

DÉCLARATION CONCERNANT LES VOYAGEURS INTERNATIONAUX ET LA TYPHOÏDE

UNE DÉCLARATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF (DCC)
DU COMITÉ CONSULTATIF DE LA MÉDECINE TROPICALE
ET DE LA MÉDECINE DES VOYAGES (CCMTMV)

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

– Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Statement on International Travellers and Typhoid

Pour obtenir des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : février 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP40-98/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-21771-0
Pub. : 130582

DÉCLARATION CONCERNANT LES VOYAGEURS INTERNATIONAUX ET LA TYPHOÏDE

UNE DÉCLARATION D'UN COMITÉ CONSULTATIF (DCC)
DU COMITÉ CONSULTATIF DE LA MÉDECINE TROPICALE
ET DE LA MÉDECINE DES VOYAGES (CCMTMV)



TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE	1
PRINCIPAUX POINTS ET MESSAGES	1
RECOMMANDATIONS GRADE	3
ENCADRÉ 1 : CATÉGORIES DE RECOMMANDATION	4
ENCADRÉ 2 : QU'EST-CE QUE SIGNIFIE UNE RECOMMANDATION CONDITIONNELLE EN PRATIQUE?	5
INTRODUCTION	6
CONTEXTE	6
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES	6
MÉTHODOLOGIE	7
RÉSULTATS	10
ÉVALUATION DE LA QUALITÉ	10
RECOMMANDATIONS GRADE	16
FONDEMENT DES RECOMMANDATIONS	17
RAPPORT ÉQUILIBRÉ ENTRE LES AVANTAGES ET PRÉJUDICES	17
CONFIANCE DANS LES ESTIMATIONS (QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES)	17
VALEURS ET PRÉFÉRENCES	17
AUTRES RECOMMANDATIONS (AUTRES QUE GRADE)	18
CONCLUSIONS ET BESOINS EN MATIÈRE DE RECHERCHE	18
REMERCIEMENTS	19
TABLEAUX	20
TABLEAU 1 : VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE AUTORISÉS AU CANADA	20
TABLEAU 2 : RISQUE DE TYPHOÏDE SELON LA DESTINATION	23
TABLEAU 3A : AVANTAGE DU VACCIN	24
TABLEAU 3B : RISQUES ASSOCIÉS AU VACCIN	25
TABLEAU 4 : TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE SANS COMPLICATIONS	26
RÉFÉRENCES	27
ANNEXE 1 : CADRE ANALYTIQUE (MODÈLE LOGIQUE)	32
ANNEXE 2A : ESSAIS SUR L'EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE CONSIDÉRÉS POUR L'ANALYSE	33
ANNEXE 2B : PROFIL DE DONNÉES PROBANTES SUR L'EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE	35
ANNEXE 2C : CONSTATATIONS SOMMAIRES EN MATIÈRE D'EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE	38
ANNEXE 3A : EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS LORS DES ESSAIS SUR L'EFFICACITÉ DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE QUI SONT INCLUS DANS L'ANALYSE	40
ANNEXE 3B : PROFIL DE DONNÉES PROBANTES SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE	43
ANNEXE 3C : CONSTATATIONS SOMMAIRES EN MATIÈRE D'EFFETS INDÉSIRABLES DES VACCINS CONTRE LA TYPHOÏDE	46
ANNEXE 4A : ÉVALUATION DE LA QUALITÉ POUR LE RISQUE DE TYPHOÏDE SELON LA DESTINATION – ÉVALUATION DU RISQUE DE BIAS SELON L'ÉTUDE	48
ANNEXE 4B : ÉVALUATION DE LA QUALITÉ POUR LE RISQUE DE TYPHOÏDE SELON LA DESTINATION – PROFIL DE DONNÉES PROBANTES POUR L'ÉVALUATION DE LA CONFIANCE DANS LES ESTIMATIONS DU RISQUE DE BASE SELON LA RÉGION	51



PRÉAMBULE

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne de façon continue à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils opportuns de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations formulés dans cette déclaration reposent sur les pratiques médicales et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Les fabricants font approuver leurs produits et démontrent l'innocuité et l'efficacité de ceux-ci uniquement lorsque ces produits sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable.

Principaux points et messages

- Des recommandations d'utilisation des vaccins contre la typhoïde ont été élaborées à l'aide de la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [recommandations GRADE]. Elles tiennent compte de l'importance d'un rapport équilibré entre les avantages (efficacité) et les préjudices des vaccins, de la confiance que nous avons dans les estimations de l'effet pour la vaccination (grande, modérée, faible ou très faible), et de ce que nous considérons être les valeurs et les préférences des voyageurs en ce qui concerne la prévention contre la typhoïde par la vaccination.
- C'est la première fois que nous utilisons l'approche GRADE dans le cadre d'une déclaration du CCMTMV. La terminologie utilisée pour exprimer le poids des recommandations a été modifiée. Nous parlons maintenant de fortes recommandations et de recommandations conditionnelles. La signification de ces termes est expliquée dans les encadrés 1 et 2.
- Les vaccins contre la typhoïde ne sont que modérément efficaces (~ 50 %), mais ils sont bien tolérés et présentent très peu de risques d'effets indésirables graves. Nous avons plus ou moins confiance (confiance modérée) dans l'estimation de l'effet pour l'efficacité des vaccins. Notre confiance n'est pas très grande parce que les études examinées évaluaient l'efficacité de la vaccination au sein de populations vivant dans des pays où le risque de typhoïde est élevé; ces données ont ensuite été extrapolées aux voyageurs.

- L'indicateur du risque de typhoïde le plus sûr et le plus constant chez les voyageurs est la destination. Le risque estimatif de contracter la typhoïde lors d'un voyage est environ de 1 voyageur sur 3 000 pour les déplacements en Asie du Sud (risque élevé), de 1 voyageur sur 50 000 à 100 000 pour les déplacements en Afrique subsaharienne, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Amérique du Sud (risque intermédiaire) et de plus de 1 voyageur sur 300 000 pour les déplacements dans les Caraïbes et en Amérique centrale (risque faible). Notre confiance dans les estimations préliminaires des risques de typhoïde selon la destination (qualité des données) était modérée. Notre confiance a diminué en raison du risque de biais intermédiaire des études examinées compte tenu de la possibilité d'imprécisions et d'une sous-constatation des cas (c.-à-d. incapacité à calculer les intervalles de confiance).
- Plusieurs études ont révélé que les enfants qui voyagent, les personnes qui rendent visite à des amis ou à de la famille, l'achlorhydrie ou tout traitement de réduction de l'acidité gastrique, et les longs voyages sont tous des facteurs qui augmentent les risques de typhoïde du voyageur. On ne sait pas clairement dans quelle mesure ces facteurs, en plus de la destination de voyage, contribuent aux risques. Notre confiance dans les estimations de l'effet (qualité des données) pour ces facteurs était très faible.
- Nous n'avons trouvé aucune donnée sur les valeurs et les préférences des voyageurs ou des professionnels de la santé en ce qui concerne l'utilisation des vaccins contre la typhoïde à des fins de prévention. En l'absence de telles données, nous avons fait des recommandations en pensant que la majorité des voyageurs canadiens considérerait qu'il vaut la peine de déboursier pour le vaccin et d'en subir les désagréments pour diminuer les risques de typhoïde si le risque absolu de contracter la typhoïde est de 1 sur 10 000 ou plus, mais pas si le risque est plus faible. Parmi les destinations pour lesquelles nous avons des données, l'Asie du Sud était la seule région où le risque dépassait ce seuil.
- Nos recommandations en matière de vaccin sont conditionnelles en raison de l'efficacité modeste des vaccins contre la typhoïde, de la qualité relativement mauvaise des données sur les facteurs de risque, et de l'incertitude à l'égard des valeurs et des préférences des voyageurs et des professionnels de la santé.
- Le fournisseur de vaccin doit discuter des avantages et des préjudices (y compris le coût financier) de la vaccination avec le voyageur et l'aider à prendre une décision qui respecte ses valeurs et ses préférences.
- Les vaccins polysidiques injectables offerts ne protègent pas contre la fièvre typhoïde (paratyphoïde) causée par les sérotypes *Salmonella paratyphi*. Les données actuelles obtenues ne sont pas suffisantes pour recommander le vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) pour une protection contre la fièvre paratyphoïde.

Recommandations GRADE

- Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages suggère d'administrer un vaccin contre la typhoïde (vaccin Ty21a ou vaccin polysidique Vi) aux voyageurs canadiens qui se rendent en Asie du Sud*. **Recommandation conditionnelle, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.**
- Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages suggère de ne pas administrer un vaccin contre la typhoïde (vaccin Ty21a ou vaccin polysidique Vi) aux voyageurs canadiens qui partent pour des destinations autres que l'Asie du Sud. **Recommandation conditionnelle contre la vaccination, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.**
 - La décision d'administrer ou non un vaccin contre la typhoïde dans le contexte des destinations autres que l'Asie du Sud peut être influencée par d'autres facteurs de risque de typhoïde du voyageur, par exemple si ce sont des enfants qui voyagent, des personnes qui rendent visite à des amis ou à de la famille, si on est en présence d'achlorhydrie ou d'un traitement de réduction de l'acidité gastrique, s'il s'agit de longs voyages et les préférences du patient.

* L'Asie du Sud est définie conformément à la [Classification de La Banque mondiale](#) et comprend l'Afghanistan, le Pakistan, l'Inde, le Népal, le Bangladesh, les Maldives, le Sri Lanka et le Bhoutan. La grande majorité (≥ 90 %) des cas de typhoïde chez les voyageurs s'étant rendus dans ces pays provenait de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh(1;2).

Pour connaître les implications d'une recommandation conditionnelle, consulter l'encadré 1 *Catégories de recommandation* et l'encadré 2 *Qu'est-ce que signifie une recommandation conditionnelle en pratique?*

ENCADRÉ 1 : Catégories de recommandation

Fortement* recommandée	<p>Le Comité pense que toutes ou presque toutes les personnes bien informées seraient favorables au plan d'action recommandé et seulement un petit nombre ne le serait pas.</p> <p><u>Implications pour les professionnels de la santé</u> : Le rapport d'équilibre entre les risques et les avantages est tel que la plupart des voyageurs choisiraient l'intervention.</p>
Fortement non recommandée	<p>Le Comité pense que toutes ou presque toutes les personnes bien informées <u>ne seraient pas</u> favorables au plan d'action recommandé et seulement un petit nombre le serait.</p> <p><u>Implications pour les professionnels de la santé</u> : Le rapport d'équilibre entre les risques et les avantages est tel que la plupart des voyageurs <u>ne choisiraient pas</u> l'intervention.</p>
Recommandation conditionnelle** en faveur	<p>Le Comité pense que la majorité des personnes bien informées seraient favorables au plan d'action recommandé, mais qu'une minorité (peut-être une grande minorité) ne le serait pas.</p> <p><u>Implications pour les professionnels de la santé</u> : Une recommandation conditionnelle pourrait inciter les voyageurs à faire différents choix. Les professionnels de la santé doivent présenter aux voyageurs les risques et les avantages de l'intervention et les aider à prendre une décision qui est compatible avec leurs valeurs et leurs préférences.</p>
Recommandation conditionnelle contre	<p>Le Comité pense que la majorité des personnes bien informées <u>ne seraient pas</u> favorables au plan d'action recommandé, mais qu'une minorité (peut-être une grande minorité) le serait.</p> <p><u>Implications pour les professionnels de la santé</u> : Une recommandation conditionnelle pourrait inciter les voyageurs à faire différents choix. Les professionnels de la santé doivent présenter aux voyageurs les risques et les avantages de l'intervention et les aider à prendre une décision compatible avec leurs valeurs et leurs préférences.</p>

Adapté du guide de classification de la qualité des données probantes et du poids des recommandations GRADE, et des lignes directrices 14 et 15 de la méthodologie GRADE(3–5).

* Le groupe de travail GRADE semble indiquer que, lorsqu'une recommandation « forte » est associée à la vaccination, il s'attend à ce que 90 % ou plus des personnes informées choisissent (ou non) le plan d'action recommandé.

** Le groupe de travail GRADE semble indiquer que, lorsqu'une recommandation est « conditionnelle », il s'attend à ce que moins de 90 % des personnes informées choisissent le plan d'action recommandé.

ENCADRÉ 2 : Qu'est-ce que signifie une recommandation conditionnelle en pratique?

Dans la présente déclaration, les recommandations fondées sur l'approche GRADE sont « conditionnelles », ce qui signifie que nous croyons que la majorité des voyageurs bien informés choisiraient le plan d'action recommandé, mais qu'une minorité (peut-être une grande minorité) ne choisirait pas ce plan d'action. La raison est que les avantages d'un vaccin contre la typhoïde sont modestes et la décision de recevoir le vaccin doit prendre en considération les risques de contracter la typhoïde du voyageur associés aux différentes destinations, la qualité relativement mauvaise des données sur les facteurs de risques (visite à des amis ou à de la famille, voyage avec des enfants, durée du séjour, achlorhydrie [diminution de la sécrétion acide gastrique] et asplénie) et les préférences individuelles divergentes des voyageurs.

Exemples de décisions que peuvent prendre les voyageurs dans un contexte de recommandations conditionnelles en matière de vaccin contre la typhoïde :

- Dans les situations où le risque est particulièrement faible, nous croyons que la majorité des voyageurs ne choisiraient pas de recevoir le vaccin. Par exemple, les voyageurs qui prévoient un court voyage dans un lieu de villégiature des Caraïbes sont peu susceptibles de choisir de recevoir le vaccin contre la typhoïde, car le risque de typhoïde est très faible dans de telles circonstances. D'autre part, lorsque le risque est relativement élevé, comme dans le cas d'une famille partant pour une destination rurale de l'Asie du Sud pour plusieurs mois, voire plusieurs années, les voyageurs sont alors beaucoup plus susceptibles de choisir de recevoir le vaccin contre la typhoïde.
 - Les voyageurs qui prévoient un court séjour en Asie du Sud, dans un environnement à faible risque, et qui n'accordent pas beaucoup d'importance à leur protection contre la typhoïde ni à celle des membres de leur famille pourraient décider de ne pas recevoir le vaccin contre la typhoïde.
 - La majorité des voyageurs qui se rendent en Afrique choisiraient probablement de ne pas se faire vacciner contre la typhoïde. Cependant, ceux qui partent pour un long séjour, qui visitent des régions rurales, qui rendent visite à des amis ou à de la famille, qui sont atteints d'achlorhydrie (diminution de la sécrétion acide gastrique), qui présentent une asplénie ou qui accordent une grande importance à leur protection contre la typhoïde et à celle des membres de leur famille pourraient décider de recevoir le vaccin.
-

INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est une maladie entérique fébrile que les Canadiens contractent généralement lors de voyages dans des pays où la maladie est endémique(6–9). Mentionnons que la vaccination, une bonne hygiène personnelle et la prise de précautions avant de consommer l'eau et les aliments sont des mesures de prévention. La présente déclaration est une mise à jour des recommandations antérieures en matière de typhoïde et de voyages à l'étranger(10) que nous avons jugé nécessaire en raison de la désuétude de la déclaration précédente, de la disponibilité de nouvelles interventions et des nouvelles données probantes publiées sur la prévention de la typhoïde. Les recommandations fondées sur le vaccin contre la typhoïde ont été formulées à l'aide de l'approche médicale factuelle GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)(11;12).

CONTEXTE

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques

La fièvre typhoïde est causée par la bactérie *Salmonella enterica enterica* sérotype Typhi (*Salmonella typhi*)(13;14). L'exposition au pathogène causal se produit habituellement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les matières fécales d'une personne ayant contracté la maladie ou d'un porteur chronique(15;16). L'humain est le seul réservoir de cette maladie. La période d'incubation est normalement de 8 à 14 jours, mais elle peut varier entre 3 et plus de 60 jours(15). Les personnes infectées par *S. typhi* sont contagieuses tant qu'elles excrètent les bacilles, c'est-à-dire généralement de la première semaine de l'infection jusqu'à la disparition des symptômes. Néanmoins, 10 % des personnes non traitées excrètent les bacilles pendant 3 mois et plus après avoir contracté la maladie, et de 2 % à 5 % des personnes non traitées deviennent des porteurs chroniques asymptomatiques(15).

Ce sont en majeure partie les pays à faible revenu qui sont aux prises avec le fardeau de la fièvre typhoïde. L'Organisation mondiale de la Santé estime que 21 millions de cas sont déclarés chaque année dans le monde et que de 210 000 à 840 000 personnes en meurent(17;18). Dans les pays où la maladie est endémique, les infrastructures sanitaires déficientes facilitent la transmission et la population entière ou presque est exposée à la bactérie(19). La plupart des cas et des décès (plus de 90 %) surviennent dans les pays d'Asie, surtout de l'Asie du Sud(17). L'incidence dans les pays à revenu élevé est faible (< 15 personnes sur 100 000 annuellement)(13;15;20), et les cas sont le plus souvent associés aux voyages. D'après les cas signalés à l'Agence de la santé publique du Canada, 127 cas par année en moyenne (variation de 77 à 183) ont été recensés au Canada de 1999 à 2011, l'incidence annuelle moyenne étant de 0,39 sur 100 000 (variation de 0,25 à 0,53 sur 100 000)(21).

L'évolution clinique de la typhoïde varie d'une maladie légère accompagnée de fièvre de faible grade à une maladie systémique grave avec perforation abdominale et infection extra-intestinale, qui, si elle n'est pas traitée, peut être mortelle(14;15). Les symptômes ne sont pas spécifiques à la maladie et comprennent la fièvre, les maux de tête, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, un malaise, l'anorexie, la bradycardie, la splénomégalie, la toux, la présence de taches roses sur le tronc et la constipation(15). L'hospitalisation en Amérique du Nord est courante (de 75 à 90 %) et la durée moyenne du séjour à l'hôpital varie entre 6 et 10 jours(2;22;23). Le taux de létalité est approximativement de 10 % chez les cas non traités dans les pays à faible revenu, mais inférieur à 1 % chez les patients qui reçoivent des soins dans les pays à revenu élevé(2;22-25).

MÉTHODOLOGIE

La présente déclaration a été préparée par un groupe de travail composé de bénévoles du CCMTMV qui n'ont signalé aucun conflit d'intérêt. Tous les membres du groupe de travail ont été approuvés par le secrétariat et le président du Comité. Le groupe de travail, avec l'aide du secrétariat, était responsable de la recherche, de la synthèse et de l'analyse documentaires, ainsi que de la formulation de questions clés et des recommandations préliminaires. La version définitive de la déclaration a été approuvée par le Comité.

Les recommandations liées à la vaccination présentées dans la déclaration ont été émises en se basant sur la méthodologie GRADE. Cette approche est de plus en plus adoptée par les personnes qui fixent des lignes directrices(26;27). Elle met l'accent sur la transparence et fournit un cadre de travail détaillé qui tient compte des facteurs suivants pour l'élaboration des recommandations : confiance dans l'estimation de l'effet (qualité des données), rapport équilibré entre les avantages et les préjudices, valeurs et préférences du patient. Il s'agit de la première déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages basée sur la méthodologie GRADE. Les recommandations qui en découlent sont exprimées sous forme de fortes recommandations ou de recommandations conditionnelles (voir l'encadré 1 pour plus de détails), ce qui est différent du système de classification fondé sur les données probantes du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifsⁱ (p. ex. AI-III, BI-III) ayant servi dans les déclarations antérieures du Comité(28;29). Des exemples de la façon qu'une recommandation conditionnelle peut être mise en pratique sont présentés dans l'encadré 1.

Voici le processus d'élaboration sommaire de la présente déclaration :

1. Préparation d'un cadre analytique définissant des mesures cliniques de prévention (interventions) contre la typhoïde ainsi que les facteurs de risque liés à la maladie (voir l'annexe 1).

ⁱ Le Groupe d'étude a depuis mis à jour son système de classification des données probantes et adopte maintenant l'approche GRADE (www.canadiantaskforce.ca/fr/methods/grade).

2. À partir du cadre analytique, élaboration de la question d'intérêt « PICO » (population of interest [population d'intérêt], intervention [intervention], comparison [comparaison] et outcome [issue]) suivante :
 - a. *Chez les voyageurs canadiens, est-ce que le vaccin contre la typhoïde diminue l'incidence de la typhoïde, et les taux de morbidité et de mortalité associés à la maladie?*
3. À partir du cadre analytique, élaboration de questions clés visant à définir l'ampleur des avantages et des préjudices de la vaccination :
 - a. *Quels sont les effets néfastes qui sont associés aux vaccins contre la typhoïde?*
 - b. *Quels sont les facteurs de risque importants de typhoïde chez les voyageurs (destination, durée du voyage, âge, visites à des amis ou à de la famille, comorbidités telles qu'une infection au VIH ou achlorhydrie (diminution de la sécrétion acide gastrique)?*
 - c. *Quelles sont les valeurs et les préférences des voyageurs concernant la diminution du risque de typhoïde qui justifieraient l'administration du vaccin compte tenu de son coût et des préjudices qui y sont associés?*
4. Autres questions contextuelles qui ont été prises en considération :
 - a. *Est-ce que les traitements antimicrobiens réduisent les taux de morbidité et de mortalité chez les voyageurs et est-ce que la susceptibilité pathogène à un traitement antimicrobien varie en fonction de la destination?*
 - b. *Est-ce qu'une bonne hygiène personnelle et le fait de prendre des précautions avant de consommer l'eau et les aliments réduisent les risques de contracter la typhoïde chez les voyageurs?*
5. À l'aide d'un bibliothécaire de référence, élaboration d'une stratégie visant à favoriser la recherche d'ouvrages pertinents. Recherches dans deux bases de données électroniques (Ovid MEDLINE et Embase) en employant les termes « fièvre typhoïde » et « voyage ». La recherche s'est échelonnée sur toute la période de publication du 1^{er} janvier 2000 au 14 août 2012. De plus, des recherches ont été effectuées dans la base de données des examens systématiques Cochrane avec le terme « typhoïde » du début de la base de données jusqu'en juillet 2012, inclusivement. Pour l'ensemble des recherches, seuls les articles en français ou en anglais ont été retenus.
6. Ces recherches ont permis de trouver de la documentation abordant entre autres les questions PICO. Les revues systématiques examinant l'efficacité des vaccins contre la typhoïde étaient tout particulièrement recherchées. De plus, les études examinant les sujets suivants ont été retenues : fardeau de la maladie (incidence, morbidité, mortalité, hospitalisations), particulièrement pour les voyageurs; pathogénie de la maladie; facteurs de risque propres à la population (âge, visites à des amis ou à de la famille); facteurs de risque liés à l'itinéraire (destination, durée du voyage); efficacité des mesures de prévention (assainissement et hygiène); traitement ou prise en charge de la maladie.

7. Évaluation de la qualité des études portant sur l'efficacité du vaccin contre la typhoïde et regroupement des résultats dans un profil de données probantes et un tableau sommaire des résultats (voir les annexes 2 et 3), conformément à la méthodologie GRADE(30;31).
8. Conception en cours d'une approche visant à évaluer la confiance dans les estimations du risque de base calculées à partir d'études d'observation et de non-intervention, à l'aide du cadre de travail GRADE. À l'heure actuelle, le groupe GRADE recommande d'évaluer la qualité en examinant les mêmes éléments utilisés pour les données d'intervention, c'est-à-dire le risque de biais, le biais de publication, les imprécisions, les incohérences et le caractère indirect(32). Il y a cependant une différence importante, à savoir que pour le risque de base, les études d'observation débutent avec des données de très grande qualité. C'est parce qu'elles sont souvent plus appropriées que les essais cliniques (qui font souvent appel à des populations extrêmement circonscrites) pour produire des estimations du risque fondées sur la population (Guyatt, comm. pers., 2013). L'examen des études du risque de base que courent les voyageurs de contracter la typhoïde en fonction du cadre de travail GRADE est présenté aux annexes 4a et 4b(32). Les études sur d'autres facteurs de risque, par exemple les visites à des amis ou à de la famille, l'âge, la durée du voyage et l'achlorhydrie (diminution de la sécrétion acide gastrique), sont considérées comme étant de piètre qualité et sont décrites de façon narrative.
9. Estimation des avantages et des préjudices de la vaccination. Les risques absolus de contracter la typhoïde avec et sans le vaccin, et les hospitalisations et les décès attribuables à la typhoïde ont été calculés par région et sont présentés aux tableaux 3a et 3b.
10. Élaboration de recommandations liées à l'administration du vaccin contre la typhoïde qui tiennent compte des facteurs suivants : a) notre confiance dans les estimations de l'efficacité et des préjudices du vaccin contre la typhoïde et le risque de base pour les voyageurs selon la destination; b) un rapport équilibré entre les avantages et les effets néfastes du vaccin; c) les valeurs et les préférences des voyageurs. Le coût du vaccin, qui est normalement assumé par le voyageur, n'a pas été expressément considéré, car il n'existe aucune donnée sur la bonne volonté des voyageurs à payer le coût du vaccin.
11. Formulation de recommandations non liées à l'approche GRADE, mais basées sur l'opinion d'experts. Certaines mesures (comme se laver les mains et éviter les aliments à risque élevé) semblent ne comporter que très peu ou pas de risques, de préjudices ou de coûts et semblent avoir certains avantages indirects appréciables démontrés en ce qui concerne la réduction de l'incidence de la typhoïde. Nous n'avons pas effectué une évaluation GRADE formelle pour ces mesures et les considérons comme des « meilleures pratiques » ou des recommandations relevant du « simple bon sens ». Dans le cadre de l'approche GRADE, nous n'avons pas examiné l'utilisation ou le choix d'antibiotiques pour le traitement de la typhoïde. Les directives à cet égard ont été élaborées selon une évaluation plus superficielle des données probantes et de l'opinion des experts.

RÉSULTATS

Notre recherche documentaire initiale nous a permis de trouver 227 études, dont 75 n'ont pas été retenues (19 parce qu'elles étaient dans une langue autre que le français ou l'anglais; 56 en raison de leur non-pertinence), à l'aide des titres et des résumés d'étude. Le texte complet des 152 études qui restaient a été examiné; une étude a été exclue en raison de la langue et 4 autres en raison de leur manque de pertinence. Ces 147 articles ont été considérés et étudiés : épidémiologie de la typhoïde (N = 39), caractéristiques de la maladie (N = 17), risques au sein de certaines populations en particulier (N = 16), mesures préventives (N = 38) et prise en charge de la maladie (N = 54) [le nombre s'élève à plus de 147, car certains articles abordent plus d'un sujet]. Nous avons découvert 2 autres études sur le risque de base(33;34) après la recherche documentaire initiale.

Toutes les études retenues portant sur l'efficacité du vaccin ont été menées au sein de populations vivant dans des pays où la typhoïde est endémique. Nous n'avons trouvé aucune étude portant sur l'efficacité du vaccin contre la typhoïde chez les voyageurs ou sur la réduction des taux de morbidité et de mortalité associée au vaccin dans cette population. Nous sommes tombés sur un examen systématique de la Cochrane Collaboration publié en 2006 qui évaluait 17 essais randomisés ou quasi randomisés(35) sur le vaccin contre la typhoïde chez des résidents de régions où la typhoïde est endémique. L'outil d'évaluation AMSTAR (évaluation méthodologique de la qualité des revues systématiques)(36) nous a permis de conclure qu'il s'agit d'une revue systématique de grande qualité. Nous avons aussi mis la main sur 3 autres essais cliniques contrôlés randomisés ou quasi randomisés qui ont été publiés après l'examen systématique et les avons inclus dans notre analyse(37–39).

Évaluation de la qualité

Essais cliniques évalués avec l'approche GRADE

Pour évaluer l'efficacité des vaccins contre la typhoïde, trois essais ont été effectués pour le vaccin oral Ty21a(40–42) et le vaccin polysidique Vi(37;39;43) (voir les annexes 2a à 2c)ⁱⁱ. Les études qui ont été examinées dans le cadre des examens systématiques Cochrane sur les vaccins contre la typhoïde, mais qui n'ont pas été retenues pour notre analyse, ainsi que la raison de leur exclusion, sont indiquées dans ces annexes. En ce qui concerne les effets indésirables, trois essais pour le vaccin oral Ty21a(40;42;46) et deux essais pour le vaccin polysidique Vi ont été retenus(38;47) (voir les annexes 3a à 3c). Pour le vaccin Ty21a, seules les données sur les effets indésirables des comprimés gastro-résistants sont incluses. Les données probantes des essais cliniques sur l'efficacité et sur les effets néfastes des vaccins contre la typhoïde sont présentées dans des profils de données probantes (annexes 2b et 3b) et des tableaux sommaires de résultats (annexes 2c et 3c). Nous n'avons trouvé aucune donnée sur l'incidence que pourraient avoir les vaccins contre la typhoïde sur les taux de morbidité et de mortalité. Par conséquent, les résultats primaires pour notre évaluation étaient la réduction de l'incidence de la typhoïde associée aux vaccins. Ces données(37;38;40–43;48–53) ainsi que les

ⁱⁱ Des études de suivi ont été utilisées pour Klugman (1987)(43) [dans Klugman, 1996(44), c.-à-d. vaccin polysidique Vi pour 3 ans] et Levine (1987)(42) [Levine, 1999(45), c.-à-d. vaccin oral Ty21a pour 7 ans].

effets indésirables notés dans ces essais, entre autres, ont été évalués au moyen de l'approche GRADE. Bien que nous ayons jugé que les estimations de l'effet ne présentaient pas un risque sérieux de biais, elles ont quand même été évaluées à la baisse en raison de leur caractère indirect, car elles incluaient seulement des résidents de régions où la typhoïde est endémique (pas des voyageurs) et étaient souvent réalisées avec des groupes d'âge plus jeunes. Nous avons donc plus ou moins confiance (confiance modérée) dans l'estimation de l'effet pour l'efficacité des vaccins. Les estimations des effets indésirables ont aussi été évaluées à la baisse en raison de leur caractère indirect, et parfois même pour imprécision et incohérence.

Études d'observation des facteurs de risque

L'évaluation des études du risque de base de typhoïde chez les voyageurs, selon la destination, est présentée aux annexes 3a et 3b. Nous avons plus ou moins confiance (confiance modérée) dans les estimations préliminaires du risque. La confiance que nous avons dans ces estimations a été réduite (d'une confiance élevée à une confiance modérée), car nous croyons que les données présentaient un risque intermédiaire de biais en raison de la sous-constatation des cas et de leur manque de précision (incapacité à calculer les intervalles de confiance). Nous avons jugé que les études décrivant d'autres facteurs de risque que la destination du voyage étaient de piètre qualité. Par exemple, les études examinant les risques de typhoïde associés à la durée du séjour, ou aux visites à des amis ou à de la famille présentaient seulement des données sur la proportion de cas attribuables à ce type de visites ou pour différentes périodes. L'importance des risques associés à ces facteurs n'a donc pu être déterminée(54–57). Une seule étude a examiné les risques de typhoïde associés aux voyages au sein de différents groupes d'âge et présenté ces risques sous forme de rapport de cotes(1). Une autre étude a seulement présenté la proportion des cas de typhoïde dans chaque groupe d'âge(54). De plus, comme le nombre d'enfants ayant participé à ces études est faible, on parle d'études affichant un niveau moyen de précision. Nous avons considéré que les données sur les risques de typhoïde associés à l'achlorhydrie étaient de très mauvaise qualité en raison de la méthodologie utilisée dans les études cas-témoins des études retenues(58).

Synthèse des données pour répondre à certaines questions précises

EST-CE QUE LE VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE DIMINUE L'INCIDENCE DE LA TYPHOÏDE, ET LES TAUX DE MORBIDITÉ ET DE MORTALITÉ ASSOCIÉS À LA MALADIE CHEZ LES VOYAGEURS CANADIENS?

Nous n'avons trouvé aucune étude mesurant les effets des vaccins contre la typhoïde sur les hospitalisations ou la mortalité liées à la maladie chez les voyageurs. L'efficacité des vaccins était le premier résultat analysé. Au Canada, deux types de vaccins contre la typhoïde sont homologués (tableau 1) : un vaccin vivant oral (Ty21a) et des vaccins polysidiques Vi injectables. Seules les données probantes sur ces types de vaccins ont été examinées. Bien que les données sur le vaccin conjugué Vi(50) soient incluses dans l'examen systématique Cochrane, elles n'ont pas été prises en considération dans nos analyses.

Efficacité du vaccin pour la prévention de la typhoïde : Lorsque le résultat était exprimé comme un risque cumulatif de typhoïde sur 3 ans, les personnes recevant un vaccin contre la typhoïde (Ty21a ou polysidique Vi) étaient beaucoup moins susceptibles de contracter la fièvre typhoïde que les personnes n'ayant pas reçu de vaccin (risque relatif, intervalle de confiance de 95 % = 0,51, de 0,42 à 0,62). Lorsque le même résultat était présenté comme un risque cumulatif sur 2 ans, le risque relatif était plus faible, soit de 0,43 (de 0,34 à 0,54). Lorsque le résultat était présenté selon le type de vaccin, les estimations variaient entre un risque relatif de 0,34 (de 0,19 à 0,60) pour le vaccin Ty21a, après une période de suivi de 2 ans, et un risque relatif de 0,53 (de 0,43 à 0,54) pour le vaccin Ty21a, après une période de suivi de 3 ans; le vaccin polysidique Vi avait une efficacité intermédiaire à ces valeurs (annexes 2b et 2c). Nous avons aussi évalué l'efficacité du vaccin pour différents groupes d'âge (annexes 2b et 2c). Chaque vaccin a été évalué séparément en raison de l'utilisation de cohortes d'âges différents. Pour les deux types de vaccin, l'estimation du risque relatif était inférieure chez les personnes plus âgées. Cependant, comme ces différences n'étaient pas significatives, nous avons décidé de ne pas formuler de recommandations selon l'âge pour l'administration des vaccins.

Effets néfastes associés aux vaccins contre la typhoïde : D'après les données des essais cliniques, les effets indésirables associés aux vaccins contre la typhoïde (annexes 3a à 3c) sont généralement légers et non significativement différents des effets observés chez les groupes témoins pour ce qui est de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée, des maux de tête, des éruptions cutanées et de l'érythème. Avec le vaccin polysidique Vi, les sujets ressentaient plus souvent une douleur au site d'injection (risque relatif = 3,68; intervalle de confiance de 1,96 à 6,93). Avec le vaccin gastro-résistant Ty21a, il y avait plus de risques d'effets indésirables légers (risque relatif = 1,78; intervalle de confiance variant entre 1,08 et 2,95)(35) et de nausées ou de douleurs abdominales (risque relatif = 2,13; intervalle de confiance variant entre 1,33 et 3,41). Selon ces données, nous avons estimé qu'il y aurait un effet indésirable de douleur à toutes les 13 personnes recevant le vaccin polysidique Vi, et de légères nausées et douleurs abdominales à toutes les 18 et 31 personnes, respectivement, recevant le vaccin Ty21a.

Au Canada, 1 216 effets indésirables ont été signalés de 1987 à mars 2013 par suite des campagnes de vaccination contre la typhoïde. Voici la plupart des effets indésirables qui ont été signalés : réaction au site de vaccination, fièvre, symptômes gastro-intestinaux, symptômes systémiques, réactions cutanées et allergiques, et symptômes neurologiques tels que paresthésie et étourdissements(59). Il s'agit des effets indésirables signalés dans les monographies(60;61). Le suivi postcommercialisation effectué aux États-Unis(62) montre que 666 effets indésirables étaient associés au vaccin Ty21a ou au vaccin polysidique Vi (1990 et 2002). Dans cette étude, les taux d'effets indésirables (tous les effets indésirables confondus) avec ces vaccins étaient, respectivement, de 9,7 et de 4,5 effets indésirables sur 100 000 doses, avec des taux d'effets indésirables graves de 0,59 et 0,34 sur 100 000 doses.

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE IMPORTANTS DE TYPHOÏDE CHEZ LES VOYAGEURS (DESTINATION, DURÉE DU VOYAGE, ÂGE, VISITES À DES AMIS OU À DE LA FAMILLE, COMORBIDITÉS TELLES QU'UNE INFECTION AU VIH OU ACHLORHYDRIE)?

Destination : Nous avons trouvé sept études d'observation qui estimaient l'incidence de la typhoïde selon la destination(1;2;24;33;34;54;63). Six de ces études exprimaient le risque en fonction des cas de typhoïde confirmés par des moyens bactériologiques (grâce à des systèmes de surveillance obligatoires), et des bases de données nationales ainsi que des instruments d'enquête validés sur le volume des voyages (annexes 4a). Quatre d'entre elles comptaient des centaines de cas sur plusieurs années : deux étaient des études américaines(2;24), et les autres des études des Pays-Bas(33) et de la Suisse(34). Une étude de la Suède et une étude du Québec ont été réalisées avec de plus petites cohortes de voyageurs. Quatre de ces études ont permis d'estimer le risque de base(1;2;33;54) (tableau 3). Deux études n'ont pas été retenues parce que des données plus récentes étaient disponibles(24) ou parce que les données fournies sur le nombre de cas étaient incomplètes(34). En ce qui concerne les études qui ont été retenues (mais aussi celles qui ne l'ont pas été), l'Asie du Sud était la région où le risque était toujours plus élevé (région comptant environ 70 % des cas de typhoïde du voyageur), suivie de l'Afrique subsaharienne, d'autres pays à faible revenu ou à revenu moyen, puis des pays à revenu élevé. Ce classement est semblable aux estimations du risque de base pour les résidents des zones endémiques(64;65).

Visite à des amis et à de la famille : Facteur de risque faisant référence aux personnes et à leur famille qui retournent dans leur pays d'origine pour visiter des amis ou de la famille; le risque de typhoïde est élevé pour ces personnes(55;56). Dans une étude d'observation (n = 36 cas) menée au Québec, les visites à des amis et à de la famille étaient en cause dans plus de 90 % des cas de typhoïde signalés, bien que moins de 15 % de la population de voyageurs « à risque » fasse partie de ce facteur de risque(54). De la même façon, ce facteur de risque expliquait 66 % des cas de typhoïde du voyageur signalés aux États-Unis (1999–2006) comparativement à seulement 9 % parmi les personnes considérées comme de simples « touristes »(41). Ces données (qui sont de très mauvaise qualité) semblent indiquer que les personnes qui rendent visite à des amis ou à de la famille courent un plus grand risque de contracter la typhoïde.

Âge : Les enfants courent un plus grand risque de contracter la typhoïde, qu'ils soient des résidents de pays où la maladie est endémique ou qu'ils soient des voyageurs(1;66;67). Les taux de complications, d'hospitalisations et de décès associés à la typhoïde sont aussi plus élevés chez les enfants que chez les adultes(13;17;67). Dans une étude de série de cas réalisée au Québec, environ 50 % des cas étaient des personnes de moins de 20 ans(54). De la même façon, le groupe des enfants de la naissance à l'âge de 6 ans représentait 17 % des cas de typhoïde dans une étude suédoise(1), mais seulement 5 % de la population exposée. Dans cette étude, le rapport de cotes de ce groupe d'enfants était 44,2 fois (de 10,6 à 184) plus élevé de contracter la typhoïde que celui des personnes âgées de 46 à 65 ans. De plus, le rapport de cotes des enfants âgés de 7 à 18 ans était de 14,2 (de 3,8 à 52,9) et celui des personnes âgées de 19 à 45 ans était de 10,8 (de 3,3 à 35,5) par rapport à celui des voyageurs âgés de 46 à 65 ans. Nous considérons que ces données sont de piètre qualité en raison de la méthodologie et des imprécisions de l'étude. Nous n'avons trouvé aucune donnée probante démontrant que les voyageurs plus âgés sont plus vulnérables à la typhoïde ou aux complications postinfection.

Durée du séjour : Plusieurs études ont démontré que le risque d'exposition à la typhoïde augmente avec la durée du séjour. Dans une étude au Québec, aucun cas ne s'est déclaré chez les personnes ayant voyagé moins de 2 semaines(54). De façon similaire, dans une plus vaste étude de série de cas aux États-Unis, moins de 20 % des cas étaient des personnes ayant voyagé moins de 2 semaines(56). Enfin, dans une étude de patients tirée du réseau de surveillance GeoSentinel, les voyageurs effectuant des voyages de plus de 6 mois étaient plus susceptibles de recevoir un diagnostic de fièvre entérique (typhoïde et paratyphoïde) que les voyageurs effectuant de courts voyages(57). Pour conclure, bien que la majorité des cas des études examinées se soient déclarés après un voyage de 2 semaines, il n'a pas été possible de fixer un seuil de risque négligeable de typhoïde.

Voyageurs séropositifs pour le VIH : Nous savons qu'une infection au VIH est un facteur de prédisposition à des infections à la salmonellose non typhique plus graves et à davantage de complications, mais elle ne semble pas augmenter le risque d'infection à la *S. typhi*(68), quoiqu'une petite étude au Pérou ait laissé entendre qu'il existerait un lien entre le VIH, et l'augmentation du taux de rechute et la gravité de la maladie(69). Bien qu'elles ne soient pas concluantes, ces études semblent indiquer qu'une infection au VIH n'est pas un facteur de risque de typhoïde déterminant.

Achlorhydrie (diminution de la sécrétion acide gastrique) : Compte tenu du rôle important de l'acidité gastrique dans la destruction des microbes, il est raisonnable de s'attendre à ce que l'achlorhydrie ou un traitement de diminution de la sécrétion acide gastrique augmente le risque de typhoïde. Une revue systématique récente de 6 études auxquelles participaient 11 280 patients a révélé que les patients prenant des antiacides couraient 2,6 fois plus de risques (intervalle de confiance de 95 %, de 1,53 à 4,25) de développer une infection entérique (p. ex. salmonelle, campylobactérie et autres organismes entériques) que ceux qui n'en prenaient pas(58). Nous n'avons trouvé aucune donnée sur le risque d'infections entériques chez les voyageurs atteints d'achlorhydrie ou suivant un traitement de diminution de la sécrétion acide gastrique, mais il n'y a aucune raison biologique de penser que les voyageurs sont différents des patients ayant participé à ces études.

Asplénie : Nous savons que les patients splénectomisés sont susceptibles aux organismes encapsulés, mais nous n'avons trouvé aucun ouvrage publié traitant tout particulièrement de cette question dans les cas de salmonelle chez les voyageurs aspléniques. Pour cette population, et vu le manque de données informatives, il serait plus prudent d'établir un seuil bas pour l'administration du vaccin. En ce qui concerne les autres populations, la décision d'administrer (ou non) le vaccin doit être éclairée et prise à la suite d'une discussion portant sur les avantages et les préjudices du vaccin contre la typhoïde.

QUELLES SONT LES VALEURS ET LES PRÉFÉRENCES DES VOYAGEURS EN MATIÈRE D'ÉQUILIBRE ENTRE LES PRÉJUDICES ET LES AVANTAGES DE LA PRÉVENTION DE LA TYPHOÏDE PAR UN VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE?

Il a été démontré que le vaccin contre la typhoïde offre un bon rapport coût-efficacité pour les résidents de certaines régions où la maladie est endémique(70;71). Cependant, par rapport à la plupart des voyageurs, les risques cumulatifs sont beaucoup plus importants au sein des populations résidentes et il n'est pas pertinent d'extrapoler le rapport coût/efficacité (d'un point de vue sociétal) aux voyageurs qui payent leur propre vaccin. Les études sur la bonne volonté des voyageurs à payer le coût du vaccin contre la typhoïde(72) ou le coût d'autres vaccins administrés dans le cadre de voyages seraient une mesure plus pertinente de l'acceptation du risque chez les voyageurs, mais nous n'avons trouvé aucune étude du genre. De plus, nous n'avons pas non plus trouvé de données décrivant les valeurs et les préférences de nature non économique des voyageurs en ce qui concerne la prévention de la typhoïde.

EST-CE QUE LES TRAITEMENTS ANTIMICROBIENS RÉDUISENT LES TAUX DE MORBIDITÉ ET DE MORTALITÉ ASSOCIÉS À LA TYPHOÏDE CHEZ LES VOYAGEURS ET EST-CE QUE LA SUSCEPTIBILITÉ PATHOGÈNE À UN TRAITEMENT ANTIMICROBIEN VARIE EN FONCTION DE LA DESTINATION?

L'Organisation mondiale de la Santé considère que les fluoroquinolones sont actuellement les médicaments de première intention pour le traitement de la typhoïde (tableau 4)(73;74). L'examen systématique Cochrane réalisé en 2011 a révélé qu'il y avait moins d'échecs cliniques avec les fluoroquinolones qu'avec le chloramphénicol, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'amoxicilline et l'ampicilline(73). Lorsque l'efficacité des quinolones était comparée à celle d'autres agents, notamment les céphalosporines (ceftriaxone et céfixime) ou l'azithromycine, les résultats cliniques semblaient similaires dans la plupart des études. Nous n'avons cependant pas été en mesure de tirer des conclusions définitives étant donné que la plupart des données provenaient de petites études moins importantes et que les tendances de résistance variaient d'une région à l'autre, ainsi qu'au fil du temps. Lorsque vient le temps de décider du traitement empirique optimal contre la typhoïde, les profils de résistance aux antibiotiques observés dans les pays de destination doivent être pris en considération(15;67). La prévalence croissante de la résistance des isolats *Salmonella typhi* d'Asie à la fluoroquinolone est particulièrement importante(73).

EST-CE QU'UNE BONNE HYGIÈNE PERSONNELLE ET LE FAIT DE PRENDRE DES PRÉCAUTIONS AVANT DE CONSOMMER L'EAU ET LES ALIMENTS RÉDUISENT LES RISQUES DE CONTRACTER LA TYPHOÏDE?

Il existe un certain nombre de précautions relevant du « simple bon sens » reconnues pour réduire les risques de typhoïde. Par exemple, se laver les mains et prendre des précautions pour s'assurer de la salubrité des boissons et des aliments consommés(74). Étant donné que ce sont des interventions non invasives pouvant être mises en pratique à grande échelle, elles n'ont pas fait l'objet d'une évaluation GRADE. Pour de plus amples renseignements sur ces interventions, consulter la Déclaration sur la diarrhée des voyageurs du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages(75).

EFFICACITÉ DU VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE POUR PRÉVENIR LA BACTÉRIE *SALMONELLA PARATYPHI*

La fièvre paratyphoïde causée par la bactérie *Salmonella enterica* sérotypes Paratyphi A, B et C est une maladie systémique présentant des caractéristiques cliniques impossibles à distinguer de la fièvre typhoïde. Nous pensons que le fardeau mondial annuel de la maladie, estimé à 5,4 millions de cas, augmente(18), tout comme la prévalence de la résistance aux antibiotiques et le nombre de cas de typhoïde du voyageur. La question à savoir si les vaccins offerts contre la typhoïde sont efficaces contre la paratyphoïde est souvent soulevée. Il est peu probable que les vaccins Vi offrent une protection contre la fièvre paratyphoïde, car le vaccin ne peut inciter la formation d'anticorps à partir d'un antigène qui n'est pas présent dans *S. paratyphi* A et B. Au contraire, le vaccin Ty21a favorise la formation de sérum et d'anticorps des muqueuses à partir de *S. typhi* O et H, et d'autres antigènes aussi présents dans *S. paratyphi*. Les analyses groupées d'essais contrôlés randomisés sur le terrain effectués avec le vaccin Ty21a (chez les enfants) au Chili semblent indiquer que le vaccin Ty21a offre une certaine protection contre *S. paratyphi* B (efficacité protectrice de 0,49 [intervalle de confiance de 95 %, de 0,08 à 0,73])(76); une analyse descriptive de données de surveillance nationales sur la fièvre entérique chez des voyageurs israéliens laisse supposer que le vaccin Ty21a peut être efficace contre *S. paratyphi* A(63). Les données immunologiques confirment ces résultats cliniques(77). Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages considère que bien que l'efficacité du vaccin Ty21a semble être démontrée, cela n'est pas suffisant pour recommander le vaccin (utilisation non autorisée) comme prévention contre la paratyphoïde.

RECOMMANDATIONS GRADE

- Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages suggère d'administrer un vaccin contre la typhoïde (vaccin Ty21a ou vaccin polysidique Vi) aux voyageurs canadiens qui se rendent en Asie du Sud*. **Recommandation conditionnelle, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.**
- Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages suggère de ne pas administrer un vaccin contre la typhoïde (vaccin Ty21a ou vaccin polysidique Vi) aux voyageurs canadiens qui partent pour des destinations autres que l'Asie du Sud. **Recommandation conditionnelle contre la vaccination, confiance modérée dans l'estimation de l'effet.**
 - La décision d'administrer ou non le vaccin contre la typhoïde dans le contexte des destinations autres que l'Asie du Sud peut être influencée par d'autres facteurs de risque de typhoïde du voyageur, par exemple si ce sont des enfants qui voyagent, des personnes qui rendent visite à des amis ou à de la famille, si on est en présence d'achlorhydrie ou d'un traitement de réduction de l'acidité gastrique, s'il s'agit de longs voyages et les préférences du patient (**données de piètre qualité**).

* L'Asie du Sud est définie conformément à la [Classification de La Banque mondiale](#) et comprend l'Afghanistan, le Pakistan, l'Inde, le Népal, le Bangladesh, les Maldives, le Sri Lanka et le Bhoutan. La grande majorité (≥ 90 %) des cas de typhoïde chez les voyageurs s'étant rendus dans ces pays provenait de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh(1;2).

FONDEMENT DES RECOMMANDATIONS

Rapport équilibré entre les avantages et préjudices

La plupart des voyageurs courent peu de risques de contracter la typhoïde lors d'un voyage, mais la destination est un important facteur de prédiction du risque. Les voyages à destination de l'Asie du Sud (~ 1 sur 3 000 voyageurs) sont toujours plusieurs fois plus risqués que ceux à destination d'autres régions comme l'Afrique subsaharienne, l'Afrique du Nord, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud (~ 1 sur 50 000 à 100 000 voyageurs), ou même les Caraïbes, l'Amérique centrale et la Méditerranée orientale (< 1 sur 300 000 voyageurs) [tableau 2]. Bien que le nombre de cas de typhoïde du voyageur soit faible, la proportion de cas hospitalisés est grande (de 68 à 90 %) dans les pays à revenu élevé lorsque la durée moyenne du séjour varie entre 6 et 10 jours(2;22;23;34). Le taux de létalité dû à la typhoïde dans les pays à revenu élevé est inférieur à 1 %.

La vaccination contre la typhoïde est plus ou moins efficace et réduit le risque de typhoïde clinique d'environ 50 % sur une période de 3 ans (risque relatif de 0,51; intervalle de confiance de 95 %, de 0,42 à 0,62; annexe 2b). Les vaccins sont bien tolérés, c'est-à-dire qu'ils sont associés à un taux très faible d'effets indésirables majeurs (de 0,59 à 0,34 effet indésirable signalé pour 100 000 doses; 46), avec une augmentation modeste du risque d'effets indésirables légers, de nausées ou de douleurs abdominales avec le vaccin Ty21a et de douleurs avec le vaccin polysidique Vi. Les avantages du vaccin pour les voyageurs à destination de l'Asie du Sud, la destination la plus à risque, sont modestes : il permettrait qu'un cas de typhoïde soit évité pour environ 6 000 voyageurs vaccinés. Proportionnellement, nous estimons que la vaccination d'autant de voyageurs serait associée à environ 460 cas d'effets indésirables douloureux avec le vaccin polysidique Vi, et à environ 333 cas d'effets indésirables légers et 194 cas de nausées ou de douleurs abdominales avec le vaccin Ty21a. Dans les mêmes circonstances, il est estimé qu'un cas d'hospitalisation pourrait être évité pour environ 8 500 voyageurs vaccinés et qu'un décès pourrait être évité pour environ 2 millions de voyageurs vaccinés. Les estimations pour d'autres régions où la maladie est endémique (tableau 3) sont proportionnellement plus élevées.

Confiance dans les estimations (qualité des données probantes)

Efficacité de la vaccination contre la typhoïde (confiance modérée) et effets indésirables (confiance très faible à modérée). Risque de typhoïde chez les voyageurs selon la destination (confiance modérée). Risque de typhoïde associé à l'âge, à la situation où les voyageurs rendent visite à des amis ou à de la famille, à la durée du voyage et à l'achlorhydrie (confiance très faible).

Valeurs et préférences

Nous croyons que la majorité des voyageurs canadiens jugerait que le coût et les préjudices du vaccin contre la typhoïde en valent la peine si le risque de typhoïde est inférieur à un cas sur 10 000 voyageurs. Ces recommandations sont conditionnelles, car plusieurs autres facteurs de risque définis (mais relativement peu caractérisés) comme l'âge (enfants), la situation où les voyageurs rendent visite à des amis ou à de la famille et la durée du séjour peut accroître ou réduire le risque associé à un itinéraire donné, le vaccin contre la typhoïde offre une protection moyenne, et les valeurs et préférences des voyageurs, notamment leur bonne volonté à déboursier le coût d'une telle protection, sont mal caractérisées et peuvent être très variables.

AUTRES RECOMMANDATIONS (AUTRES QUE GRADE)

- Les professionnels de la santé devraient recommander aux voyageurs de prendre des précautions d'hygiène de base avant de consommer de l'eau et des aliments.
- Le fournisseur de vaccin doit discuter des avantages et des préjudices (y compris le coût financier) de la vaccination avec le voyageur et l'aider à prendre une décision qui respecte ses valeurs et ses préférences.
- Bien qu'il semble avoir été démontré que le vaccin Ty21a protège contre la paratyphoïde, cela ne suffit pas à recommander l'administration de ce vaccin (utilisation non autorisée) à cette fin.
- Les fluoroquinolones sont le médicament de première intention de choix pour le traitement de la typhoïde, mais il faut tenir compte des schémas de résistance aux antimicrobiens dans le pays de voyage pour le choix du traitement empirique.

CONCLUSIONS ET BESOINS EN MATIÈRE DE RECHERCHE

Le risque de typhoïde est généralement faible, mais il est plus élevé pour les voyageurs à destination de l'Asie du Sud. Le faible risque de typhoïde, combiné à l'efficacité moyenne du vaccin, signifie que les avantages de la vaccination sont limités (efficacité d'environ 50 %); les vaccins offrent cependant de bons profils d'innocuité. Compte tenu notamment de ces considérations, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages recommande que la majorité des voyageurs à destination de l'Asie du Sud reçoivent le vaccin contre la typhoïde, mais que la majorité des voyageurs partant pour des destinations où la typhoïde est endémique ne reçoivent pas le vaccin. Il est nécessaire de mettre au point des vaccins plus efficaces pour mieux protéger contre la typhoïde les populations vivant dans les pays où la typhoïde est endémique ainsi que les personnes voyageant dans ces pays. En outre, la base de connaissances sur la fièvre typhoïde du voyageur comporte plusieurs lacunes. La réalisation de vastes études visant à estimer les risques de typhoïde du voyageur associés aux déplacements avec des enfants, aux situations où les voyageurs rendent visite à des amis et à de la famille, et à la durée du séjour aiderait les professionnels de la santé à estimer avec précision les risques de typhoïde chez les voyageurs pris individuellement. La réalisation d'études sur la bonne volonté des voyageurs à payer le coût du vaccin contre la typhoïde aiderait aussi les professionnels de la santé à déterminer avec précision les avantages du vaccin pour les voyageurs.

REMERCIEMENTS

† **Membres du CCMTMV** : D^{re} A. McCarthy (présidente), D^{re} A. Boggild, Dr J. Brophy, D^{re} Y. Bui, D^{re} M. Crockett, Dr W. Ghesquiere, D^{re} C. Greenaway, Mme A. Henteleff, Dr M. Libman et Dr P. Teitelbaum.

Membres de liaison : Dr C. Hui (Société canadienne de pédiatrie) et Dr G. Brunette (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.]).

Membres d'office : Dr P. McDonald (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), Dr M. Tepper (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale), Dr P. Charlebois (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale) et Dr S. Schofield (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale).

Membre émérite : Dr C. W. L. Jeanes.

† Le présent document a été préparé par A. Henteleff, C. Greenaway, S. Schofield, P. Plourde, J. Geduld, M. Abdel-Motagally, and M. Bryson et approuvé par le CCMTMV.

Le CCMTMV reconnaît et apprécie la contribution du Dr Gordon Guyatt, professeur distingué de médecine, Université McMaster, soutien à la méthodologie GRADE

TABLEAUX

TABLEAU 1 : Vaccins contre la typhoïde autorisés au Canada

VACCIN	VACCINS POLYSACCHARIDIQUES CAPSULAIRES À ADMINISTRATION PARENTÉRALE (TYPH-I)	VACCIN VIVANT ATTÉNUÉ À ADMINISTRATION ORALE (TYPH-O)	VACCIN COMBINÉ
Nom commercial	Typhim Vi®(61) (Sanofi Pasteur) TYPHERIX®(60) (GlaxoSmithKline Inc.)	Vivotif® (gélules)(78) (Cruell Switzerland Ltd.)	VIVAXIM® (79) (Sanofi Pasteur) (vaccin combiné polysidique Vi purifié et hépatite A inactivé)
Approuvé pour les personnes suivantes	enfants de plus de 2 ans	adultes et enfants de plus de 5 ans	jeunes de 16 ans et plus
La protection commence	14 jours après la vaccination	7 jours après la vaccination	14 jours après la vaccination
Dose	0,5 mL	4 gélules gastro-résistantes un jour sur 2	1,0 mL
Voie d'administration	Une seule injection intramusculaire	Série de doses orales	Une seule injection intramusculaire
Contre-indications	Une réaction locale ou systémique grave à une dose précédente du vaccin.	Personnes hypersensibles à un composant du vaccin ou de la gélule gastro-résistante. Personnes souffrant d'une maladie gastro-intestinale aiguë ou d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le vaccin ne devrait pas être administré aux personnes dont la réponse humorale ou à médiation cellulaire est déficiente en raison d'une immunodéficience acquise ou congénitale, y compris par suite de traitements avec des médicaments immunosuppresseurs ou antimétaboliques.	Réaction d'hypersensibilité systémique connue à un composant du vaccin VIVAXIM® ou réaction antérieure potentiellement mortelle après l'administration du vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants.

<p>VACCIN</p>	<p>VACCINS POLYSACCHARIDIQUES CAPSULAIRES À ADMINISTRATION PARENTÉRALE (TYPH-I)</p>	<p>VACCIN VIVANT ATTÉNUÉ À ADMINISTRATION ORALE (TYPH-O)</p>	<p>VACCIN COMBINÉ</p>
<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Aucune interaction connue.</p>	<p>Antibiotiques : Le vaccin Ty21a doit être administré 3 jours avant de commencer un traitement par sulfonamide ou à d'autres antibiotiques. Exceptions pour certains antibiotiques : La chloroquine, la méfloquine et la malarone n'influent pas sur la réaction immunitaire au vaccin Ty21a et peuvent être administrées à n'importe quel intervalle. Lorsque tout autre médicament antipaludique est utilisé, le vaccin Vivotif® doit être administré 3 jours avant la prophylaxie antipaludique.</p>	
<p>Effets indésirables</p>	<p>Typhim Vi® : Douleur au site d'injection, œdème, rougeur, maux de tête et malaise(61). TYPHERIX® : Douleur au site d'injection, fièvre, maux de tête, douleurs généralisées, malaise, nausées et démangeaisons. Ces réactions légères se produisent chez moins de 10 % des personnes vaccinées(60).</p>	<p>Les effets indésirables sont peu fréquents et peu graves; nausées, douleurs abdominales, maux de tête, fièvre, diarrhée, vomissements et éruption cutanée.</p>	<p>VIVAXIM® Douleur, œdème ou érythème au site d'injection, myalgie, maux de tête, fièvre, malaise, nausées et diarrhée(79).</p>
<p>Efficacité de l'immunosuppression Revaccination¹</p>	<p>Les sujets immunodéprimés (par suite d'une maladie ou d'un traitement) peuvent ne pas avoir la réaction immunitaire prévue. Typhim Vi® – tous les 3 ans TYPHERIX® – tous les 3 ans</p>	<p>Vivotif® – tous les 7 ans²</p>	<p>Hépatite A – Rappel avec une dose unique du vaccin inactivé contre l'hépatite A de 6 à 36 mois après la dose initiale pour une protection à long terme. Typhoïde – Revaccination avec une dose unique du vaccin polysidique Vi purifié au cours des 3 années suivantes, au plus tard.</p>

VACCIN	VACCINS POLYSACCHARIDIQUES CAPSULAIRES À ADMINISTRATION PARENTÉRALE (TYPH-I)	VACCIN VIVANT ATTÉNUÉ À ADMINISTRATION ORALE (TYPH-O)	VACCIN COMBINÉ
Interchangeabilité	Bien qu'il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins contre la typhoïde, on suppose que n'importe laquelle des préparations vaccinales disponibles peut être administrée pour une revaccination, et ce, peu importe le vaccin administré au départ.		
Innocuité pendant la grossesse	Aucun des vaccins contre la typhoïde n'a fait l'objet d'études d'innocuité pendant la grossesse. Par conséquent, les avantages et les effets indésirables potentiels d'un vaccin doivent être soigneusement soupesés avant que ce vaccin soit administré aux femmes enceintes. Un vaccin ne devrait être administré durant la grossesse que s'il y a un risque élevé d'infection. Il ne devrait pas y avoir d'effets indésirables avec les vaccins polysaccharidiques purifiés.		

Sources(60;61;78;79)

- 1 La revaccination doit avoir lieu lorsque les sujets continuent d'être à risque en raison d'une exposition répétée ou permanente. Dans le cadre de l'examen systématique Cochrane, des données indiquaient qu'une séroprotection était assurée jusqu'à 3 ans après l'immunisation dans les populations où la typhoïde est endémique et que la protection offerte par le vaccin Ty21a se prolongeait pendant 7 ans(45). Il n'existe aucune donnée sur la prolongation de la protection chez les voyageurs.
- 2 Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages est conscient que le livre jaune des Centers for Disease Control and Prevention, qui offre aux voyageurs internationaux des renseignements en matière de santé (version 2012), recommande de redonner le vaccin vivant oral atténué Ty21a tous les 5 ans, mais la déclaration du Comité recommande de revacciner tous les 7 ans, conformément à la directive de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada.

TABLEAU 2 : Risque de typhoïde selon la destination¹

RÉGION/POPULATION À L'ÉTUDE	SUÈDE ² 1997-2003 (1)		CANADA 2004-2007 (54;80)		ÉTATS-UNIS ³ 1999-2006 (2)		PAYS-BAS ⁴ 1995-2006 (33)		ESTIMATION MOYENNE ⁵
	Cases	Taux/ 100 000	Cas	Taux/ 100 000	Cas	Taux/ 100 000	Cas	Taux/ 100 000	
Méditerranée orientale	7	0,09	/	/	/	/	/	/	0,09
Amérique du Nord/ Europe ⁶	0	/	0	S,O,	/	/	/	/	/
Russie/ancienne URSS	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Afrique du Nord/ Moyen-Orient ⁸	16	1,47	2	1,78	51 ⁹	0,76	91	1,2	1,48
Afrique subsaharienne ¹⁰	5	2,50	1	0,92	/	/	29	2,1	1,84
Afrique du Sud	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Caribes, Amérique centrale ¹¹	2	0,36	6	0,23	217 ¹²	0,13	13	0,4	0,33
Amérique du Sud	3	1,20	1	0,70	/	/	/	/	0,95
Extrême-Orient ¹³	5	0,24	1	0,30	140	0,2	242	5,2 (19,7 ¹⁴)	0,25
Asie du Sud ¹⁵	50	41,6	27	60,7	856	8,9	/	/	32,73
Pacifique	0	/	/	/	/	/	/	/	/

¹ Les taux indiqués en caractères gras n'ont pas été utilisés pour calculer l'estimation moyenne du risque de base.

² N'inclut pas les voyageurs/cas à destination ou en provenance des pays nordiques et de l'Europe occidentale, orientale ou méridionale.

³ Il a été déterminé que 1 439 cas étaient liés aux voyages et que 1 277 de ceux-ci étaient des personnes visitant un seul pays.

⁴ Taux annuel médian au cours de la période d'étude.

⁵ Moyenne arithmétique.

⁶ Pour Ekdahl et al.(1), l'Amérique du Nord et pour Bui et al.(54) et Trépanier et al.(80), l'Europe.

⁷ "/" signifie qu'aucune donnée n'est disponible ou qu'aucun cas n'a été signalé.

⁸ Les données d'Ekdahl et al.(1) pour l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient ont été combinées en une seule estimation.

⁹ Estimation pour toute l'Afrique.

¹⁰ Les données d'Ekdahl et al.(1) pour l'Afrique occidentale, orientale et centrale ont été combinées en une seule estimation.

¹¹ Les données d'Ekdahl et al.(1) pour les Caraïbes et l'Amérique centrale ont été combinées en une seule estimation; ce groupe inclut également le Mexique pour Bui et al.(54) et Trépanier et al.(80).

¹² Inclut Mexico. Vingt-cinq (25) cas ont été attribués à une exposition en Haïti.

¹³ Bui et al.(54) et Trépanier et al.(80); c'est ce qu'on appelle l'« Asie, excluant le sous-continent indien ». Pour les données de Lynch et al.(2), le taux a été interpolé en déterminant le nombre de cas (n = 140) en Asie à l'extérieur du sous-continent et en présument que les voyages vers cette région représentent 25 % de tous les voyages à destination de l'Asie (estimés à 95 millions pour 1999-2006). Comme 12 % de tous les voyages à destination de l'Asie étaient des voyages vers l'Inde de 1999 à 2006 (données tirées du site [US International Trade Administration](#)), l'estimation de 25 % est probablement généreuse.

¹⁴ La valeur entre parenthèses est une estimation pour le « sous-continent indien »; aucune estimation n'était disponible pour le reste de l'Asie (sans le sous-continent indien).

¹⁵ L'Asie du Sud est définie comme l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh dans Lynch et al.(2), comme l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh, mais aussi l'Afghanistan, le Bhoutan, les Maldives, le Népal et le Sri Lanka dans Ekdahl et al.(1), elle est définie conformément à la définition de l'Office des Nations Unies pour le développement dans Batten et al.(33), et elle n'était pas précisée dans Bui et al.(54) ni dans Trépanier et al.(80).

TABLEAU 3A : Avantage du vaccin^{1,2}

RÉGION D'ORIGINE	RISQUE DE TYPHOÏDE (SANS LE VACCIN)	RISQUE DE TYPHOÏDE (AVEC LE VACCIN)	RISQUE D'HOSPITALISATION (SANS LE VACCIN)	RISQUE D'HOSPITALISATION (AVEC LE VACCIN)	RISQUE D'HOSPITALISATION (SANS LE VACCIN)	RISQUE D'HOSPITALISATION (AVEC LE VACCIN)	RISQUE DE MORTALITÉ (SANS LE VACCIN)	RISQUE DE MORTALITÉ (AVEC LE VACCIN)
Méditerranée orientale	1 111 111	2 222 222	1 587 302	3 174 603	370 370 370	740 740 741		
Afrique du Nord/ Moyen-Orient	67 568	135 135	96 525	193 050	22 522 523	45 045 045		
Asie du Sud	3 055	6 111	4 365	8 729	1 018 434	2 036 867		
Afrique subsaharienne	54 348	108 696	77 640	155 280	18 115 942	36 231 884		
Amérique du Sud	105 263	210 526	150 376	300 752	35 087 719	70 175 439		
Caribes, Amérique centrale	303 030	606 061	432 900	865 801	101 010 101	202 020 202		
Extrême-Orient	400 000	800 000	571 429	1 142 857	133 333 333	266 666 667		
Amérique du Nord/ Europe	/	/	/	/	/	/	/	/
Russie/ancienne URSS	/	/	/	/	/	/	/	/
Pacifique	/	/	/	/	/	/	/	/

¹ Estimation du risque absolu de typhoïde, du nombre d'hospitalisations attribuable à la typhoïde et du taux de mortalité associé à la typhoïde selon la région géographique, avec ou sans le vaccin, exprimée comme le nombre de voyageurs exposés par événement (cas, hospitalisations ou décès).

² Hypothèses : Les risques de typhoïde de base estimés selon la destination sont présentés au tableau 3. Nous avons présumé que l'efficacité du vaccin était de 50 %, la probabilité d'hospitalisation de 70 % et le taux de létalité de 0,3 %.

TABEAU 3B : Risques associés au vaccin^{1,2}

RÉGION D'ORIGINE	CAS DE TYPHOÏDE		HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À LA TYPHOÏDE		DÉCÈS CAUSÉS PAR LA TYPHOÏDE	
	Vi	Ty21a	Vi	Ty21a	Vi	Ty21a
Méditerranée orientale	170 940	194 932	244 200	278 474	56 980 057	64 977 258
Afrique du Nord/ Moyen-Orient	10 395	11 854	14 850	16 934	3 465 003	3 951 320
Asie du Sud	470	536	671	766	156 682	178 673
Afrique subsaharienne	8 361	9 535	11 945	13 621	2 787 068	3 178 235
Amérique du Sud	16 194	18 467	23 135	26 382	5 398 111	6 155 740
Caraiibes, Amérique centrale	46 620	53 163	66 600	75 947	15 540 016	17 721 070
Extrême-Orient	61 538	70 175	87 912	100 251	20 512 821	23 391 813
Amérique du Nord/Europe	/	/	/	/	/	/
Russie/ancienne URSS	/	/	/	/	/	/
Pacifique	/	/	/	/	/	/

¹ Estimation du risque absolu d'effets indésirables légers associés au vaccin contre la typhoïde administré pour prévenir un cas de typhoïde, ou une hospitalisation ou un décès causé par la typhoïde, selon la région géographique.

² Hypothèses : Les taux d'effets indésirables associés à la vaccination se sont maintenus et nous avons présumé qu'il y avait un cas de douleur pour 13 personnes recevant le vaccin polysidique Vi, et un cas d'effets indésirables légers et un cas de nausées ou de douleurs abdominales pour 18 et 31 personnes recevant le vaccin Ty21a, respectivement. Pour le vaccin Ty21a, les valeurs représentent l'estimation globale pour un cas d'effets indésirables légers et pour un cas de nausées ou de douleurs abdominales (c.-à-d. un effet indésirable pour environ 11,4 sujets ayant reçu le vaccin).

TABLEAU 4 : Traitement de la fièvre typhoïde sans complications

Sensibilité	TRAITEMENT OPTIMAL			MÉDICAMENTS DE RELAIS EFFICACES		
	Antibiotique	Dose quotidienne mg/kg	Jours	Antibiotique	Dose quotidienne mg/kg	Jours
Sensibilité complète	Fluoroquinolone p. ex. ofloxacine ou ciprofloxacine	15	de 5 à 7 ¹	Amoxicilline TMP-SMX	de 75 à 100 de 8 à 40	14 14
Résistance à plusieurs médicaments	Fluoroquinolone ou céfixime	15 de 15 à 20	de 5 à 7 de 7 à 14	Azithromycine Céfixime	de 8 à 10 de 15 à 20	7 de 7 à 14
Résistance à la quinolone ²	Azithromycine ou ceftriaxone	de 8 à 10 75	7 de 10 à 14	Céfixime	20	de 7 à 14

¹ Les traitements de 3 jours sont également efficaces, particulièrement lors d'une quarantaine épidémique.

² Il n'a pas encore été décidé quel traitement était optimal pour la fièvre typhoïde résistante à la quinolone. L'azithromycine, les céphalosporines de troisième génération et un traitement de 10 à 14 jours de fortes doses de fluoroquinolones sont efficaces. Les différentes combinaisons de ces médicaments sont à l'étude.

SOURCE : Document d'information de l'Organisation mondiale de la Santé(74)

REMARQUE : L'Organisation mondiale de la Santé recommande le chloramphénicol comme médicament de relais efficace, mais en raison de préoccupations liées à l'innocuité du produit et de la disponibilité d'autres médicaments plus sûrs au Canada, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages recommande d'éviter le chloramphénicol.

REMARQUE : Il a été démontré que le plus nouveau fluoroquinolone, la gatifloxacine, est toujours efficace dans certaines régions où la population est maintenant résistante aux fluoroquinolones plus anciens. Cela dit, aucun essai n'a encore été mené pour comparer les différentes fluoroquinolones(73).

RÉFÉRENCES

- (1) Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel-associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. *J Travel Med* 2005;12(4):197–204.
- (2) Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, *et al.* Typhoid fever in the United States, 1999–2006. *JAMA* 2009 Aug 26;302(8):859–65.
- (3) Schunemann HJ, Brozek J, Oxman AD, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Version 3.2 [mis à jour en mars 2009]. 2009. The GRADE Working Group.
- (4) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013 Jul;66(7):719–25.
- (5) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013 Jul;66(7):726–35.
- (6) Gupta SK, Medalla F, Omondi MW, Whichard JM, Fields PI, Gerner-Smidt P, *et al.* Laboratory-based surveillance of paratyphoid fever in the United States: travel and antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008 Jun 1;46(11):1656–63.
- (7) Keddy KH, Smith AM, Sooka A, Ismail H, Oliver S. Fluoroquinolone-resistant typhoid, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2010 May;16(5):879–80.
- (8) Luxemburger C, Dutta AK. Overlapping epidemiologies of hepatitis A and typhoid fever: the needs of the traveler. *J Travel Med* 2005 Apr;12(Suppl 1):S12-S21.
- (9) Steele D. The importance of generating evidence on typhoid fever for implementing vaccination strategies. *J Infect Dev Ctries* 2000 Aug 30;2(4):250–2.
- (10) Comité consultatif de la médecine tropicale et la médecine des voyages. Déclaration concernant la fièvre typhoïde et les voyages à l’étranger. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 1994;20(8):61–2.
- (11) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 Apr;64(4):383–94.
- (12) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011 Apr;64(4):380–2.
- (13) Bhutta ZA. Typhoid fever: current concepts. *Infect Dis Clin Pract* 2006 Sep;14(5):266–72.
- (14) Organisation mondiale de la Santé. *Voyages internationaux et santé. Italie* : Organisation mondiale de la Santé; 2011.
- (15) *Control of communicable diseases manual, 19th Edition. 19th ed.* Washington: American Public Health Association; 2008.
- (16) Thaver D, Zaidi A, Critchley J, Azmatullah A, Madni S, Bhutta Z. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4 CD004530.
- (17) Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004 May;82(5):346–53.

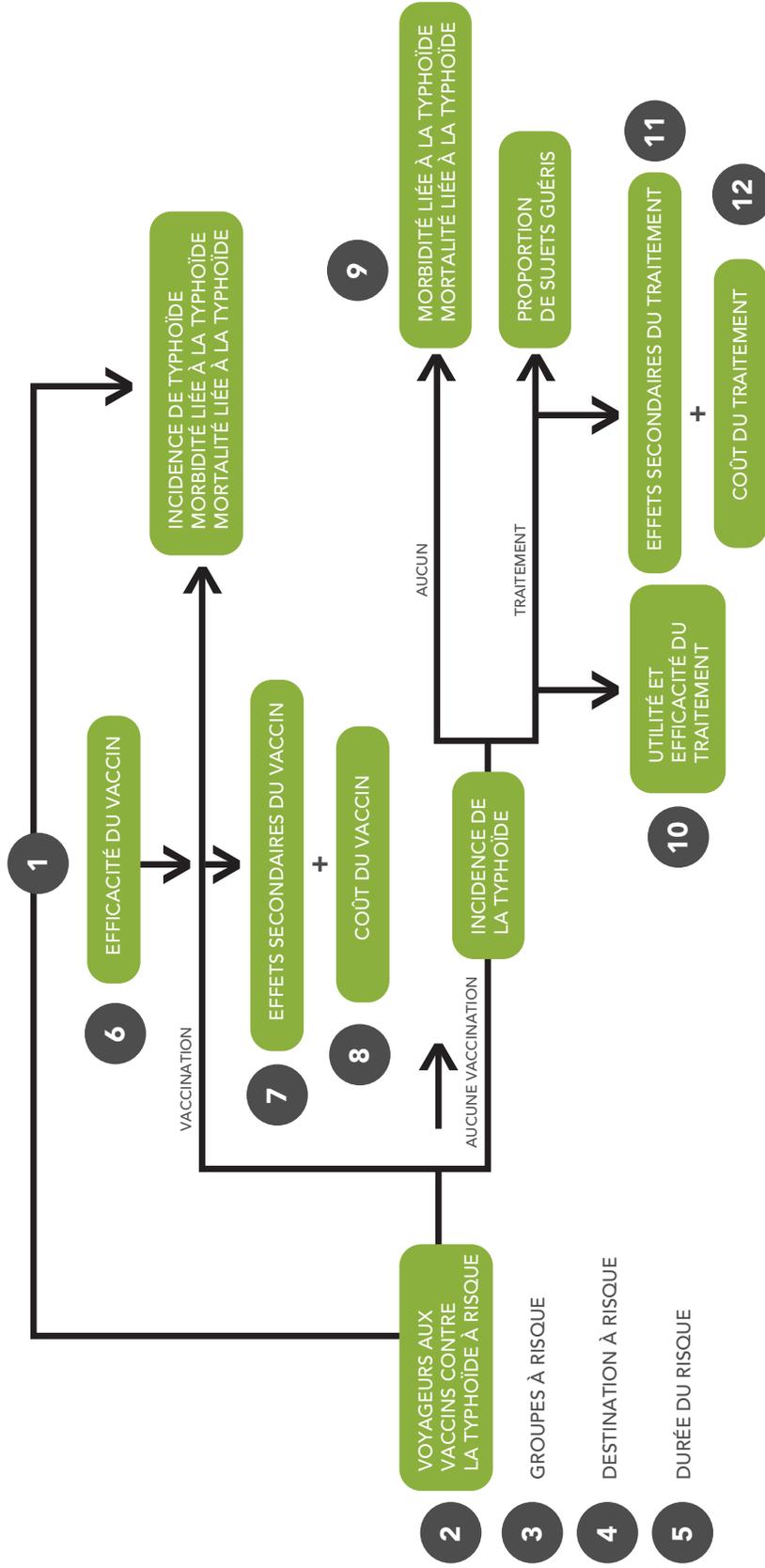
- (18) Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis* 2010 Jan 15;50(2):241–6.
- (19) Luxemburger C, Duc CM, Lanh MN, Wain J, Hien TT, Simpson JA, et al. Risk factors for typhoid fever in the Mekong delta, southern Viet Nam: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95(1):19–23.
- (20) Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fevers in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005 Oct;5(10):623–8.
- (21) Agence de la santé publique du Canada. Tableaux du Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire 2009–2011. 2013.
- (22) Gil R, Alvarez JL, Gomez C, Alvaro A, Gil A. Epidemiology of typhoid and paratyphoid fever hospitalizations in Spain (1997–2005). *Hum Vaccin* 2009 Jun;5(6):420–4.
- (23) Delmas G, Vaillant V, Jourdan N, Hello S., Weill F-X, Valk H. *Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2011;2(25 janvier 2011):9–13.
- (24) Mermin JH, Townes MJ, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985–1994. *Arch Intern Med* 1998 Mar 23;158(6):633–8.
- (25) Stuart BM, Pullen RL. Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Arch Intern Med* 1946 Dec;78(6):629–61.
- (26) Gorber SC, Singh H, Pottie K, Jaramillo A, Tonelli M. Process for guideline development by the reconstituted Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2012 Oct 2;184(14):1575–81.
- (27) Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schunemann HJ. Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 2011 Nov 15;29(49):9171–6.
- (28) Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)* 2003;169(3):207–8.
- (29) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Une approche de la médecine fondée sur les preuves. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 1994;20(17):145–7.
- (30) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012 May 18.
- (31) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011 Dec;64(12):1311–6.
- (32) Spencer FA, Iorio A, You J, Murad MH, Schunemann HJ, Vandvik PO, et al. Uncertainties in baseline risk estimates and confidence in treatment effects. *BMJ* 2012;345:e7401.
- (33) Baaten GG, Sonder GJ, Van Der Loeff MF, Coutinho RA, Van Den Hoek A. Fecal-orally transmitted diseases among travelers are decreasing due to better hygienic standards at travel destination. *J Travel Med* 2010 Sep;17(5):322–8.
- (34) Keller A, Frey M, Schmid H, Steffen R, Walker T, Schlagenhauf P. Imported typhoid fever in Switzerland, 1993 to 2004. *J Travel Med* 2008;15(4):248–51.
- (35) Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3 CD001261.

- (36) Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- (37) Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, Ganguly NK, Ali M, Manna B, *et al.* A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med* 2009 Jul 23;361(4):335–44.
- (38) Zhou WZ, Koo HW, Wang XY, Zhang J, Park JK, Zhu F, *et al.* Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Nov;26(11):1001–5.
- (39) Khan MI, Soofi SB, Ochiai RL, Habib MA, Sahito SM, Nizami SQ, *et al.* Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine* 2012 Aug 3;30(36):5389–95.
- (40) 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 Oct 26;338(8774):1055–9.
- (41) 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 Oct 13;336(8720):891–4.
- (42) 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 May 9;1(8541):1049–52.
- (43) Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ, Robbins JB, Schneerson R, Schulz D, *et al.* Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet* 1987 Nov 21;2(8569):1165–9.
- (44) Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996 Apr;14(5):435–8.
- (45) Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, San MO, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17:S22-S27.
- (46) Levine MM, Black RE, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J. The efficacy of attenuated Salmonella typhi oral vaccine strain TY21A evaluated in controlled field trials. *Lund, Sweden: Studentlitteratur; 1986. p. 90–101.*
- (47) Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Cramton TA, Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine* 1994;12(3):195–9.
- (48) Acharya I, Lowe C, Thapa R, Gurubacharya V, Shrestha M, *et al.* Prevention of typhoid fever in Nepal with Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi: a preliminary report. *N Engl J Med* 1987;317(18):1101–4.
- (49) 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. *Chilean Typhoid Committee. Vaccine* 1990 Feb;8(1):81–4
- (50) Lin FY, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV, Thanh TC, *et al.* The efficacy of a Salmonella typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001 Apr 26;344(17):1263–9.
- (51) Wahdan MH, Serie C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled field trial of live Salmonella typhi strain Ty 21a oral vaccine against typhoid: three-year results. *J Infect Dis* 1982 Mar;145(3):292–5.

- (52) Wang ZG, Zhou WZ, Shi J. [Efficacy and side effects following immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1997 Feb;18(1):26–9.
- (53) Yang H, Wu C, Xie G, Gu Q, Wang B, *et al.* Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. *Bull World Health Organ* 2001;79(7):625–31.
- (54) Bui YG, Trepanier S, Milord F, Blackburn M, Provost S, Gagnon S. Cases of malaria, hepatitis A, and typhoid fever among VFRs, Quebec (Canada). *J Travel Med* 2011 Nov;18(6):373–8.
- (55) Provost S, Gagnon S, Lonergan G, Bui YG, Labbé AC. Hepatitis A, typhoid and malaria among travelers – surveillance data from Québec (Canada). *J Travel Med* 2006;13(4):219–26.
- (56) Steinberg EB, Bishop R, Haber P, Dempsey AF, Hoekstra RM, Nelson JM, *et al.* Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39(2):186–91.
- (57) Chen LH, Wilson ME, Davis X, Loutan L, Schwartz E, Keystone J, *et al.* Illness in long-term travelers visiting GeoSentinel clinics. *Emerg Infect Dis* 2009 Nov;15(11):1773–82.
- (58) Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007 Sep;102(9):2047–56.
- (59) Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l’immunisation, Agence de la santé publique du Canada. Recherche sur les effets secondaires suivant l’immunisation (ESSI) suivant l’administration du vaccin contre la typhoïde dans la base de données du Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l’immunisation; Septembre 2012. 2012.
- (60) GlaxoSmithKline Inc. Typherix Product Monograph. GlaxoSmithKline Inc; 2011.
- (61) sanofi pasteur. Typhim Vi Product Monograph. Sanofi Pasteur Limited; 2005.
- (62) Begier EM, Burwen DR, Haber P, Ball R. Postmarketing safety surveillance for typhoid fever vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002. *Clin Infect Dis* 2004 Mar 15;38(6):771–9.
- (63) Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med* 2005;12(5):275–81.
- (64) Crump JA, Youssef FG, Luby SP, Wasfy MO, Rangel JM, Taalat M, *et al.* Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2003 May;9(5):539–44.
- (65) Johnson KJ, Gallagher NM, Mintz ED, Newton AE, Brunette GW, Kozarsky PE. From the CDC: new country-specific recommendations for pre-travel typhoid vaccination. *J Travel Med* 2011 Nov;18(6):430–3.
- (66) Vollaard AM, Ali S, van Asten HA, Widjaja S, Visser LG, Surjadi C, *et al.* Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *JAMA* 2004 Jun 2;291(21):2607–15.
- (67) Organisation mondiale de la Santé. Vaccins antityphoïdiques : note d’information de l’OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2008;6(83):49–60.

- (68) Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 2008 Jun;56(6):413–22.
- (69) Gotuzzo E, Frisancho O, Sanchez J, Liendo G, Carrillo C, *et al.* Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella typhi* or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med* 1991;151(2):381–2.
- (70) Cook J, Sur D, Clemens J, Whittington D. Evaluating investments in typhoid vaccines in two slums in Kolkata, India. *J Health Popul Nutr* 2009 Dec;27(6):711–24.
- (71) Cook J, Jeuland M, Whittington D, Poulos C, Clemens J, Sur D, *et al.* The cost-effectiveness of typhoid Vi vaccination programs: calculations for four urban sites in four Asian countries. *Vaccine* 2008 Nov 25;26(50):6305–16.
- (72) Whittington D, Sur D, Cook J, Chatterjee S, Maskery B, Lahiri M, *et al.* Rethinking Cholera and Typhoid Vaccination Policies for the Poor: Private Demand in Kolkata, India. *World Development* 2009;37(2):399–409.
- (73) Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, Garner P, Sinclair D, Olliaro PL, *et al.* Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD004530.
- (74) World Health Organization. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003.
- (75) Comité consultatif de la médecine tropicale et la médecine des voyages. Déclaration sur la diarrhée du voyageur. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2001;27.
- (76) Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Lagos R, San MO, Blackwelder WC. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis* 2007 Jul 15;45 Suppl 1:S24-S28.
- (77) Pakkanen SH, Kantele JM, Kantele A. Cross-reactive gut-directed immune response against *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A and B in typhoid fever and after oral Ty21a typhoid vaccination. *Vaccine* 2012 Sep 14;30(42):6047–53.
- (78) Crucell Switzerland LTD. Vivotif® Product Monograph. 2010.
- (79) sanofi pasteur. ViVaxim Product Monograph. Sanofi Pasteur Limited; 2010.
- (80) Trépanier S, Blackburn M, Milord F. Description de l'incidence et de certains facteurs de risque de la malaria, l'hépatite A, la typhoïde et la shigellose chez les voyageurs québécois. Sherbrooke, Quebec: Université de Sherbrooke; 2010.
- (81) Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R, Chilean Typhoid Committee. 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. *The Journal of Infectious Diseases* 1989;159(4):766-.
- (82) Cryz SJ, Vanprapar N, Thisyakorn U, Olanratmanee T, Losonsky G, Levine MM. Safety and immunogenicity of *Salmonella typhi* Ty21a vaccine in young Thai children. *Infection and Immunity* 1993;61(3):1149–51.
- (83) Olanratmanee T, Levine MM, Losonsky G, Thisyakorn V, Cryz SJ. Safety and immunogenicity of *Salmonella typhi* Ty21a liquid formulation vaccine in 4- to 6-year-old Thai children. *Journal of Infectious Diseases* 1992;166(2):451–2.

ANNEXE 1 : Cadre analytique (modèle logique)



ANNEXE 2A : Essais sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde considérés pour l'analyse

AUTEUR/ANNÉE	PAYS	DOSE DU VACCIN/VOIE D'ADMINISTRATION	POPULATION TOTALE	ÂGE (ANNÉES)	SUIVI (ANNÉES)	RISQUE RELATIF	COMMENTAIRES
Ty21a : Vaccin oral contre la typhoïde							
Levine (1987)(42)	Chili	Ty21a, 3 doses à 2 ou 21 jours d'intervalle VGR, CG, placebo	109 000	de 6 à 21	3	0,60 (0,43–0,83)	Inclure le groupe avec le VGR à 3 jours d'intervalle étant donné que c'est ce qui ressemble le plus au calendrier de vaccination canadien.
Levine (1990)(41)	Chili	Ty21a, 3 doses à 2 jours d'intervalle VGR, VS, placebo	81 621	de 5 à 19	3	0,44 (0,29–0,60)	Inclure le groupe avec le VGR à 3 jours d'intervalle étant donné que c'est ce qui ressemble le plus au calendrier de vaccination canadien.
Simanjuntak (1991)(40)	Indonésie	Ty21a, 3 doses à une semaine d'intervalle entre chaque dose VGR, VS	20 543	de 3 à 44	2.5	0,52 (0,42–0,66)	Inclure, mais seulement le VGR.
Black (1990)(49)	Chili	Ty21a, 2 doses p/r à un placebo	82 543	de 5 à 22	5	0,59 (0,43–0,83)	Exclus étant donné que seulement 2 doses sont administrées et qu'elles le sont à une semaine d'intervalle. Le calendrier de vaccination ne ressemble pas suffisamment au calendrier canadien.

AUTEUR/ANNÉE	PAYS	DOSE DU VACCIN/VOIE D'ADMINISTRATION	POPULATION TOTALE	ÂGE (ANNÉES)	SUIVI (ANNÉES)	RISQUE RELATIF	COMMENTAIRES
Ferrecio (1989) (81)	Chili	Ty21a, 2, 3 ou 4 doses, pas de placebo	189 819	?	3	0,59 (0,43-0,83)	Exclus , car aucun groupe placebo.
Wahdan (1982) (51)	Égypte	Ty21a, 3 doses VS p/r à placebo	32 388	de 6 à 7	3	0,04 (0,01-0,33)	Exclus , car seul un VGR est utilisé et les préparations ne sont pas suffisamment semblables aux préparations canadiennes.
Vaccin injectable Vi contre la typhoïde							
Klugman (1987) (43)	Afrique du Sud	Vaccin polysidique Vi	11 384	de 5 à 15	3	0,45 (0,3-0,7)	Inclure.
Sur (2009)(37)	Kolkata, Inde	Vaccin polysidique Vi	37 673	2 ans et plus	2	0,60 (0,41-0,75)	Inclure.
Khan (2012) (39)	Pakistan	Vaccin polysidique Vi	27 231	de 2 à 16	2	0,65 (0,48-0,55)	Inclure.
Acharya (1987) (48)	Népal	Vaccin polysidique Vi	6 907	de 5 à 44	1	0,28 (0,13-0,59)	Exclus , car seulement une année de suivi.
Wang (1997)(52)	Chine	Vaccin polysidique Vi	81 506	de 5 à 55	1	0,29 (0,12-0,66)	Exclus , car seulement une année de suivi.
Yang (2001)(53)	Chine	Vaccin polysidique Vi	131 271	de 3 à 19	19 mois	0,31 (0,13-0,72)	Exclus , car seulement une année de suivi.

Ty21a = vaccin oral vivant atténué contre la typhoïde; VGR = vaccin gastro-résistant; CG = capsule de gélatine; VS = vaccin en suspension.

ANNEXE 2B : Profil de données probantes sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde

ANNEXE 2B : Profil de données probantes sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde											
ÉVALUATION DE LA QUALITÉ											
N ^{BRE} D'ÉTUDES	MÉTHODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	N ^{BRE} DE PATIENTS		EFFET		
							VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE	TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU	QUALITÉ
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec un vaccin combiné											
4	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave	aucune imprécision grave	aucune	177/67767 (0,26 %)	370/48168 (0,77 %)	risque relatif de 0,51 (de 0,42 à 0,62)	4 de moins sur 1 000 (de 3 de moins à 4 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec un vaccin combiné											
4	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ¹	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	100/59969 (0,17 %)	237/60395 (0,39 %)	risque relatif de 0,43 (de 0,34 à 0,54)	2 de moins sur 1 000 (de 2 de moins à 3 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec le vaccin Ty21a											
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ¹	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	147/62075 (0,24 %)	304/42476 (0,72 %)	risque relatif de 0,53 (de 0,43 à 0,65)	3 de moins sur 1 000 (de 3 de moins à 4 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec le vaccin Ty21a											
1	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ³	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	15/22170 (0,07 %)	44/21906 (0,2 %)	risque relatif de 0,34 (de 0,19 à 0,61)	1 de moins sur 1 000 (de 1 de moins à 2 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ										N ^{BR} E DE PATIENTS			EFFET		QUALITÉ
N ^{BR} E D'ÉTUDES	MÉTHODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE	TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU					
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec le vaccin polysidique Vi															
1	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	30/5692 (0,53 %)	66/5692 (1,2 %)	risque relatif de 0,45 (de 0,3 à 0,7)	6 de moins sur 1 000 (de 3 de moins à 8 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne				
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec le vaccin polysidique Vi															
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	85/37799 (0,22 %)	193/38489 (0,5 %)	risque relatif de 0,45 (de 0,35 à 0,58)	3 de moins sur 1 000 (de 2 de moins à 3 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne				
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge, avec le vaccin Ty21a															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ¹	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	86/56864 (0,15 %)	98/32206 (0,3 %)	risque relatif de 0,45 (de 0,33 à 0,63)	2 de moins sur 1 000 (de 1 de moins à 2 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne				
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (de 5 ans à moins de 10 ans), avec le vaccin Ty21a															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ¹	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	54/28162 (0,19 %)	40/13182 (0,3 %)	risque relatif de 0,61 (de 0,39 à 0,97)	1 de moins sur 1 000 (d'aucun à 2 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne				
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (10 ans et plus), avec le vaccin Ty21a															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais ¹	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	32/28702 (0,11 %)	58/19024 (0,3 %)	risque relatif de 0,34 (de 0,21 à 0,54)	2 de moins sur 1 000 (de 1 de moins à 2 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne				

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ							N ^{OMBRE} DE PATIENTS			EFFET	
N ^{OMBRE} D'ÉTUDES	MÉTHODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE	TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU	QUALITÉ
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge, avec le vaccin polysidique Vi											
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	64/32107 (0,2 %)	145/32797 (0,44 %)	risque relatif de 0,45 (de 0,34 à 0,60)	2 de moins sur 1 000 (de 2 de moins à 3 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (de 2 ans à moins de 5 ans), avec le vaccin polysidique Vi											
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ²	aucune imprécision grave	aucune	21/4251 (0,49 %)	40/4419 (0,91 %)	risque relatif de 0,54 (de 0,32 à 0,91)	4 de moins sur 1 000 (de 1 de moins à 6 de moins)	⊕⊕⊕⊕ moyenne
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (5 ans et plus), avec le vaccin polysidique Vi											
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ²	sérieuses ⁴	aucune	43/27856 (0,15 %)	105/28378 (0,37 %)	risque relatif de 0,42 (de 0,29 à 0,59)	2 de moins sur 1 000 (de 2 de moins à 3 de moins)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise

¹ Deux études n'ont pas apporté de correctifs pour la concentration de cas, mais cela n'a pas été jugé comme un risque sérieux de biais.

² Études auprès de populations où la maladie est endémique, généralement des enfants, pas des voyageurs. Pour le vaccin Ty21a, les données sont basées sur trois doses du vaccin plutôt que quatre.

³ L'étude n'a pas apporté de correctifs pour la concentration de cas, mais cela n'a pas été jugé comme un risque sérieux de biais.

⁴ Hétérogénéité des estimations de l'efficacité d'une étude à l'autre.

ANNEXE 2C : Constatations sommaires en matière d'efficacité des vaccins contre la typhoïde

RÉSULTATS	RISQUES COMPARATIFS À TITRE INDICATIF* (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)			EFFET RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	N ^{BRE} DE PARTICIPANTS (ÉTUDES)	QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES (GRADE)
	RISQUE PRÉSUMÉ	RISQUE CORRESPONDANT VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE				
	TÉMOIN					
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec un vaccin combiné	8 sur 1 000	4 sur 1 000 (de 3 à 5)	risque relatif de 0,51 (de 0,42 à 0,62)	115 935 (4 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec un vaccin combiné	4 sur 1 000	2 sur 1 000 (de 1 à 2)	risque relatif de 0,43 (de 0,34 à 0,54)	120 364 (4 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{1,2}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec le vaccin Ty21a	7 sur 1 000	4 sur 1 000 (de 3 à 5)	risque relatif de 0,53 (de 0,43 à 0,65)	104 551 (3 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{1,2}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec le vaccin Ty21a	2 sur 1 000	1 sur 1 000 (de 0 à 1)	risque relatif de 0,34 (de 0,19 à 0,61)	44 076 (1 étude)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{2,3}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 3 ans avec le vaccin polysaccharidique Vi	12 sur 1 000	5 sur 1 000 (de 3 à 8)	risque relatif de 0,45 (de 0,3 à 0,7)	11 384 (1 étude)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ²	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde pendant 2 ans avec le vaccin polysaccharidique Vi	5 sur 1 000	2 sur 1 000 (de 2 à 3)	risque relatif de 0,45 (de 0,35 à 0,58)	76 288 (3 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ²	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge, avec le vaccin Ty21a	3 sur 1 000	1 sur 1 000 (de 1 à 2)	risque relatif de 0,45 (de 0,33 à 0,63)	89 070 (2 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{1,2}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (de 5 ans à moins de 10 ans), avec le vaccin Ty21a	3 sur 1 000	2 sur 1 000 (de 1 à 3)	risque relatif de 0,61 (de 0,39 à 0,97)	41 344 (2 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{1,2}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (10 ans et plus), avec le vaccin Ty21a	3 sur 1 000	1 sur 1 000 (de 1 à 2)	risque relatif de 0,34 (de 0,21 à 0,54)	47 726 (2 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ^{1,2}	
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge, avec le vaccin polysaccharidique Vi	4 sur 1 000	2 sur 1 000 (de 1 à 3)	risque relatif de 0,45 (de 0,34 à 0,60)	64 904 (2 études)	⊕⊕⊕⊕ moyenne ²	

Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (de 2 ans à moins de 5 ans), avec le vaccin polysidique Vi	9 sur 1 000	5 sur 1 000 (de 3 à 8)	risque relatif de 0,54 (de 0,32 à 0,91)	8 670 (2 études)	⊕⊕⊕ moyenne ²
Risque cumulatif de fièvre typhoïde selon l'âge (5 ans et plus), avec le vaccin polysidique Vi	4 sur 1 000	2 sur 1 000 (de 1 à 2)	risque relatif de 0,42 (de 0,29 à 0,59)	56 234 (2 études)	⊕⊕⊕ mauvaise ^{2,4}

* Le fondement du **risque présumé** (p. ex. le risque médian pour le groupe témoin dans toutes les études) est indiqué dans les notes de bas de page. Le **risque correspondant** (et son intervalle de confiance de 95 %) est fondé sur le risque présumé pour le groupe de comparaison et l'**effet relatif** de l'intervention (et son intervalle de confiance de 95 %).

Notes accordées aux données probantes par le groupe de travail GRADE

Grande qualité : Il est peu probable que les recherches futures, le cas échéant, influenceront la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet.

Qualité moyenne : Les recherches futures qui seront réalisées auront probablement une incidence importante sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et pourraient changer l'estimation.

Mauvaise qualité : Les recherches futures qui seront réalisées auront très probablement une incidence importante sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et pourraient changer l'estimation.

Très mauvaise qualité : Nous sommes très incertains de l'estimation.

¹ Deux études n'ont pas apporté de correctifs pour la concentration de cas, mais cela n'a pas été jugé comme un risque sérieux de biais.

² Études auprès de populations où la maladie est endémique, généralement des enfants, pas des voyageurs. Pour le vaccin Ty21a, les données sont basées sur trois doses du vaccin plutôt que quatre.

³ L'étude n'a pas apporté de correctifs pour la concentration de cas, mais cela n'a pas été jugé comme un risque sérieux de biais.

⁴ Hétérogénéité des estimations de l'efficacité d'une étude à l'autre.

ANNEXE 3A : Effets indésirables observés lors des essais sur l'efficacité des vaccins contre la typhoïde qui sont inclus dans l'analyse

AUTEUR/ANNÉE	PAYS	DOSE DU VACCIN/VOIE D'ADMINISTRATION	POPULATION TOTALE	ÂGE (ANNÉES)	SUIVI	EFFETS INDÉSIRABLES	COMMENTAIRES
Ty21a : Vaccin oral contre la typhoïde							
Levine (1986)(46)	Chili	Ty21a, 3 doses VGR, placebo	539	Enfants		Fièvre, vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales et maux de tête	Inclure.
Levine (1986)(46)	Chili	Ty21a, 3 doses VGR, placebo	751	Adultes		Fièvre, vomissements, diarrhée, nausées, douleurs abdominales et maux de tête	Inclure.
Simanjuntak (1991)(40)	Indonésie	Ty21a, 3 doses à une semaine d'intervalle entre chaque dose VGR, VS	1 190	de 3 à 44		Fièvre, vomissements, diarrhée, nausées, éruption cutanée, maux de tête et tout autre effet secondaire	Inclure.
Wahdan (1982)(51)	Égypte	Ty21a, 3 doses VS p/r à placebo	884	de 6 à 7		Fièvre et vomissements	Exclus étant donné qu'aucun VGR n'a été testé.
Cryz (1993)(82)	Thaïlande	Ty21a, 3 doses VS p/r à placebo	634		Jusqu'à 21 jours après le vaccin		Exclus , car les dénominateurs ne sont pas fournis et il n'a donc pas été possible de calculer le taux d'effets indésirables

AUTEUR/ANNÉE	PAYS	DOSE DU VACCIN/VOIE D'ADMINISTRATION	POPULATION TOTALE	ÂGE (ANNÉES)	SUIVI	EFFETS INDÉSIRABLES	COMMENTAIRES
Olanatmanee (1992)(83)	Thaïlande	Ty21a, 3 doses VS p/r à placebo	170	Enfants		Effets indésirables légers	Exclus , car les effets indésirables ont été observés seulement 1,5 heure après l'administration du vaccin et il s'agissait d'effets indésirables légers.
Vaccin injectable Vi contre la typhoïde							
Keitel (1994)(47)	Texas	Vaccin polysidique Vi	378	de 18 à 40 ans	Effets indésirables 28 jours après l'administration du vaccin	Douleur, érythème et fièvre	Seules des données concernant la vaccination primaire étaient fournies, aucune donnée sur les rappels.
Zhou (2007)(38)	Chine	Vaccin polysidique Vi Vaccination primaire (N = 331), revaccination (N = 334) Placebo (N = 333)	998	de 9 à 14		Réaction locale (érythème, enflure, douleur) Systémiques (éruption cutanée, fièvre, maux de tête, étourdissements, démangeaisons, autres)	Seules des données sur la vaccination primaire et les trois premiers jours suivant la vaccination étaient fournies.

AUTEUR/ANNÉE	PAYS	DOSE DU VACCIN/VOIE D'ADMINISTRATION	POPULATION TOTALE	ÂGE (ANNÉES)	SUIVI	EFFETS INDÉSIRABLES	COMMENTAIRES
Yang (2001)(53)	Chine	Vaccin polysidique Vi	131 271	de 3 à 19	Signalement passif 48 heures après la vaccination.	Fièvre, réaction locale	Exclus , car les effets indésirables ont été recueillis dans trois écoles seulement et non dans toute la cohorte.
Sur (2009)(37)	Kolkata, Inde	Vaccin polysidique Vi	37 673	2 ans et plus			Exclus parce que le groupe de comparaison recevait le vaccin contre l'hépatite B.
Khan (2012) (39)	Karachi, Pakistan	Vaccin polysidique Vi		de 2 à 16			Exclus parce que le groupe de comparaison recevait le vaccin contre l'hépatite B.
Wang (1997)(52)	Chine	Vaccin polysidique Vi	777				Exclus parce que le groupe de comparaison recevait le vaccin antiméningococcique.

Non inclus, car aucune donnée sur les effets indésirables signalés : Acharya (1987), Black (1990), Levine (1987), Levine (1990), Klugman (1987) et Ferrecio (1989).

ANNEXE 3B : Profil de données probantes sur les effets indésirables des vaccins contre la typhoïde

N ^{BR} E D'ÉTUDES	ÉVALUATION DE LA QUALITÉ						N ^{BR} E DE PATIENTS			EFFET		QUALITÉ
	MÉTHODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE	TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU		
Tout effet indésirable léger selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
1	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	40/311 (12,9 %)	21/291 (7,2 %)	risque relatif de 1,78 (de 1,08 à 2,95)	56 de plus sur 1 000 (de 6 de plus à 141 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Fièvre selon le type de vaccin												
5	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	28/1435 (2 %)	21/1444 (1,5 %)	risque relatif de 1,24 (de 0,71 à 2,19)	3 de plus sur 1 000 (de 4 de moins à 17 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Fièvre selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	17/867 (2 %)	8/1025 (0,78 %)	risque relatif de 2,15 (de 0,93 à 4,96)	9 de plus sur 1 000 (de 1 de moins à 31 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Fièvre selon le type de vaccin – vaccin polysydique Vi												
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	11/568 (1,9 %)	13/419 (3,1 %)	risque relatif de 0,72 (de 0,32 à 1,62)	9 de moins sur 1 000 (de 21 de moins à 19 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Vomissements selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	9/867 (1 %)	15/1025 (1,5 %)	risque relatif de 0,86 (de 0,38 à 1,97)	2 de moins sur 1 000 (de 9 de moins à 14 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	

N ^{BR} E D'ÉTUDES	ÉVALUATION DE LA QUALITÉ						N ^{BR} E DE PATIENTS			EFFET		QUALITÉ
	MÉTHODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE	TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU		
Diarrhée selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	21/867 (2,4 %)	21/1025 (2 %)	risque relatif de 1,14 (de 0,61 à 2,14)	3 de plus sur 1 000 (de 8 de moins à 23 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Nausées ou douleurs abdominales selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	48/867 (5,5 %)	29/1025 (2,8 %)	risque relatif de 2,13 (de 1,33 à 3,41)	32 de plus sur 1 000 (de 9 de plus à 68 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Maux de tête selon le type de vaccin												
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	33/1026 (3,2 %)	25/991 (2,5 %)	risque relatif de 1,25 (de 0,75 à 2,07)	6 de plus sur 1 000 (de 6 de moins à 27 de plus)	⊕⊕⊕ moyenne	
Maux de tête selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a												
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	grave ²	aucune	33/695 (4,7 %)	24/658 (3,6 %)	risque relatif de 1,3 (de 0,78 à 2,18)	11 de plus sur 1 000 (de 8 de moins à 43 de plus)	⊕⊕⊕ mauvaise	
Maux de tête selon le type de vaccin – vaccin polysydique Vi												
1	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	grave ³	aucune	0/331 (0 %)	1/333 (0,3 %)	risque relatif de 0,34 (de 0,01 à 8,20)	2 de moins sur 1 000 (de 3 de moins à 22 de plus)	⊕⊕⊕ mauvaise	

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ										N ^{OMBRE} DE PATIENTS			EFFET		
N ^{OMBRE} D'ÉTUDES	MÉTODOLOGIE	RISQUE DE BIAIS	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION	AUTRES CONSIDÉRATIONS	VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE		TÉMOIN	RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	ABSOLU	QUALITÉ			
							essais randomisés	LA TYPHOÏDE							
Éruption cutanée selon le type de vaccin															
3	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	grave ²	aucune	5/1026 (0,49 %)	4/991 (0,4 %)	risque relatif de 1,17 (de 0,34 à 4,08)	1 de plus sur 1 000 (de 3 de moins à 12 de plus)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise				
Éruption cutanée selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	grave ²	aucune	5/695 (0,72 %)	3/658 (0,46 %)	risque relatif de 1,58 (de 0,38 à 6,59)	3 de plus sur 1 000 (de 3 de moins à 25 de plus)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise				
Éruption cutanée selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi															
1	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	très grave ^{2,3}	aucune	0/331 (0 %)	1/333 (0,3 %)	risque relatif de 0,34 (de 0,01 à 8,20)	2 de moins sur 1 000 (de 3 de moins à 22 de plus)	⊕⊕⊕⊖ très mauvaise				
Érythème selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	grave ³	aucune	16/568 (2,8 %)	0/419 (0 %)	risque relatif de 12,06 (de 0,73 à 198,92)	-	⊕⊕⊕⊖ mauvaise				
Douleur selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi															
2	essais randomisés	aucun risque sérieux de biais	aucune incohérence sérieuse	grave ¹	aucune imprécision grave	aucune	91/568 (16 %)	12/419 (2,9 %)	risque relatif de 3,68 (de 1,96 à 6,93)	77 de plus sur 1 000 (de 27 de plus à 170 de plus)	⊕⊕⊕⊖ moyenne				

¹ Études auprès de populations où la maladie est endémique, généralement des enfants, pas des voyageurs.

² Un intervalle de confiance de 95 % pour le risque relatif n'exclut pas les avantages importants ni les préjudices importants.

³ Échantillon de petite taille et faible nombre d'événements.

ANNEXE 3C : Constatations sommaires en matière d'effets indésirables des vaccins contre la typhoïde

RÉSULTATS	RISQUES COMPARATIFS À TITRE INDICATIF* (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)		EFFET RELATIF (INTERVALLE DE CONFIANCE DE 95 %)	N ^{BRE} DE PARTICIPANTS (ÉTUDES)	QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES (GRADE)
	RISQUE PRÉSUMÉ	RISQUE CORRESPONDANT VACCIN CONTRE LA TYPHOÏDE			
Tout effet indésirable léger selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	TÉMOIN				
	72 sur 1 000	128 sur 1 000 (de 78 à 213)	risque relatif de 1,78 (de 1,08 à 2,95)	602 (1 étude)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Fièvre selon le type de vaccin	Modéré				
	12 sur 1 000	15 sur 1 000 (de 9 à 26)	risque relatif de 1,24 (de 0,71 à 2,19)	2 879 (5 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Fièvre selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré				
	5 sur 1 000	11 sur 1 000 (de 5 à 25)	risque relatif de 2,15 (de 0,93 à 4,96)	1 892 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Fièvre selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi	Modéré				
	24 sur 1 000	17 sur 1 000 (de 8 à 39)	risque relatif de 0,72 (de 0,32 à 1,62)	987 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Vomissements selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré				
	17 sur 1 000	15 sur 1 000 (de 6 à 33)	risque relatif de 0,86 (de 0,38 à 1,97)	1 892 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Diarrhée selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré				
	22 sur 1 000	25 sur 1 000 (de 13 à 47)	risque relatif de 1,14 (de 0,61 à 2,14)	1 892 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Nausées ou douleurs abdominales selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré				
	25 sur 1 000	53 sur 1 000 (de 33 à 85)	risque relatif de 2,13 (de 1,33 à 3,41)	1 892 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Maux de tête selon le type de vaccin	Modéré				
	34 sur 1 000	42 sur 1 000 (de 26 à 70)	risque relatif de 1,25 (de 0,75 à 2,07)	2 017 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
Maux de tête selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré				
	36 sur 1 000	47 sur 1 000 (de 28 à 78)	risque relatif de 1,3 (de 0,78 à 2,18)	1 353 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise ^{1,2}
Maux de tête selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi	Modéré				
	3 sur 1 000	1 sur 1 000 (de 0 à 25)	risque relatif de 0,34 (de 0,01 à 8,20)	664 (1 étude)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise ^{1,3}

Éruption cutanée selon le type de vaccin	Modéré 3 sur 1 000	4 sur 1 000 (de 1 à 12)	risque relatif de 1,17 (de 0,34 à 4,08)	2 017 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise ^{1,2}
	Modéré 4 sur 1 000	6 sur 1 000 (de 2 à 26)			
Éruption cutanée selon le type de vaccin – vaccin gastro-résistant Ty21a	Modéré 3 sur 1 000	1 sur 1 000 (de 0 à 25)	risque relatif de 0,34 (de 0,01 à 8,20)	664 (1 étude)	⊕⊕⊕⊖ très mauvaise ^{1,2,3}
	Modéré 4 sur 1 000	0 sur 1 000 (de 0 à 0)			
Éruption cutanée selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi	Modéré 3 sur 1 000	147 sur 1 000 (de 78 à 277)	risque relatif de 3,68 (de 1,96 à 6,93)	987 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ moyenne ¹
	Modéré 40 sur 1 000				
Érythème selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi	Modéré 0 sur 1 000		risque relatif de 12,06 (de 0,73 à 198,92)	987 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise ^{1,3}
	Modéré 40 sur 1 000				
Douleur selon le type de vaccin – vaccin polysidique Vi	Modéré 3 sur 1 000		risque relatif de 1,17 (de 0,34 à 4,08)	2 017 (3 études)	⊕⊕⊕⊖ mauvaise ^{1,2}
	Modéré 4 sur 1 000				

* Le fondement du **risque présumé** (p. ex. le risque médian pour le groupe témoin dans toutes les études) est indiqué dans les notes de bas de page. Le **risque correspondant** (et son intervalle de confiance de 95 %) est fondé sur le risque présumé pour le groupe de comparaison et l'effet relatif de l'intervention (et son intervalle de confiance de 95 %).

Notes accordées aux données probantes par le groupe de travail GRADE

Grande qualité : Il est peu probable que les recherches futures, le cas échéant, influenceront la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet.

Qualité moyenne : Les recherches futures qui seront réalisées auront probablement une incidence importante sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et pourraient changer l'estimation.

Mauvaise qualité : Les recherches futures qui seront réalisées auront très probablement une incidence importante sur la confiance que nous avons dans l'estimation de l'effet et pourraient changer l'estimation.

Très mauvaise qualité : Nous sommes très incertains de l'estimation.

¹ Études auprès de populations où la maladie est endémique, généralement des enfants, pas des voyageurs.

² Un intervalle de confiance de 95 % pour le risque relatif n'exclut pas les avantages importants ni les préjudices importants.

³ Échantillon de petite taille et faible nombre d'événements.

ANNEXE 4A : Évaluation de la qualité pour le risque de typhoïde selon la destination – Évaluation du risque de biais selon l'étude

	LIEU DE L'ÉTUDE	NOMBRE TOTAL DE CAS DE TYPHOÏDE	ÉCHANTILLON REPRÉSENTATIF	MESURE DES RÉSULTATS	VÉRIFICATION DES RÉSULTATS
Bui (2011)/Trepanier (2010) (54;80)	Québec, Canada 2004–2007	34	Numérateur : Série de cas signalés de typhoïde représentatifs de la population dans la base de données sur les maladies à déclaration obligatoire de la province du Québec, de janvier 2004 à décembre 2007. Dénominateur : Estimations du nombre de voyageurs de Statistique Canada. Faible risque	Cas de <i>S. typhi</i> confirmés en laboratoire à partir de spécimens cliniques.	<ul style="list-style-type: none"> Seuls les cas les plus graves ont été signalés. Biais différentiel incertain en raison des comportements de recherche d'aide médicale ou des cas manqués qui se sont déclarés dans le pays de voyage avant le retour.
Ekdahl (2005)(1)	Suède 1997–2003	115	Numérateur : Série de cas signalés de typhoïde représentatifs de la population dans la base de données sur les maladies à déclaration obligatoire de la Suède, de 1997 à 2003. Dénominateur : Base de données suédoise sur les touristes et les voyages compilée à partir d'entrevues téléphoniques mensuelles. La base de données a été validée à l'externe avec des données sur les passagers en vol. Faible risque	Comme ci-dessus Faible risque	Comme ci-dessus Risque modéré

	LIEU DE L'ÉTUDE	NOMBRE TOTAL DE CAS DE TYPHOÏDE	ÉCHANTILLON REPRÉSENTATIF	MESURE DES RÉSULTATS	VÉRIFICATION DES RÉSULTATS
Baaten (2010) (33)	Pays-Bas 1995–2006	375	Numérateur : Série de cas signalés de typhoïde représentatifs de la population dans la base de données sur les maladies à déclaration obligatoire des Pays-Bas, de 1995 à 2006. Dénominateur : Base de données des Pays-Bas sur les touristes et les voyages compilée à partir d'enquêtes trimestrielles. La base de données a été validée à l'externe avec des données sur les passagers en vol. Estimations nationales de voyageurs. Faible risque	Cas de <i>S. typhi</i> confirmés en laboratoire à l'aide de spécimens cliniques (94 % ou cas déclarés) ou d'une sérologie (6 % des cas). Faible risque	Comme ci-dessus Risque modéré
Keller (2008)(34)	Suisse 1993–2004	208	Numérateur : Série de cas signalés de typhoïde représentatifs de la population dans la base de données sur les maladies à déclaration obligatoire de la Suisse, de 1993 à 2004. Dénominateur : Estimations nationales de voyageurs du Bureau des statistiques de la Suisse. Faible risque	Cas de <i>S. typhi</i> confirmés en laboratoire à partir de spécimens cliniques. Faible risque	Comme ci-dessus Risque modéré

	LIEU DE L'ÉTUDE	NOMBRE TOTAL DE CAS DE TYPHOÏDE	ÉCHANTILLON REPRÉSENTATIF	MESURE DES RÉSULTATS	VÉRIFICATION DES RÉSULTATS
Lynch (2009)(2)	États-Unis 1999–2006	1 902	Numérateur : Série de cas signalés de typhoïde représentatifs de la population dans la base de données sur les maladies à déclaration obligatoire des États-Unis, de 1999 à 2006. Dénominateur : Voyageurs (sauf les immigrants) dans l'industrie du tourisme, l'International Trade Administration et la base de données du Department of Commerce des États-Unis.	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus
Mermin (1998)(24)	États-Unis 1985–1994	2 445	Faible risque	Faible risque Comme ci-dessus Faible risque	Risque modéré Comme ci-dessus Risque modéré

ANNEXE 4B : Évaluation de la qualité pour le risque de typhoïde selon la destination – Profil de données probantes pour l'évaluation de la confiance dans les estimations du risque de base selon la région

NBRE D'ÉTUDES	MÉTHODOLOGIE ¹⁷	RISQUE DE BIAIS ⁸	INCOHÉRENCE	CARACTÈRE INDIRECT	IMPRÉCISION ¹⁹	AUTRES CONSIDÉRATIONS	ESTIMATION (CAS SUR 100 000)	CONFIANCE DANS L'ESTIMATION PRÉLIMINAIRE
Méditerranée orientale								
1	Essai d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	0,09	⊕⊕⊕ MOYENNE
Afrique du Nord/Moyen-Orient								
3	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	1,48	⊕⊕⊕ MOYENNE
Afrique subsaharienne								
3	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	1,84	⊕⊕⊕ MOYENNE
Caraiibes, Amérique centrale								
3	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	0,33	⊕⊕⊕ MOYENNE
Amérique du Sud								
2	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	0,95	⊕⊕⊕ MOYENNE
Extrême-Orient								
3	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	0,25	⊕⊕⊕ MOYENNE
Asie du Sud								
4	Essais d'observation	risque de biais intermédiaire	aucune incohérence sérieuse	caractère indirect non sérieux	risque d'imprécision intermédiaire	aucune	32,73	⊕⊕⊕ MOYENNE

¹ Au départ, les études par observation sont de grande qualité.

² Pour toutes les destinations, il y a un risque de biais intermédiaire en raison de la sous-constatation possible des cas.

³ Pour toutes les destinations, il y a un risque d'imprécision intermédiaire parce que les estimations d'erreurs (limites de confiance) n'ont pu être calculées avec l'ensemble des données probantes.