

## VACCIN CONTRE LA DIARRHÉE À ETEC ET LE CHOLÉRA

### COMPOSITION

Un vaccin inactivé contre la diarrhée des voyageurs causée par *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) et le choléra est distribué au Canada : Dukoral (Aventis Pasteur). Il s'agit d'un vaccin constitué de *Vibrio cholerae* inactivé et d'une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. La plupart des souches ETEC produisent une entérotoxine s'apparentant à la toxine du choléra. Il existe une réaction immunitaire croisée entre cette entérotoxine et la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique contenue dans le vaccin. Le vaccin, présenté dans une fiole à dose unique, est accompagné d'un sachet de bicarbonate de sodium (tampon).

Chaque dose du vaccin contient :

- environ  $2,5 \times 10^{10}$  cellules bactériennes de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Inaba inactivées par la chaleur;
- environ  $2,5 \times 10^{10}$  cellules bactériennes de *Vibrio cholerae* O1 de souche Inaba El Tor inactivées au formol;
- environ  $2,5 \times 10^{10}$  cellules bactériennes de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Ogawa inactivées par la chaleur;
- environ  $2,5 \times 10^{10}$  cellules bactériennes de *Vibrio cholerae* O1 de souche classique Ogawa inactivées au formol;
- 1 mg de sous-unité B recombinante de la toxine cholérique;
- du phosphate monosodique;
- du phosphate disodique;
- du chlorure de sodium;
- jusqu'à 3 ml d'eau.

Le tampon contient :

- du bicarbonate de sodium;
- de l'acide citrique;
- du carbonate de sodium;
- de la saccharinate de sodium;
- du citrate de sodium;
- de l'arôme de framboise.

Note : Absence de latex naturel dans la présentation du vaccin Dukoral.

## PRÉSENTATION

Le vaccin inactivé contre la diarrhée à ETEC et le choléra est fourni dans des emballages contenant :

- 1 fiole de 1 dose de vaccin et 1 sachet (5,6 g) de bicarbonate de sodium;
- 2 fioles de 1 dose de vaccin et 2 sachets (5,6 g chacun) de bicarbonate de sodium;
- 20 fioles de 1 dose de vaccin et 20 sachets (5,6 g chacun) de bicarbonate de sodium.

Le vaccin a l'aspect d'une suspension liquide blanchâtre contenue dans une fiole renfermant une dose unique. Chaque dose de vaccin est fournie avec un sachet de bicarbonate de sodium (tampon). Le bicarbonate de sodium se présente sous forme de granules blancs effervescents, à l'arôme de framboise, qui doivent être dissous dans un verre d'eau.

## CONSERVATION

- Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne jamais congeler.
- Respecter la date de péremption.
- Le vaccin peut tolérer, 1 fois, la température ambiante (moins de 27 °C) pour une durée maximale de 2 semaines.
- Le sachet contenant le bicarbonate de sodium peut être conservé séparément à la température ambiante (moins de 27 °C).
- Si le vaccin mélangé au bicarbonate de sodium n'est pas utilisé immédiatement, il peut être conservé à la température ambiante (moins de 27 °C) pour une durée de 2 heures.

## INDICATIONS

- Envisager l'administration du vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra aux voyageurs âgés de 2 ans ou plus qui se rendent dans des régions où il existe pour eux un risque de contracter ces infections.

La bactérie ETEC se retrouve dans les selles des voyageurs atteints de diarrhée dans de 20 à 40 % des cas. La diarrhée du voyageur est en partie évitable par des mesures d'hygiène et des précautions alimentaires. Les épisodes sont, dans la très grande majorité des cas, autolimités et se traitent par réhydratation orale. Dans les cas plus graves, une antibiothérapie empirique contre les agents pathogènes entériques habituellement en cause est généralement efficace. Puisque la protection conférée par le vaccin contre la diarrhée du voyageur est limitée, la vaccination ne devrait pas remplacer la prescription d'antibiotiques en autotraitement, lorsqu'indiquée. De plus, les voyageurs qui choisiront de recevoir le vaccin ne devront pas négliger l'application des mesures d'hygiène et des précautions alimentaires.

Le choléra survient très rarement chez le voyageur et il est évitable par des précautions alimentaires. De plus, le traitement par réhydratation orale s'avère efficace. Dans des circonstances exceptionnelles, on envisagera la vaccination des personnes âgées de 2 ans ou plus séjournant en zone où le choléra est endémique ou épidémique dans des conditions sanitaires inadéquates :

- 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;
- voyageurs plus susceptibles aux 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) ou aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (ex. : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine).

Note : Pour obtenir des renseignements plus précis concernant les régions où le risque de transmission du choléra est élevé, il faut se référer au *Guide d'intervention santé-voyage* du MSSS.

## CONTRE-INDICATIONS

- Maladie aiguë modérée ou grave, avec ou sans fièvre.
- Allergie de type anaphylactique tant à une des composantes du vaccin qu'à une dose antérieure soit du même vaccin, soit d'un autre vaccin ayant une composante identique.

## PRÉCAUTIONS

L'efficacité du vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 2 ans; l'administration de ce vaccin n'est donc pas recommandée avant cet âge.

Il n'existe aucune donnée concernant l'innocuité de ce vaccin au cours de la grossesse. Ce vaccin ne devrait être administré aux femmes enceintes que si elles courent un risque élevé d'infection.

Si la personne à vacciner présente diarrhée ou vomissements, le vaccin devrait être administré 48 heures après la fin de l'épisode.

## INTERACTIONS

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

## MANIFESTATIONS CLINIQUES SURVENANT APRÈS LA VACCINATION

Lors d'études cliniques menées au Bangladesh, au Pérou et en Suède, des symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les groupes ayant reçu le vaccin et chez ceux ayant reçu un placebo. Les données de pharmacovigilance indiquent que des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, douleur abdominale, nausées) et la fièvre ont été rapportés rarement. Des céphalées, des étourdissements et des difficultés respiratoires ont été signalés très rarement (moins de 1 cas par 100 000 doses distribuées); aucune relation de cause à effet n'a été établie.

## CALENDRIER D'IMMUNISATION, POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

L'information contenue dans le tableau suivant concerne le vaccin Dukoral.

Groupe d'âge	Nombre de doses	Intervalle	Posologie	Voie d'administration
De 2 à 6 ans	2 à 3 <sup>(1)</sup>	1 semaine <sup>(2)</sup>	1 sachet de tampon (mais la moitié de la solution) et 1 fiole de vaccin	Orale
> 6 ans	2	1 semaine <sup>(2)</sup>	1 sachet de tampon et 1 fiole de vaccin	Orale
Rappel <sup>(3)/(4)</sup>	1		1 sachet de tampon et 1 fiole de vaccin	Orale

(1) Chez les enfants 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 maximum à respecter entre 2 doses est de 6 semaines. Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration des doses, une revaccination complète est recommandée.

(3) Si le risque persiste, on administrera aux personnes âgées de 2 ans ou plus 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 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.

### Administration du vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra

Avant d'ouvrir le sachet de bicarbonate de sodium, il faut vérifier s'il est intact; il ne faut jamais utiliser un sachet perforé. On doit dissoudre le contenu du sachet dans environ 150 ml d'eau froide ou tiède (de 2 à 27 °C). Il faut agiter la fiole contenant le vaccin. On doit ajouter le vaccin à la solution de bicarbonate de sodium, bien agiter le mélange et le boire 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'administration 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 froide ou tiède (de 2 à 27 °C), mais n'utiliser que la moitié de cette solution à laquelle on mélangera la totalité du contenu de la fiole renfermant le vaccin. Il est recommandé d'utiliser la moitié du volume reconstitué du tampon chez les enfants afin de réduire les malaises occasionnés par l'effervescence et la quantité de liquide à ingérer.

Si le vaccin mélangé à la solution de bicarbonate de sodium n'est pas utilisé immédiatement, il peut être conservé à la température ambiante (moins de 27 °C) pour une durée de 2 heures.

Idéalement, l'administration du vaccin pourrait se faire sous l'observation du vaccinateur si les délais à l'égard du repas précédent et du repas suivant peuvent être respectés.

## RÉPONSE AU VACCIN

### Immunogénicité

Le vaccin entraîne la production d'anticorps IgA dans le tractus gastro-intestinal. On estime que la protection contre la diarrhée à ETEC et le choléra 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 ou plus, le vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra a conféré une protection de 67 % contre la survenue de diarrhée causée par ETEC synthétisant la toxine thermolabile (LT-ETEC) et une protection de 86 % contre les formes graves d'infection 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 de 15 ans ou plus et en bonne santé, à destination du Maroc. Parmi eux, 307 ont reçu 2 doses de vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra et 308, 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 ETEC producteur de toxine thermolabile.

### **Contre le choléra**

Lors d'une étude effectuée au Bangladesh auprès de 89 596 personnes âgées de 2 ans ou plus, l'efficacité du vaccin Dukoral contre le choléra a été de 85 % pour la période de 6 mois suivant l'administration de la troisième dose et de 57 % durant la seconde année suivant l'immunisation. L'efficacité de la protection a diminué durant la période de 3 ans de l'étude, cette diminution étant plus rapide chez les personnes âgées de moins de 6 ans.

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

## VACCIN CONTRE LA DIARRHÉE À ETEC ET LE CHOLÉRA

### RENSEIGNEMENTS À L'USAGE DES VACCINATEURS

Pour l'information à remettre à la personne à vacciner, voir sous l'onglet « Information pour les personnes à vacciner ».

#### Qu'est-ce que la diarrhée à ETEC?

La diarrhée à ETEC est une des pathologies qui survient le plus fréquemment chez les voyageurs lors d'un séjour à l'étranger. On estime que de 20 à 40 % des voyageurs qui se rendent dans une région tropicale ou subtropicale présenteront au moins 1 épisode de diarrhée. Cette fréquence varie en fonction de plusieurs facteurs, entre autres la destination, la durée du séjour et l'âge. En général, l'épisode dure de 3 à 5 jours et se résout spontanément, mais l'impact sur la qualité de la vie durant le voyage peut être important. Au moins 40 % des cas de diarrhée des voyageurs demeurent sans cause précise. Dans la plupart des autres cas, la diarrhée est causée par une bactérie. *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC), retrouvé dans de 20 à 40 % des cas de diarrhée chez le voyageur, est l'agent pathogène le plus fréquemment isolé.

La diarrhée du voyageur est en partie évitable par des mesures d'hygiène et des précautions alimentaires. Les épisodes de diarrhée se traitent par réhydratation orale. Dans les cas plus graves, une antibiothérapie empirique contre les agents pathogènes habituellement en cause est généralement efficace. Puisque la protection conférée par le vaccin contre la diarrhée du voyageur est limitée, les voyageurs qui choisiront de recevoir ce vaccin ne devront pas négliger l'application des mesures d'hygiène et des précautions alimentaires.

#### Qu'est-ce que le choléra?

Le choléra est une maladie transmissible par de l'eau ou des aliments contaminés par une bactérie contenue dans les selles d'une personne infectée. Cette maladie est souvent asymptomatique, mais elle peut causer de la diarrhée, parfois grave, qui s'accompagne ou non d'une déshydratation.

La meilleure protection contre le choléra réside principalement dans le choix des aliments et l'approvisionnement en eau potable. On estime le risque d'infection, pour les voyageurs qui se rendent dans une région où la maladie est endémique, à 1 ou 2 cas par million de voyageurs. Actuellement, il n'y a plus d'exigence internationale concernant le certificat de vaccination contre le choléra. Le vaccin sera donc réservé aux voyageurs pour qui le risque de contracter la maladie sera jugé très élevé.

#### Renseignements importants concernant la vaccination

Le vaccin contre la diarrhée à ETEC et le choléra se présente sous forme d'une suspension liquide blanchâtre contenue dans une fiole renfermant une dose unique. Chaque dose de vaccin est fournie avec un sachet de bicarbonate de sodium. Le bicarbonate de sodium se présente sous forme de granules blancs effervescents, à l'arôme de framboise, qui doivent être dissous dans un verre d'eau. Avant d'ouvrir le sachet de bicarbonate de sodium, il faut vérifier s'il est intact; il ne faut jamais utiliser un sachet perforé. On doit dissoudre le contenu du sachet dans environ 150 ml d'eau froide ou tiède (de 2 à 27 °C). Il faut agiter la fiole contenant le vaccin. On ajoute le vaccin à la solution de bicarbonate de sodium, 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'administration du vaccin.

Pour les enfants âgés de 2 à 6 ans, on doit dissoudre le contenu du sachet de tampon dans environ 150 ml d'eau froide ou tiède (de 2 à 27 °C), mais n'utiliser que la moitié de cette solution à laquelle on mélangera la totalité du contenu de la fiole renfermant le vaccin.

Si le vaccin mélangé à la solution de bicarbonate de sodium n'est pas utilisé immédiatement, il peut être conservé à la température ambiante (moins de 27 °C) pour une durée maximale de 2 heures.

L'efficacité du vaccin varie de 50 à 60 % contre la diarrhée à ETEC; la durée de protection contre la diarrhée à ETEC est d'environ 3 mois. Contre le choléra, l'efficacité du vaccin est d'environ 85 % pour la période de 6 mois suivant l'administration de la troisième dose et de près de 60 % durant la seconde année suivant l'immunisation; la diminution de l'efficacité est plus rapide chez les personnes âgées de moins de 6 ans. Ce vaccin n'est pas efficace contre la souche O139 Bengale qui représente environ 15 % des souches circulant en Asie.

### **Manifestations cliniques suivant la vaccination et conduite à tenir**

1. Dans la majorité des cas, ce vaccin n'entraîne pas d'effets secondaires.
2. Les effets secondaires suivants, de nature bénigne et de courte durée, ont été rapportés rarement : diarrhée légère, nausées, crampes abdominales.
3. En présence de réactions importantes survenant à la suite de la vaccination, il convient de remplir le formulaire *Rapport de manifestations cliniques survenues après une vaccination* (voir l'annexe E).