



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre le choléra

Le choléra est une maladie infectieuse aiguë strictement humaine, due aux souches de *Vibrio cholerae* du sérotype O1 ou O139, qui produisent une puissante entérotoxine thermolabile. Cette toxine cholérique provoque une diarrhée aqueuse profuse entraînant une déshydratation dont l'intensité conditionne le pronostic vital.

Maladie du péril fécal, le choléra reste un problème de santé publique majeur dans de nombreuses régions du monde, surtout pour les populations vivant dans la misère et le sous-développement. Pourtant cette maladie, que l'on sait traiter par simple réhydratation et prévenir efficacement par l'hygiène, devrait appartenir au passé.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Vibrio cholerae est absorbé par voie orale avec de l'eau ou des aliments contaminés. Sa grande mobilité lui permet de franchir rapidement l'estomac et d'échapper à la destruction par l'acide chlorhydrique. Grâce à des *pili*, il se fixe aux cellules de la muqueuse intestinale, se multiplie rapidement et colonise la partie proximale de l'intestin grêle en quelques heures. La gravité de la maladie est liée à la rapidité et à l'intensité de la déshydratation. Selon Léon Lapeyssonnie, « *une diarrhée suivie de vomissements qui tue un adulte en quelques heures est presque toujours un choléra* ». Après une incubation silencieuse de quelques heures à quatre jours, la maladie est annoncée brutalement par des douleurs abdominales et des crampes muscu-

laire. L'apparition de la diarrhée liquide accompagnée de vomissements marque la phase d'état. Les selles sont afécales, d'aspect « eau de riz ». Dans les formes sévères, le malade peut perdre jusqu'à 30 litres d'eau par 24 heures; sans traitement, la déshydratation entraîne la mort par collapsus en deux ou trois jours.

Rappel épidémiologique et surveillance

La septième pandémie de choléra, due à *Vibrio cholerae* biotype El Tor séro groupe O1 (sérotypes Inaba, Ogawa), est apparue en 1961 aux îles Célèbes, a atteint l'Afrique en 1970 et l'Amérique du Sud en 1991. En 2004, des cas de choléra ont été signalés dans toutes les parties du monde; au total, 56 pays ont officiellement déclaré à l'OMS 101 383 cas et 2 345 décès (95 560 cas dans 31 pays africains). En 2005, 52 pays ont déclaré 131 943 cas dont 2 272 décès, ce qui représente une hausse globale de 30 %. On a observé des flambées épidémiques dans 14 pays africains, représentant 58 % des cas mondiaux.

La transmission est directe et manuportée de personne à personne, ou indirecte, se faisant par l'eau ou les aliments souillés.

Pour un voyageur séjournant dans un des foyers où le choléra est endémique, la probabilité de contracter le choléra est évaluée à moins de 1 pour 100 000, la létalité n'excédant pas 2 %. En France métropolitaine, moins de 5 cas de choléra sont déclarés chaque année, presque toujours importés de pays endémiques.

Critères de déclaration des cas

Le choléra était une maladie soumise au Règlement sanitaire international (RSI 1969). Actuellement, le nouveau RSI (2005) (publié par le décret n° 2007-1073 du 4 juillet 2007) ne cible pas trois maladies comme l'ancien, mais toutes les urgences de santé publique de portée internationale (USPPI) doivent y être rapportées. Le choléra figure bien toutefois dans l'annexe 2 du RSI (2005), comme devant toujours entraîner l'utilisation de l'algorithme d'aide au signalement.

Le choléra fait l'objet d'une déclaration obligatoire en France. Les critères sont cliniques et bactériologiques.

- **Définition du cas clinique** : pour l'OMS, il y a suspicion de choléra quand :
 - chez un malade âgé de plus de 5 ans, un épisode de diarrhée aqueuse (généralement accompagné de vomissements) provoque une déshydratation sévère;
 - un malade âgé de plus de 2 ans souffre d'une diarrhée aqueuse aiguë dans une région où sévit une flambée de choléra.
- **Définition du cas confirmé** : toute diarrhée avec isolement de *Vibrio cholerae* du séro groupe O1 ou O139.

Centre de référence

Centre national de référence des vibrions et du choléra : Institut Pasteur, Laboratoire des bactéries pathogènes entériques, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

Tout isolat de *Vibrio cholerae* O1 ou non-O1 doit y être envoyé.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin disponible est produit par SBL Vaccins AB (Stockholm) sous le nom de Dukoral®. Il est constitué de *Vibrio cholerae* O1 (biotype classique et El Tor, sérotypes Inaba et Ogawa) tués par la chaleur ou par le formol, et de la sous-unité B de la toxine cholérique obtenue par recombinaison génétique (vaccin WC/rBS pour Whole cell/recombinant B subunit).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

La vaccination consiste en l'administration *per os* de deux doses (adultes et enfants âgés de 6 ans et plus) ou trois doses de vaccin (enfants de 2 à 5 ans) à au moins huit jours d'intervalle.

Le vaccin doit être mélangé avec les granulés effervescents fournis et dissous dans de l'eau pour former une solution de bicarbonate de sodium à 2,5 %, la sous-unité B étant rapidement dénaturée par l'acidité gastrique.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé. Une fois les granulés effervescents dissous dans l'eau et le vaccin en suspension ajouté, le mélange doit être bu dans les deux heures qui suivent.

Politique vaccinale, recommandations

Dès 1973, l'OMS a demandé que la vaccination contre le choléra ne soit plus exigée d'aucun voyageur.

Le vaccin Dukoral® administré *per os* possède une AMM européenne dont le titulaire est SBL Vaccin AB (Stockholm). **Ce vaccin est actuellement indisponible en France.** Sa prescription n'est habituellement pas justifiée pour les voyageurs chez lesquels le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains) reste la meilleure des préventions. Seuls les personnels de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés en période d'épidémie pourraient en bénéficier.

Associations vaccinales

L'administration orale d'autres vaccins et médicaments doit être évitée une heure avant et une heure après la vaccination.

L'administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune et de Dukoral® n'interfère pas sur la réponse immunitaire induite par le vaccin contre la fièvre jaune. Les réponses immunitaires induites par Dukoral® n'ont pas été étudiées.

Effets indésirables

Lors d'une étude clinique randomisée et contrôlée, menée sur des voyageurs finlandais au Maroc, des symptômes gastro-intestinaux de type diarrhée ou

douleur abdominale ont été rapportés dans les trois jours suivant l'ingestion du vaccin (n = 307) ou d'un placebo (n = 308), avec une fréquence similaire chez les deux groupes (24 % versus 33 %).

Aucun effet indésirable sérieux n'aurait été signalé jusqu'à ce jour.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un ou l'autre des excipients.

L'administration de Dukoral® doit être différée chez les sujets présentant un trouble gastro-intestinal aigu ou une maladie fébrile aiguë.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

On ne dispose que de données très limitées sur l'efficacité protectrice du vaccin chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Dukoral® confère une protection spécifique contre le *Vibrio cholerae* séro groupe O1. L'immunisation ne protège pas contre le *Vibrio cholerae* séro groupe O139 ou les autres espèces de vibrions.

Chez les sujets infectés par le VIH, les données sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin sont limitées. L'efficacité protectrice du vaccin n'a pas été étudiée. L'immunisation des sujets infectés par le VIH pourrait entraîner des augmentations transitoires de la charge virale. Dukoral® pourrait ne pas induire de titres protecteurs en anticorps chez les patients à un stade avancé de la maladie.

En raison de l'utilisation du formaldéhyde au cours du processus de fabrication, il est possible de retrouver cette substance à l'état de traces. Il convient donc d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets qui présentent une hypersensibilité au formaldéhyde.

Le vaccin n'assure pas une protection complète et il est important d'appliquer les mesures de protection habituelles pour éviter de contracter le choléra.

Efficacité

L'efficacité contre le choléra a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, en double aveugle contre placebo, menés au Bangladesh (région endémique) et au Pérou (région non endémique).

■ Dans le cadre de l'essai mené au Bangladesh, portant sur 89 152 sujets âgés de 2 à 65 ans, trois doses ont été administrées à six semaines d'intervalle; l'efficacité protectrice analysée *per protocol* de Dukoral® dans la population globale pour les six premiers mois de suivi était de 85 % (intervalle de confiance 95 % :

56-95). La durée de protection du vaccin différait selon l'âge et durait six mois chez les enfants et deux ans chez les adultes.

■ Dans le cadre du deuxième essai, réalisé au Pérou et qui comportait des recrues militaires, après deux doses de vaccin, l'efficacité protectrice à court terme contre le choléra analysée *per protocol* était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 36-97).

■ Le troisième essai, réalisé au Pérou, n'a pu démontrer d'efficacité protectrice contre le choléra au cours de la première année. Après l'administration d'une dose de rappel dix à douze mois après la primovaccination, l'efficacité protectrice au cours de la deuxième année était de 60,5 % (intervalle de confiance 95 % : 28-79).

L'efficacité protectrice de Dukoral® contre le choléra n'a pas été étudiée après l'administration de doses de rappel.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au vaccin oral contre le choléra (séance du 14 mai 2004).**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 156.
http://invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Choléra, 2005.**
Releve Epidemiol Hebd 2006 ; 81 : 297-7.
- **EMA, European Public Assessment Report, 2005.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/dukoral/dukoral.htm>
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- Institut de veille sanitaire, Institut Pasteur (CNR des vibrions et du choléra), Direction générale de la santé.
Guide d'investigation et d'aide à la gestion des alertes autour des cas importés de choléra en France (hors contexte spécifique).
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 4 janvier 2008.
- Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, *et al.*
Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.
Lancet 1991 ; 338 : 1285-9.
- Tarantola A, Loos S, Rotureau B, Paquet C, Quilici ML, Fournier JM.
Le choléra importé en France de 1973 à 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 34 : 297-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/34/beh_34_2007.pdf
- Teysou R, Chevalier B, Buisson Y.
Le vibrion cholérique.
Infectiologie & Immunologie 1996 ; 3 : 236-46.