

Texte rédigé par  
Annie-Claude Labbé,  
médecin microbiolo-  
giste et infectiologue  
(Hôpital Maisonneuve-  
Rosemont), et  
Maryse Laviolette,  
B. Pharm. (Pharmacie  
Caroline Robert et  
associés)

Révision :  
Pascale Meunier,  
B. Pharm.

## Dukoral<sup>MD</sup> : vaccin oral contre la diarrhée des voyageurs et le choléra

Les vacances sont, pour la plupart d'entre nous, l'occasion idéale de nous reposer et de refaire le plein d'énergie. Dans ce but, certains choisiront de s'évader vers une destination soleil afin de s'éloigner des petits tracas quotidiens. Malheureusement, de 20 à 50 % des voyageurs provenant de pays industrialisés et se rendant dans un pays en voie de développement (p. ex., un pays d'Amérique latine, d'Afrique ou d'Asie) contracteront une diarrhée dite « des voyageurs », ou turista<sup>(1,2)</sup>. On imagine aisément que la qualité de vie du voyageur sera grandement compromise par ce désagrément qui est, malgré tout, généralement bénin<sup>(1,3)</sup>.

Depuis le printemps 2003, Aventis Pasteur commercialise le premier vaccin oral inactivé contre la diarrhée des voyageurs et le choléra : Dukoral<sup>MD</sup>. Dans l'article qui suit, nous nous proposons de faire une présentation sommaire de ce produit, accompagnée des recommandations du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs (CCQSV).

### La diarrhée des voyageurs

La diarrhée des voyageurs correspond à une diarrhée de courte durée survenant au cours d'un déplacement vers un pays lointain; elle est due à une modification brutale des habitudes alimentaires et, la plupart du temps, à une infection microbienne<sup>(3)</sup>. Même si 40 % des cas demeurent sans cause précise, différents virus, bactéries ou parasites peuvent être impliqués en fonction de la région géographique visitée, des habitudes alimentaires du voyageur, de l'état de son système immunitaire ainsi que de bien d'autres facteurs<sup>(1,4)</sup>. Les

principaux agents pathogènes pouvant causer la diarrhée des voyageurs sont indiqués au tableau I. *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) demeure l'agent pathogène le plus fréquemment isolé, qu'on retrouve dans 20 à 40 % des cas de diarrhée des voyageurs (soit dans 33 à 67 % des cas où un agent pathogène est identifié)<sup>(2)</sup>.

Les épisodes de diarrhée des voyageurs sont le plus souvent bénins et se résolvent en trois à cinq jours. Cependant, ils peuvent être plus graves chez les jeunes enfants, les personnes âgées et des personnes souffrant d'une maladie chronique concomitante (p. ex., insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, maladie inflammatoire intestinale)<sup>(1,3)</sup>. Chaque personne qui doit se rendre dans une région où elle est à risque de contracter la diarrhée des voyageurs devrait être bien renseignée sur les mesures d'hygiène de base permettant de la prévenir. En plus du lavage des mains, ces mesures incluent, entre autres, la consommation d'aliments cuits, de fruits pelés, de boissons capsulées, d'eau bouillie ou embouteillée, de lait pasteurisé, en évitant les cubes de glace, les aliments qui sont disposés dans des buffets à température de la pièce et l'eau locale<sup>(1,3,4)</sup>.

### Le choléra

Le choléra est une maladie infectieuse intestinale contagieuse qui se transmet par l'ingestion d'eau polluée, d'aliments ou de boissons souillés ou encore de crustacés infectés. Quelques jours après la contamination, une diarrhée se déclare brutalement, s'accompagnant de vomissements abondants et de crampes musculaires<sup>(3)</sup>. Le choléra ne survient

**Tableau I**  
Principales causes infectieuses de la diarrhée des voyageurs<sup>(1,4)</sup>

<b>Bactériennes</b>	<b>Virales</b>
Espèces <i>Aeromonas</i>	Virus de Norwalk
<i>Campylobacter jejuni</i>	Rotavirus
<i>Escherichia coli</i> entéroaggrégant	Adénovirus
<i>Escherichia coli</i> entérotoxigène	
<i>Plesiomonas</i>	<b>Parasitaires</b>
Espèces <i>Salmonella</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>
Espèces <i>Shigella</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
<i>Vibrio cholerae</i> (très rare chez les voyageurs)	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Giardia lamblia</i>

que très rarement chez les voyageurs et il peut être prévenu par les mesures d'hygiène de base et les précautions alimentaires énumérées ci-dessus. Le traitement habituel consiste en une réhydratation par voie orale<sup>(5)</sup>. La vaccination des voyageurs contre le choléra est donc indiquée seulement dans des circonstances exceptionnelles (p. ex., si le voyageur doit séjourner dans une zone endémique ou une zone épidémique où les conditions sanitaires sont inadéquates, et s'il doit entretenir des contacts étroits avec la population indigène, ou si la personne qui doit séjourner dans une telle zone présente des mécanismes de défense gastrique affaiblis, par exemple à cause d'une achlorhydrie, d'une gastrectomie ou d'un traitement par des antiacides)<sup>(6)</sup>.

### Dukoral<sup>MD</sup>

Ce nouveau vaccin, à prendre par voie orale, est destiné à protéger, pendant un séjour dans une région à risque de contamination, les adultes et les enfants âgés de deux ans et plus contre la diarrhée des voyageurs due à ETEC et le choléra dû à *Vibrio cholerae*<sup>(7)</sup>.

### Posologie

Pour protéger contre la diarrhée à ETEC les adultes et les enfants de deux ans et plus, le vaccin doit être pris avant le départ, à raison de deux doses, à un intervalle d'au moins une semaine mais ne dépassant pas six semaines. De plus, on recommande l'ingestion d'une dose de rappel tous les trois mois, si le risque de contamination persiste. Si plus de cinq années se sont écoulées depuis les deux doses initiales ou depuis la dernière dose de rappel, on recommande une revaccination complète (deux doses), si besoin est<sup>(2,7)</sup>. Pour protéger les voyageurs contre le choléra dû à *V. cholerae*, on recommande, avant le départ, l'administration de trois doses chez les enfants de deux à six ans, et de deux doses chez les adultes ainsi que chez les enfants âgés de plus de six ans. Les doses devront être prises à un intervalle d'au moins une semaine et d'au plus six semaines. Une dose de rappel ne sera nécessaire que deux ans après la double vaccination initiale chez les enfants de plus de six ans, alors qu'elle devra être répétée six mois après la triple vaccination initiale chez les enfants de deux à six ans<sup>(2,5)</sup>.

### Effets indésirables

Lors des études réalisées, les effets indésirables digestifs (diarrhée, nausées, douleurs abdominales)

ne se sont pas manifestés plus fréquemment chez les sujets ayant reçu le vaccin (environ 24 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (environ 33 %)<sup>(2, 7-10)</sup>. Jusqu'à maintenant, aucun effet indésirable grave n'aurait été signalé depuis la commercialisation du vaccin en Suède (1995) et en Norvège (1997).

### Interactions

La stabilité du vaccin peut être affectée par l'acidité. Il est donc préférable de s'abstenir de boire ou de manger dans l'heure qui précède et qui suit la prise du vaccin. Grâce à cette précaution, le vaccin pourra exercer sa pleine efficacité. On recommande également de prévoir un délai d'au moins huit heures entre l'administration par voie orale d'un vaccin typhique encapsulé et celle de Dukoral<sup>MD(7)</sup>.

### Contre-indications

En raison du manque d'études et de données sur l'innocuité du produit, on doit éviter la vaccination par Dukoral<sup>MD</sup> chez les enfants de moins de deux ans et chez les femmes enceintes<sup>(2, 7)</sup>. De plus, on devrait retarder la vaccination par Dukoral<sup>MD</sup> chez une personne présentant de la fièvre afin d'éviter de confondre les effets indésirables du vaccin avec les symptômes de la maladie fébrile sous-jacente<sup>(7)</sup>.

### Présentation

Chaque dose de vaccin est présentée sous la forme d'une suspension blanchâtre, conditionnée dans une fiole unidose. Chaque fiole de vaccin est accompagnée d'un sachet de granules effervescents de bicarbonate de sodium parfumés à la framboise<sup>(7)</sup>.

### Mode d'administration

Il est important de suivre attentivement les étapes suivantes lors de l'administration d'une dose de vaccin.

- Dissoudre tout le contenu du sachet de bicarbonate de sodium dans environ 150 ml d'eau. Ne pas utiliser de lait, de jus ni aucune autre boisson. (Enfants de deux à six ans : n'utiliser que la moitié de cette préparation.)
- Agiter la fiole contenant le vaccin (une fiole = une dose).
- Ajouter le vaccin à la solution de bicarbonate de sodium. Bien agiter et faire boire le mélange.
- On devrait s'abstenir de boire dans l'heure qui précède et qui suit l'administration.
- Après la dissolution du bicarbonate de sodium dans l'eau et l'ajout du vaccin, le mélange devrait être bu dans un délai maximal de deux heures<sup>(7)</sup>.

**La vaccination des voyageurs contre le choléra est indiquée seulement dans des circonstances exceptionnelles.**



**Il n'y a qu'environ 55 % de souches d'ETEC qui produisent la LT. La protection croisée n'est donc que partielle.**

**Conservation**

La fiole de vaccin doit être réfrigérée entre 2 °C et 8 °C, avant d'être utilisée. Elle peut être conservée une seule fois à température ambiante (moins de 27 °C) pendant deux semaines au maximum. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé dans les deux heures. Quant au sachet de bicarbonate de sodium, il peut être conservé séparément, à une température ambiante inférieure à 27 °C<sup>(7)</sup>.

**Efficacité du vaccin**

Le vaccin est constitué de *V. cholerae* inactivé et d'une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. La protection contre le choléra que confère le vaccin n'est cependant spécifique qu'au *V. cholerae* du sérotype 01. Il n'offre donc aucune protection contre d'autres sérotypes, tel le sérotype 0139, présent en Asie. ETEC peut produire une entérotoxine thermolabile (heat-labile toxin [LT]) qui est semblable à celle produite par *V. cholerae*. C'est contre cette toxine, qui produit la diarrhée, que notre corps fabriquera des anticorps. La similitude entre

BS-WC (*V. cholerae* inactivé, combiné à la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique, soit la combinaison qui entre dans la composition de Dukoral<sup>MD</sup>) et de 24 842 participants recevant au moins deux doses du vaccin constitué uniquement de *V. cholerae* inactivé (WC). L'efficacité du vaccin BS-WC contre la diarrhée causée par ETEC producteur de LT a été de 67 % au cours des trois mois suivant la prise de la deuxième dose de vaccin. Au-delà de cette période, le vaccin BS-WC n'était pas plus efficace que le vaccin WC contre la diarrhée due à ETEC<sup>(8)</sup>.

Puisque le vaccin commercialisé au Canada est destiné aux voyageurs, il nous faut en connaître l'efficacité chez cette population. Deux études menées chez des voyageurs ont été publiées : la première portait sur une population de Finlandais se rendant au Maroc et la deuxième, sur une population d'Américains se rendant au Mexique<sup>(9, 10)</sup>. Ont été admises à l'étude menée chez des voyageurs finlandais, réalisée en 1989, 615 (28 %) des 2 223 personnes invitées à y participer. De ce nombre, 307 ont reçu le vaccin et 308 un placebo. Les deux doses du vaccin ont été administrées en Finlande (trois semaines, puis une semaine, avant le départ). Un épisode de diarrhée est survenu chez 166 (27 %) personnes de l'ensemble des participants. On a mis en culture et cherché à identifier les agents pathogènes retrouvés chez les participants ayant eu un épisode de diarrhée. Au moins un entéropathogène a été détecté chez 78 des 166 (47 %) de ces sujets. La diarrhée a été attribuable à ETEC dans 43 cas sur les 166 (26 %)<sup>(9)</sup>. Les résultats de cette étude sont présentés au tableau II.

La deuxième étude menée chez une population de voyageurs a été réalisée en 1992 auprès de 502 étudiants américains qui se rendaient au Mexique pour un stage d'été<sup>(10)</sup>. La première dose du vaccin BS-WC (ou du placebo) a été administrée à l'arrivée au Mexique et la deuxième, 10 jours plus tard. Aucune différence n'a pu être observée entre les deux groupes quant au nombre de participants ayant subi un épisode de diarrhée (128/250 du groupe vacciné vs 124/252 du groupe placebo). Sur un total de 252 participants ayant subi un épisode de diarrhée (128 du groupe ayant reçu le vaccin et 124 du groupe placebo), une bactérie entéropathogène a été isolée à partir d'échantillons de selles provenant de 113 (44,8 %) d'entre eux. ETEC a été la bactérie la plus fréquente (75/113) et 66 % des souches d'ETEC étaient productrices de LT.

**Tableau II**  
**Résultats de l'étude menée chez les voyageurs finlandais<sup>(9)</sup>**

	Groupe vaccin BS-WC <sup>a</sup> (n = 307)	Groupe placebo (n = 308)	Efficacité protectrice du vaccin (intervalle de confiance à 95 %)
Épisode de diarrhée	72 (23 %)	94 (31 %)	23 % (16-30 %) ; p = 0,03
Épisode de diarrhée attribuable à <i>Escherichia coli</i> entérotogène	14 (4,6 %) <sup>b</sup>	29 (9,4 %) <sup>b</sup>	52 % (44-59 %) ; p = 0,01

Note :

<sup>a</sup>. vaccin oral à cellule entière combiné à la sous-unité B recombinante de la toxine cholérique.

<sup>b</sup>. Environ 50 % des souches d'ETEC isolées pendant cette étude produisaient la toxine thermolabile (LT) : 6 des 14 souches isolées chez des participants du groupe ayant reçu le vaccin BS-WC et 15 des 29 souches d'ETEC isolées chez ceux du groupe placebo.

la toxine d'ETEC et celle de *V. cholerae* explique la protection croisée (protection simultanée contre ETEC et contre *V. cholerae*), conférée par le vaccin. Cependant, il n'y a qu'environ 55 % de souches d'ETEC qui produisent la LT. La protection croisée n'est donc que partielle<sup>(11)</sup>.

**Études menées sur le vaccin Dukoral<sup>MD</sup>**

Peu d'études sur le vaccin Dukoral<sup>MD</sup> ont été menées jusqu'à maintenant. Une étude clinique à répartition aléatoire et à double insu a été réalisée au Bangladesh auprès de mères et de leurs enfants âgés de 2 à 15 ans<sup>(8)</sup>. Il ne s'agissait donc pas d'une population de voyageurs mais plutôt de sujets vivant dans une zone endémique. Les groupes à l'étude étaient constitués de 24 770 participants recevant au moins deux doses du vaccin combiné

Pour ce qui est des épisodes de diarrhée attribuable à ETEC, 55 (74 %) sont survenus moins de sept jours après la deuxième dose du vaccin, ce qui laisse supposer que l'intervalle entre la vaccination (à l'arrivée au Mexique) et l'exposition pendant le séjour en zone endémique a été trop court. Après stratification des résultats selon le moment de l'apparition de la diarrhée, l'efficacité du vaccin sur le plan de la protection contre la diarrhée secondaire à ETEC plus de sept jours après l'administration de la deuxième dose a été de 50 % (intervalle de confiance à 95 %, 14-71 %), résultat similaire à ceux obtenus par l'étude menée chez des voyageurs finlandais (protection de 52 % contre la diarrhée attribuable à ETEC)<sup>(10)</sup>.

On peut difficilement appliquer les résultats de ces études à tous les voyageurs. De plus, si on considère qu'entre 20 et 55 % des voyageurs se rendant dans une région tropicale ou subtropicale présenteront un épisode de diarrhée, que ETEC est retrouvé dans 20 à 40 % des cas de diarrhée et que l'efficacité du vaccin contre la diarrhée du voyageur attribuable à ETEC se situait dans l'étude finlandaise entre 44 et 59 % à l'intérieur d'un intervalle de confiance à 95 %, on peut supposer que le vaccin protégerait, dans le meilleur des cas, 13 % des voyageurs (55 % x 40 % x 59 %).

### Recommandations du CCQS

Les avantages de Dukoral<sup>MD</sup> pour le voyageur sont limités. En effet, la diarrhée des voyageurs est en partie évitable par des mesures d'hygiène et des précautions alimentaires. Dans la très grande majorité des cas, les épisodes se résorbent par eux-mêmes et

se traitent par réhydratation orale. Dans les cas plus sévères, une antibiothérapie empirique contre les agents pathogènes entériques habituellement en cause est en général efficace et comporte un risque d'effets indésirables jugé acceptable. Par ailleurs, on ne peut exclure le fait que le vaccin puisse causer rarement des effets indésirables encore inconnus. Puisque la protection conférée par le vaccin contre la diarrhée du voyageur est limitée, la vaccination ne devrait pas remplacer une antibiothérapie prescrite en autotraitement lorsqu'elle est indiquée. De plus, les voyageurs qui choisiront de recevoir le vaccin ne devront pas négliger l'application des mesures d'hygiène et les précautions alimentaires de rigueur<sup>(12)</sup>.

### Conclusion

Plusieurs de nos patients voyageant à l'étranger seront tentés de se prémunir contre la diarrhée des voyageurs en prenant Dukoral<sup>MD</sup> en prophylaxie. Le rôle du pharmacien dans ce cas sera de bien renseigner son patient sur le mode d'emploi du produit, mais aussi sur ses limites. En effet, étant donné la protection restreinte que confère Dukoral<sup>MD</sup>, il sera important de rappeler les mesures d'hygiène de base, primordiales pour la prévention de la diarrhée des voyageurs. De plus, le pharmacien pourra inviter son patient à consulter une clinique de santé-voyage (liste des cliniques, disponible à [http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspst/tmp-pmv/travel/clinic\\_f.html#qc](http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspst/tmp-pmv/travel/clinic_f.html#qc)) puisque, dans certains cas, d'autres vaccins et une prophylaxie antipaludéenne pourraient être indiqués.

*Note : Dukoral<sup>MD</sup> peut être obtenu sans ordonnance dans les cliniques du voyageur.*

Puisque la protection conférée par le vaccin contre la diarrhée du voyageur est limitée, la vaccination ne devrait pas remplacer une antibiothérapie prescrite en autotraitement lorsqu'elle est indiquée.

### Références

1. **Canadian Pharmacists Association.** Patient Self-Care, 1<sup>e</sup> édition. Ottawa : Canadian Pharmacists association, 2002 ; 245-8.
2. **Cheng AC et Thielman NM.** Update on traveler's diarrhea. *Curr Infect Dis Rep* 2002 ; 4 : 70-7.
3. **Amarenco G, Amor B, Amouroux J, et al.** Larousse médical. Paris, 2000 ; 298-9.
4. **American Pharmaceutical Association.** Handbook of Nonprescription Drugs, 13<sup>e</sup> édition. Washington : American Pharmaceutical Association, 2002 ; 338-41.
5. **Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.** (Page consultée le 3 octobre 2003.) Protocole d'immunisation du Québec (PIQ), Édition 1999 (incluant les dernières mises à jour [septembre 2003]). [En ligne] Adresse URL : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/immunisation/fs\\_immunisation.html](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/immunisation/fs_immunisation.html).
6. **Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.** (Page consultée le 3 octobre 2003) Guide d'intervention en santé voyage/Situation épidémiologique et recommandations 1999 (mise à jour septembre 2002). [En ligne] Adresse URL : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/voyageurs/fs\\_voyageur.html](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/voyageurs/fs_voyageur.html).
7. **Aventis Pasteur Limitée.** Monographie du Dukoral<sup>MD</sup>. Toronto, février 2003.
8. **Clemens JD, Sack DA, Harris JR, 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. *JID* 1988 ; 158 : 372-7.
9. **Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H, et al.** Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991 ; 338 : 1285-9.
10. **Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson III JJ, et al.** Safety, immunogenicity, and protective efficacy of the whole-cell/recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine against traveler's diarrhea. *J Travel Med* 1995 ; 2 : 22-7.
11. **Robins-Browne RM, Hartland EL.** Escherichia coli as a cause of diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 467-75.
12. **Institut national de santé publique du Québec.** (Page consultée le 3 octobre 2003) Avis sur le vaccin contre la diarrhée des voyageurs. Surveillance des actualités en santé des voyageurs, 2003. [En ligne] Adresse URL : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/voyageurs/fs\\_voyageur.html](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/preventioncontrole/voyageurs/fs_voyageur.html)