan MI et al. Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine*. 2012;30:5389–5395.

⁵³ Michel R et al. Outbreak of typhoid fever in vaccinated members of the French Armed Forces in the Ivory Coast. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:635–642.

⁵⁴ Salerno-Goncalves R et al. Characterization of CD8(+) effector T cell responses in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine. *J Immunol*. 2002;169:2196–2203.

⁵⁵ Wahid et al. Immunization with Ty21a live oral typhoid vaccine elicits crossreactive multifunctional CD8+ T-cell responses against *Salmonella enterica* serovar Typhi, *S. Paratyphi A*, and *S. Paratyphi B* in humans. *Mucosal Immunol*. 2015:10.

⁵⁶ Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:5552–5567.

⁵⁷ Kantele A. Antibody-secreting cells in the evaluation of the immunogenicity of an oral vaccine. *Vaccine*. 1990;8:321–326.

⁵⁸ Gilman RH et al. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. *J Infect Dis*. 1977;136:717–723.

⁵⁹ Wahdan MH et al. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid: Three year results. *J Infect Dis*. 1982;145:292–296.

⁶⁰ Levine MM et al. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet*. 1987;1:1049–1052.

⁶¹ Levine MM et al. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine*. 1999;17:522–527.

⁵² Khan MI et al. Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine*. 2012;30:5389–5395.

⁵³ Michel R et al. Outbreak of typhoid fever in vaccinated members of the French Armed Forces in the Ivory Coast. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:635–642.

⁵⁴ Salerno-Goncalves R et al. Characterization of CD8(+) effector T cell responses in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine. *J Immunol*. 2002;169:2196–2203.

⁵⁵ Wahid et al. Immunization with Ty21a live oral typhoid vaccine elicits crossreactive multifunctional CD8+ T-cell responses against *Salmonella enterica* serovar Typhi, *S. Paratyphi A*, and *S. Paratyphi B* in humans. *Mucosal Immunol*. 2015:10.

⁵⁶ Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989;11:5552–5567.

⁵⁷ Kantele A. Antibody-secreting cells in the evaluation of the immunogenicity of an oral vaccine. *Vaccine*. 1990;8:321–326.

⁵⁸ Gilman RH et al. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. *J Infect Dis*. 1977;136:717–723.

⁵⁹ Wahdan MH et al. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid: Three year results. *J Infect Dis*. 1982;145:292–296.

⁶⁰ Levine MM et al. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet*. 1987;1:1049–1052.

⁶¹ Levine MM et al. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine*. 1999;17:522–527.

trial of efficacy. Vaccine efficacy increased with age and was 59% [95% CI: 16–80] in children aged 5–9 years, 67% [95% CI: 35–83] in those aged 10–14 years and 85% [95% CI: 42–96] in persons aged ≥ 15 years.⁶⁰ Large-scale vaccination with Ty21a in the Santiago trial appeared to confer herd protection, as the incidence of typhoid fever within a non-vaccinated area fell gradually to about 30% of the initial mean incidence during 3 years of vaccination in the city.⁵⁶ Ty21a vaccine has been found to confer a moderate level of protection (efficacy of 49% [95% CI: 8–73]) against *S. Paratyphi B* disease.⁶² However, in another trial in children and adults in a very high incidence setting in Plaju, Indonesia, Ty21a did not confer protection against *S. Paratyphi A* which was circulating in the trial region.⁶³

Duration of protection and revaccination

Typhoid conjugate vaccine

Available evidence from immunogenicity studies on Typhar-TCV suggests that protection may persist for up to 5 years after primary immunization, and there is some indication from the available data that natural boosting may occur in endemic areas.⁴⁰ There is a lack of evidence concerning the need for booster vaccination.

Vi polysaccharide vaccine

The ViPS vaccine confers protection from 7 days after vaccination. To maintain protection, revaccination is recommended every 3 years. In a randomized double-blind controlled efficacy trial involving >11 000 children in South Africa, vaccine efficacy of 64% [95% CI: 36–79] after 21 months declined to 55% [95% CI: 30–71] 3 years following vaccination,⁶⁴ however >50% of these children had protective levels of antibodies 10 years after vaccination.⁶⁵ A double-blind randomized field trial in southwestern China, using a 30 μg dose of a locally produced ViPS vaccine and involving 131 000 people aged 3–50 years, showed the vaccine to be 69% [95% CI: 28–87] protective (72% in school children) against blood culture-confirmed typhoid fever over a 19-month observation period following vaccination.⁵⁰ Follow-up of this study population during the third year after vaccination provided evidence of protection in approximately 50% of the vaccinees.

Ty21a vaccine

Three years after the large-scale field trials in children in Chile, Egypt and Indonesia, the protective efficacy induced by Ty21a (enteric-coated capsules) against blood culture-confirmed typhoid fever was 33–67%. Further, in 2 trials in school-aged children in Chile, the

d'efficacité en grappes randomisé (par classe scolaire) et contrôlé contre placebo. L'efficacité vaccinale augmentait avec l'âge, se chiffrant à 59% [IC à 95%: 16-80] chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, à 67% [IC à 95%: 35-83] chez ceux de 10 à 14 ans, et à 85% [IC à 95%: 42-96] parmi les sujets âgés de ≥ 15 ans.⁶¹ Dans l'essai de Santiago, la vaccination à grande échelle par le Ty21a semble avoir entraîné une protection collective car au cours des 3 années de vaccination dans cette ville, l'incidence de fièvre typhoïde enregistrée dans une zone non vaccinée est progressivement descendue à environ 30% de l'incidence moyenne initiale.⁵⁶ On a constaté que la vaccination par le Ty21a conférait un niveau modéré de protection contre la maladie à *S. Paratyphi B* (efficacité de 49% [IC à 95%: 8-73]).⁶² Cependant, dans un autre essai mené parmi des enfants et des adultes vivant dans une zone de très forte incidence à Plaju (Indonésie), le vaccin Ty21a n'a pas induit de protection contre les *S. Paratyphi A* circulant dans la région d'étude.⁶³

Durée de la protection et revaccination

Vaccin antityphoïdique conjugué

Les données disponibles provenant des études d'immunogénicité du vaccin Typhar-TCV portent à croire que la protection pourrait persister jusqu'à 5 ans après la primovaccination et certains éléments semblent indiquer qu'un renforcement naturel de l'immunité pourrait se produire dans les zones d'endémie.⁴⁰ On ne dispose pas de suffisamment de données sur la nécessité d'une vaccination de rappel.

Vaccin polysaccharidique Vi

Le vaccin ViPS confère une protection 7 jours après la vaccination. Pour préserver cette protection, une revaccination est recommandée tous les 3 ans. Dans un essai d'efficacité contrôlé randomisé en double aveugle mené auprès de >11 000 enfants en Afrique du Sud, l'efficacité du vaccin, qui était de 64% [IC à 95%: 36-79] après 21 mois, est descendue à 55% [IC à 95%: 30-71] 3 ans après la vaccination;⁶⁴ toutefois, >50% de ces enfants présentaient des titres protecteurs en anticorps 10 ans après la vaccination.⁶⁵ Un essai de terrain randomisé en double aveugle en Chine du sud-ouest, réalisé avec une dose de 30 μg de vaccin ViPS fabriqué localement auprès de 131 000 personnes âgées de 3 à 50 ans, a montré que le vaccin conférait une protection de 69% [IC à 95%: 28-87] (72% chez les enfants scolarisés) contre la fièvre typhoïde confirmée par hémoculture sur une période d'observation de 19 mois après la vaccination.⁵⁰ Le suivi de cette population d'étude au cours de la troisième année suivant la vaccination a mis en évidence une protection chez environ 50% des sujets vaccinés.

Vaccin Ty21a

Trois ans après les essais de terrain à grande échelle menés chez des enfants au Chili, en Égypte et en Indonésie, la protection induite par le vaccin Ty21a (gélules gastro-résistantes) contre la fièvre typhoïde confirmée par hémoculture était de 33-67%. En outre, dans 2 essais réalisés auprès d'enfants d'âge scolaire au

⁶² Levine MM et al. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S24–S28.

⁶³ Simanjuntak C et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet*. 1991;338:1055–1059.

⁶⁴ Klugman KP et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine*. 1996;14:435–438.

⁶⁵ Keddy KH et al. Persistence of antibodies to *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*. 1999;17:110–113.

⁶² Levine MM et al. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S24–S28.

⁶³ Simanjuntak C et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet*. 1991;338:1055–1059.

⁶⁴ Klugman KP et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine*. 1996;14:435–438.

⁶⁵ Keddy KH et al. Persistence of antibodies to *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*. 1999;17:110–113.

vaccine was 67% protective after 3 years and 62% protective after 7 years. With the 3-dose regimen, protective immunity is achieved 7 days after the last dose of vaccine. In Australia and Europe, the recommendation is to repeat this series every 3 years for people living in endemic areas and every year for individuals travelling from non-endemic to endemic countries. In North America, a booster dose is recommended for travellers to certain countries, close contacts of chronic carriers, and certain laboratory workers after 5 years (USA) or 7 years (Canada).

Vaccine safety

Typhoid conjugate vaccine

The available safety data on the TCV have been reviewed by the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS).⁶⁶ No safety signals were identified for Typbar-TCV based on the evaluation of immunogenicity and safety data of approximately 1000 subjects from pre-licensure and post-licensure trials (co-administration with measles-containing vaccines and a comparator study with an unconjugated polysaccharide vaccine). Post-marketing surveillance data collected in the private sector in India (with more than 3 million doses of the vaccine distributed at the time of review) revealed that the adverse event profile of Typbar-TCV was similar to that of the specific comparator vaccines in respective age groups for each study, and no safety signals were reported. However, safety follow-up was largely passive and the data available were limited (based on approximately 3000 reports). Fever, pain and swelling were reported in approximately 1–10% of vaccinees in any age group, and no serious adverse events were reported to the manufacturer. While the safety profile of Typbar-TCV appeared similar to that of ViPS, there were limitations to the available data.

Vi polysaccharide vaccine

No serious adverse events and a minimum of local adverse events were associated with ViPS vaccination of >11 000 children in South Africa,⁴³ almost 7000 individuals aged 5–44 years in Nepal,⁴² approximately 130 000 subjects aged 3–50 years in China⁵⁰ and nearly 195 000 individuals in 5 sites in Asia.⁶⁷ The ViPS vaccine has also proved to be well tolerated and safe when co-administered with routine childhood vaccines. Furthermore, revaccination of children aged 9–14 years 2 years after the first dose of ViPS was shown to be safe.

Ty21a vaccine

Ty21a is well tolerated and is associated with low rates of adverse events. In 3 double-blind, randomized placebo-controlled efficacy trials in Chile and Indonesia involving approximately 325 000 school children (and both the enteric-coated capsules and the previously marketed 'liquid formulation' of the vaccine), reactoge-

Chili, la protection conférée par le vaccin se chiffrait à 67% au bout de 3 ans et à 62% au bout de 7 ans. Avec le schéma d'administration en 3 doses, une immunité protectrice est obtenue 7 jours après la dernière dose de vaccin. En Australie et en Europe, on recommande de renouveler cette série de vaccination tous les 3 ans pour les personnes vivant dans des zones d'endémie et tous les ans pour les voyageurs venant de pays de non-endémie et se rendant dans des pays d'endémie. En Amérique du Nord, une dose de rappel est recommandée pour les voyageurs se rendant dans certains pays, les personnes en contact étroit avec des porteurs chroniques et certains agents de laboratoire au bout de 5 ans (États-Unis d'Amérique) ou 7 ans (Canada).

Innocuité du vaccin

Vaccin antityphoïdique conjugué

Les données disponibles sur l'innocuité du vaccin VTC ont été examinées par le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS).⁶⁶ L'évaluation des données d'immunogénicité et de sécurité du vaccin Typbar-TCV, obtenues auprès d'environ 1000 sujets dans le cadre d'essais menés avant et après l'homologation (coadministration avec des vaccins à valence rougeole et étude de comparaison avec un vaccin polysaccharidique non conjugué), n'a révélé aucun signal de sécurité pour ce vaccin. Les données de surveillance postcommercialisation recueillies dans le secteur privé en Inde (avec plus de 3 millions de doses déjà distribuées à la date de l'évaluation) ont montré que le profil des manifestations indésirables du Typbar-TCV était semblable à celui des vaccins de référence spécifiques dans les tranches d'âge respectives de chaque étude et aucun signal de sécurité n'a été notifié. Cependant, le suivi de l'innocuité était essentiellement passif et les données disponibles étaient limitées (se fondant sur environ 3000 notifications). L'apparition de fièvre, de douleurs et de tuméfactions a été signalée chez environ 1–10% des personnes vaccinées, indépendamment de la tranche d'âge, et aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée au fabricant. Bien que le profil d'innocuité du Typbar-TCV semble comparable à celui du ViPS, les données d'innocuité disponibles restent limitées.

Vaccin polysaccharidique Vi

Aucune manifestation indésirable grave, et seuls quelques effets secondaires locaux, ont été associés à la vaccination par le ViPS de >11 000 enfants en Afrique du Sud,⁴³ de près de 7000 sujets âgés de 5 à 44 ans au Népal,⁴² d'environ 130 000 sujets âgés de 3 à 50 ans en Chine⁵⁰ et de près de 195 000 personnes dans 5 sites situés en Asie.⁶⁷ Il a été établi que la coadministration du ViPS avec les vaccins classiques de l'enfance était également bien tolérée et sûre. En outre, la revaccination des enfants âgés de 9 à 14 ans 2 ans après la première dose de ViPS s'est avérée sans danger.

Vaccin Ty21a

Le Ty21a est bien toléré et présente un taux faible de manifestations indésirables. Sa réactogénicité a été évaluée par une surveillance active dans le cadre de 3 essais d'efficacité randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo, effectués au Chili et en Indonésie auprès d'environ 325 000 enfants scolarisés (utilisant à la fois les gélules gastrorésistantes et la formulation

⁶⁶ See No. 2, 2017 pp. 13–20.

⁶⁷ Ochiai RL et al. The use of typhoid vaccines in Asia: the DOMI experience. *Clin Infect Dis.* 2007;45:S34–8.

⁶⁶ Voir N° 2, 2017 pp. 13–20.

⁶⁷ Ochiai RL et al. The use of typhoid vaccines in Asia: the DOMI experience. *Clin Infect Dis.* 2007;45:S34–8.

nicity was assessed through active surveillance. The rates of diarrhoea, vomiting, fever and rash were not significantly different in the vaccinated and control groups.

The GACVS also reviewed data on the ViPS and Ty21a vaccines and concluded that both vaccines have a good safety profile, with the most common adverse events being transient fever, erythema and localized pain, and gastrointestinal events (the latter primarily with Ty21a), and that other adverse events are generally rare.⁶⁶

Special populations

Pregnant and lactating women – There are no data on safety and immunogenicity of any of the 3 types of typhoid vaccines in pregnant and lactating women. Although data are currently lacking on typhoid vaccine use in this population, there are no theoretical safety concerns for ViPS and TCV. As a general rule for live vaccines, it is recommended that Ty21a should not be given during pregnancy because of theoretical safety concerns for the pregnant woman or fetus.

Immunocompromised and HIV-infected persons – There are currently no data on TCV use in this population. Although the ViPS vaccine is safe for HIV-infected individuals, the induction of protective antibodies is directly correlated to the levels of CD4-positive T-cells.⁶⁸ Ty21a can be administered to immunologically stable HIV-positive individuals (CD4 percent >25% for children aged <5 years or CD4 count ≥ 200 cells/mm³ if aged ≥ 5 years).⁶⁹ Ty21a is not recommended for individuals with a known depression of cell-mediated immunity although adverse effects have not been reported. There is no risk for immunocompromised household contacts of Ty21a vaccinees.¹⁵

Co-administration

Currently available data on the co-administration of Typbar-TCV with measles-containing vaccines (measles or the measles, mumps and rubella combination [MMR]) show no evidence of interference with the immune response to either the Typbar-TCV or measles antigen.^{3, 36}

The Vi polysaccharide vaccine can be co-administered with other vaccines relevant for international travellers, such as yellow fever and hepatitis A vaccines, and with routine childhood vaccines.³⁶

The Ty21a vaccine may be given simultaneously with other vaccines, including live vaccines against polio, cholera, and yellow fever, as well as MMR.¹⁵

liquide du vaccin commercialisée auparavant). Aucune différence notable de la fréquence des diarrhées, des vomissements, de la fièvre et des éruptions cutanées n'a été observée entre les groupes vaccinés et les groupes témoins.

Le GACVS a également examiné les données relatives aux vaccins ViPS et Ty21a et a conclu que ces deux vaccins présentent un bon profil d'innocuité, les manifestations indésirables les plus fréquentes étant une fièvre transitoire, un érythème, des douleurs localisées ou des manifestations gastro-intestinales (ces dernières survenant principalement avec le Ty21a), et que les autres manifestations indésirables sont globalement rares.⁶⁶

Populations particulières

Femmes enceintes ou allaitantes – On ne dispose pas de données sur l'innocuité et l'immunogénicité de ces 3 types de vaccins antityphoïdiques chez les femmes enceintes ou allaitantes. Malgré cette absence de données, il n'existe pas de problème de sécurité théorique concernant l'emploi des vaccins ViPS et VTC dans cette population. Comme c'est généralement le cas pour les vaccins vivants, il est recommandé de ne pas administrer le Ty21a pendant la grossesse en raison du risque théorique pour la femme enceinte ou le fœtus.

Personnes immunodéprimées ou infectées par le VIH – Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation du VTC dans cette population. Bien que le vaccin ViPS soit sans danger pour les personnes infectées par le VIH, la production d'anticorps protecteurs est directement liée au nombre de lymphocytes T CD4+.⁶⁸ Le Ty21a peut être administré aux sujets positifs pour le VIH qui sont immunologiquement stables (pourcentage de CD4 >25% pour les enfants de <5 ans ou numération des CD4 ≥ 200 cellules/mm³ pour les sujets de ≥ 5 ans).⁶⁹ Le Ty21a n'est pas recommandé chez les personnes dont on sait qu'elles présentent une dépression de l'immunité à médiation cellulaire, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé. Il n'existe pas de risque pour les personnes immunodéprimées qui sont des contacts domestiques de sujets vaccinés par le Ty21a.¹⁵

Coadministration

Les données actuellement disponibles sur la coadministration du Typbar-TCV avec les vaccins à valence rougeole (vaccin antirougeoleux ou vaccin combiné antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux [ROR]) ne révèlent aucune interférence avec la réponse immunitaire aux antigènes de Typbar-TCV ou du vaccin antirougeoleux.^{3, 36}

Le vaccin polysaccharidique Vi peut être administré en même temps que d'autres vaccins pertinents pour les voyageurs internationaux, comme les vaccins contre la fièvre jaune et l'hépatite A, ainsi qu'avec les vaccins inclus dans le programme de vaccination systématique des enfants.³⁶

Le vaccin Ty21a peut être administré en même temps que d'autres vaccins, y compris les vaccins vivants contre la poliomyélite, le choléra et la fièvre jaune ainsi que le vaccin ROR.¹⁵

⁶⁸ Kroon FP et al. Impaired antibody response after immunization of HIV-infected individuals with the polysaccharide vaccine against Salmonella typhi (Typhim-Vi). *Vaccine*. 1999;17:2941–2945.

⁶⁹ UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE. 2017. Available at http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf, accessed February 2018.

⁶⁸ Kroon FP et al. Impaired antibody response after immunization of HIV-infected individuals with the polysaccharide vaccine against Salmonella typhi (Typhim-Vi). *Vaccine*. 1999;17:2941–2945.

⁶⁹ UNAIDS. GLOBAL AIDS UPDATE. 2017. Disponible sur http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf, consulté en février 2018.

Cost-effectiveness

Available modelling data indicate that routine vaccination of infants with TCV plus catch-up vaccination of older cohorts provides additional benefits towards accelerated and sustained decline in typhoid fever incidence, compared with routine vaccination alone.^{70, 71} Routine vaccination plus catch-up was also found to be more cost-effective compared with routine vaccination only. It was cost-saving in some of the LMIC settings that were studied in current models. Routine vaccination alone is also cost-effective (and cost-saving in some settings) compared with no vaccination.

While these data demonstrate that vaccination with TCV in a variety of strategies and settings is cost-effective or highly cost-effective, the results are highly dependent upon parameters such as incidence of disease and vaccine price. Further cost-effectiveness analyses are warranted and should be part of the country decision-making and planning process to initiate programmatic use of typhoid vaccines.

Previous economic evaluation showed that vaccination with the ViPS was cost-effective in a number of high incidence settings in Asia and that vaccination could be cost-saving to the health services if incidence is extremely high. In these settings, targeting vaccination to the highest incidence age-groups improved cost-effectiveness substantially.⁷² However, vaccination with ViPS was not found to be cost-effective where typhoid incidence was found to be relatively low. In another more recent study in Africa a one-time hypothetical fixed-post ViPS vaccination campaign during an outbreak was estimated to be highly cost-effective from the public sector health care delivery perspective.⁷³

WHO position

There is a continuing high burden of typhoid fever in many parts of the world and a rapid increase in the emergence and spread of antimicrobial resistant strains of *S. Typhi*. Currently available evidence is favourable regarding the safety, efficacy, effectiveness and/or immunogenicity, as well as cost-effectiveness of typhoid vaccines.

WHO recommends programmatic use of typhoid vaccines for the control of typhoid fever. All typhoid vaccination programmes should be implemented in the context of other efforts to control the disease, including

Rapport coût-efficacité

Les données de modélisation dont on dispose montrent que la vaccination systématique des nourrissons par le VTC doublée d'une vaccination de rattrapage parmi les cohortes plus âgées présente des avantages supplémentaires, par rapport à la seule vaccination de routine, pour parvenir à un déclin accéléré et durable de l'incidence de la fièvre typhoïde.^{70, 71} Les résultats indiquent que l'approche reposant sur la vaccination de routine doublée d'une vaccination de rattrapage offre également un meilleur rapport coût-efficacité que la vaccination systématique seule. Elle s'avère génératrice d'économies dans certains des pays à revenu faible ou intermédiaire qui ont été étudiés dans les modèles actuels. La vaccination systématique seule présente également un bon rapport coût-efficacité (et peut être génératrice d'économies dans certains contextes) par rapport à l'absence de vaccination.

Même si ces données montrent que la vaccination par le VTC, selon diverses stratégies et dans différents contextes, offre un rapport coût-efficacité satisfaisant, voire très satisfaisant, les résultats sont fortement tributaires de paramètres comme l'incidence de la maladie et le prix des vaccins. Des analyses complémentaires du rapport coût-efficacité sont nécessaires et devraient être intégrées au processus de prise de décision et de planification employé par les pays pour instituer l'utilisation programmatique des vaccins antityphoïdiques.

Une évaluation économique précédente a montré que la vaccination par le ViPS offre un bon rapport coût-efficacité dans de nombreuses zones de forte incidence en Asie et qu'elle est susceptible de générer des économies pour les services de santé lorsque l'incidence est extrêmement élevée. Dans ces situations, une amélioration sensible du rapport coût-efficacité a été observée lorsque la vaccination ciblait les tranches d'âge enregistrant la plus forte incidence de la maladie.⁷² Cependant, la vaccination par le ViPS ne s'avérait pas efficace sur le plan économique lorsque l'incidence de la fièvre typhoïde était relativement faible. Dans une autre étude plus récente menée en Afrique, il a été estimé qu'une campagne ponctuelle hypothétique de vaccination par le ViPS en poste fixe pendant une flambée présenterait un très bon rapport coût-efficacité du point de vue de la prestation des soins de santé dans le secteur public.⁷³

Position de l'OMS

La charge de la fièvre typhoïde reste élevée dans de nombreuses parties du monde et on observe une émergence et une propagation accélérées de souches de *S. Typhi* résistantes aux antimicrobiens. Les données actuellement disponibles sur l'innocuité, l'efficacité, l'immunogénicité et le rapport coût-efficacité des vaccins antityphoïdiques sont favorables.

L'OMS recommande l'utilisation programmatique des vaccins antityphoïdiques pour combattre la maladie. La mise en œuvre des programmes de vaccination antityphoïdique devrait s'inscrire dans le cadre d'autres efforts de lutte contre la maladie,

⁷⁰ Antillon M et al. Cost-effectiveness analysis of typhoid conjugate vaccines in five endemic low- and middle-income settings. *Vaccine*. 2017;35:3506–3514.

⁷¹ Lo NC et al. Comparison of strategies and incidence thresholds for Vi conjugate vaccines against typhoid fever: A cost-effectiveness modeling study. *J Infect Dis*. 2018;doi:10.1093/infdis/jix598.

⁷² Cook J et al. The cost-effectiveness of typhoid Vi vaccination programs: calculations for four urban sites in four Asian countries. *Vaccine*. 2008;26:6305–6316

⁷³ Carias C et al. Economic evaluation of typhoid vaccination in a prolonged typhoid outbreak setting: the case of Kasese district in Uganda. *Vaccine* 2015;33:2079–2085.

⁷⁰ Antillon M et al. Cost-effectiveness analysis of typhoid conjugate vaccines in five endemic low- and middle-income settings. *Vaccine*. 2017;35:3506–3514.

⁷¹ Lo NC et al. Comparison of strategies and incidence thresholds for Vi conjugate vaccines against typhoid fever: A cost-effectiveness modeling study. *J Infect Dis*. 2018;doi:10.1093/infdis/jix598.

⁷² Cook J et al. The cost-effectiveness of typhoid Vi vaccination programs: calculations for four urban sites in four Asian countries. *Vaccine*. 2008;26:6305–6316

⁷³ Carias C et al. Economic evaluation of typhoid vaccination in a prolonged typhoid outbreak setting: the case of Kasese district in Uganda. *Vaccine* 2015;33:2079–2085.

health education, water, sanitation and hygiene (WASH) improvements, and training of health professionals in diagnosis and treatment.

Among the available typhoid vaccines, TCV is preferred at all ages in view of its improved immunological properties, suitability for use in younger children and expected longer duration of protection. Countries may also consider the routine use of ViPS vaccine in individuals aged 2 years and older, and Ty21a vaccine for individuals aged more than 6 years. In choosing a typhoid vaccine, the costs, programmatic issues and duration of protection should be considered.

WHO recommends the introduction of TCV to be prioritized in countries with the highest burden of typhoid disease or a high burden of antimicrobial resistant *S. Typhi*. Decisions on the age of TCV administration, target population and delivery strategy for routine and catch-up vaccination should be based on the local epidemiology of typhoid fever, including antimicrobial resistance patterns, and programmatic considerations of the routine childhood immunization programme.

National decisions on the preferred vaccination strategy (universal, risk-based, or phased) should be based on an analysis of the disease burden and risk factors for transmission, availability and quality of surveillance data, cost-effectiveness, affordability, and operational feasibility. The experiences and impact of different vaccination strategies, as well as integration with WASH or other interventions, should be monitored and documented in order to support further improvement in typhoid control.

Primary vaccination

At this time, there is evidence of higher and more sustained levels of immunogenicity from one dose of one injectable Vi-TT conjugate vaccine (Typbar-TCV®) compared with the injectable ViPS vaccine. WHO recommends the TCV as a 0.5 mL single dose for infants and children from 6 months of age and in adults up to 45 years in typhoid endemic regions. WHO encourages routine programmatic administration of TCV at the same time as other vaccine visits at 9 months of age, or in the second year of life.⁷⁴

When ViPS is used, a single dose of vaccine should be administered intramuscularly or subcutaneously from 2 years of age.

For Ty21a, a 3-dose oral immunization schedule, administering the vaccine every second (alternate) day, is recommended above 6 years of age.

Catch-up vaccination

Catch-up vaccination with TCV up to 15 years of age is recommended when feasible and supported by epidemiologic data, noting that the burden of disease and programmatic feasibility are greater in this age range

notamment l'éducation sanitaire, l'amélioration des conditions d'approvisionnement en eau, d'assainissement et d'hygiène, et la formation des professionnels de la santé au diagnostic et au traitement de cette maladie.

Parmi les vaccins antityphoïdiques disponibles, le VTC est à privilégier à tous les âges en raison de ses meilleures propriétés immunologiques, de son aptitude à être utilisé chez le jeune enfant et de la durée de protection plus longue escomptée. Les pays pourront également envisager une administration systématique du vaccin ViPS chez les sujets âgés de 2 ans ou plus et du vaccin Ty21a après l'âge de 6 ans. Le choix du vaccin devra tenir compte des coûts, des enjeux programmatiques et de la durée de protection.

L'OMS recommande que l'introduction du VTC soit considérée comme prioritaire dans les pays enregistrant la plus forte charge de fièvre typhoïde ou présentant un taux élevé de *S. Typhi* résistants aux antimicrobiens. Les décisions relatives à l'âge d'administration du VTC, à la population cible et à la stratégie d'administration, que ce soit pour la vaccination systématique ou la vaccination de rattrapage, devront se fonder sur l'épidémiologie locale de la fièvre typhoïde, y compris les profils de résistance aux antimicrobiens, et les considérations programmatiques de vaccination systématique de l'enfant.

Les décisions nationales sur la stratégie de vaccination à privilégier (universelle, fondée sur les risques ou par étapes) devront reposer sur une analyse de la charge de morbidité, des facteurs de risque de la transmission, de la disponibilité et de la qualité des données de surveillance, du rapport coût-efficacité, de l'accessibilité économique et de la faisabilité opérationnelle. Pour mieux combattre la fièvre typhoïde, il convient de suivre et de documenter l'expérience et l'impact des différentes stratégies de vaccination, ainsi que leur intégration avec les mesures d'amélioration des services d'eau, d'assainissement et d'hygiène ou d'autres interventions.

Primovaccination

Les données disponibles à ce jour indiquent qu'une immunogénicité plus forte et plus durable est obtenue avec une dose de vaccin conjugué Vi-TT injectable (Typbar-TCV®) qu'avec le vaccin ViPS injectable. L'OMS recommande l'administration d'une dose unique de 0,5 ml de VTC chez les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 6 mois, ainsi que chez les adultes jusqu'à l'âge de 45 ans dans les régions d'endémie de la fièvre typhoïde. L'OMS encourage l'administration programmatique systématique de VTC en même temps que les autres vaccins administrés à l'âge de 9 mois ou au cours de la deuxième année de vie.⁷⁴

Lorsque le vaccin utilisé est le ViPS, une dose unique doit être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée à partir de l'âge de 2 ans.

Pour le Ty21a, le calendrier de vaccination recommandé consiste en l'administration de 3 doses orales, prises 1 jour sur 2, après l'âge de 6 ans.

Vaccination de rattrapage

Une vaccination de rattrapage par le VTC est recommandée jusqu'à l'âge de 15 ans lorsque cela est possible et que les données épidémiologiques le justifient, la charge de morbidité et la faisabilité programmatique étant plus importantes dans cette classe

⁷⁴ WHO. Evidence to Recommendation Table: Typhoid Vaccines. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/6_SAGE_Typhoid_E2R_Final.pdf?ua=1, accessed December 2017.

⁷⁴ OMS. Evidence to Recommendation Table: Typhoid Vaccines. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/6_SAGE_Typhoid_E2R_Final.pdf?ua=1, consulté en décembre 2017.

than in adults. Catch-up vaccination of multiple age cohorts at the time of vaccine introduction is likely, on the basis of modelling, to accelerate the impact of vaccine use. This strategy may also increase indirect (herd) protection of unvaccinated individuals. In addition to the routine vaccination strategy, the decision on catch-up vaccination will also need to take into account cost, and other operational issues including vaccine transport, cold chain, and logistics.

Vaccine use in outbreaks and emergency settings

WHO recommends vaccination in response to confirmed outbreaks of typhoid fever. However, data on the use of typhoid vaccines for outbreak control are very limited and efforts to assess the value of both preventive and reactive vaccination campaigns for outbreaks are strongly recommended. Important considerations for the use of typhoid vaccine in outbreak control include vaccine availability, logistics, and costs as well as the characteristics of the outbreak (such as the confirmation of antimicrobial resistant *S. Typhi* strains, outbreak size, duration and age group affected). Countries experiencing typhoid outbreaks should consider introduction or strengthening of routine immunization programmes.

Typhoid vaccination may be considered in humanitarian emergencies depending on the risk assessment in the particular setting. However, the main priorities for typhoid fever prevention in such settings are usually the provision of safe water and promotion of improved sanitation and hygiene measures, in particular for food handlers. WHO has published a framework for decision-making on the use of vaccines in humanitarian settings as guidance for the risk assessment of typhoid and other vaccine-preventable diseases.⁷⁵

Revaccination

The potential need for revaccination with TCV is currently unclear. When ViPS or Ty21a vaccine is used, revaccination is recommended every 3 years for ViPS, and every 3 to 7 years in most endemic settings for Ty21a, or every 1 to 7 years for travellers from non-endemic to endemic areas, depending on national policies.

Vaccination of special populations, contraindications and precautions

Typhoid vaccines are contraindicated for individuals with known hypersensitivity to any component of the vaccine. Ty21a should not be administered to persons who are taking antibiotics. Certain antimalarials, particularly mefloquine, exhibit activity against Ty21a. Ty21a may be taken with chloroquine but should not be taken until 8 to 24 hours after administration of mefloquine. There is inconclusive evidence regarding co-administration of proguanil and Ty21a.

d'âge que chez les adultes. Les études de modélisation indiquent que la mise en œuvre d'une vaccination de rattrapage dans plusieurs cohortes d'âge au moment de l'introduction du vaccin est susceptible d'accélérer l'impact de la vaccination. Cette stratégie peut également accroître la protection indirecte (collective) parmi les personnes non vaccinées. Outre la stratégie de vaccination systématique, la décision d'assurer ou non une vaccination de rattrapage devra également tenir compte des coûts associés et d'autres enjeux opérationnels, comme le transport des vaccins, la chaîne du froid et la logistique.

Utilisation des vaccins lors d'une flambée ou d'une situation d'urgence

L'OMS recommande de procéder à la vaccination en riposte à une flambée confirmée de fièvre typhoïde. Toutefois, les données relatives à l'utilisation des vaccins antityphoïdiques pour juguler une flambée sont très limitées et il est fortement recommandé que des efforts soient déployés pour évaluer l'utilité des campagnes de vaccination menées à des fins préventives ou réactives en situation de flambée. D'importants facteurs sont à prendre en compte pour décider de l'utilisation des vaccins antityphoïdiques pour juguler une flambée, notamment la disponibilité des vaccins, les aspects logistiques, les coûts et les caractéristiques de la flambée (comme la confirmation de souches de *S. Typhi* résistantes aux antimicrobiens, l'ampleur de la flambée, sa durée et la tranche d'âge concernée). Les pays touchés par des flambées de fièvre typhoïde devraient envisager d'introduire le vaccin ou de renforcer leur programme de vaccination systématique.

Une vaccination antityphoïdique peut être envisagée en situation d'urgence humanitaire, selon l'évaluation des risques dans la zone concernée. Cependant, pour prévenir la fièvre typhoïde dans de telles situations, la priorité doit avant tout être accordée à l'approvisionnement en eau salubre et à la promotion de mesures améliorées d'assainissement et d'hygiène, en particulier parmi les personnes qui manipulent des denrées alimentaires. L'OMS a publié un cadre de prise de décision sur la vaccination en situation d'urgence humanitaire, destiné à orienter l'évaluation des risques de fièvre typhoïde et d'autres maladies à prévention vaccinale.⁷⁵

Revaccination

La nécessité éventuelle d'une revaccination par le VTC n'a pas été clairement établie à ce jour. S'agissant des vaccins ViPS et Ty21a, une revaccination est recommandée tous les 3 ans pour le ViPS et tous les 3 à 7 ans dans la plupart des zones d'endémie pour le Ty21a, ou tous les 1 à 7 ans pour les voyageurs se rendant d'une zone de non-endémie à une zone d'endémie, selon la politique nationale.

Vaccination de populations particulières, contre-indications et précautions

Les vaccins antityphoïdiques sont contre-indiqués chez les sujets qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des constituants de ces vaccins. Le Ty21a ne doit pas être administré aux personnes sous antibiotiques. Certains médicaments antipaludiques, en particulier la méfloquine, agissent sur le Ty21a. Le vaccin Ty21a peut être administré en même temps que la chloroquine, mais ne doit être administré qu'après 8 à 24 heures suivant la prise de méfloquine. Les données relatives à la coadministration du vaccin Ty21a avec le proguanil ne sont pas concluantes.

⁷⁵ WHO. Vaccination in acute humanitarian emergencies. A Framework for decision making. 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255575/1/WHO-IVB-17.03-eng.pdf>, accessed January 2018.

⁷⁵ OMS. Vaccination in acute humanitarian emergencies. A Framework for decision making. 2017. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255575/1/WHO-IVB-17.03-eng.pdf>, consulté en janvier 2018.

Typhoid vaccination is recommended for the following specific groups which may be at high risk of acquiring or transmitting *S. Typhi* infection.

Professional food handlers. In typhoid-endemic areas, professional food handlers can be vaccinated against typhoid. However, evidence of the real benefits of routine vaccination in this group is needed. If available, the use of a Vi negative vaccine, such as Ty21a, should be considered in order to allow for serological identification of a chronic carrier status among vaccinated persons. If Ty21a vaccine is not available, professional food handlers should be vaccinated with an alternative typhoid vaccine.

Travellers from non-endemic to endemic areas. Travellers to typhoid-endemic areas should adhere to precautions on hygienic practices to reduce their risk of infection. Typhoid vaccination should be considered for travellers, using one of the available licensed products, namely TCV, ViPS, or Ty21a. Licensed combination typhoid-hepatitis A vaccines, where available, may also be used for travellers.

Health-care workers. Clinical microbiology laboratory staff with a recognized risk of occupational exposure to *S. Typhi* should be offered vaccination against typhoid.

Vaccination of pregnant women. Data are currently lacking on typhoid vaccine use in this population; however, there are no theoretical safety concerns for TCV and ViPS. Use of the live attenuated Ty21a vaccine during pregnancy should be avoided because of theoretical safety concerns about potential adverse effects for the pregnant woman or fetus.

Vaccination of HIV-infected and other immunocompromised persons. Immunocompromised persons, including those with HIV infection, should receive TCV or ViPS vaccine. Ty21a vaccine can be administered to HIV-infected, immunologically stable individuals with a CD4 percent >25% for children aged <5 years or CD4 count ≥ 200 cells/mm³ if aged ≥ 5 years.

Administration and co-administration of typhoid vaccines

The recommended TCV is administered by intramuscular route and ViPS is administered by intramuscular or subcutaneous route. Both vaccines should be injected into the anterolateral aspect of the thigh for infants or into the deltoid muscle for older children and adults.

Typhoid vaccines can be co-administered with other killed and live vaccines using separate syringes and different injection sites. When 2 injectable vaccines are given during the same visit, they should be injected in different limbs. When 3 vaccines are given, 2 can be injected in the same limb and the third should be injected in the other limb. Injections in the same limb should be at least 2.5 cm apart so that local reactions can be differentiated. There are effective recom-

La vaccination antityphoïdique est recommandée pour les groupes particuliers suivants, susceptibles de présenter un risque élevé d'acquisition ou de transmission de l'infection à *S. Typhi*.

Personnel chargé de la manipulation des denrées alimentaires. Dans les zones d'endémie de la fièvre typhoïde, le personnel chargé de la manipulation des aliments peut se faire vacciner contre la fièvre typhoïde. Cependant, des données doivent être recueillies sur les avantages réels de la vaccination systématique dans ce groupe. Si possible, on envisagera d'utiliser un vaccin démuné de l'antigène Vi, comme Ty21a, pour permettre l'identification sérologique d'un portage chronique éventuel parmi les personnes vaccinées. Si le vaccin Ty21a n'est pas disponible, il convient d'employer un autre vaccin antityphoïdique pour vacciner les personnes qui manipulent des aliments.

Voyageurs provenant de zones de non-endémie et se rendant dans des zones d'endémie. Les voyageurs se rendant dans des zones d'endémie de la fièvre typhoïde doivent respecter les précautions relatives aux pratiques d'hygiène pour réduire leur risque d'infection. On envisagera de les vacciner contre la fièvre typhoïde au moyen de l'un des produits homologués disponibles, c'est-à-dire le VTC, le ViPS ou le Ty21a. Selon leur disponibilité, des vaccins combinés homologués contre la typhoïde et l'hépatite A peuvent également être administrés aux voyageurs.

Agents de santé. Il convient d'offrir une vaccination contre la fièvre typhoïde au personnel des laboratoires de microbiologie clinique soumis à un risque reconnu d'exposition professionnelle à *S. Typhi*.

Vaccination des femmes enceintes. Les données actuelles sur l'utilisation des vaccins antityphoïdiques dans cette population sont insuffisantes, mais il n'existe pas de problème de sécurité théorique associé à l'emploi des vaccins VTC et ViPS. L'administration du vaccin vivant atténué Ty21a doit être évitée pendant la grossesse en raison du risque théorique de survenue d'effets indésirables chez la femme enceinte ou le fœtus.

Vaccination des personnes infectées par le VIH et d'autres personnes immunodéprimées. Les personnes immunodéprimées, y compris celles qui présentent une infection à VIH, devraient être vaccinées par le VTC ou le ViPS. Le Ty21a peut être administré aux sujets infectés par le VIH qui sont immunologiquement stables, avec un pourcentage de CD4 >25% pour les enfants de <5 ans ou une numération des CD4 ≥ 200 cellules/mm³ pour les sujets de ≥ 5 ans.

Administration et coadministration des vaccins antityphoïdiques

Le vaccin VTC recommandé est administré par voie intramusculaire et le ViPS par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Ces vaccins doivent tous deux être injectés dans la face antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés et les adultes.

Les vaccins antityphoïdiques peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins, vivants ou inactivés, en utilisant des seringues et des sites d'injection distincts. Lorsque 2 vaccins injectables sont administrés au cours d'une même visite, ils doivent être injectés dans des membres différents. Si 3 vaccins sont administrés, 2 peuvent être injectés dans un même membre, le troisième devant alors être injecté dans l'autre membre. Les injections pratiquées sur le même membre doivent être espacées d'au moins 2,5 cm pour pouvoir distinguer les réactions

mended methods to mitigate pain at the time of vaccination.⁷⁶

Interchangeability of vaccines

There are currently no data on the interchangeability and sequential use of the different typhoid vaccines.

Monitoring and surveillance

Introduction of TCV should include post-licensure monitoring of effectiveness and vaccine safety.

WHO recommends (i) further safety monitoring of all TCVs through strengthening post-marketing surveillance and ensuring robust safety evaluation in planned effectiveness studies, including any potential safety risks in special population groups (e.g. malnourished children, immunocompromised individuals and, where applicable, pregnant women); (ii) the use of Brighton Collaboration case definitions and active monitoring of serious adverse events of interest; and (iii) analysis of non-specific effects of vaccination, where feasible.

Information on antimicrobial resistance patterns will be valuable in informing vaccine introduction decisions, measuring the impact of the vaccine, and adjusting antibiotic treatment recommendations in specific settings. WHO recommends that endemic countries strengthen the surveillance of typhoid fever in all age groups, and monitor the presence of antimicrobial resistant strains of *S. Typhi* in endemic and epidemic disease, before and after introduction of typhoid vaccines.⁷⁷

Research priorities

Priority should be given to generating data that will further support typhoid vaccination policy and immunization programmes, particularly through research in the following areas: development of tools or methods to identify populations and individuals at risk of typhoid fever; the risk of transmission from chronic carriers of *S. Typhi* and strategies to identify and treat carriers; correlate(s) of protection for typhoid vaccines; co-administration with other childhood vaccines (where not yet studied); safety and immunogenicity in special populations, including malnourished children, immunocompromised persons, and pregnant women; duration of protection after a single dose of TCV and the potential need for revaccination; whether the tetanus toxoid carrier protein of the Vi-TT conjugate vaccine provides protection equivalent to a booster dose of tetanus vaccine; and the impact of different TCV strategies including target age ranges for routine and catch-up vaccination as well as vaccination for outbreak control. ■

locales. Il existe des méthodes efficaces recommandées pour atténuer la douleur au moment de la vaccination.⁷⁶

Interchangeabilité des vaccins

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'interchangeabilité et l'administration séquentielle des différents vaccins antityphoïdiques.

Suivi et surveillance

L'introduction du VTC devra s'accompagner d'un suivi post-homologation de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin.

L'OMS recommande i) un suivi approfondi de l'innocuité de tous les vaccins VTC grâce à un renforcement de la surveillance après la mise sur le marché et à une évaluation rigoureuse de la sécurité dans le cadre des études d'efficacité prévues, notamment pour identifier les risques potentiels dans des populations particulières (par exemple, les enfants malnutris, les personnes immunodéprimées et, le cas échéant, les femmes enceintes); ii) l'utilisation des définitions de cas établies par la Brighton Collaboration et la surveillance active des manifestations indésirables graves présentant un intérêt particulier; et iii) dans la mesure du possible, l'analyse des effets non spécifiques de la vaccination.

Les informations sur les profils de résistance aux antimicrobiens seront d'un apport précieux pour guider les décisions relatives à l'introduction du vaccin, mesurer l'impact de la vaccination et ajuster les recommandations sur les traitements antibiotiques dans des contextes particuliers. L'OMS recommande aux pays d'endémie de renforcer leur surveillance de la fièvre typhoïde dans toutes les classes d'âge et de surveiller la présence de souches de *S. Typhi* résistantes aux antimicrobiens dans les zones où la maladie est endémique et épidémique, avant et après l'introduction des vaccins antityphoïdiques.⁷⁷

Priorités pour la recherche

L'objectif prioritaire doit être de générer des données qui viendront appuyer les politiques relatives aux vaccins antityphoïdiques et les programmes de vaccination, en mettant l'accent sur la recherche dans les domaines suivants: la mise au point d'outils et de méthodes d'identification des populations et des personnes à risque de fièvre typhoïde; le risque de transmission par des porteurs chroniques de *S. Typhi* et les stratégies d'identification et de traitement de ces porteurs; les indicateurs de la protection conférée par les vaccins antityphoïdiques; la coadministration avec d'autres vaccins administrés pendant l'enfance (lorsqu'elle n'a pas été déjà étudiée); l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins dans des populations particulières, y compris les enfants malnutris, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes; la durée de la protection conférée par une dose unique de VTC et la nécessité éventuelle d'une revaccination; l'équivalence ou non de la protection conférée par la protéine porteuse d'anatoxine tétanique du vaccin conjugué Vi-TT par rapport à une dose de rappel de vaccin antitétanique; et l'incidence de différentes stratégies d'administration du VTC, y compris la tranche d'âge ciblée par la vaccination systématique, la vaccination de rattrapage et la vaccination de lutte contre les flambées. ■

⁷⁶ See No. 39, 2015, pp. 505–510.

⁷⁷ WHO. Surveillance standards for typhoid and other invasive *Salmonellosis*. In: WHO Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. (In press)

⁷⁶ Voir N° 39, 2015, pp. 505-510.

⁷⁷ OMS. Surveillance standards for typhoid and other invasive *Salmonellosis*. In: WHO Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. (En cours d'impression)