

10.6.1 Chol-Ecol-O : vaccin oral contre le choléra et la diarrhée à ETEC

Composition

Un vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée causée par *Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (LT-ETEC) est distribué au Canada : Dukoral (Valneva). Il s'agit d'un vaccin constitué de *Vibrio cholerae* inactivé et d'une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. Il existe une réaction immunitaire croisée entre l'entérotoxine produite par certaines souches d'ETEC et la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique contenue dans le vaccin. Le vaccin est accompagné d'un sachet de bicarbonate de soude (tampon).

Chaque dose du vaccin Dukoral contient :

- environ $31,25 \times 10^9$ vibrions de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Inaba inactivé par la chaleur;
- environ $31,25 \times 10^9$ vibrions de *Vibrio cholerae* O1 de souche Inaba El Tor inactivé par le formol;
- environ $31,25 \times 10^9$ vibrions de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Ogawa inactivé par la chaleur;
- environ $31,25 \times 10^9$ vibrions de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Ogawa inactivé par le formol;
- 1 mg de sous-unité B recombinante de la toxine cholérique;
- du phosphate de sodium monobasique, du phosphate de sodium dibasique et du chlorure de sodium;
- jusqu'à 3 ml d'eau.

Chaque sachet du tampon contient :

- 3 600 mg de bicarbonate de soude;
- 1 450 mg d'acide citrique, 400 mg de carbonate de sodium, 30 mg de saccharine sodique et 6 mg de citrate de sodium;
- 70 mg d'arôme de framboise.

Présentation

Dukoral : Boîte contenant 1 fiole unidose de vaccin et 1 sachet de 5,6 g du tampon.

Boîte contenant 2 fioles unidoses de vaccin et 2 sachets de 5,6 g chacun du tampon.

Le vaccin a l'aspect d'une suspension liquide et blanchâtre. Le tampon se présente sous forme de granules blancs effervescents, à l'arôme de framboise, qui doivent être dissous dans un verre d'eau.

Indications

A Vacciner les personnes âgées de 2 ans et plus qui entreprennent un voyage dans une région à risque et qui désirent réduire leur risque de contracter la diarrhée causée par LT-ETEC.

Le CIQ recommande de ne pas utiliser ce vaccin de façon systématique pour prévenir la diarrhée des voyageurs (voir la section *Réponse au vaccin*).

R Dans des circonstances exceptionnelles, envisager la vaccination des personnes âgées de 2 ans et plus séjournant dans des conditions sanitaires inadéquates en zone où le choléra est endémique ou épidémique :

- les voyageurs qui n'auront pas accès à de l'eau potable et qui seront en contact étroit avec une population indigente isolée des ressources médicales (ex. : coopérants, travailleurs de la santé);
- les voyageurs plus susceptibles de faire des infections entériques en raison de mécanismes de défense gastrique amoindris par une achlorhydrie, une gastrectomie, une vagotomie ou une thérapie continue aux inhibiteurs de la pompe à protons (ex. : oméprazole, lansoprazole), aux antagonistes des récepteurs H₂ (ex. : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) ainsi qu'aux antiacides.

Note : Pour obtenir des renseignements concernant les régions où le risque de transmission du choléra est élevé, voir le *Guide d'intervention santé-voyage* de l'Institut national de santé publique du Québec : www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide.

Contre-indications

Anaphylaxie suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

Précautions

Voir la section 1.2.1.6, *Précautions générales*.

Si la personne à vacciner présente de la diarrhée ou des vomissements, administrer préférentiellement le vaccin 48 heures après la fin de l'épisode.

Interactions

Un intervalle d'au moins 8 heures est recommandé entre l'administration du vaccin contre le choléra et la diarrhée à ETEC et celle du vaccin oral contre la typhoïde.

Manifestations cliniques possibles après la vaccination

Voir les sections 7.6.1, *Risque attribuable au vaccin*, et 7.6.2, *Manifestations cliniques observées*.

Risque attribuable au vaccin (RAV)

Manifestations	Vaccin %	Placébo %	RAV ⁽¹⁾ %
Systémiques			
Douleur abdominale	16	14	2
Diarrhée	12	11	1
Fièvre ressentie	4	5	-1
Nausées	4	5	-1
Vomissements	3	1	2
Autres (céphalée, myalgie, fatigue, évanouissement, coryza)	1	1	0

(1) Aucune différence statistiquement significative.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Manifestations cliniques observées

Au cours des essais cliniques, les réactions suivantes ont été rapportées de façon peu fréquente (de 1 à 9 sur 1 000) : diarrhée, crampes et ballonnement abdominaux, céphalée. Une diminution de l'appétit, des étourdissements, une rhinite, de la toux et un malaise ont rarement été rapportés (de 1 à 9 sur 10 000). Une déshydratation, des troubles du sommeil, une atténuation du sens du goût, de la dyspepsie, des frissons, une éruption cutanée et une douleur articulaire ont très rarement été observés (de 1 à 9 sur 100 000).

Comme pour tout médicament ou produit biologique, une réaction allergique reste possible.

Administration

Le vaccin non reconstitué peut être conservé, 1 fois, à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 2 semaines.

Le vaccin doit être administré le plus rapidement possible après le mélange avec le tampon, sinon dans les 2 heures qui suivent.

Le vaccin est administré par voie orale, et peut être auto-administré ou administré par le parent, s'il s'agit d'un jeune enfant.

Dukoral			
Âge	Nombre de doses	Intervalle	Posologie
2 à 6 ans	2 ou 3 ⁽¹⁾	1 semaine ⁽²⁾	1 sachet de tampon (moitié de la solution) et 1 fiole de vaccin
> 6 ans	2	1 semaine ⁽²⁾	1 sachet de tampon et 1 fiole de vaccin
Rappel ⁽³⁾⁽⁴⁾	1	—	1 sachet de tampon et 1 fiole de vaccin

(1) Chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, on administrera 2 doses à 1 semaine d'intervalle pour protéger contre ETEC ou 3 doses à 1 semaine d'intervalle si l'on vise une protection contre le choléra.

(2) L'intervalle maximal à respecter entre 2 doses est de 6 semaines. Si les doses ont été administrées à plus de 6 semaines d'intervalle, une revaccination complète est recommandée.

(3) Si le risque persiste, on administrera une dose de rappel tous les 3 mois pour assurer une protection contre ETEC. Pour protéger contre le choléra, on administrera, si le risque persiste, une dose de rappel tous les 6 mois aux enfants âgés de 2 à 6 ans et tous les 2 ans aux personnes âgées de plus de 6 ans.

(4) Si plus de 5 années se sont écoulées depuis l'administration de la dernière dose de vaccin, une revaccination complète est recommandée.

Il faut dissoudre le contenu du sachet de tampon dans environ 150 ml d'eau fraîche. On agite la fiole contenant le vaccin. On ajoute le vaccin à la solution de tampon, on agite bien le mélange et on le boit immédiatement. Il ne faut pas dissoudre le contenu du sachet dans du lait, du jus ou des boissons gazeuses.

On doit s'abstenir de manger et de boire 1 heure avant et 1 heure après l'ingestion du vaccin.

Pour les enfants âgés de 2 à 6 ans, il faut dissoudre le contenu du sachet de tampon dans environ 150 ml d'eau fraîche, mais n'utiliser que la moitié de cette solution, à laquelle on ajoutera la totalité du contenu de la fiole renfermant le vaccin. Cette conduite permet de réduire les malaises occasionnés par l'effervescence et la quantité de liquide à ingérer.

Réponse au vaccin

Immunogénicité

Le vaccin entraîne la production d'anticorps IgA dans le tractus gastro-intestinal. On estime que la protection contre le choléra et la diarrhée à ETEC se manifeste environ 1 semaine après la fin de la primovaccination.

Efficacité

Contre ETEC

Lors d'une étude clinique randomisée à double insu effectuée au Bangladesh auprès de 49 612 personnes âgées de 2 ans et plus, le vaccin Dukoral a conféré une protection de 67 % contre la diarrhée causée par LT-ETEC et une protection de 86 % contre les formes graves des infections à LT-ETEC. La durée de la protection était de 3 mois.

Une étude clinique à double insu a été effectuée auprès de 615 voyageurs finlandais âgés de 15 ans et plus en bonne santé à destination du Maroc. Parmi eux, 307 ont reçu 2 doses de vaccin contre le choléra et la diarrhée à ETEC, alors que 308 ont reçu 2 doses d'un placebo. L'efficacité du vaccin après 2 doses était de 23 % pour prévenir la diarrhée chez ces voyageurs, de 52 % pour prévenir les infections à ETEC et de 60 % pour prévenir les infections à LT-ETEC.

Une étude prospective à double insu portant sur des étudiants américains en voyage au Mexique a démontré une efficacité de 50 % contre la diarrhée à ETEC.

Contre la diarrhée des voyageurs

Des méta-analyses récentes publiées dans la *Cochrane Library* ainsi que par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages n'ont pas démontré d'efficacité du vaccin à prévenir la diarrhée des voyageurs. Certaines études ayant démontré une efficacité ont été exclues des analyses parce qu'elles avaient été effectuées chez des populations vivant en région endémique, et non chez des voyageurs. D'autres études ont été exclues parce que le profil de risque du groupe des non-vaccinés était différent de celui du groupe des vaccinés.

Contre le choléra

Lors d'une étude effectuée au Bangladesh auprès de 89 596 personnes âgées de 2 ans et plus, l'efficacité du vaccin Dukoral pour prévenir le choléra a été de 85 % pour la période de 6 mois suivant l'administration de la 3^e dose, de 62 % durant la 1^{re} année suivant la vaccination et de 58 % durant la 2^e année. La protection a diminué plus rapidement chez les enfants âgés de moins de 6 ans, ayant été de 100 % durant les 6 premiers mois suivant la vaccination, de 38 % au bout de 1 an et de 47 % après 2 ans.

Ce vaccin ne protège pas contre la souche de *Vibrio cholerae* O139 Bengale, qui représente environ 15 % des souches circulant en Asie.