



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

30 MARCH 2018, 93th YEAR / 30 MARS 2018, 93^e ANNÉE

No 13, 2018, 93, 153-172

<http://www.who.int/wer>

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 >10 000 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 >10 000 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 Gaiind 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 Gaiind 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 polysidiques 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

- 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 polysidique 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 polysidique Vi est constitué d'un polyside 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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25946

