



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS VACCINALES

# Utilisation du vaccin antityphoïdique VIVOTIF® chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus

Février 2020

Cette recommandation est téléchargeable sur :

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

Abréviations et acronymes .....	4
Messages clés .....	5
<b>1. Introduction.....</b>	<b>6</b>
1.1 La fièvre typhoïde .....	6
1.2 Contexte de la demande .....	6
1.3 Caractéristiques du vaccin oral VIVOTIF® .....	7
1.4 Mesures préventives actuelles .....	8
<b>2. Données disponibles.....</b>	<b>10</b>
2.1 Immunogénicité .....	10
2.2 Efficacité clinique.....	10
2.3 Tolérance.....	15
<b>3. Recommandations internationales.....</b>	<b>16</b>
3.1 Recommandations à l'étranger .....	16
3.2 Position de l'OMS .....	16
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>17</b>
Annexe 1. Liste des tableaux .....	18
Annexe 2. Références bibliographiques .....	19
Annexe 3. Méthode de travail .....	21
Annexe 4. Recommandations à l'étranger du VIVOTIF® (source : laboratoire PaxVax Ltd) .....	22

## Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CNR	Centre national de référence
CSP	Code de la santé publique
CTV	Commission technique des vaccinations
ERC	Étude randomisée contrôlée
HAS	Haute Autorité de santé
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
<i>S. typhi</i>	<i>Salmonella enterica typhi</i>
UE	Union européenne
UFC	Unité formant colonie

## Messages clés

### **Recommandation vaccinale : utilisation du vaccin antityphoïdique VIVOTIF® chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus**

Le laboratoire PaxVax Ltd a sollicité la Haute Autorité de santé (HAS) pour une demande d'intégration du vaccin VIVOTIF® dans la stratégie vaccinale actuelle de prévention de la fièvre typhoïde.

La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée pour les voyageurs (adultes et enfants de 2 ans et plus) devant effectuer un séjour prolongé (plus de 1 mois) ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est. La vaccination doit être réalisée 15 jours avant le départ en voyage.

En France, deux autres vaccins antityphoïdiques injectables sont actuellement disponibles : TYPHIM Vi®, vaccin monovalent pour les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans et TYAVAX®, vaccin combiné dirigé également contre l'hépatite A pour les personnes de 16 ans et plus.

La HAS a pris en considération les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin, chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 5 ans, qui sont détaillées dans le présent document.

VIVOTIF® est un vaccin vivant atténué contenant la souche mutante vaccinale Ty21a, qui induit une immunisation orale active contre la fièvre typhoïde causée par la bactérie *Salmonella enterica* sérovar *typhi*. Ce vaccin a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20 novembre 2018, selon une procédure décentralisée.

La HAS souligne que VIVOTIF® se distingue des autres vaccins antityphoïdiques disponibles par sa présentation sous forme de gélules gastro-résistantes qui implique une auto-administration du vaccin. La vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF® doit être prise les jours 1, 3 et 5. Une gélule doit être prise avec de l'eau froide ou tiède, à jeun, et au moins 1 heure avant le prochain repas. La gélule du vaccin ne doit pas être croquée et doit être avalée rapidement après avoir été placée dans la bouche. Les gélules doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF® avant de commencer le traitement antipaludéen. VIVOTIF® peut être administré avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipoliomyélitique oral.

La HAS considère que le vaccin VIVOTIF® peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 5 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la fièvre typhoïde ciblant spécifiquement les voyageurs exposés au risque. La HAS rappelle que deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde, et dans ce contexte, la HAS fait siennes les recommandations du HCSP précisant qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination de personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée, de manière exceptionnelle, et dans les conditions mentionnées dans le présent document. En conséquence, VIVOTIF®, au même titre que les autres vaccins antityphoïdiques, pourra être utilisé dans ces situations particulières, cependant uniquement à partir de 5 ans.

## 1. Introduction

### 1.1 La fièvre typhoïde

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont causées par des bactéries appartenant au genre *Salmonella*, mais dont le réservoir est strictement humain. Ces bactéries appartiennent au sérovar *typhi* ou, moins fréquemment, aux sérotypes *paratyphi A, B* ou *C*. L'ingestion d'eau ou d'aliments ayant subi une contamination fécale d'origine humaine et la transmission directe de personne à personne, sont à l'origine de l'apparition de la maladie.

Les premiers signes caractéristiques sont la fièvre, avec dissociation du pouls, accompagnée de céphalées, de troubles digestifs (diarrhée et/ou constipation), ainsi que des signes caractéristiques d'abattement ou de torpeur (« *tuphos* »). La fièvre typhoïde se traite généralement par antibiotiques, toutefois, des cas de souches résistantes aux antibiotiques ont été signalés.

Des complications peuvent survenir aux stades avancés de l'infection telles que des perforations intestinales ou des hémorragies intestinales.

Comme toutes les maladies à transmission oro-fécale, ces fièvres surviennent le plus souvent dans des zones où l'hygiène est précaire, et frappent principalement les pays en développement en Asie, en Afrique ou en Amérique latine.

Depuis 2012, 100 à 150 cas d'infections à *S. typhi*, isolées en France, mais contractées en zone d'endémie, ont été répertoriés chaque année par le centre national de référence (CNR) des *Salmonella*. Ces souches proviennent presque exclusivement de cas importés (Afrique, Asie et Amérique latine). L'incidence annuelle des cas, en France, est environ de 0,2 pour 100 000 habitants. Elle est en constante diminution depuis le dernier pic épidémique observé en 1949, et est inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants depuis la fin des années 1980 (1). En 2018, 157 souches de *S. enterica* sérotype *typhi*, isolées chez 149 patients, ont été répertoriées au CNR (2).

La fièvre typhoïde est endémique en Guyane et à Mayotte, et a une incidence particulièrement élevée sur l'île de Mayotte, où cette pathologie est un enjeu de santé publique. En effet, entre 2011 et 2017, une trentaine de cas de fièvre typhoïde ont été observés, en moyenne, à Mayotte (3).

### 1.2 Contexte de la demande

Le laboratoire PaxVax Ltd a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin VIVOTIF® dans la stratégie vaccinale actuelle de prévention de la fièvre typhoïde.

- La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé (plus d'1 mois) ou dans de mauvaises conditions, dans des pays où le niveau d'hygiène est faible et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est (4).

- Jusqu'à récemment, la vaccination contre la fièvre typhoïde était obligatoire pour les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale, visés par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (CSP). Toutefois, un projet de décret relatif à la suspension de l'obligation de vaccination contre la typhoïde de ces professionnels a été examiné par la CTV le 5 novembre 2019, puis par le Collège le 4 décembre 2019 (avis n° 2019.0062/AC/SEESP)<sup>1</sup>. Le décret n° 2020-28 du 14 janvier 2020 (publié au JORF n° 0013 du 16 janvier 2020, texte n° 16) prévoit la suspension de l'obligation

---

<sup>1</sup> Avis n° 2019.0062/AC/SEESP du 4 décembre 2019 du Collège de la Haute Autorité de santé portant sur le projet de décret relatif à l'obligation vaccinale contre la fièvre typhoïde des personnes exerçant dans un laboratoire de biologie médicale (5).

vaccinale pour les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale à compter du 1<sup>er</sup> mars 2020 (6).

Il convient de préciser que le vaccin antityphoïdique reste intégré aux vaccinations réglementaires hors professionnels de santé, selon le calendrier vaccinal dans les armées (7).

De plus, deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde. Dans ce contexte, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé, dans son avis relatif à l'adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal du département de Mayotte, « *qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination des personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée* » (8). Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a émis en 2007 un avis relatif à une situation épidémiologique proche en Guyane (9). Selon le HCSP, cet avis peut être considéré comme applicable à Mayotte. La recommandation du CSHPF concernant la Guyane précisait :

*« De manière exceptionnelle quand la situation locale l'impose, à savoir quand il existe à la fois un foyer limité géographiquement d'incidence élevée, des difficultés d'accès à l'eau potable et à l'assainissement, des difficultés importantes concernant la mise en œuvre des changements de comportement susceptibles de résoudre rapidement le problème, en particulier lors d'inondations, la survenue de nouveaux cas, on peut recourir à la mise en œuvre d'une vaccination limitée à la zone géographique d'où proviennent les cas, qui pourrait permettre de réduire sur le court terme le risque de survenue de nouveaux cas, en prenant toutefois en compte que l'efficacité du vaccin n'est que partielle et sa durée de protection relativement courte.*

*Cette vaccination devrait donc impérativement s'accompagner de conditions :*

- *un monitoring des activités de vaccination effectuées ainsi qu'un renforcement de la surveillance épidémiologique,*
- *des messages attirant l'attention sur les limites de la protection conférée afin d'éviter un sentiment de fausse sécurité et permettre l'acceptation de mesures d'assainissement demandant l'implication active de la population. »* (9)

La HAS a pris en compte les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle vis-à-vis de la prévention de la fièvre typhoïde.

### 1.3 Caractéristiques du vaccin oral VIVOTIF®

Le vaccin VIVOTIF® (laboratoire PaxVax Ltd) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), le 20 novembre 2018, pour l'immunisation orale active contre la fièvre typhoïde, causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi*, généralement désignée par *Salmonella typhi* (*S. typhi*), chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus.

VIVOTIF® est un vaccin vivant atténué contenant la souche mutante vaccinale Ty21a. Ce vaccin a la particularité d'être présenté sous forme de gélules gastro-résistantes. Chaque gélule contient au moins  $2 \times 10^9$  cellules viables de *Salmonella enterica* sérovar *typhi* de la souche Ty21a.

La souche vaccinale Ty21a est atténuée par l'absence du facteur de virulence, le polysaccharide capsulaire Vi, et la mutation galE qui provoque des changements irréversibles dans la biosynthèse de la paroi cellulaire. La mutation galE limite la réplication *in vivo*, en raison d'une accumulation de métabolites toxiques, ce qui provoque la lyse de la cellule bactérienne. La souche Ty21a va ensuite déclencher une immunité humorale et cellulaire, à la fois locale et systémique.

La vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF® doit être prise les jours 1, 3 et 5. La réponse immunitaire optimale peut ne pas être obtenue, si le schéma vaccinal complet n'est pas terminé. La protection contre la fièvre typhoïde débute environ 7 à 10 jours

après la prise de la troisième dose du vaccin. Le schéma vaccinal doit être terminé au moins 1 semaine avant un voyage dans une zone endémique.

La demande de commercialisation a été soumise dans le cadre de la directive sur la procédure décentralisée 2001/83/CE article 10, pour les produits à usage bien établi afin d'harmoniser l'autorisation de mise sur le marché dans les pays de l'Union Européenne (UE) (10). En effet, VIVOTIF® est approuvé dans onze pays européens tels que le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, la Finlande et les Pays-Bas.

#### ► **Mode d'administration et revaccination**

Une gélule de VIVOTIF® doit être prise avec de l'eau froide ou tiède (à une température ne dépassant pas 37 °C) à jeun, et au moins 1 heure avant le prochain repas (11). La gélule du vaccin ne doit pas être croquée et doit être avalée rapidement après avoir été placée dans la bouche. Les gélules doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Une revaccination est recommandée, 3 ans après la dernière vaccination par VIVOTIF®, chez tous les sujets. Ce délai de revaccination a été établi à la suite de résultats d'études qui ont évalué la durée de la réponse immunitaire chez des personnes vivant dans des régions non endémiques de typhoïde, et à des résultats d'études d'efficacité en zone endémique.

La revaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF® doit être prise les jours 1, 3 et 5, comme pour le schéma vaccinal initial.

#### ► **Populations particulières et contre-indications**

La posologie chez les enfants est la même que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

VIVOTIF® ne doit pas être administré pendant la grossesse ou pendant l'allaitement, sauf si cela est vraiment nécessaire, comme dans les cas de risque accru d'infection.

Le vaccin VIVOTIF® est contre-indiqué chez les sujets présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, chez les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis (y compris traitement par des médicaments immunosuppresseurs ou antimétabolites), ainsi que chez les patients ayant un syndrome fébrile aigu ou une maladie gastro-intestinale aiguë.

#### ► **Interactions avec d'autres médicaments**

La vaccination avec VIVOTIF® doit être différée pendant un traitement antibactérien par sulfamide ou antibiotique, et pendant au moins 3 jours avant et après le traitement.

Si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF® avant de commencer le traitement antipaludéen. Dans ce cas, un intervalle d'au moins 3 jours doit être respecté entre la dernière dose de VIVOTIF® et le début de la prophylaxie antipaludique.

VIVOTIF® peut être administré avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipoliomyélitique oral. Aucune donnée concernant les interactions entre VIVOTIF® et les autres vaccins à virus vivant atténué n'est disponible.

## **1.4 Mesures préventives actuelles**

La prévention du risque d'infection, chez le voyageur, commence par des mesures hygiéniques vis-à-vis des maladies à transmission oro-fécale, comme le lavage des mains après l'utilisation des toilettes et avant la préparation de nourriture, ainsi que la mise en place de systèmes d'assainissement. Cependant, la vaccination demeure un moyen nécessaire de prévention de cette maladie.



Les vaccins contre la typhoïde disponibles en France sont des vaccins polysaccharidiques capsulaires Vi qui s'administrent par voie injectable. Il s'agit de TYPHIM Vi®, vaccin monovalent pour les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans (12), et de TYAVAX®, vaccin combiné avec le vaccin contre l'hépatite A pour les adultes et adolescents à partir de 16 ans (13). À la suite d'une abrogation de l'AMM, le vaccin TYPHERIX® n'est plus commercialisé en France depuis 2018.

Ces vaccins sont présentés dans le tableau 1, avec un extrait des recommandations sanitaires pour les voyageurs du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de 2019 (4).

**Tableau 1. Vaccins contre la fièvre typhoïde disponibles en France**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication(s) AMM	Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 (4)	Schéma vaccinal	Prise en charge pour les assurés sociaux
TYPHIM Vi®, 25 microgrammes/dose, solution injectable  Vaccin typhoïdique polysaccharidique  (12)  Laboratoire Sanofi Pasteur Europe	TYPHIM Vi® est indiqué pour l'immunisation active contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> , <i>S. typhi</i> , à partir de l'âge de 2 ans.	La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé (plus de 1 mois) ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est.  Ce vaccin n'assurant qu'une protection de 50 à 65 %, il ne se substitue pas aux mesures de précaution vis-à-vis de l'eau et des aliments, ni au lavage des mains.	Administration à partir de l'âge de 2 ans  Une dose, 15 jours avant le départ  Durée de protection : 3 ans	Non
TYAVAX®, suspension injectable en seringue pré-remplie à double compartiment vaccin combiné typhoïdique (polysaccharidique Vi purifié) et de l'hépatite A (inactivé)  (13)  Laboratoire Sanofi Pasteur Europe	TYAVAX® est indiqué pour l'immunisation active conjointe contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> , <i>S. typhi</i> , et l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les sujets âgés de 16 ans et plus.	La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé (plus de 1 mois) ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est.  Ce vaccin n'assurant qu'une protection de 50 à 65 %, il ne se substitue pas aux mesures de précaution vis-à-vis de l'eau et des aliments, ni au lavage des mains.	Administration à partir de l'âge de 16 ans  Une dose, 15 jours avant le départ  Durée de protection : 3 ans	Non

## 2. Données disponibles

### 2.1 Immunogénicité

Les études d'immunogénicité ont montré que la souche vaccinale Ty21a induit une réponse anticorps sérique et mucosale aux antigènes O, ainsi qu'à d'autres antigènes de surface, et une réponse immunitaire à médiation cellulaire durable (14-16). Contrairement aux vaccins polysaccharidiques Vi, la souche Ty21a ne possède pas d'antigène Vi et ne stimule donc pas la production d'anticorps anti-Vi (critère d'immunogénicité utilisé pour les vaccins TYPHIM Vi® et TYAVAX®).

Des marqueurs de protection ont été mesurés lors d'études d'immunogénicité tels qu'une séroconversion d'anticorps IgG anti-O dans le sérum et une réponse des cellules sécrétant les anticorps IgA anti-O 7 jours après la vaccination orale (14, 17).

Il convient de préciser qu'il n'existe actuellement aucun corrélât de protection officiellement reconnu pour la protection contre la fièvre typhoïde après vaccination.

### 2.2 Efficacité clinique

Bien que VIVOTIF® soit recommandé chez les voyageurs des pays européens vers les zones d'endémie de la fièvre typhoïde, aucun essai clinique prospectif n'a été réalisé chez des voyageurs de régions non endémiques se rendant en zones endémiques. L'efficacité protectrice de VIVOTIF® contre la fièvre typhoïde a été évaluée essentiellement, par des essais cliniques réalisés chez des enfants scolarisés de pays endémiques, et par une étude d'infection expérimentale menée aux États-Unis (tableau 2). Une possible surestimation de l'efficacité est à considérer dans les essais en grappes puisque aucun ajustement n'a été réalisé pour prendre en compte l'effet *cluster*.

Il convient de souligner que parmi ces études, les seules études contrôlées par placebo qui reprennent le schéma vaccinal correspondant à celui de l'AMM de VIVOTIF® sont celles de Levine *et al.*, de 1987, menée dans la région Ouest de Santiago du Chili (18), et de Levine *et al.*, de 1990, menée dans la région Sud-Est et la région Nord de Santiago du Chili (19).

Tableau 2. Résumé des données d'efficacité du vaccin Ty21a

Auteurs, année (référence) Type d'étude Pays de l'étude	Nombre de prises, dosage, schéma vaccinal	Efficacité* (temps de la période de suivi après vaccination)	Forme galénique	Nombre de sujets inclus, âge, catégorie
Gilman <i>et al.</i> , 1977 (20) Étude non randomisée, non contrôlée, États-Unis	5 à 8 prises (3-10*10 <sup>10</sup> UFC/prise) (tous les 2 à 3 jours)	87 % (8 semaines)	En sachet (forme liquide)	71 adultes (sous-groupes de l'étude portant sur la souche vaccinale cultivée avec du galactose)
Wahdan <i>et al.</i> , 1980, Wahdan <i>et al.</i> , 1982 (21, 22) ERC en grappes Egypte	3 prises (1-8*10 <sup>9</sup> UFC/prise) (J1, J3 et J5)	96 % (3 ans)	En sachet (forme liquide)	32 388 enfants de 6 à 7 ans
Black <i>et al.</i> , 1990 (23) ERC en grappes Chili, Santiago région Nord	1 ou 2 prises (2-5*10 <sup>9</sup> UFC/prise)	59 % (2 ans) Absence d'efficacité (5 ans)	Gélules gastro-résistantes	82 543 enfants scolarisés à partir de 5 ans
Levine <i>et al.</i> , 1987 Levine <i>et al.</i> , 1999 (18, 24) ERC en grappes Chili, Santiago région Ouest	3 prises (1-3*10 <sup>9</sup> UFC/prise) (J1, J3 et J5)	Gélules gastro-résistantes : 71 % (1 an) 67 % (3 ans) 62 % (7 ans) Gélules (gélatine) : 19 % (3 ans)	Gélules gastro-résistantes  Gélules à base de gélatine + NaHCO <sub>3</sub>	109 594 personnes de 6 à 21 ans (plusieurs bras de comparaison selon la formulation et le schéma d'administration)
Ferreccio <i>et al.</i> , 1989 (25) ERC en grappes Chili, Santiago région Sud et Centre	2, 3 ou 4 prises (2-4*10 <sup>9</sup> UFC/prise) (J1, J3, J5 et J7)	13 % (3 doses)** 48 % (4 doses) (3 ans)	Gélules gastro-résistantes	189 819 enfants scolarisés
Levine <i>et al.</i> , 1990 (19) ERC en grappes Chili, Santiago région Sud-Est et région Nord	3 prises (1-3*10 <sup>9</sup> UFC/prise) (J1, J3 et J5)	Gélules gastro-résistantes : 33 % (3 ans) En sachet : 77 % (3 ans)	En sachet  Gélules gastro-résistantes	81 621 personnes (de 5 à 19 ans)
Simanjuntak <i>et al.</i> , 1991 (26) ERC Indonésie	3 prises (3-5*10 <sup>9</sup> UFC/prise) (J1, J8 et J15)	Gélules gastro-résistantes : 42 % En sachet : 53 % (2,5 ans)	En sachet  Gélules gastro-résistantes	20 543 personnes (de 3 à 44 ans)

\*Critère de jugement principal : efficacité vaccinale, seuls les cas confirmés bactériologiquement (c.-à-d. ceux pour lesquels *S. typhi* a été isolée du sang, de la moelle osseuse ou du liquide biliaire duodénal) ont été retenus pour le calcul de l'efficacité.

\*\*Efficacité relative avec le bras recevant 2 doses de vaccin. (Résultat non significatif)

## 2.2.1 Étude en zone non endémique

### ► Étude de Gilman *et al.*, 1977 (étude *challenge*)

Cette étude a été menée, aux États-Unis, chez des volontaires adultes nord-américains, et testait, selon un protocole de « *challenge* » expérimental chez l'homme, la sécurité et l'efficacité protectrice de la souche vaccinale orale Ty21a (20).

Dans cette étude, seuls les sujets répondant à certains critères de bonne santé<sup>2</sup> ont reçu la souche bactérienne de contamination. Une comparaison a été faite entre un groupe « contrôle » ne recevant pas de vaccin (n = 53) et un groupe « vacciné » (n = 28) ayant reçu le vaccin de la souche Ty21a. Ce dernier était présenté sous une forme galénique différente, et administré à une posologie supérieure à celle de l'AMM. Les deux groupes ont ensuite été infectés expérimentalement par une dose de bactérie *S. typhi* virulente (5-8x10<sup>5</sup> UFC).

Une différence significative a été constatée entre les résultats des deux groupes (p = 0,0002) : 7 % des patients du groupe vacciné ont contracté une fièvre typhoïde contre 53 % dans le groupe contrôle, donnant ainsi une efficacité vaccinale de 87 %<sup>3</sup> à 8 semaines de la vaccination.

Ces résultats d'efficacité sont à mettre en regard avec les faiblesses méthodologiques que présente cette étude. En effet, l'étude n'était pas randomisée et non contrôlée, la comparaison portait uniquement sur 71 hommes, les deux groupes étaient déséquilibrés en matière d'effectif dans chaque bras, la forme galénique et le schéma vaccinal ne correspondaient pas à l'AMM de VIVOTIF®. Malgré ces limites méthodologiques, il s'agit de la seule étude évaluant l'efficacité de la souche vaccinale orale Ty21a, et menée en zone non endémique, qui soutient la transposabilité de l'efficacité de VIVOTIF® aux voyageurs européens.

## 2.2.2 Études en zones endémiques

L'efficacité de la souche vaccinale atténuée *S. typhi* Ty21a, contenue dans le vaccin VIVOTIF®, a été évaluée par une série d'essais cliniques réalisés en zones endémiques. Nous présentons ci-dessous les résultats d'efficacité du vaccin de souche *S. typhi* Ty21a obtenus dans les études intégrant la même forme galénique et le même nombre de doses que ce qui est prévu dans l'AMM de VIVOTIF®.

### ► Étude de Simanjuntak *et al.*, 1991

Cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo, a inclus 20 543 Indonésiens, âgés de 3 à 44 ans (26). Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit 3 doses de vaccin (J1, J8 et J15), en sachet ou en capsules gastro-résistantes, soit un placebo à l'aspect identique. Chaque dose de vaccin a été administrée à intervalle d'1 semaine.

En comparaison avec les groupes placebo, les gélules gastro-résistantes avaient une efficacité protectrice de 42,2 %, IC 95 % [23,0-56,6 %] (p = 0,0002), et la formulation en sachet, une efficacité protectrice de 53,2 %, IC 95 % [35,8-65,8 %] (p < 0,0001). La différence d'efficacité protectrice entre la gélule et la forme liquide (en sachet) n'était pas statistiquement significative.

### ► Étude de Levine *et al.*, 1990

Un second essai randomisé en double aveugle a été réalisé à Santiago, au Chili, dans la région Sud-Est et la région Nord, et a inclus 81 621 personnes, âgées de 5 à 19 ans (19). Cet essai comparait également l'efficacité de 3 doses de vaccin de souche Ty21a en sachet ou sous forme de

<sup>2</sup> Seuls les bénévoles ayant un examen physique, une numération de la formule sanguine, une analyse biochimique du sang et de l'urine, un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, un cholécystogramme oral normaux ont été exposés à la souche contaminante.

<sup>3</sup> Aucun intervalle de confiance n'a été fourni dans l'étude.

gélules gastro-résistantes, mais cette fois avec un schéma thérapeutique plus rapproché (J1, J3 et J5), fidèle à celui de l'AMM de VIVOTIF®.

Pour les deux formes galéniques, on observait une différence significative des taux d'incidence entre le vaccin et le placebo. L'efficacité vaccinale contre la fièvre typhoïde, après 36 mois de surveillance passive, était de 33,2 %, IC 95 % [0-57 %] pour les gélules gastro-résistantes. Le calcul du niveau de protection par année montrait une efficacité vaccinale de 11 % la première année, 49 % la deuxième année, et 34 % la troisième année.

Des analyses en sous-groupes ont été menées, et les bénéfices observés, en termes de protection vaccinale, n'étaient pas significatifs pour les sujets de 5 à 9 ans dans le groupe ayant reçu le vaccin sous forme de gélules gastro-résistantes.

Il convient de préciser que ces résultats ont été calculés après avoir regroupé les données des bras placebo dans un même groupe, sachant que l'intervalle de confiance de l'efficacité vaccinale de la forme en gélules gastro-résistantes inclut zéro.

### ► Études de Levine *et al.*, 1987 et 1999

Un autre essai clinique a été mené à Santiago, au Chili, dans la région Ouest (18). Il s'agissait d'un essai randomisé, conduit en double aveugle, et contrôlé contre placebo, mesurant l'efficacité de formulations et de schémas de vaccination différents.

Au total, 109 594 personnes de 6 à 21 ans ont reçu les 3 doses prévues de vaccin ou de placebo. La formulation en gélules gastro-résistantes avec un intervalle court (J1, J3, J5), administrée à 22 170 personnes, a donné les meilleurs résultats avec une efficacité vaccinale à 3 ans de 67 %, IC 95 % [47-79 %] en comparaison avec le placebo administré à 21 906 personnes.

Dans cette étude, l'efficacité vaccinale augmentait avec l'âge. En effet, elle était de 59 %, IC 95 % [16-80 %] chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, de 67 %, IC 95 % [35-83 %] chez ceux de 10 à 14 ans, et de 85 %, IC 95 % [42-96 %] parmi les sujets âgés de  $\geq 15$  ans.

Sept ans après la vaccination, 50 cas de fièvre typhoïde ont été diagnostiqués chez 22 170 enfants vaccinés *versus* 131 cas chez 21 906 enfants qui avaient reçu le placebo, soit une efficacité de la présentation en gélules gastro-résistantes (J1, J3, J5) de 62 %, IC 95 % [48-73 %], selon l'étude publiée en 1999.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3. Résultats d'efficacité vaccinale de la souche Ty21a. Études de Levine *et al.*, 1987 et 1999, au Chili, à Santiago, région Ouest (18, 24)**

	Ty21a, gélules gastro-résistantes (N = 22 170)	Placebo (N = 21 906)	p value
<b>1 année</b>			
Nombre de cas	7	24	< 0,001
Incidence / 10 <sup>5</sup>	31,6	109,6	
<b>Efficacité (IC 95 %)</b>	<b>71 % (35-87 %)</b>	-	
<b>3 année</b>			
Nombre de cas	8	24	< 0,001
Incidence / 10 <sup>5</sup>	36,1	109,6	
<b>Efficacité (IC 95 %)</b>	<b>67 % (28-85 %)</b>	-	
<b>Années 1 à 3</b>			
Nombre de cas	23	68	< 0,001
Incidence / 10 <sup>5</sup>	103,7	310,4	
<b>Efficacité (IC 95 %)</b>	<b>67 % (47-79 %)</b>	-	
<b>Années 4 à 7</b>			
Nombre de cas	27	63	< 0,001
Incidence / 10 <sup>5</sup>	122	310	
<b>Efficacité (IC 95 %)</b>	<b>61 % (34-73 %)</b>	-	
<b>Années 1 à 7</b>			
Nombre de cas	50	131	< 0,001
Incidence / 10 <sup>5</sup>	226	598	
<b>Efficacité (IC 95 %)</b>	<b>62 % (48-73 %)</b>	-	

### 2.2.3 Revue *Cochrane* comparant les vaccins antityphoïdiques

Une revue systématique de la littérature *Cochrane*, publiée le 31 mai 2018, a sélectionné des essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des vaccins contre la fièvre typhoïde chez l'adulte et l'enfant (27).

Cette méta-analyse comportait 5 essais (18, 19, 21, 23, 26) avec le vaccin oral de souche Ty21a, et concluait aux résultats suivants : 3 doses du vaccin Ty21a préviendraient environ la moitié des cas de fièvre typhoïde au cours des 3 premières années post-vaccination, avec une efficacité vaccinale à 3 ans de 56 %, IC 95 % [24-75 %] (selon 4 essais cliniques regroupant 76 296 participants), et une efficacité vaccinale entre 2,5 et 3 ans de 50 %, IC 95 % [35-61 %] (selon 4 essais cliniques regroupant 235 239 participants âgés de 3 à 44 ans).

En l'absence d'essais cliniques comparant le vaccin oral Ty21a et le vaccin polysaccharidique Vi, il est difficile de comparer l'efficacité de ces deux stratégies vaccinales. Néanmoins, les auteurs de la revue ont proposé une comparaison indirecte de l'efficacité vaccinale, entre 2,5 ans et 3 ans, entre les deux types de vaccin. L'efficacité cumulée de 2,5 ans à 3 ans du vaccin oral Ty21a (3 doses) et du vaccin polysaccharidique Vi était de 50 %, IC 95 % [35-61 %] et de 55 %, IC 95 % [30-70 %], respectivement.

Comparé au placebo, ce vaccin ne provoquerait pas plus de vomissements, de diarrhée, de nausées, ni de douleurs abdominales (selon 2 essais regroupant 2 066 participants), ni de maux de

tête ou d'éruptions cutanées (selon un essai regroupant 1 190 participants). Cependant, la fièvre était plus fréquente après vaccination (selon 2 essais regroupant 2 066 participants).

Les auteurs de cette revue en ont conclu que les vaccins Ty21a et polysaccharidiques Vi sont efficaces chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans dans les pays endémiques.

## 2.3 Tolérance

Une surveillance active de la tolérance a été réalisée au cours de 3 essais cliniques randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo, effectués au Chili et en Indonésie, auprès d'environ 325 000 enfants scolarisés (utilisant différentes formes galéniques). 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 (28).

Depuis la première autorisation de mise sur le marché, le nombre de doses distribuées est supérieur à 100 millions. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : douleurs abdominales, nausées, céphalées, fièvre, diarrhée, vomissements et éruptions cutanées. La plupart des effets indésirables ont été de sévérité légère. Un cas isolé de choc anaphylactique non fatal, considéré comme une réaction allergique au vaccin, a été rapporté (29).

Les catégories de fréquence des effets indésirables utilisées sont les suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables survenus dans les études cliniques sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4. Catégories des effets indésirables et fréquences associées d'après le RCP de VIVOTIF®, 2018 (11)**

Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	Fréquent

Les symptômes rapportés ont régressé spontanément en quelques jours. Aucun effet indésirable général grave n'a été signalé. Le Ty21a est bien toléré et présente un taux faible de manifestations indésirables.

## **3. Recommandations internationales**

### **3.1 Recommandations à l'étranger**

Une revue détaillée des recommandations pour la prévention de la fièvre typhoïde dans les pays européens a été publiée en 2017 (30). Les informations concernant VIVOTIF® sont reprises dans l'annexe 4 avec les recommandations nord-américaines et canadiennes.

Au final, six pays européens recommandent l'utilisation de VIVOTIF® comme moyen de prévention contre la fièvre typhoïde (annexe 4). Dans ces recommandations, ce vaccin est à utiliser dans un contexte de voyage dans un pays endémique, et selon un schéma d'administration identique à celui de l'AMM (J1, J3 et J5). Le Canada et les États-Unis recommandent une posologie reposant sur 4 prises d'une gélule à 2 jours d'intervalle (J1, J3, J5 et J7). Les vaccins du voyageur ne sont pas pris en charge par les systèmes publics de santé.

### **3.2 Position de l'OMS**

L'OMS annonce, dans sa note de synthèse sur les vaccins antityphoïdiques de mars 2018 (28), que parmi les vaccins antityphoïdiques, le vaccin antityphoïdique conjugué est à privilégier, à tous les âges, en raison de ses meilleures propriétés immunologiques, de son aptitude à être utilisé chez les jeunes enfants, et de la durée de protection plus longue escomptée. Ce vaccin, Typbar-TCV, est un vaccin antityphoïdique conjugué à une protéine porteuse d'anatoxine tétanique, il possède un statut de préqualification de l'OMS, il est homologué pour un usage privé dans plusieurs pays, mais n'est encore inclus dans aucun programme national de vaccination.

L'OMS précise également que les pays pourront envisager une administration systématique du vaccin ViPS (polyosidique) chez les sujets âgés de 2 ans ou plus, et du vaccin Ty21a après l'âge de 6 ans.



## 4. Conclusion

Le laboratoire PaxVax Ltd a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin VIVOTIF® dans la stratégie vaccinale actuelle de prévention de la fièvre typhoïde. La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé (plus de 1 mois) ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est.

La HAS a pris en compte les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles pour ce vaccin. Bien que l'efficacité contre la typhoïde chez les voyageurs ne soit pas spécifiquement documentée, les résultats des études menées en zones endémiques ont montré une bonne tolérance du vaccin, et une efficacité de la souche vaccinale Ty21a contre la typhoïde dans les populations en zone endémique.

Si aucun essai clinique n'a comparé directement l'efficacité du vaccin VIVOTIF® aux autres vaccins antityphoïdiques commercialisés en France, une revue *Cochrane*, publiée en 2018, a mis en évidence, par comparaison indirecte, une efficacité vaccinale de la souche Ty21a semblable à celle du vaccin polysaccharidique Vi (actuellement utilisé en France).

VIVOTIF® a été homologué au cours des années 1980 en Europe et aux États-Unis, ce qui permet d'avoir un recul important sur la sécurité de ce vaccin. En effet, la surveillance post-commercialisation, depuis plus de 20 ans, confirme que les effets secondaires sont généralement peu fréquents et légers. De plus, le vaccin VIVOTIF® fait l'objet de plusieurs recommandations dans des pays européens, au Canada et aux États-Unis (annexe 4).

La HAS souligne que VIVOTIF® se distingue des autres vaccins antityphoïdiques injectables par sa présentation sous forme orale (gélules gastro-résistantes), ce qui implique une auto-administration du vaccin et une bonne observance de la personne vaccinée pour obtenir une protection optimale. Pour rappel, la vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF® doit être prise les jours 1, 3 et 5.

Par ailleurs, la HAS souligne que si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF® avant de commencer le traitement antipaludéen. La co-administration du vaccin VIVOTIF® avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipolyomyélitique oral est possible, sans précaution particulière.

La HAS considère que le vaccin VIVOTIF® peut être utilisé, selon son AMM, à partir de l'âge de 5 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la fièvre typhoïde ciblant spécifiquement les voyageurs exposés au risque.

La HAS rappelle que deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde, et dans ce contexte, la HAS fait siennes les recommandations du HCSP précisant qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination des personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée, de manière exceptionnelle, et dans les conditions préétablies. En conséquence, VIVOTIF®, au même titre que les autres vaccins antityphoïdiques, pourra être utilisé dans ces situations particulières, cependant uniquement à partir de l'âge de 5 ans.

## Annexe 1. Liste des tableaux

Tableau 1. Vaccins contre la fièvre typhoïde disponibles en France .....	9
Tableau 2. Résumé des données d'efficacité du vaccin Ty21a .....	11
Tableau 3. Résultats d'efficacité vaccinale de la souche Ty21a. Études de Levine <i>et al.</i> , 1987 et 1999, au Chili, à Santiago, région Ouest (18, 24) .....	14
Tableau 4. Catégories des effets indésirables et fréquences associées d'après le RCP de VIVOTIF®, 2018 (11) .....	15

## Annexe 2. Références bibliographiques

1. Leroy E. La fièvre typhoïde. Histoire de la médecine [ebook]. sl: Leroy Agency Press; 2015.
2. Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, CHU Robert Debré. Rapport d'activité annuel 2019. Année d'exercice 2018. Paris: Institut Pasteur; 2019. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>
3. Hassani Y, Subiros M, Ruello M, Leguen A, Cattin TB, Balleydier E, et al. Situation épidémiologique de la fièvre typhoïde à Mayotte en 2017. Bull Épidémiol Hebd 2017;(24-25):536-9.
4. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 (à l'attention des professionnels de santé). Bull Épidémiol Hebd 2019;(Hors Série).
5. Haute Autorité de santé. Avis n° 2019.0062/AC/SEESP du 4 décembre 2019 du Collège de la Haute Autorité de santé portant sur le projet de décret relatif à l'obligation vaccinale contre la fièvre typhoïde des personnes exerçant dans un laboratoire de biologie médicale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3136015/fr/avis-n2019-0062/ac/seesp-du-4-decembre-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-sur-le-projet-de-decret-relatif-a-l-obligation-vaccinale-contre-la-fievre-typhoide-des-personnes-exerçant-dans-un-laboratoire-de-biologie-medicale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3136015/fr/avis-n2019-0062/ac/seesp-du-4-decembre-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-sur-le-projet-de-decret-relatif-a-l-obligation-vaccinale-contre-la-fievre-typhoide-des-personnes-exerçant-dans-un-laboratoire-de-biologie-medicale)
6. Décret n° 2020-28 du 14 janvier 2020 relatif à l'obligation vaccinale contre la fièvre typhoïde des personnes exerçant une activité professionnelle dans un laboratoire de biologie médicale. Journal officiel, 16 janvier 2020.
7. Ministère des Armées, Service de santé des armées, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées. Calendrier vaccinal dans les armées 2018. Vaccinations réglementaires hors professionnels de santé. Paris : ministère des Armées; 2018. [https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/afichette\\_vaccinsSSA2018.pdf](https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/afichette_vaccinsSSA2018.pdf)
8. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 2 février 2012 relatif à l'adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal du département de Mayotte. Paris: HCSP; 2012. [https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120202\\_calvaccMayotte.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120202_calvaccMayotte.pdf)
9. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à l'opportunité de vaccination contre la typhoïde lors de la survenue d'épidémie ou de cas groupés en Guyane (séance du 19 janvier 2007). Paris: CSHPF; 2007.
10. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel des Communautés européennes 2001;28 novembre 2001:L 311/67-128.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. VIVOTIF, gélule gastro-résistante. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2018. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68510344&typedoc=R&ref=R0328464.htm>
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TYPHIM Vi, solution injectable en seringue préremplie. Vaccin typhoïdique polysidique. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2019. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68790394&typedoc=R&ref=R0339113.htm>
13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TYAVAX, suspension et solution pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique polysidique. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2018. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69725264&typedoc=R&ref=R0316233.htm>
14. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl 3):S552-67. [http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.supplement\\_3.s552](http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.supplement_3.s552)
15. Black R, Levine MM, Young C, Rooney J, Levine S, Clements ML, et al. Immunogenicity of Ty21a attenuated « *Salmonella typhi* » given with sodium bicarbonate or in enteric-coated capsules. Dev Biol Stand 1983;53:9-14.
16. Salerno-Goncalves R, Pasetti MF, Szein MB. Characterization of CD8<sup>+</sup> effector T cell responses in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar *typhi* strain Ty21a typhoid vaccine. J Immunol 2002;169(4):2196-203. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.4.2196>
17. Kantele A. Antibody-secreting cells in the evaluation of the immunogenicity of an oral vaccine. Vaccine 1990;8(4):321-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(90\)90088-4](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(90)90088-4)
18. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Germanier R. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine

in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1987;1(8541):1049-52.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)90480-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(87)90480-6)

19. Levine MM, Ferreccio C, Cryz S, Ortiz E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomised controlled field trial. *Lancet* 1990;336(8720):891-4.

[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92266-k](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)92266-k)

20. Gilman RH, Hornick RB, Woodard WE, DuPont HL, Snyder MJ, Levine MM, *et al.* Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a liver oral vaccine. *J Infect Dis* 1977;136(6):717-23.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/136.6.717>

21. Wahdan MH, Sérié C, Germanier R, Lackany A, Cerisier Y, Guerin N, *et al.* A controlled field trial of liver oral typhoid vaccine Ty21a. *Bull World Health Organ* 1980;58(3):469-74.

22. Wahdan MH, Sérié C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid: three-year results. *J Infect Dis* 1982;145(3):292-5.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/145.3.292>

23. Black RE, Levine MM, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J, *et al.* Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. *Vaccine* 1990;8(1):81-4.

[http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(90\)90183-m](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(90)90183-m)

24. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, San Martin O, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17(Suppl 2):S22-7.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00231-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00231-5)

25. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R. Comparative efficacy of two, three, or four doses of TY21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. *J Infect Dis* 1989;159(4):766-9.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/159.4.766>

26. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH, Darmowigoto R, Soeprawoto, Totosudirjo H, *et al.* Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet* 1991;338(8774):1055-9.

[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91910-m](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91910-m)

27. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 5:CD001261.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001261.pub4>

28. Organisation mondiale de la santé. Vaccins antityphoïdiques : note de synthèse de l'OMS – mars 2018. *Relevé Épidémiol Hebdo* 2018;93(13):153-72.

29. Haas NL, Haas MR, Gregory C. A case report of anaphylaxis to Typhoid Vaccine Live Oral Ty21a (Vivotif). *J Travel Med* 2017;24(5):tax022.

<http://dx.doi.org/10.1093/jtm/tax022>

30. Zuckerman JN, Hatz C, Kantele A. Review of current typhoid fever vaccines, cross-protection against paratyphoid fever, and the European guidelines. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(10):1029-43.

<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1374861>

### **Annexe 3. Méthode de travail**

Ce travail a été coordonné par M. Joachim BABA, sous la responsabilité de M. Clément PIEL, de Mme Laura ZANETTI et du Dr Michèle MORIN-SURROCA.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la commission technique des vaccinations (CTV). Elle a reposé sur l'analyse des données d'efficacité et de tolérance du vaccin VIVOTIF® soumises par le laboratoire PaxVax Ltd et de données issues de la littérature.

Le présent document a fait l'objet d'un examen par la CTV le 14 janvier 2020 et d'une validation par le Collège de la HAS le 05 février 2020.

Lors de l'examen par la CTV, le rapporteur a été le Pr Jean-Nicolas TOURNIER, membre de la CTV.

## Annexe 4. Recommandations à l'étranger du VIVOTIF® (source : laboratoire PaxVax Ltd)

Pays*	Recommandations vaccinales			
	Sources	Périmètres de la recommandation	Programme vaccinal Pour VIVOTIF® Vaccin oral Ty21a atténué vivant	Prise en charge et conditions (taux, coût du vaccin)
Royaume-Uni	Public Health England, Green book [cited 2016 Sep 08]. Available from: <a href="https://www.gov.uk/government/publications/typhoid-the-green-book-chapter-33">https://www.gov.uk/government/publications/typhoid-the-green-book-chapter-33</a> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir de 6 ans</li> <li>Les voyageurs qui visitent des zones endémiques (notamment en Asie du Sud, l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du Sud-Est et Pacifique), y compris les jeunes enfants, ceux qui voyagent longtemps, ceux qui sont susceptibles d'être exposés à une hygiène sanitaire et alimentaire précaire et à ceux qui prévoient des activités à haut risque fréquentes ou prolongées avec notamment des séjours avec la population locale, des amis ou de la famille</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capsules prises les jours 1, 3 et 5 (avec boisson froide ou tiède 1 h avant la prise de nourriture et avalées entières).</li> <li>La protection commence 7-10 jours après la 3<sup>e</sup> dose.</li> <li>Trois capsules tous les 3 ans.</li> </ul>	NA
Allemagne	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Hinweise und Empfehlungen zu Reiseimpfungen [updated 2016 May; cited 2016 Sep 05]. Available from: <a href="http://www.dtg.org/uploads/media/DTG_Impfungen_2016.pdf">http://www.dtg.org/uploads/media/DTG_Impfungen_2016.pdf</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les voyageurs et les travailleurs dans les zones endémiques avec un mauvais assainissement, en particulier les zones sinistrées et les zones avec des épidémies en cours.</li> <li>Fortement recommandé pour les voyageurs dont l'état de santé présente un risque particulier tel qu'un déficit immunitaire ou de la barrière gastrique (par exemple, après l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons, une cholécystectomie ou des prothèses internes).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capsules prises 1 h avant le repas.</li> <li>La protection commence 10 jours après la vaccination.</li> <li>À partir de 5 ans.</li> </ul>	NA
Pays-Bas	Koeman S Reizen Vaccinatieadvies: protocollen reizigersadviesing. Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) 2016 Feb [cited 2016 Sep 06]. Available from: <a href="http://www.mijnlcr.nl/">http://www.mijnlcr.nl/</a> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les recommandations générales varient selon la durée du voyage, le pays de destination (classé en fonction du risque en T1 ou T2) et la présence de pathologies préexistantes, la vaccination est recommandée pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>Personnes en bonne santé voyageant ≥ 2 ans.</li> <li>Voyage dans les pays T1 ≥ 2 semaines.</li> <li>Voyage dans les pays T2 ≥ 3 mois.</li> </ul> </li> <li>Les personnes à haut risque d'exposition, y compris les voyageurs et expatriés de longue durée, les voyageurs visitant des amis ou de la famille et les migrants et leurs enfants qui retournent dans des pays d'origine à haut risque.</li> <li>Pour les personnes ayant déjà subi une chirurgie de l'estomac ou prenant des antiacides ou un inhibiteur de l'acide gastrique, et les personnes atteintes de troubles immunitaires graves ou modérés voyageant ≥ 2 semaines dans les zones T1 et T2.</li> <li>Pour les personnes ayant une prothèse vasculaire ou une valve (sans endoprothèses et stimulateurs cardiaques) se rendant dans les zones T2.</li> <li>Pour un voyage &lt; 2 semaines, la vaccination n'est pas recommandée.</li> <li>Non recommandée pour &lt; 2 ans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 capsule (2 × 10<sup>9</sup> UFC) à 0, 2 et 4, 1 h avant un repas chaud, avec de l'eau froide ou tiède (pas de lait).</li> <li>Immunise spécifiquement contre la fièvre typhoïde.</li> <li>La protection est de 1 à 2 semaines après la troisième capsule ; à noter que cela est différent de l'avis de l'OMS (7 jours).</li> </ul>	NA

Pays*	Recommandations vaccinales			
	Sources	Périmètres de la recommandation	Programme vaccinal Pour VIVOTIF® Vaccin oral Ty21a atténué vivant	Prise en charge et conditions (taux, coût du vaccin)
Suisse	Pharmasuisse.org. Conseils de vaccination : vaccinations de base et vaccinations de voyage pour adultes [cited 2016 Sep 06]. Available from: <a href="http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Themen/Conseils_vaccination_2012_F.pdf">http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Themen/Conseils_vaccination_2012_F.pdf</a> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>La fièvre typhoïde se transmet par la nourriture et l'eau contaminées et est répandue dans les pays en développement. Le risque est particulièrement élevé en Asie du Sud (Inde, Népal, Bangladesh, Pakistan, Afghanistan et Indonésie).</li> <li>Vaccin oral vivant atténué (VIVOTIF®, à garder au frigo), 3 gélules à prendre en 5 jours (1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> j.) une heure avant le repas, donne une protection débutant 15 jours après la dernière gélule. Protection 1-2 ans.</li> <li>En cas de contre-indications aux vaccins vivants (p.ex. grossesse, VIH etc.), il existe un vaccin inactivé injectable (Typhim Vi®) non enregistré en Suisse (mais disponible dans les centres de vaccination).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Une capsule par voie orale les jours 1, 3, 5, pris à jeun et pas en même temps que des antibiotiques tels que la méfloquine ou la doxycycline.</li> <li>La protection commence 2 semaines après la dernière dose.</li> <li>À partir de &gt; 5 ans (hors AMM &gt; 2 ans).</li> </ul>	NA
Finlande	Nohynek H, Salmenlinna S, Matkailijan terveysopas: lavantauti. Terveyden Ja Hyvinvoinnin Laitos. [cited 2016 Sep 06]. Available from: <a href="http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/ktl.mat?p_artik_keli=mat00044">http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/ktl.mat?p_artik_keli=mat00044</a> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>La vaccination est recommandée pour :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- durée du voyage &gt; 2 semaines</li> <li>- voyage en dehors des zones touristiques normales (par exemple dans les zones rurales et les petites villes) dans certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 capsules prises tous les 2 jours, avec de l'eau froide et 1 heure avant un repas.</li> <li>Peut être administré avec d'autres vaccins vivants atténués (par exemple la fièvre jaune, le vaccin ROR, le vaccin contre la varicelle et le BCG), mais il n'est pas recommandé de le prendre le même jour que le vaccin cholérique Dukoral.</li> <li>Peut être administré aux enfants quand ils peuvent avaler des capsules de vaccin en toute sécurité (l'ingestion peut être un problème chez les moins de 5 ans).</li> </ul>	NA
Italie	<a href="http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&amp;id=217&amp;area=Malattie_infeittive">http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&amp;id=217&amp;area=Malattie_infeittive</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque est généralement faible pour les voyageurs, sauf dans certaines parties de l'Afrique du Nord et de l'Ouest, en Asie du Sud dans certaines parties de l'Indonésie et du Pérou. Par ailleurs, les voyageurs ne sont généralement à risque que lorsqu'ils sont exposés à un faible niveau d'hygiène. La vaccination contre la fièvre typhoïde peut être offerte à ceux qui voyagent vers des destinations où le risque de fièvre typhoïde est élevé, surtout si leur séjour dans les zones endémiques dure plus de 1 mois ou si elle survient dans la localité où des souches <i>S. Typhi</i> résistantes aux antibiotiques sont prévalentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ty21a oral, vaccin vivant, atténué, souche mutante de <i>Salmonella typhi</i> Ty21a, en capsules, est administré en 3 doses, tous les deux jours (2 jours l'un de l'autre). L'immunité est conférée 7 jours après la troisième dose. Le proguanil, la méfloquine et les antibiotiques doivent être arrêtés 3 jours avant et 3 jours après l'administration de Ty21a.</li> <li>N'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans.</li> <li>La durée de protection après la vaccination avec Ty21a n'est pas bien définie et peut varier avec la dose du vaccin et peut être avec des expositions subséquentes à <i>Salmonella typhi</i> (boosters naturels). En Australie et en Europe, les trois capsules sont administrées les jours 1, 3 et 5. Ce cycle est répété chaque année pour les personnes voyageant de pays non endémiques vers les pays d'endémie et tous les 3 ans pour les personnes vivant dans des pays ou des régions à risque.</li> </ul>	NA

Pays*	Recommandations vaccinales			
	Sources	Périmètres de la recommandation	Programme vaccinal Pour VIVOTIF® Vaccin oral Ty21a atténué vivant	Prise en charge et conditions (taux, coût du vaccin)
États-Unis	<a href="https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/typhoid.html">https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/typhoid.html</a> <a href="http://wwwnc.cdc.gov/travel">http://wwwnc.cdc.gov/travel</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les voyageurs se rendant dans des zones où il existe un risque reconnu d'exposition à <i>Salmonella</i> sérotype <i>typhi</i>. Le risque est plus élevé pour les voyageurs qui ont une exposition prolongée à des aliments et des boissons possiblement contaminés, bien que les voyageurs pour des séjours courts soient également à risque.</li> <li>Personnes ayant des contacts intimes avec un porteur chronique de <i>Salmonella</i> sérotype <i>typhi</i> documenté (défini comme l'excrétion de <i>Salmonella</i> sérotype <i>typhi</i> dans l'urine ou les selles pendant &gt; 1 an).</li> <li>Les microbiologistes et autres travailleurs de laboratoire exposés régulièrement à des cultures de <i>Salmonella</i> sérotype <i>typhi</i> ou à des spécimens contenant cet organisme ou travaillant dans des laboratoires où ces cultures ou spécimens sont manipulés de façon routinière.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si âge ≥ 6 ans Primovaccination : 1 gélule, 4 jours ou jours 0, 2, 4, 6</li> <li>Rappels : 1 gélule, 4 jours ou jours 0, 2, 4, 6 - tous les 5 ans</li> </ul>	NA
Canada	<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-23-vaccin-contre-typhoide.html">https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-23-vaccin-contre-typhoide.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le vaccin contre la typhoïde est recommandé à la plupart des personnes de 2 ans et plus qui voyagent en Asie du Sud (incluant l'Afghanistan, le Bangladesh, le Bhoutan, l'Inde, les Maldives, le Népal, le Pakistan et le Sri Lanka).</li> <li>Habituellement, on ne recommande pas la vaccination contre la typhoïde pour les voyages en dehors de l'Asie du Sud-Est ; toutefois, on pourrait l'envisager pour les voyageurs se rendant dans d'autres régions, notamment l'Afrique, selon les facteurs de risque propres à la personne et les préférences personnelles.</li> <li>Le vaccin contre la typhoïde est indiqué pour le personnel de laboratoire à risque d'exposition à la bactérie <i>S. typhi</i> et les personnes en contact étroit avec des porteurs de la bactérie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prendre une capsule du vaccin Typh-O à raison de 1 jour sur 2, jusqu'à concurrence de 4 capsules pour les personnes de 5 ans et plus. Le vaccin Typh-O doit être pris environ 1 heure avant le repas ou 2 heures après.</li> <li>Le vaccin Typh-O est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'une maladie gastro-intestinale aiguë ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin, et chez les personnes immunodéprimées, y compris celles ayant une infection au VIH confirmée.</li> <li>Le vaccin oral contre le choléra et le vaccin Typh-O doivent être administrés à au moins 8 heures d'intervalle.</li> <li>Le vaccin Typh-O peut être administré en même temps qu'un vaccin parentéral, ou à tout moment avant ou après.</li> </ul>	NA





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)