

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DUKORAL[®]

Vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC

Suspension orale

Agent immunisant actif pour la prévention de la diarrhée causée par *Vibrio cholerae* et/ou *Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile

Code ATC : J07AE01

Fabriqué par :

Valneva Sweden AB,
105 21 Stockholm,
Suède

Importé par :

Q&C Services
119-2550, Argentia Road
Mississauga (Ontario) L5N 5R1

Distribué par :

Valneva Canada Inc.
600-3535, boul. Saint-Charles
Kirkland (Québec) H9H 5B9

Numéro de contrôle de la présentation : 241852

Date d'approbation initiale:
22 décembre, 2015

Date d'approbation:
23 octobre, 2020

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 4 |
| DESCRIPTION..... | 4 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 5 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
| Généralités | 6 |
| Gastro-intestinal | 6 |
| Immunitaire | 6 |
| Neurologique..... | 7 |
| POPULATIONS PARTICULIÈRES..... | 7 |
| Femmes enceintes | 7 |
| Femmes qui allaitent | 8 |
| Pédiatrie | 8 |
| Gériatrie | 8 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| Aperçu des effets indésirables du médicament | 8 |
| Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques | 8 |
| Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation..... | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| Aperçu | 10 |
| Interactions médicament-médicament | 10 |
| Interactions médicament-aliment..... | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 10 |
| PRÉVENTION DU CHOLÉRA | 11 |
| PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE A ETEC PRODUCTEUR DE TL | 12 |
| Comment préparer DUKORAL® | 13 |
| Dose oubliée..... | 13 |
| Surdose..... | 13 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 13 |
| Mode d’action | 13 |
| Pharmacodynamie..... | 14 |
| DURÉE DE L’EFFET | 14 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 14 |

| | |
|--|-----------|
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 15 |
| Formes posologiques..... | 15 |
| Composition..... | 15 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 16 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 16 |
| Substance pharmaceutique..... | 16 |
| Caractéristiques du produit | 16 |
| ESSAIS CLINIQUES | 17 |
| Efficacité de la protection | 17 |
| Résultats de l'étude - Efficacité | 17 |
| Immunogénicité | 18 |
| Effets indésirables signalés lors des essais cliniques | 18 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 19 |
| Choléra | 19 |
| Diarrhée à ETEC producteur de TL..... | 20 |
| Mode d'action | 21 |
| TOXICOLOGIE | 22 |
| RÉFÉRENCES | 22 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 24 |
| AU SUJET DE CE VACCIN..... | 24 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 25 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 25 |
| UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN | 25 |
| PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS | |
| SECONDAIRES | 26 |
| COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT | 27 |
| POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS | 27 |

DUKORAL[®]

Vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration

Orale

Forme posologique et concentration

Suspension orale

| | |
|---------------|---|
| Vaccin | <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| | <i>V. cholerae</i> O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| | <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| | <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| Total | env. 1,25 x 10 ¹¹ vibrions |

Sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr) 1 mg

Ingrédients non médicinaux cliniquement importants

Bicarbonate de soude, un sachet (5,6 g) contient :

bicarbonate de soude
saccharine sodique

Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) contient des bactéries entières tuées de *V. cholerae* O1 et la sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique (TCB). Le vaccin renferme également des souches bactériennes des sérotypes Inaba et Ogawa et des biotypes El Tor et classiques. Il se présente sous forme d'une suspension blanchâtre contenue dans une fiole unidose en verre. Le bicarbonate de soude est fourni sous forme de poudre effervescente blanche à l'arôme de framboise, à dissoudre dans un verre d'eau avant d'ajouter le vaccin. Chaque dose de vaccin est fournie avec un sachet de bicarbonate de soude.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) est indiqué comme traitement préventif et protecteur du choléra et de la diarrhée à ETEC producteur d'entérotoxine thermolabile (TL) (soit seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable (TS)).

Choléra : Le vaccin est recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus qui se rendent dans des régions où siège une épidémie ou dans lesquelles on anticipe une épidémie, ou qui passent un séjour prolongé dans des régions où il existe un risque de choléra.

Diarrhée à ETEC : Le vaccin est recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus qui se rendent dans des régions où il existe un risque de maladie diarrhéique causée par ETEC producteur de TL.

DUKORAL[®] doit être utilisé conformément aux recommandations officielles, en tenant compte des caractéristiques épidémiologiques et du risque de contraction d'une maladie diarrhéique dans la région visitée et de la nature du voyage.

On estime que la protection contre le choléra et la diarrhée causée par ETEC producteur de TL commence à se manifester environ une semaine après la fin de la primovaccination¹.

DUKORAL[®] ne doit pas remplacer les mesures d'hygiène préventive standard. En cas de diarrhée, une réhydratation s'impose.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité à un composant quelconque de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) (voir la liste des composants dans la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT) ou de son contenant, une hypersensibilité au formaldéhyde ou une réaction anaphylactique ou autre réaction d'hypersensibilité à une dose antérieure de DUKORAL[®] constituent des contre-indications à la vaccination par ce produit.

L'immunisation par DUKORAL[®] doit être reportée lorsque l'on constate l'existence de maladies gastro-intestinales aiguës ou d'affections fébriles aiguës, pour éviter la superposition des effets indésirables du vaccin aux effets de la maladie initiale, ou pour éviter d'interpréter à tort des manifestations de la maladie initiale comme des complications résultant de l'administration du vaccin. Une maladie bénigne telle qu'une légère infection des voies respiratoires supérieures ne justifie pas un report de la vaccination².

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

NE PAS ADMINISTRER CE VACCIN PAR VOIE PARENTÉRALE. CE VACCIN DOIT ÊTRE PRIS PAR VOIE ORALE (PAR LA BOUCHE) APRÈS L'AVOIR MÉLANGÉ AVEC LA SOLUTION TAMPON.

Avant d'administrer le vaccin, prenez toutes les précautions nécessaires pour prévenir les effets indésirables. Ces précautions comprennent la revue du dossier médical du patient à la recherche d'une éventuelle hypersensibilité à ce vaccin ou à des vaccins similaires, l'historique des vaccinations antérieures, la présence de toute contre-indication à la vaccination et l'évaluation de l'état de santé actuel du patient.

Les patients qui suivent un régime faible en sodium ne doivent jamais oublier que chaque dose de DUKORAL[®] renferme 1,1 g de sodium.

Avant d'administrer le vaccin, les prestataires de soins de santé doivent informer le patient, le parent ou le tuteur des avantages et des risques de l'immunisation, s'enquérir de l'état de santé récent du patient et respecter les exigences des autorités locales relatives à l'information qui doit être fournie au patient avant la vaccination. On doit sensibiliser les patients quant à l'importance de prendre correctement le vaccin (mélangé avec une solution tampon et à des intervalles posologiques d'une semaine minimum) et de terminer l'ensemble du programme d'immunisation au moins une semaine avant le départ pour obtenir une protection optimale.

Gastro-intestinal

Comme pour tout vaccin, l'immunisation par DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées. Chez les voyageurs, les épisodes de diarrhée aiguë peuvent avoir plusieurs causes. Or, DUKORAL[®] ne protège que contre le choléra et ETEC producteur de TL. Il ne doit donc pas remplacer les mesures d'hygiène préventive standard. Ainsi, les voyageurs doivent porter une attention particulière quant au choix de leur nourriture et de leur eau et suivre les mesures d'hygiène qui s'imposent. En cas de diarrhée, il faut assurer la réhydratation.

Immunitaire

La réponse ou réaction immunitaire attendue peut ne pas se manifester chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli (que ce soit à cause d'une maladie ou d'un traitement)². Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder la vaccination jusqu'à la fin de tout traitement immunodépresseur.

DUKORAL[®] peut être administré aux personnes infectées par le VIH. Les études cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable associé au vaccin ni aucune répercussion quant à l'évolution clinique de la maladie^{3,4,5}. On ne dispose que de peu de données sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin.

L'efficacité protectrice du vaccin n'a pas été étudiée chez les personnes infectées par le VIH. Toutefois, dans une étude de terrain menée au Mozambique, l'efficacité protectrice a été de 84 % dans une population caractérisée par une prévalence du VIH de 25 % environ⁶.

Du formaldéhyde est utilisé au cours du processus de fabrication, et il peut en subsister des traces dans le produit final. Il conviendra donc de faire preuve de prudence chez les sujets que l'on sait hypersensibles au formaldéhyde.

Comme avec tous les produits, la possibilité de réactions d'hypersensibilité chez les personnes sensibles aux composants du vaccin devrait être évaluée.

DUKORAL[®] confère une protection spécifique contre le sérotype O1 de *V. cholerae*. Il n'a pas été établi que DUKORAL[®] protège contre le choléra causé par le sérotype O139 de *V. cholerae* ou d'autres espèces de *Vibrio*.

DUKORAL[®] confère une protection spécifique à ETEC producteur d'entérotoxine thermolabile (TL) (soit seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable (TS)). On n'a pas démontré l'efficacité de DUKORAL[®] quant à la protection contre les souches d'ETEC non productrices de TL.

Neurologique

Effets potentiels sur la performance cognitive et motrice

Il n'y a aucune preuve quant à un effet quelconque du vaccin sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes

L'effet de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) sur le développement de l'embryon et du fœtus n'a pas été évalué, et aucune étude portant sur la toxicité lors de la reproduction d'animaux n'a été effectuée. Aucune étude clinique spécifique n'a été consacrée à cette question. En conséquence, il n'est pas recommandé d'administrer ce vaccin durant la grossesse. Toutefois, DUKORAL[®] est un vaccin inactivé qui ne se réplique pas. D'autre part, DUKORAL[®] s'administre par voie orale et agit localement au niveau intestinal. Dès lors, il ne devrait théoriquement poser aucun risque pour le fœtus humain. L'administration de DUKORAL[®] à des femmes enceintes peut être envisagée après une évaluation minutieuse des avantages et des risques.

Au cours d'une campagne de vaccination de masse conduite à Zanzibar, 196 femmes enceintes ont reçu au moins une dose de DUKORAL[®] durant leur grossesse. Aucune donnée statistiquement significative n'a montré d'effet néfaste de l'exposition à DUKORAL[®] durant la grossesse.

Femmes qui allaitent

DUKORAL[®] peut être administré aux femmes qui allaitent.

Pédiatrie

DUKORAL[®] a été administré à des enfants âgés de 1 à 2 ans lors d'études portant sur l'innocuité et l'immunogénicité; son efficacité protectrice potentielle n'a cependant pas fait l'objet d'études dans ce groupe d'âge. En conséquence, il n'est pas recommandé d'administrer DUKORAL[®] aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Gériatrie

DUKORAL[®] a été administré à des personnes âgées de plus de 65 ans lors d'essais cliniques, mais on ne dispose que de très peu de données sur son efficacité protectrice dans ce groupe d'âge⁷. Cependant, on peut considérer que ce groupe présente un risque de présenter des complications plus graves en cas de choléra ou d'infection par ETEC producteur de TL et, en conséquence, il est possible que ces personnes tirent plus d'avantages de la vaccination.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors d'études cliniques menées au Bangladesh, au Pérou et en Suède, des symptômes gastro-intestinaux ont été signalés à une fréquence similaire dans les groupes ayant reçu le vaccin et dans les groupes placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé^{1,8,9}.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

L'innocuité de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) a été évaluée à l'occasion d'essais cliniques, aussi bien chez des adultes que chez des enfants âgés de 2 ans ou plus, dans des pays connaissant ou non une situation endémique en ce qui concerne le choléra et ETEC producteur de TL. Plus de 94 000 doses de DUKORAL[®] ont été administrées au cours des essais cliniques. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité varient d'un essai à l'autre selon le mode de surveillance, la définition des symptômes et la durée du suivi. Dans la majorité des études, les effets indésirables ont été évalués en effectuant une surveillance passive. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont survenus à des fréquences similaires dans les groupes ayant reçu le vaccin et dans les groupes placebo. Ils comprenaient des symptômes gastro-intestinaux, y compris douleur abdominale, diarrhée, selles molles, nausées et vomissements.

Classification en fonction de la fréquence

| | |
|-----------------|---|
| Très fréquent : | ≥ 1/10 (≥ 10 %) |
| Fréquent : | ≥ 1/100 et < 1/10 (≥ 1 % et < 10 %) |
| Peu fréquent : | ≥ 1/1 000 et < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %) |
| Rare : | ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %) |
| Très rare : | < 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les cas isolés |

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

| | |
|-----------|----------------------------------|
| Rare | Diminution ou perte de l'appétit |
| Très rare | Déshydratation |

Affections du système nerveux :

| | |
|----------------|--|
| Peu fréquentes | Céphalées |
| Rares | Étourdissements |
| Très rares | Somnolence, insomnie, perte de connaissance, atténuation du sens du goût |

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

| | |
|-------|---|
| Rares | Symptômes respiratoires (y compris rhinite et toux) |
|-------|---|

Affections gastro-intestinales :

| | |
|----------------|---|
| Peu fréquentes | Diarrhée, crampes abdominales, douleur abdominale, gargouillements gastriques/abdominaux (gaz), gêne abdominale |
| Rares | Vomissements, nausées |
| Très rares | Mal de gorge, dyspepsie |

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

| | |
|------------|---------------------------------|
| Très rares | Transpiration, éruption cutanée |
|------------|---------------------------------|

Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

| | |
|------------|---------------------|
| Très rares | Douleur articulaire |
|------------|---------------------|

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

| | |
|------------|-------------------|
| Rares | Fièvre, malaise |
| Très rares | Fatigue, frissons |

Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation

D'autres effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation sont énumérés ci-dessous :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Adénite

Affections gastro-intestinales :

Flatulence

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

Douleur, syndrome grippal, asthénie, frissons

Infections et infestations :

Gastro-entérite

Affections du système nerveux :

Paresthésie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Dyspnée, expectorations accrues

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Urticaire, œdème de Quincke, prurit

Affections vasculaires :

Hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

Il existe des avantages pratiques évidents à administrer simultanément plus d'un vaccin, en particulier lors de la préparation d'un voyage à l'étranger ou si l'on craint que le patient ne se représentera pas pour terminer ses vaccinations. La plupart des antigènes utilisés couramment peuvent être administrés simultanément en toute sécurité à l'exception de ceux administrés par voie orale. Aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires cliniques importants n'a été observée. D'une façon générale, la réponse immunitaire à chacun des antigènes est adéquate et comparable à celle observée chez les patients qui reçoivent les vaccins à des moments distincts.

Interactions médicament-médicament

Il faut prévoir un intervalle minimum de 8 heures entre l'administration du vaccin typhique oral et encapsulé et celle de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC).

L'administration orale d'autres vaccins ou médicaments doit se faire au moins 1 heure avant ou 1 heure après l'administration de DUKORAL[®].

DUKORAL[®] a été administré à 55 sujets en concomitance avec le vaccin contre la fièvre jaune. La réponse anticorps contre la fièvre jaune a été similaire à celle observée chez les 58 sujets qui n'avaient reçu que le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, aucune donnée disponible ne permet d'évaluer la réaction immunitaire à DUKORAL[®] lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune, ni l'innocuité de cette administration concomitante⁷.

Interactions médicament-aliment

Étant donné que le vaccin est labile en milieu acide et que les aliments et/ou les boissons accroissent la sécrétion d'acide dans l'estomac et sont dès lors susceptibles d'entraver l'effet du vaccin, il faut éviter de boire et de manger 1 heure avant et 1 heure après la vaccination.

Afin de protéger DUKORAL[®] du milieu acide de l'estomac, il doit être mélangé avec la solution tampon fournie (poudre effervescente à dissoudre dans l'eau).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PRÉVENTION DU CHOLÉRA :

Primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus :

- 2 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle.
- Première dose au moins 2 semaines avant le départ.
- Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ.
- La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 2 ans.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les adultes et les enfants de 6 ans ou plus :

- Si le patient a reçu sa dernière dose 2 à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection.

Primovaccination des enfants de 2 à 6 ans :

- 3 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle en terminant au moins 1 semaine avant le départ.
- Première dose au moins 3 semaines avant le départ; deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose; troisième dose au moins 1 semaine après la deuxième dose et au plus tard 1 semaine avant le départ.
- La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la troisième dose et dure environ 6 mois chez les enfants de 2 à 6 ans.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième (ou de la deuxième et de la troisième) dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les enfants de 2 à 6 ans :

- Si le patient a reçu sa dernière dose 6 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (3 doses) afin de renouveler la protection.

PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE À ETEC PRODUCTEUR DE TL :

Primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus :

- 2 doses orales à au moins une semaine d'intervalle.
- Première dose au moins 2 semaines avant le départ.
- Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ.
- La protection contre la diarrhée à ETEC producteur de TL commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 3 mois.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la première et de la deuxième dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les adultes et les enfants de 2 ans ou plus :

- Si le patient a reçu sa dernière dose de 3 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection.

Renseignements importants concernant la prise de DUKORAL[®] :

Éviter de manger ou de boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Ne pas prendre d'autres médicaments 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

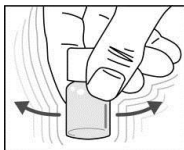
N'utiliser que de l'eau fraîche pour préparer la solution tampon à laquelle le vaccin sera ajouté (voir la section « Comment préparer DUKORAL[®] » ci-dessous). **N'utiliser aucun autre liquide.**

Comment préparer DUKORAL[®] :

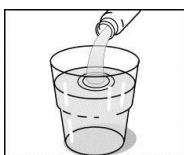
Préparer la solution tampon et ajouter le vaccin conformément aux instructions ci-dessous :



1. Ouvrir le sachet de la solution tampon (bicarbonate de soude) et dissoudre la poudre effervescente dans 150 ml (5 oz) d'eau fraîche.
Pour les enfants de 2 à 6 ans : jeter la moitié du mélange obtenu.



2. Secouer la fiole du vaccin (1 fiole = 1 dose).



3. Ajouter le vaccin à la solution de bicarbonate de soude. Bien mélanger et boire. Si le mélange n'est pas bu immédiatement, il doit l'être dans les 2 heures suivant sa préparation. Le conserver à température ambiante.

Dose oubliée

En cas d'omission de la deuxième ou de la troisième dose, elle pourra être prise n'importe quand au cours des 6 semaines suivant la dernière dose prise. Il faut éviter de manger et de boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Surdose

Les données relatives au surdosage sont limitées. Les effets indésirables signalés sont du même type que ceux observés après administration de la posologie recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) est constitué de *V. cholerae* inactivé et de la sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique. Le vaccin agit localement dans le tractus gastro-intestinal en provoquant la formation d'IgA antitoxiques et une réponse antibactérienne (dont une mémoire immunitaire) comparables à celles provoquées par le choléra lui-même¹⁰. La protection contre le choléra est spécifique des sérotypes Inaba et Ogawa de même que des biotypes classique et El Tor. Les antigènes O, ainsi que la sous-unité B de la toxine, vont induire une immunité⁸. La plupart des souches d'ETEC produisent une entérotoxine (l'entérotoxine thermolabile [TL]) qui, par sa structure, sa physiopathologie et son

immunologie, est semblable à la toxine du choléra. Cette entérotoxine est neutralisée par les anticorps qui agissent contre la sous-unité B de la toxine cholérique^{9,11,12}. En conséquence, le vaccin confère une protection aussi bien contre le choléra que contre ETEC producteur de TL (soit seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable (TS)).

Pharmacodynamie

Des essais cliniques ont démontré que DUKORAL[®] offrait une protection contre le choléra causé par *V. cholerae* O1 (biotypes classique et El Tor)^{13,14} et contre la diarrhée causée par *E. coli* entérotoxigène producteur d'entérotoxine thermolabile (soit seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable (TS))^{9,11}. On estime que la protection contre le choléra et la diarrhée causée par ETEC producteur de TL commence environ une semaine après la fin de la primovaccination¹.

DURÉE DE L'EFFET

Effet sur le choléra : Les résultats cliniques ont montré une efficacité protectrice contre le choléra de 80 à 85 % pendant les six premiers mois dans toutes les tranches d'âge. Chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans, un suivi de 3 ans a démontré une efficacité protectrice moyenne de 63 % (sans dose de rappel). Aucune étude d'efficacité n'a eu lieu chez les enfants de moins de 2 ans, mais l'efficacité protectrice dans la tranche d'âge allant de 2 à 6 ans est restée satisfaisante pendant les six premiers mois.

Effet sur la diarrhée à ETEC producteur de TL : L'efficacité protectrice contre la diarrhée à ETEC producteur de TL dure environ 3 mois. L'efficacité protectrice vis-à-vis de la diarrhée toutes causes confondues varie en fonction de la prévalence d'ETEC producteur de TL. Les variations sont considérables selon les saisons et les régions géographiques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). NE PAS CONGELER.

Le vaccin peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C), pendant une période maximale de deux semaines à une seule occasion.

Une fois que le vaccin a été mélangé avec la solution tampon, il doit être utilisé durant les 2 heures qui suivent.

Le sachet contenant le bicarbonate de soude peut être conservé séparément à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

Ne pas utiliser après la date de péremption.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Le bouchon de la fiole renfermant ce produit ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) est fourni dans les conditionnements suivants :

Boîte contenant 1 fiole unidose de vaccin et 1 sachet (5,6 g) de bicarbonate de soude.

Boîte contenant 2 fioles unidose de vaccin et 2 sachets (5,6 g) de bicarbonate de soude.

Boîte contenant 20 fioles unidose de vaccin et 20 sachets (5,6 g) bicarbonate de soude.

Composition

Vaccin

Une seule dose contient :

| | |
|--|-------------------------------------|
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| Total | env. $1,25 \times 10^{11}$ vibrions |

Sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr) 1 mg

Phosphate de sodium monobasique, phosphate de sodium dibasique, chlorure de sodium, eau pour injection (jusqu'à 3 ml).

Bicarbonate de soude

Un sachet (5,6 g) contient :

bicarbonate de soude, acide citrique, carbonate de sodium, saccharine sodique, citrate de sodium, saveur de framboise.

Une dose de DUKORAL[®] contient environ 1,1 gramme de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC

Chaque dose de vaccin contient les composants suivants :

Vaccin :

| Composant | Quantité (par dose) |
|--|-----------------------------------|
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol | env. $31,25 \times 10^9$ vibrions |
| Sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr) | 1 mg |
| Phosphate de sodium monobasique | |
| Phosphate de sodium dibasique | |
| Chlorure de sodium | |
| Eau pour injection | jusqu'à 3 ml |

Chaque sachet (5,6 g) de bicarbonate de soude contient les composants suivants :

Bicarbonate de soude :

| Composant | Quantité (par sachet) |
|----------------------|-----------------------|
| Bicarbonate de soude | 3 600 mg |
| Acide citrique | 1 450 mg |
| Carbonate de sodium | 400 mg |
| Saccharine sodique | 30,0 mg |
| Citrate de sodium | 6,0 mg |
| Saveur de framboise | 70,0 mg |

Caractéristiques du produit

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC), pour administration par voie orale, est une suspension blanchâtre qui comprend quatre ensembles monovalents de cellules entières de bactéries *V. cholerae* O1 inactivées par l'exposition à la chaleur ou au formol, et un ensemble monovalent de sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique (TCBr). Les ensembles de cellules entières sont cultivés dans des fermenteurs d'où les cellules sont recueillies et concentrées. La suspension concentrée est ensuite soumise à une inactivation par la chaleur ou le formol. Les ensembles traités par le formol subissent une deuxième étape de concentration pour retirer le reste du formaldéhyde. Le gène codant pour la TCBr-213 est inséré sous forme d'un vecteur d'expression dans une souche de *V. cholerae* O1.

L'expression de la TCB_r est conçue de façon telle qu'une fois les bactéries mises en culture, la TCB_r soit surproduite et s'accumule dans le milieu de culture. La TCB_r est ensuite isolée du liquide de culture par filtration, puis purifiée par précipitation et chromatographie sur hydroxyapatite. Le vaccin final est obtenu par le mélange des quatre ensembles cholériques monovalents avec la TCB_r et un tampon.

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité de la protection

Des essais cliniques ont démontré que DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) offrait une protection contre le choléra causé par *V. cholerae* O1 (biotypes classique et El Tor)^{13,14} et contre la diarrhée causée par *E. coli* entérotoxigène producteur de TL^{9,11}.

Résultats de l'étude - Efficacité

Choléra

Dans une étude d'efficacité menée au Bangladesh chez 89 596 adultes et enfants âgés de 2 ans ou plus, l'efficacité de DUKORAL[®] contre le choléra a été de 85 %^{12,13} au cours des 6 mois suivant la troisième dose, et de 57 %¹⁴ au cours de la deuxième année suivant la vaccination. L'efficacité protectrice a décliné pendant la période d'étude de 3 ans, et ce, plus rapidement chez les sujets âgés de moins de 6 ans^{12,13,14}.

Selon une analyse exploratoire, 2 doses de vaccin seraient aussi efficaces que 3 doses chez les adultes.

L'efficacité protectrice de DUKORAL[®] contre le choléra n'a pas été étudiée après des vaccinations de rappel répétées.

E. coli entérotoxigène

Dans une étude d'efficacité randomisée et à double insu menée au Bangladesh sur 89 596 adultes et enfants âgés de 2 ans ou plus, DUKORAL[®] a conféré une protection de 67 % contre les épisodes de diarrhée dus à *E. coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (ETEC producteur de TL), pendant les 3 premiers mois de suivi. Cette protection a disparu par la suite¹¹. L'efficacité protectrice contre les épisodes cliniquement graves de diarrhée à ETEC producteur de TL était de 86 %. Le tableau 2.1 présente les résultats obtenus.

Tableau 2.1 : Efficacité du vaccin après 2 ou 3 doses¹¹

| | Efficacité % (p) | IC à 95 % Limite inférieure |
|------------------------|------------------|--------------------------------|
| ETEC producteurs de TL | 67 (< 0,01) | 30 |
| ETEC TL/TS* | 73 (< 0,01) | 37 |
| ETEC TL grave | 86 (< 0,05) | 35 |

* ETEC TL/TS : ETEC synthétisant à la fois des toxines thermolabiles et des toxines thermostables.

Dans un essai clinique prospectif et à double insu mené chez des voyageurs finlandais, 615 personnes en bonne santé âgées de 15 ans ou plus ont reçu deux doses de DUKORAL[®] (n = 307) ou de placebo (n = 308) avant leur départ⁹. Le tableau 2.2 présente les résultats obtenus.

Tableau 2.2 : Efficacité du vaccin après 2 doses⁹

| | Efficacité % (p) | IC à 95 % (Plage) |
|------------------------------------|------------------|----------------------|
| ETEC producteurs de TL | 60 (0,04) | 52-68 |
| ETEC quelconques | 52 (0,01) | 44-59 |
| ETEC plus un autre pathogène | 71 (0,02) | SO |
| ETEC plus <i>S. enterica</i> | 82 (0,01) | 76-88 |
| Diarrhée toutes causes confondues* | 23 (0,03) | 16-30 |

* L'efficacité protectrice vis-à-vis de la diarrhée toutes causes confondues varie en fonction de la prévalence d'ETEC producteur de TL. Les variations sont considérables selon les saisons et les régions géographiques.

Immunogénicité

Le vaccin a induit la production d'une antitoxine intestinale de type IgA chez 70 à 100 % des sujets vaccinés. Des anticorps sériques vibriocides et antitoxiques ont également été détectés chez les personnes vaccinées¹⁰. Une dose de rappel a suscité une réponse anamnétique indiquant l'existence d'une mémoire immunitaire. La durée de cette immunité acquise a été estimée à au moins 2 ans chez les adultes.

Aucun corrélat immunologique de protection contre le choléra n'a cependant été identifié après une vaccination orale. Il existe une faible corrélation entre la réponse en anticorps sériques, y compris la réponse en anticorps vibriocides, et la protection. Il est probable que les anticorps sécrétoires de type IgA produits localement dans l'intestin contribuent à une immunité protectrice.

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Lors d'essais cliniques menés au Bangladesh, au Pérou et en Suède, des symptômes gastro-intestinaux ont été signalés à une fréquence similaire dans les groupes vaccin et placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé^{1,8,9}.

Lors d'un essai clinique mené au Bangladesh, 321 personnes ont reçu 3 doses de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) et 323 ont reçu un tampon de contrôle ne contenant pas de vaccin. Les effets indésirables signalés suite à l'administration de la première dose sont énumérés au tableau 2.3. La fréquence de ces effets indésirables a été similaire après l'administration des doses suivantes. Il n'existait pas de différences significatives entre ces groupes. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé¹⁵.

Tableau 2.3 : Effets indésirables signalés suite à la première dose

| Symptômes | Groupe de traitement | |
|----------------------|----------------------|---------------------|
| | BS/WC* (N = 321) | Témoin (N = 323) |
| Douleur abdominale | 52 (16 %) | 45 (14 %) |
| Diarrhée | 39 (12 %) | 34 (11 %) |
| Impression de fièvre | 13 (4 %) | 17 (5 %) |
| Nausée | 12 (4 %) | 16 (5 %) |
| Vomissements | 9 (3 %) | 4 (1 %) |
| Hypersensibilité | 0 | 0 |
| Autre† | 1 (1 %) | 1 (1 %) |

* BS/WC – Sous-unité B de la toxine cholérique avec extrait de cellule entière.

† Symptômes nécessitant l'alitement. Les plaintes comprenaient un mal de tête et des myalgies¹, une fatigue généralisée et des évanouissements¹, un mal de tête et un coryza¹, et une faiblesse généralisée¹.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Choléra

Le choléra est une infection intestinale aiguë due à la bactérie *Vibrio cholerae*. Celle-ci produit une entérotoxine qui provoque une diarrhée abondante, indolore et aqueuse pouvant rapidement entraîner une déshydratation grave et le décès en l'absence d'un traitement adéquat. Moins de 10 % des malades présentent le choléra classique caractérisé par des signes de déshydratation modérée ou grave. Quand la maladie se manifeste, plus de 90 % des épisodes sont d'intensité légère ou modérée, et il est difficile de les distinguer cliniquement des autres types de diarrhée aiguë²³. Bien qu'une réhydratation orale puisse sauver la vie des patients, elle n'exerce aucun effet ni sur le cours de l'affection, ni sur la dissémination de l'infection²⁴. Les cas graves justifient un traitement antibiotique²³, mais la résistance augmente²⁵.

L'infection se contracte principalement par l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminée; la transmission d'une personne à l'autre est rare^{26,24}. Les crustacés, coquillages et poissons mal cuits ou crus ont été identifiés comme des sources d'infection^{2,27}.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a récemment conclu à une résurgence des cas de choléra parmi les populations vivant dans des conditions insalubres et que de nombreux pays en voie de développement sont confrontés à une épidémie ou en courent le risque²⁶. Le nombre de cas de choléra signalés à l'OMS a brutalement augmenté en 2005, avec une augmentation soudaine de 30 % par rapport à 2004. On sait que le nombre réel de cas de choléra dans le monde est bien plus élevé encore, la divergence s'expliquant par une sous-notification des cas et par d'autres lacunes des systèmes de surveillance²⁶. Entre 1995 et 2005, 1 à 8 cas de choléra ont été signalés chaque année au Canada²⁸. La maladie a récemment été signalée chez des touristes^{29,30}.

Selon des rapports épidémiologiques, la présence du choléra serait plus forte dans les destinations populaires que ce qui était déclaré précédemment, p. ex., dans des pays tels que la Thaïlande, la Chine, l'Indonésie, l'Inde, la Malaisie, l'Afrique du Sud, le Brésil et le Mexique⁷. Les voyageurs les plus probablement exposés à cette augmentation significative du risque de contracter le choléra comprennent les expatriés tels que les travailleurs humanitaires et des services d'aide ou les professionnels de la santé travaillant dans des zones d'endémie, ainsi que les voyageurs qui retournent dans des pays à haut risque pour rendre visite à des amis et des parents³¹.

DUKORAL[®] est constitué de *V. cholerae* inactivé et de la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. Le vaccin agit localement dans le tractus gastro-intestinal en provoquant la formation d'IgA antitoxiques et une réponse antibactérienne (y compris l'apparition d'une mémoire) comparables à celles provoquées par le choléra lui-même¹⁰. La protection conférée contre le choléra est spécifique à la fois au biotype et au sérotype. Les antigènes O, ainsi que la sous-unité B de la toxine, vont induire une immunité⁸.

Diarrhée à ETEC producteur de TL

Escherichia coli entérotoxigène (ETEC) est une cause fréquente de diarrhée chez les nourrissons et les personnes qui visitent des pays en développement ou des régions où l'hygiène et les infrastructures sanitaires sont déficientes. On estime qu'ETEC cause chaque année 200 millions d'épisodes diarrhéiques et quelque 380 000 décès³². La maladie fait appel à la colonisation et à la synthèse d'une ou de plusieurs entérotoxines. Les épisodes de diarrhée à ETEC commencent habituellement soudainement, soit au cours du voyage, soit peu de temps après le retour au domicile, et sont généralement spontanément résolutifs. En pratique, la majorité des épisodes de diarrhée guérissent, même sans traitement, après une période de quelques heures ou quelques semaines. Si la diarrhée à ETEC chez l'adulte était autrefois considérée comme une affection relativement légère qui se résorbe spontanément, de récentes données indiquent qu'elle pourrait entraîner des séquelles. En effet, selon les résultats de deux méta-analyses distinctes, le risque de présenter un syndrome du côlon irritable post-infectieux était 7 fois plus élevé par suite d'un épisode aigu de gastro-entérite infectieuse – laquelle est souvent causée par ETEC – et lors de deux études, ce lien a été observé dans des régions où la prévalence d'ETEC était élevée³³.

Parmi les populations jugées plus vulnérables à la diarrhée causée par ETEC ou chez qui celle-ci risque d'être plus grave, mentionnons les personnes gastrectomisées, atteintes d'achlorhydrie ou ayant des antécédents de diarrhée grave récurrente, les jeunes enfants (de plus de 2 ans) et les personnes immunodéprimées, par exemple en raison d'une infection par le VIH s'accompagnant d'un faible nombre de cellules CD4.

ETEC se contracte par l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminée par des souches entérotoxiques d'*E. coli* provenant de matières fécales humaines ou animales. Les stratégies de prévention de la diarrhée à ETEC comprennent la sensibilisation des voyageurs à la nécessité de ne consommer que des boissons et aliments ne présentant aucun risque, la vaccination, la purification de l'eau et la chimioprophylaxie à l'aide de médicaments, de type antibiotique ou autre. Bien que l'on conseille aux voyageurs de prendre des précautions sur le plan des aliments, de l'eau et de l'hygiène pour réduire au minimum leur risque d'infection entérique¹⁹, l'efficacité pratique de ces mesures est limitée.

La plupart des souches d'ETEC produisent une entérotoxine dite « thermolabile » (TL), qui, par sa structure, sa physiopathologie et son immunologie, est semblable à la toxine du choléra. Cette entérotoxine est neutralisée par les anticorps qui agissent contre la sous-unité B de la toxine cholérique, contenue dans DUKORAL[®] 9,11,12. À l'échelle mondiale, 60 % des isolats d'ETEC expriment la TL, soit seule (27 %) ou en association avec la TS (33 %)³².

La prévalence des souches exprimant la TL seule parmi les populations de voyageurs était la plus élevée dans la région de l'Amérique latine et des Caraïbes (38 %)³².

ETEC est l'agent pathogène le plus souvent en cause dans la diarrhée des voyageurs et ce, dans bien des régions du monde³². Selon des données épidémiologiques, les souches d'ETEC productrices d'entérotoxine thermolabile (seule ou en association avec l'entérotoxine thermostable) représentent de 5 à 20 % (médiane : 11 %) de l'ensemble des isolats dans les études sur la diarrhée des voyageurs et pour 1 à 27 % (médiane : 8 %) de ceux des études effectuées auprès du personnel militaire. Les variations sont considérables selon les saisons et les régions géographiques. À l'analyse de 51 études publiées sur la diarrhée des voyageurs, on a constaté qu'*E. coli* entérotoxigène avait été détecté dans 30,4 % (1678/5518) de tous les cas de diarrhée des voyageurs, les taux s'élevant à 33,6 % (1109/3302) dans la région de l'Amérique latine et des Caraïbes, à 31,2 % (389/1217) en Afrique, à 30,6 % (153/499) en Asie du Sud et à 7,2 % (36/500) en Asie du Sud-Est.

Mode d'action

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC) contient des bactéries *V. cholerae* O1 entières tuées et la sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique (TCB). Il comprend les souches bactériennes des deux sérotypes Inaba et Ogawa et les biotypes El Tor et classique. Le vaccin se prend par la bouche avec un tampon bicarbonate qui protège les antigènes de l'acide gastrique. Les infections à ETEC et le choléra se limitent au tractus intestinal.

L'administration du vaccin par voie orale s'est révélée efficace pour induire une immunité locale. Le vaccin agit en induisant la formation d'anticorps dirigés à la fois contre les composants bactériens et la TCB. Les anticorps antibactériens intestinaux empêchent les bactéries de se fixer à la paroi intestinale et entravent ainsi la colonisation par *V. cholerae* O1. Les anticorps intestinaux antitoxine contrarient la liaison de la toxine cholérique à la surface muqueuse de l'intestin et préviennent de ce fait l'apparition des symptômes diarrhéiques liés à la toxine.

Après avoir adhéré à la muqueuse intestinale, ETEC produit une ou deux entérotoxines : l'entérotoxine thermolabile (TL) et l'entérotoxine thermostable (TS). La TL s'est révélée immunogène chez l'humain³². La toxine thermolabile (TL) d'*E. coli* entérotoxigène (ETEC) est structurellement, fonctionnellement et immunologiquement similaire au TCB. Cette entérotoxine est neutralisée par les anticorps qui agissent contre la TCB de la toxine cholérique. Cela signifie que DUKORAL[®] protège également contre la diarrhée causée par ETEC producteur de TL.

On peut s'attendre à ce qu'une protection satisfaisante soit conférée contre la diarrhée causée par ETEC producteur de TL et le choléra environ une semaine après la fin de la primovaccination.

TOXICOLOGIE

Aucune étude préclinique officielle portant sur la toxicologie n'a été effectuée, car aucun modèle animal ne permet d'étudier l'effet d'un vaccin oral contre la diarrhée à ETEC producteur de TL ou le choléra.

RÉFÉRENCES

- 1 Jertborn M, *et al.* Evaluation of different immunization schedules for oral cholera B subunit whole-cell vaccine in Swedish volunteers. *Vaccine* 1993;11:1007-12.
- 2 Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Lignes directrices générales. Innocuité des vaccins et effets secondaires suivant l'immunisation. Immunisations recommandées. Agents d'immunisation active - Vaccin contre le choléra. Dans : Guide canadien d'immunisation. 7^e éd. Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada. 2006. p. 41,75,117-30,158.
- 3 Eriksson K, *et al.* Intestinal antibody responses to oral vaccination in HIV-infected individuals. *AIDS* 1993;7:1087-91.
- 4 Lewis DJM, *et al.* Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects. *AIDS* 1994;8:779-85.
- 5 Ortigao-de-Sampaio MB, *et al.* Increase in plasma viral load after oral cholera immunization of HIV-infected subjects. *AIDS* 1998;12:F-145-50.
- 6 Lucas MES, *et al.* Effectiveness of mass oral vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med* 2005;352:757-67.
- 7 Donnée internes de Crucell Sweden AB (anciennement SBL Vaccin AB).
- 8 Begue R, *et al.* Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit oral cholera vaccine in Peru. *Vaccine* 1995;13:691-4.
- 9 Peltola H, *et al.* Prevention of travellers' diarrhea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285.
- 10 Holmgren J, *et al.* New and improved vaccines against cholera: oral B subunit killed whole-cell cholera vaccines. In: New Generation Vaccines. Levine MM, *et al.* editors. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997:459-68.
- 11 Clemens JD, *et al.* Cross-protection by B subunit whole-cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic Escherichia coli: results of a large scale field trial. *J Inf Dis* 1988;158:372-7.
- 12 Clemens JD, *et al.* Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of follow-up. *J Inf Dis* 1988;158:60-9.
- 13 Clemens JD, *et al.* Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. *Lancet* 1986;2(8499):124-7.
- 14 Clemens JD, *et al.* Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three year follow-up. *Lancet* 1990;335:270-3.
- 15 Clemens JD, *et al.* B subunit whole-cell and whole-cell-only oral vaccines against cholera: studies on reactogenicity and immunogenicity. *J Infect Dis* 1987;155:79-85.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Travellers' diarrhea. Health Information for International Travel 2008 (Yellow Book). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. 2008 p. 322.

- 17 Ericsson CD, *et al.* editors. Travelers' Diarrhea. Hamilton, ON: BC Decker Inc.; 2003. p. 118, 126-8.
- 18 Déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). Déclaration sur la diarrhée du voyageur. *RMTC* 2001;27 (ACS-3).
- 19 Déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). La diarrhée persistante chez une personne qui rentre de voyage. *RMTC* 2006;32(ACS-1):1-14.
- 20 Weinke T, *et al.* Immunisation prophylactique contre des souches d'*Escherichia coli* qui produisent de l'entérotoxine (ETEC) et contre le choléra qui peuvent être à l'origine des diarrhées des voyageurs : est-ce raisonnable et quelle est son importance et pour qui? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006;131:1-5.
- 21 Halvorson, *et al.* Postinfectious irritable bowel syndrome - a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:8:1894-9.
- 22 Stermer E, *et al.* Is traveler's diarrhea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? A prospective study. *Clin Infect Dis* 2006;43:898-901.
- 23 Organisation mondiale de la Santé (OMS). Choléra. Aide-mémoire N°107. Révisé en mars 2000.
- 24 Organisation mondiale de la Santé (OMS). Les vaccins contre le choléra : Avis de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire - en anglais 2001;76:117-24.
- 25 ICDDR Centre for Health and Population Research. Emergence of a unique, multi-drug resistant strain of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Health and Science Bulletin* 2005;3:2:1-4.
- 26 Organisation mondiale de la Santé (OMS). Choléra 2005. Relevé épidémiologique hebdomadaire - en anglais 2006;81:297-308.
- 27 Parment PA. Cholera should be considered as a risk for travellers returning to industrialized countries. *Trav Med and Infect Dis* 2005;3:161-3.
- 28 Santé Canada. Maladies à déclaration obligatoire en direct. Choléra. Mise à jour : 2006/01/20.
- 29 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Current cholera epidemics in West Africa and risks of imported cases in European countries. *Eurosurveillance*. 2005;10(9),050901.
- 30 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Cholera in Belgian tourists after travel to Turkey. *Eurosurveillance*. 2005;10(10),051013.
- 31 Steffen R, *et al.* Cholera: assessing the risk to travellers and identifying methods of protection. *Trav Med and Infect Dis* 2003;1:2:80-8.
- 32 Isidean S.D, *et al.* A systematic review of ETEC epidemiology focusing on colonization factor and toxin expression. *Vaccine* 2011; 29:6167-78.
- 33 Porter, C.K, *et al.* A systematic review of experimental infections with enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Vaccine* 2011; 29:5869-85.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**DUKORAL®****Vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DUKORAL® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DUKORAL®. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec un médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN**Les raisons d'utiliser ce vaccin :**

DUKORAL® est un vaccin oral utilisé dans la prévention du choléra et/ou de la diarrhée causée par *E. coli* entérotoxigène (ou ETEC) producteur d'une entérotoxine thermolabile (appelée « TL »). La bactérie ETEC est la cause la plus fréquente de la diarrhée chez les voyageurs. DUKORAL® aide à protéger les personnes qui se rendent dans une région où il existe un risque de diarrhée causée par le choléra ou par ETEC producteur de TL. Ce vaccin peut être administré aux adultes et aux enfants de 2 ans ou plus.

Les effets de ce vaccin :

Avec la prise de DUKORAL®, votre organisme va développer une réaction d'autoprotection contre la diarrhée causée par le choléra et par ETEC producteur de TL. Il va fabriquer des substances appelées « anticorps », qui lutteront contre les bactéries cholériques et ETEC productrices de TL, ainsi que contre leurs toxines qui causent la diarrhée. Ainsi, lorsque la personne vaccinée entrera en contact avec des bactéries cholériques ou ETEC productrices de TL, l'organisme sera généralement prêt à les détruire.

Il faut habituellement attendre 1 semaine après la prise de toutes les doses de vaccin pour être protégé contre la diarrhée causée par le choléra ou par ETEC producteur de TL. La plupart des personnes qui prennent ce vaccin produiront suffisamment d'anticorps pour les protéger contre la diarrhée due à ETEC producteur de TL ou au choléra. Toutefois, comme avec tous les vaccins, il est impossible de garantir une protection à 100 %.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Ne pas utiliser le vaccin DUKORAL® dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'un des composants du vaccin ou au formaldéhyde, vous ne devez pas prendre DUKORAL®;
- si un enfant est allergique à l'un des composants du vaccin ou au formaldéhyde, DUKORAL® ne doit pas lui être administré;
- si une personne présente une fièvre ou une affection gastro-intestinale aiguë (p. ex., la diarrhée), DUKORAL® ne doit pas lui être administré. Il convient d'attendre que son état de santé s'améliore avant d'administrer le vaccin. Consultez un médecin, une infirmière ou un pharmacien pour plus de précisions.

Si vous n'êtes pas sûr que vous ou votre enfant devriez prendre DUKORAL®, communiquez avec un médecin, une infirmière ou un pharmacien.

Les ingrédients médicinaux sont :**Chaque fiole unidose de vaccin contient :**

V. cholerae O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur

V. cholerae O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol

V. cholerae O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur

V. cholerae O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol

la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque sachet de bicarbonate de soude contient :
du bicarbonate de soude et de la saccharine sodique.

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la Partie 1 de la monographie du produit.

Une dose de DUKORAL® contient environ 1,1 g de sodium.

Les formes posologiques sont :

DUKORAL® est un vaccin liquide qui doit être avalé (pris par voie orale) après l'avoir mélangé à une solution tampon. DUKORAL® est fourni en boîtes contenant une ou 2 doses.

Le vaccin se présente sous forme d'une petite quantité de suspension blanchâtre contenue dans une fiole unidose en verre.

Chaque dose de vaccin est accompagnée d'un sachet contenant une poudre blanche de bicarbonate de soude. Cette poudre doit être dissoute dans un verre d'eau (n'utiliser aucun autre liquide). Le vaccin doit ensuite être mélangé à cette solution tampon. Le vaccin, une fois mélangé a un goût de framboise.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous présentez l'un des états suivants, faites-en part à un médecin, une infirmière ou un pharmacien AVANT de prendre DUKORAL[®] :

- **Maladie du système immunitaire ou prise d'un traitement affectant le système immunitaire.** Le niveau de protection conféré par le vaccin peut être plus faible que chez les personnes ayant un système immunitaire sain.
- **Allergie à un composant quelconque du vaccin, à son contenant ou au formaldéhyde.**
- **Affection gastro-intestinale aiguë (p. ex., diarrhée) ou fièvre élevée.** Vous devrez peut-être attendre d'être guéri pour prendre DUKORAL[®]. En revanche, si vous n'avez qu'une maladie bénigne, comme un rhume, vous pourrez peut-être prendre le vaccin.
- **Grossesse.** DUKORAL[®] n'est pas recommandé pendant la grossesse. Le médecin vous décrira les risques éventuels et les avantages de la prise de DUKORAL[®] pendant la grossesse.

DUKORAL[®] prévient la diarrhée causée par le choléra et par ETEC producteur de TL. Il ne prévient pas les diarrhées dues à d'autres microorganismes. Les voyageurs doivent toujours se montrer prudents au moment de choisir leurs aliments et doivent les laver, les peler ou les cuire eux-mêmes, dans la mesure du possible. Ils doivent également boire de l'eau bouillie ou en bouteille et si possible, se laver les mains avant de manger et après avoir été aux toilettes.

Comme pour tout vaccin, l'immunisation par DUKORAL[®] peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne pas manger, boire ou prendre un autre médicament 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin. La consommation d'aliments ou de boissons pendant cette période peut empêcher le vaccin d'agir.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

PROTECTION CONTRE LE CHOLÉRA :

Schéma de primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus : Prendre 2 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines). Prendre la deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le voyage. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé. La protection contre le choléra dure environ 2 ans.

Si vous attendez plus de 6 semaines entre la première et la deuxième dose, vous devrez recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans :

Si la dernière dose de vaccin a été prise entre 2 et 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel renouvellera la protection. En revanche, si plus de 5 ans se sont écoulés, vous devrez de nouveau être vacciné selon le schéma complet de primovaccination (2 doses).

Schéma de primovaccination des enfants de 2 à 6 ans :

Donner 3 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines) et terminer au moins 1 semaine avant le voyage.

Donner la première dose au moins 3 semaines avant le voyage, la deuxième dose 1 semaine plus tard et la troisième dose au moins 1 semaine après avoir donné la deuxième dose. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé. La protection contre le choléra dure environ 6 mois. Si plus de 6 semaines s'écoulent entre 2 doses (que ce soit entre la première et la deuxième ou entre la deuxième et la troisième), l'enfant devra recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel pour les enfants de 2 à 6 ans : Si l'enfant a reçu sa dernière dose de vaccin 6 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel renouvellera sa protection. Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis la dernière dose, il est recommandé que l'enfant soit revacciné selon le schéma complet de primovaccination (3 doses).

PROTECTION CONTRE LA DIARRHÉE CAUSÉE PAR ETEC PRODUCTEUR DE TL :

Schéma de primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus :

Prendre 2 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines). Prendre la première dose au plus tard 2 semaines avant le départ en voyage. Prendre la deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le voyage. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé.

La protection contre la diarrhée causée par ETEC producteur de TL commence 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 3 mois. Si vous attendez plus de 6 semaines entre la première et la deuxième dose, vous devrez recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel : Si la dernière dose de vaccin a été prise entre 3 mois et 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel

renouvellera la protection. En revanche, si plus de 5 ans se sont écoulés, vous devrez de nouveau être vacciné selon le schéma complet de primovaccination (2 doses).

Informations importantes concernant la prise de DUKORAL® :

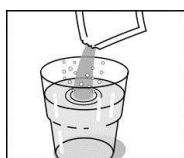
Le vaccin doit être pris après l'avoir mélangé à une solution tampon afin de le protéger de l'acidité gastrique. N'utiliser que de l'eau fraîche pour mélanger le vaccin. N'utiliser aucun autre liquide.

Ne pas manger ni boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Ne pas prendre d'autres médicaments par voie orale (par la bouche) 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Suivre les instructions ci-dessous afin de procéder au mélange de manière appropriée. Il est important de respecter ces instructions afin de garantir l'efficacité du vaccin.

Comment préparer DUKORAL® :



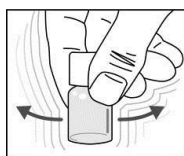
Étape 1 – Préparer la solution tampon :

Ouvrir le sachet de la solution tampon et dissoudre la poudre dans 150 ml (5 oz) d'eau fraîche.

N'utiliser aucun autre liquide.

Pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus, passer à l'étape 2.

Pour les enfants de 2 à 6 ans, jeter la moitié du mélange obtenu avant de passer à l'étape 2.



Étape 2 : Secouer la fiole du vaccin

Secouer la petite fiole de verre qui contient le vaccin pour bien le mélanger



Étape 3 : Mélanger le vaccin avec la solution tampon

Ouvrir une fiole et ajouter le vaccin à la solution tampon (mélange d'eau et de poudre) dans le verre.

Bien mélanger et boire immédiatement.

Si le mélange n'est pas bu immédiatement, il doit l'être dans les 2 heures suivant sa préparation. Le conserver à température ambiante.

Le médecin ou le pharmacien vous dira comment prendre ce vaccin. **Suivez attentivement leurs directives. Si vous ne comprenez pas les instructions, demandez conseil à un médecin, une infirmière ou un pharmacien.**

Quand prendre DUKORAL® :

Il est important de prendre DUKORAL® au bon moment pour avoir la certitude de bénéficier d'une protection contre le choléra et la diarrhée à ETEC producteur de TL.

Assurez-vous de prendre chacune des doses à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines)

Assurez-vous également de prendre la dernière dose de vaccin au moins 1 semaine avant votre départ en voyage.

Dose oubliée

Vous pouvez prendre la deuxième dose de DUKORAL® jusqu'à 6 semaines après la première (les enfants de 2 à 6 ans doivent prendre 3 doses pour être protégés contre le choléra).

En cas d'omission de la deuxième (ou de la troisième) dose, elle pourra être prise n'importe quand au cours des 6 semaines suivant la dernière dose prise.

Il faut éviter de manger et de boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Surdose

Si vous prenez une quantité supérieure à la dose recommandée, il est possible que vous présentiez certains des effets secondaires énumérés ci-dessous.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

En cas de doute, demandez conseil à un médecin, une infirmière ou un pharmacien.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Un vaccin, comme tout médicament, peut provoquer de graves problèmes, tels que des réactions allergiques graves. Le risque que DUKORAL® provoque des dommages importants est extrêmement faible. Les faibles risques

associés à DUKORAL® sont nettement inférieurs à ceux que courent les personnes qui contractent les maladies que ce vaccin prévient.

Si vous ne vous sentez pas bien après l'administration de DUKORAL®, informez-en un médecin, une infirmière ou un pharmacien dès que possible.

Les effets secondaires de DUKORAL® sont habituellement bénins. Les plus fréquents sont des problèmes gastro-intestinaux, tels que douleur abdominale, diarrhée, nausées ou vomissements. Il se peut que certaines personnes prenant DUKORAL® se sentent fiévreuses. Des effets indésirables potentiellement graves (p.ex., déshydratation, essoufflement) sont extrêmement rares.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DUKORAL®, veuillez communiquer avec un médecin, une infirmière ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le vaccin au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 à 46 °F). NE PAS CONGELER DUKORAL®. La congélation détruit le vaccin.

Le vaccin peut être conservé, une seule fois, à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 2 semaines.

Une fois mélangé à la solution tampon, le vaccin doit être utilisé dans les 2 heures qui suivent.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption. **Ne pas prendre DUKORAL® après la date de péremption imprimée sur la boîte.**

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.valneva.ca ou en communiquant avec le service d'Information médicale de Valneva Canada Inc., au 1-855-356-0831. Heures d'ouverture des bureaux : de 9 h à 17 h (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Ce dépliant a été préparé par Valneva Sweden, AB.
Dernière révision : Novembre 2015

SIGNALISATION DES EFFETS INDESIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des renseignements sur les effets indésirables inattendus et graves qui surviennent après la vaccination.

A l'intention des professionnels de la santé

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale des services de santé de votre province ou territoire.

A l'intention du grand public

Advenant que vous ayez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière/infirmier ou pharmacien/pharmacienne de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada

Numéro de téléphone sans frais : 866-844-0018

Numéro de télécopieur sans frais : 866-844-5931

Par courriel: caefi@phac-aspc.gc.ca

Site Web: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

Par la poste :

Agence de la santé publique du
Canada Section Innocuité des
vaccins

130, chemin

Colonnade IA 6502A

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre prestataire de soins de santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

