

## DUKORAL<sup>®</sup>, VACCIN ORAL CONTRE LE CHOLÉRA

C. RAGOT, E. GARNOTEL, S. VEDY, M. MORILLON

- Travail du Service de biochimie toxicologie (C.R., Pharmacien principal, praticien confirmé) et du Service de biologie clinique (M.M., Médecin chef des Services, Professeur Agrégé; S.V., E.G., Médecins du service de santé des armées) de l'Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille, France.
- Correspondance : C. RAGOT, Service de biochimie toxicologie, Hôpital d'instruction des armées Laveran, BP 50, 13998 Marseille Armées, France.
- Courriel : biochimie@hia-laveran.fr

*Med Trop* 2006; **66** : 237-239

Le choléra demeure un problème de santé publique partout où l'hygiène ou l'accès à l'eau sont défaillants. Beaucoup plus rarement, le choléra affecte les voyageurs séjournant dans des zones endémiques ou épidémiques. La prévention repose en premier lieu sur des mesures d'hygiène. Différents vaccins ont été produits par le passé mais leur manque d'efficacité a entraîné leur retrait du marché. Actuellement deux vaccins oraux se concurrencent : Orochol<sup>®</sup> (vaccin vivant atténué) non disponible en France, et Dukoral<sup>®</sup> (vaccin inactivé) (1). Seul ce dernier est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et possède depuis avril 2004 l'autorisation de mise sur le marché en France pour les adultes et enfants de plus de deux ans.

### Caractéristiques

#### Composition

Chaque dose de vaccin contient :

##### • Bactéries

<i>Vibrio cholerae</i> O1	25 x 10 <sup>9</sup> bactéries*
Inaba souche classique	inactivées par la chaleur
<i>Vibrio cholerae</i> O1	25 x 10 <sup>9</sup> bactéries*
Inaba souche El Tor	inactivées par le formol
<i>Vibrio cholerae</i> O1	25 x 10 <sup>9</sup> bactéries*
Ogawa souche classique	inactivées par la chaleur
<i>Vibrio cholerae</i> O1	25 x 10 <sup>9</sup> bactéries*
Ogawa souche El Tor	inactivées par le formol

\* Compte avant inactivation

- Sous unité B recombinante de la toxine cholérique (rCTB) : 1 mg
- Excipients : Phosphates mono et disodique, Chlorure de sodium

Le tampon contient : bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, saccharinate de sodium, citrate de sodium, acide citrique, arôme de framboise. Le rôle de ce tampon est de protéger la suspension bactérienne et la toxine recombinante de l'acidité gastrique qui les dégraderait.

#### Schéma vaccinal

	Vaccination	Rappel
Enfant 2 - 6 ans	3 doses	1 dose à 6 mois
Adulte et enfant > 6 ans	2 doses	1 dose à 2 ans

#### • Recommandations

- L'intervalle entre chaque dose est d'une semaine. S'il dépasse 6 semaines, une nouvelle vaccination complète doit être effectuée;
- Le rappel est recommandé pour obtenir une protection durable. Si plus de deux ans (adulte), ou six mois (enfant), se sont écoulés, il faut reprendre une vaccination complète.

#### Protection

Dukoral<sup>®</sup> confère une protection vis à vis de *Vibrio cholerae* séro-groupe O1. Il ne protège pas contre le séro-groupe O139 ni contre les autres espèces de *Vibrio*.

Le vaccin entraîne la production d'anticorps de type IgA dans le tractus gastro-intestinal (2) (Fig. 1). Ces immunoglobulines sont dirigées :

- contre les vibrions : elles préviennent l'attachement des bactéries aux entérocytes, empêchant la colonisation intestinale;
- contre la toxine cholérique : elles préviennent la liaison de la toxine à son récepteur, responsable des symptômes diarrhéiques.

La très forte homologie entre la toxine cholérique et la toxine LT (Heat Labile Toxine) produite par les souches d'*Escherichia coli* entero toxinogène (ETEC) confère également une protection vis-à-vis de ces bactéries (Fig. 1) mais cette indication n'a pas été retenue pour l'AMM en France.

La protection est obtenue une semaine après la fin du schéma vaccinal.

#### Contre-indications et précautions

Aucune contre-indication n'est retenue.

Par précaution il est recommandé d'effectuer la vaccination à distance d'une infection fébrile et/ ou syndrome gastro-intestinal aigu.

En raison du rapport bénéfice/risque, le vaccin peut être administré à la femme enceinte ou en période de lactation même si aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée.

Le vaccin n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de deux ans car aucune étude d'efficacité n'a été effectuée sur cette tranche d'âge.

Peu d'informations sont disponibles quant à l'efficacité du vaccin chez les personnes de plus de 65 ans.

Les personnes infectées par le VIH posent problème. Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée car l'immunisation pourrait entraîner une augmentation transitoire de la charge virale et l'obtention d'anticorps protecteurs semble aléatoire sinon difficile (stade sida).

# Pharmatrop

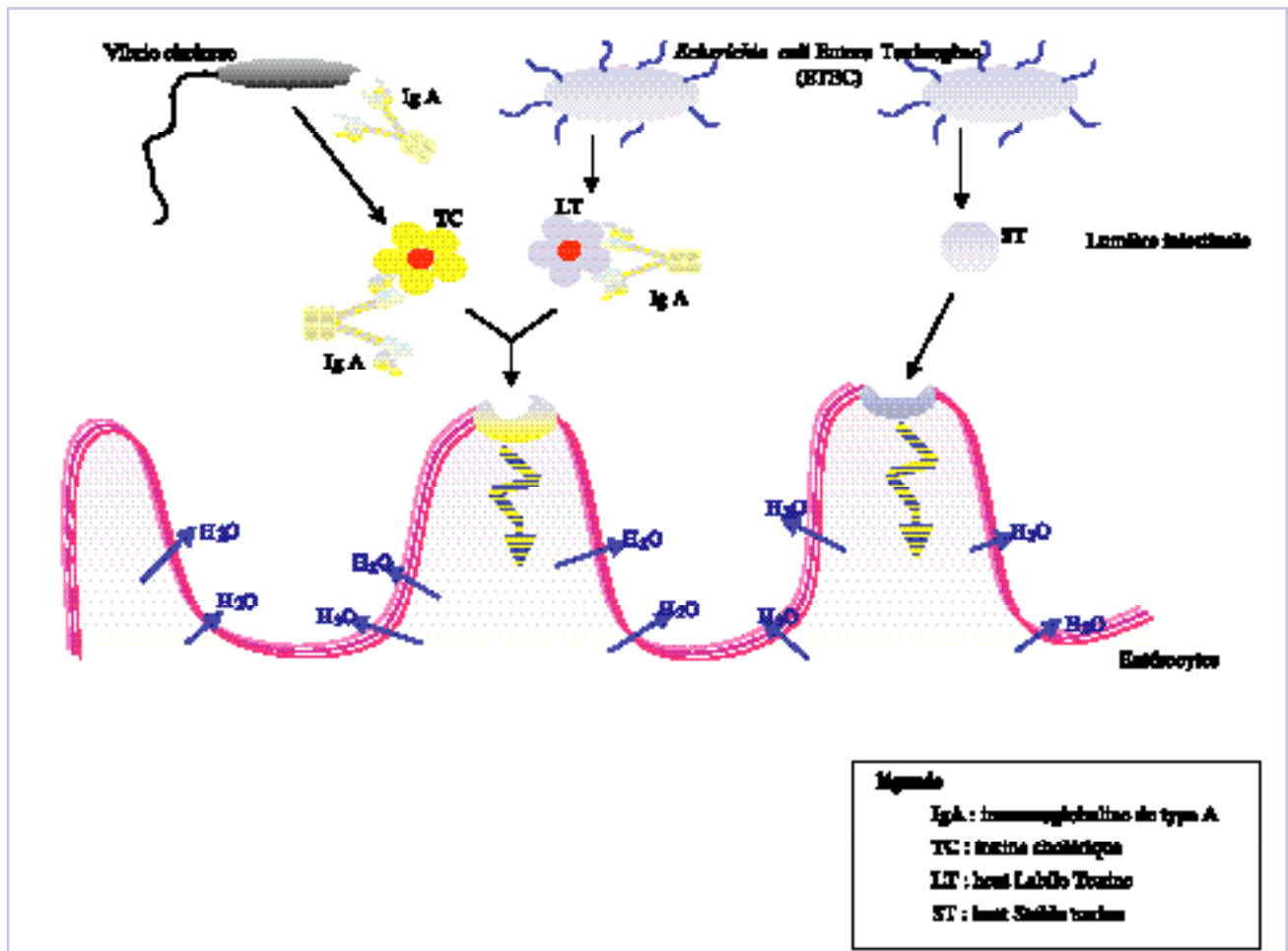


Figure 1 - Mécanisme d'action du vaccin oral Dukoral®.

## Mode d'administration

Dukoral® est un vaccin oral.

Le tampon (granules blancs) présent dans le sachet est dissous dans un verre contenant 150 ml d'eau.

Pour les enfants (2 - 6 ans) le volume doit être réduit de moitié après addition du tampon.

L'ampoule contenant la suspension bactérienne est agitée puis ajoutée au volume de tampon (150 ml adulte ; 75 ml enfant).

Le vaccin doit être bu dans les deux heures suivant sa préparation.

Nourriture, boisson ainsi que la prise orale de tout autre médicament, sont interdites 1 heure avant et après la prise du vaccin (destruction du vaccin par l'acidité gastrique).

## Conservation

Le vaccin se conserve 3 ans entre +2 et +8°C. Il ne doit pas être congelé.

## Etudes d'efficacité

Trois études cliniques randomisées, en double aveugle versus placebo, ont été réalisées pour tester l'efficacité contre le choléra. La population concernée était des adultes seuls ou des adultes

et des enfants de plus de 2 ans. Le tableau n° 1 résume les études et résultats obtenus.

- 1985 -88 Bangladesh (région endémique) : l'étude a porté sur 90 000 volontaires (2 - 65 ans). Le schéma vaccinal comportait 3 doses à 6 semaines d'intervalle et utilisait une toxine cholérique d'extraction (et non la toxine recombinante). L'efficacité était de 85% de protection à 6 mois toute classe d'âge confondue. Mais la protection diminuait au cours du temps pour atteindre à trois ans 45% chez l'adulte et 0% pour la classe d'âge 2 - 6 ans (3-7).

- 1994 Pérou (région épidémique) étude réalisée sur 1563 militaires péruviens (18 - 65 ans) avec le vaccin Dukoral® renfermant la toxine recombinante et selon le schéma vaccinal définitif : 2 doses à 1 semaine d'intervalle. L'efficacité était de 86% à 5 mois (8).

- 1993-95 Pérou (région épidémique) étude réalisée sur 21 924 volontaires (2 - 65 ans), selon les mêmes conditions que l'étude précédente et avec une dose de rappel à 10 - 12 mois. L'efficacité à deux ans après la primo vaccination était de 60,5% (9).

Aucune étude n'a été effectuée pour tester l'efficacité de rappels successifs.

## Recommandations

Le vaccin oral Dukoral® possède une autorisation de mise sur le marché en tant que vaccin contre le choléra en Union euro-

# Pharmatrop

Tableau 1 - Etudes d'efficacité.

Etude	Effectifs et Classes d'âge	Vaccin	Schéma vaccinal	Durée	Efficacité %		total
					2 - 6 ans	> 6ans	
1985 - 88 Bangladesh	90 000 2 - 65 ans	Souches bactériennes Toxine cholérique d'extraction	3 doses à 6 semaines d'intervalle	6 mois	100	76	85
				1 an	44	76	64
				2 ans	33	60	52
				3 ans	0	45	-
1994 Pérou	1563 8 - 65 ans	Dukoral®	2 doses à 1 semaine d'intervalle	5 mois	-	86	86
1993 - 95 Pérou	21 924 2 - 65 ans	Dukoral®	2 doses à 1 semaine d'intervalle suivies d'un rappel à 1 an	2 ans	-	-	60,5

péenne, Australie ainsi que dans 23 autres pays.

Dans ces 23 autres pays, l'indication est étendue à la protection vis à vis des ETEC.

Sur la période 1993-2005, 78 cas de choléra ont été décrits en Europe, Asie et Amérique du Nord ainsi que le Canada. Plus de la moitié des cas sont survenus au cours ou au retour d'un voyage en zone à risque, et 18% correspondent à des cas d'importation. Ce nombre de cas documentés reste faible si l'on considère le nombre de voyageurs concernés sur cette période. Dans le cadre du tourisme, le risque de contracter le choléra est extrêmement faible et le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains)

reste la première prévention contre le choléra. En France, la prescription de ce vaccin n'est pas recommandée pour les voyages touristiques.

Il peut être prescrit lors de conditions particulières : séjour de longue durée dans des zones endémiques ou épidémiques, zones d'hygiène précaire (camp de réfugiés, défaut d'alimentation en eau, contact avec des malades). Les populations ciblées sont donc relativement faibles : personnel médical et humanitaire, militaires. Cependant il faut signaler que même dans ce groupe de population que l'on peut considérer comme le plus à risque, les notifications de cas ont été rares ■

## POUR EN SAVOIR PLUS

- 1 - IVANOFF B, CHAIGNAT CL - Vaccin et vaccination anticholérique. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; **95** : 355-8.
- 2 - TAYLOR DN, CAREDNAS V, PEREZ J *et Coll* - Safety, immunogenicity, and lot stability of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rCTB) cholera vaccine in Peruvian adults and children. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 869-73.
- 3 - CLEMENS JD, SACK DA, HARRIS JR *et Coll* - Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. *Lancet* 1986; **2** : 124-7.
- 4 - BLACK RE, LEVINE MM, CLEMENTS ML *et Coll* - Protective efficacy in humans of killed whole-vibrio oral cholera vaccine with and without the B subunit cholera vaccine. *Infect Immun* 1987; **55** : 1116-20.
- 5 - CLEMENS JD, SACK DA, HARRIS JR *et Coll* - Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-years follow-up. *Lancet* 1990; **3352** : 270-3.
- 6 - SACK DA, CLEMENS JD, HUDA N *et Coll* - Antibody responses after immunization with killed oral cholera vaccines during the 1985 vaccine field trial in Bangladesh. *J Infect Dis* 1991; **164** : 407-11.
- 7 - VAN LOON F, CLEMENS JD, CHAKRABORTY J *et Coll* - Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh : results from 5 years of follow-up. *Vaccine* 1996; **14** : 162-6.
- 8 - SANCHEZ JL, VASQUEZ B, BEGUE RE *et Coll* - Protective efficacy of oral whole-cell-recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994; **344** : 1273-6.
- 9 - TAYLOR DN, CARDENAS V, SANCHEZ JL *et Coll* - Two-years study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis* 2000; **181** : 1667-73.

[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com) • [www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com) • [www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)

[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)

**Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées**  
**Le Pharo, Marseille**

Fondé à Marseille en 1906, l'IMTSSA, plus connu sous le nom de "Ecole du Pharo", est le seul institut militaire en Europe spécialisé dans le domaine de la médecine tropicale.

L'Institut de médecine tropicale du Service de Santé des Armées assure l'écueil médical au profit des militaires et du Service de Santé des Armées :

- formation
- Recherche
- Soins médicaux

Institut de spécialisation doctorale de Santé des Armées pour l'Armée de Terre

100<sup>th</sup> Anniversaire du Pharo  
 7,8 et 9 septembre 2006

Mémoires Historiques Imprimées

CONTACT  
 M<sup>me</sup> JIM VILLEURE  
 AN GELLET  
 04 91 95 11 44 (24)  
[acti@actu-pharo.com](mailto:acti@actu-pharo.com)

Le 31 septembre 2006, l'Ecole du Pharo a célébré son Centenaire.

[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)  
[www.actu-pharo.com](http://www.actu-pharo.com)