

Cholera vaccines: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with WHO's current position on the use of vaccines in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on vaccines and immunization (SAGE). The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This document replaces the position paper on cholera vaccines published in the *Weekly Epidemiological Record* in April 2001. Other recommendations from WHO for the control of cholera include treating cholera cases, implementing water and sanitation interventions, and mobilizing communities: these remain unchanged. Footnotes provide a limited number of core references; abstracts of these references as well as a more comprehensive list of references can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables which assess the quality of scientific evidence for key conclusions are also available through this link and are referenced in the position paper.

Vaccins anticholériques: note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat, qui est de donner des avis aux États Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles résument les informations essentielles sur les maladies et vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le cadre mondial. Les notes d'information ont été examinées par un certain nombre d'experts appartenant ou non à l'OMS et, depuis 2006, elles sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur les vaccins et la vaccination (SAGE). Elles s'adressent avant tout aux fonctionnaires de la santé publique et aux responsables des programmes de vaccination des pays, mais elles peuvent aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les laboratoires qui fabriquent des vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la note d'information sur les vaccins anticholériques publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en avril 2001. Les autres recommandations de l'OMS en matière de lutte contre le choléra, notamment le traitement des cas, l'adoption de mesures concernant l'amélioration de la qualité de l'eau et l'assainissement ainsi que la mobilisation des communautés, restent valables. Les notes de bas de page contiennent quelques références essentielles; on trouvera un récapitulatif de ces références et une liste plus complète sur le site <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Des tableaux de notation évaluant la qualité des données scientifiques à partir desquelles ont été tirées les principales conclusions sont également disponibles sur ce site et référencés dans la note d'information.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**
**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

03.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Background

Epidemiology

Cholera is a rapidly dehydrating diarrhoeal disease caused by ingestion of toxigenic serogroups (O1 and less commonly O139) of *Vibrio cholerae*. Humans are the only known natural host for *V. cholerae*, and the disease is spread mainly by faecal contamination of water and food. Direct transmission from person to person is uncommon. Cholera is a disease of poverty and closely linked to poor sanitation and a lack of clean drinking water. The disease burden is characterized by both endemic disease and epidemics. Endemic cholera refers to cholera that recurs in time and place, whereas epidemic cholera denotes cholera that occurs unpredictably with respect to these variables. Cholera occurs endemically in south and south-east Asia and in Africa, but may also cause major outbreaks. Throughout history, devastating outbreaks of cholera have resulted in millions of cases and hundreds of thousands of deaths.

Young children living in endemic areas are most affected by the disease, but any age group may suffer. In recent years, prospective cholera surveillance was conducted in selected slums in Kolkata, India; Beira, Mozambique; and North Jakarta, Indonesia.¹ Children aged 2–4 years had annualized incidence rates of 8.8/1000 in Beira, 6.2/1000 in Kolkata, and 1.2/1000 in North Jakarta. Although these rates were 2–4 times higher than those found in the overall population, children aged <2 years had the highest incidence rates (8.6/1000 in Kolkata and 3.2/1000 in North Jakarta). Only *V. cholerae* O1 was found in these sites.

The growing number and frequency of major cholera outbreaks are causing concern. The majority of affected countries report an overall cholera case-fatality rate (CFR) of <5%, but in some locations the CFR may approach 50% during outbreaks among the most vulnerable groups.²

Recently, protracted cholera outbreaks have occurred in Angola, Ethiopia, Somalia, Sudan and northern Viet Nam. An epidemic in Zimbabwe lasted almost 1 year and spread throughout the country as well as to neighbouring Zambia and South Africa. At the end of July 2009, >98 000 cases and 4000 deaths had been reported. In the past 3 years, the annual global figures reported to WHO included 178 000–237 000 cases of cholera and 4000–6300 deaths from cholera. However, in part owing to surveillance difficulties, but also for fear of economic and societal consequences, the morbidity and mortality caused by *V. cholerae* are likely to be grossly underreported.² The actual global disease burden is estimated

Généralités

Épidémiologie

Le choléra est une maladie diarrhéique entraînant une déshydratation rapide qui est provoquée par l'ingestion du toxigène *Vibrio cholerae* appartenant aux sérogroupes O1 et, moins souvent, O139. L'être humain est le seul hôte naturel connu de *V. cholerae* et la maladie se propage principalement par contamination fécale de l'eau et des aliments. La transmission directe d'un individu à l'autre est rare. Le choléra est une maladie de la pauvreté associée de près au manque d'hygiène et à l'absence d'eau de boisson salubre. La maladie présente à la fois un caractère endémique et épidémique. On qualifie de choléra endémique les formes de la maladie qui réapparaissent régulièrement dans le temps et dans l'espace et de choléra épidémique les cas de la maladie difficiles à prévoir dans l'espace et le temps. Le choléra est endémique en Asie du Sud et du Sud-Est ainsi qu'en Afrique, mais il peut également provoquer d'importantes flambées. Tout au long des siècles, des flambées catastrophiques de choléra ont provoqué des millions de cas de maladie et des centaines de milliers de décès.

Ce sont les jeunes enfants vivant dans les zones d'endémicité qui sont les plus touchés par la maladie mais des individus de tous âges peuvent tomber malade. Ces dernières années, des activités de surveillance prospective du choléra ont été menées dans certains bidonvilles de Kolkata (Inde), de Beira (Mozambique) et des quartiers nord de Jakarta (Indonésie).¹ Parmi les enfants de 2 à 4 ans, les taux d'incidence annuels étaient de 8,8/1000 à Beira, de 6,2/1000 à Kolkata et de 1,2/1000 dans les quartiers nord de Jakarta. Bien que ces taux aient été 2 à 4 fois plus élevés que dans l'ensemble de la population, c'est parmi les enfants de <2 ans que les taux d'incidence étaient les plus élevés (8,6/1000 à Kolkata et 3,2/1000 dans les quartiers nord de Jakarta). On n'a trouvé *V. cholerae* O1 uniquement dans ces différents endroits.

L'augmentation du nombre et de la fréquence des grandes flambées de choléra est un sujet de préoccupation. La plupart des pays touchés signalent un taux global de létalité par choléra de <5% mais, en certains endroits, ce taux pourrait atteindre 50% lors de flambées épidémiques dans les groupes les plus vulnérables.²

Récemment, des flambées prolongées de choléra se sont produites en Angola, en Éthiopie, en Somalie, au Soudan et dans le nord du Viet Nam. Au Zimbabwe, l'épidémie a duré près d'une année et s'est propagée à l'ensemble du pays et à des zones voisines de Zambie et d'Afrique du Sud. À la fin du mois de juillet 2009, >98 000 cas et 4000 décès avaient été signalés. Ces 3 dernières années, les chiffres mondiaux annuels notifiés à l'OMS oscillaient entre 178 000 et 237 000 cas de choléra et entre 4000 et 6300 décès dus à cette maladie. Cependant, à cause des difficultés de la surveillance mais aussi par crainte des conséquences économiques et sociales, il est vraisemblable que les chiffres relatifs à la morbidité et la mortalité dus à *V. cholerae* sont très fortement sous-notifiés.² On estime que la charge

¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(2):e173.

² See No 31, 2009, pp. 309–324.

¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(2):e173.

² Voir N° 31, 2009, pp. 309–324.

to be 3–5 million cases and 100 000–130 000 deaths per year.^{2, 3, 4}

Concerns about cholera have been heightened by the emergence of new, apparently more virulent, strains of *V. cholerae* O1 that now predominate in parts of Africa and Asia, as well as by the unpredictable emergence and spread of antibiotic-resistant strains. Also, there is a potential for increases in cholera outbreaks resulting from rising sea levels and increases in water temperature, since brackish water and estuaries are natural reservoirs of *V. cholerae*.

The pathogen and the disease

V. cholerae is a Gram-negative, rod-shaped non-invasive mainly waterborne bacterium. Serogrouping is based on the polysaccharides of the somatic (O) antigen. There are more than 200 serogroups of *V. cholerae* but only 2 serogroups – O1 and O139 – cause epidemic disease. There is no proven cross-protection between these 2 serogroups. Serogroup O1 has 2 biotypes: El Tor and classical. Both of these biotypes can be further classified into 2 serotypes: Ogawa and Inaba.⁵ Compared with the classical strains, El Tor persists for longer in the environment, causes more asymptomatic cases and is shed more extensively in excreta, even in asymptomatic cases. Although the classical strains are believed to have been responsible for the 6 previous pandemics in modern history, El Tor is responsible for the seventh pandemic, which started in 1961 and continues today.

In 1992, a new variant strain caused extensive epidemics in Bangladesh and India, and subsequently in other parts of south Asia. This strain (*V. cholerae* O139 Bengal) is a genetic derivative of the El Tor biotype in which the O1 biosynthetic genes are replaced by the O139 biosynthetic genes. The spread of the O139 serogroup is restricted to Asia, and over the years the incidence in most parts of Asia has declined except in a few pockets in, for example, China and Thailand. Serogroup O139 is currently responsible for 2–9% of cases in Bangladesh.⁶ In 1992 another variant of El Tor emerged; this has the genetic backbone of the El Tor biotype but produces cholera toxin formerly produced only by classical strains. This newly described El Tor variant has replaced the original El Tor strain in several parts of Asia and Africa.^{7, 8} These new variant strains appear to be associated with more severe disease, which could lead to higher CFRs if not adequately treated.⁹

mondiale actuelle se situe entre 3 et 5 millions de cas et entre 100 000 et 130 000 décès par an.^{2, 3, 4}

Les inquiétudes concernant le choléra ont été renforcées par l'apparition de nouvelles souches apparemment plus virulentes de *V. cholerae* O1 qui prédominent aujourd'hui dans une partie de l'Afrique et de l'Asie, ainsi que par la propagation et l'apparition imprévisible de souches résistantes aux antibiotiques. D'autre part, il pourrait y avoir un risque d'augmentation du nombre des flambées de choléra lié à l'élévation du niveau des mers et à la hausse de la température de l'eau puisque les eaux saumâtres et les estuaires sont des réservoirs naturels de *V. cholerae*.

L'agent pathogène et la maladie

V. cholerae est un bacille en forme de bâtonnet Gram négatif non invasif, principalement véhiculé par l'eau. Le sérogroupage repose sur les polysaccharides de l'antigène somatique (O). Bien qu'il existe >200 sérogroupes de *V. cholerae*, 2 sérogroupes seulement – O1 et O139 – provoquent des épidémies. Il n'existe pas de protection croisée démontrée entre ces 2 sérogroupes. Le séro groupe O1 comporte 2 biotypes: El Tor et le biotype classique, lesquels peuvent être encore classés en 2 sérotypes: Ogawa et Inaba.⁵ Contrairement aux souches classiques, El Tor persiste plus longtemps dans l'environnement, provoque davantage de cas asymptomatiques et est rejeté de façon plus abondante dans les excreta, même dans les cas asymptomatiques. On pense que la souche classique était responsable des 6 pandémies précédentes de l'ère moderne, mais El Tor est à l'origine de la septième pandémie qui a débuté en 1961 et dure aujourd'hui encore.

En 1992, un nouveau variant a provoqué d'importantes épidémies au Bangladesh et en Inde puis dans d'autres parties de l'Asie du Sud. Cette souche (*V. cholerae* O139 Bengal) est génétiquement dérivée du biotype El Tor mais les gènes biosynthétiques O1 sont remplacés par les gènes biosynthétiques O139. Le séro groupe O139 ne se propage qu'en Asie et, au fil des années, l'incidence a reculé dans la plus grande partie de l'Asie, sauf dans quelques zones limitées, par exemple en Chine et en Thaïlande. Le séro groupe O139 est actuellement responsable de 2 à 9% des cas au Bangladesh.⁶ En 1992, un nouveau variant d'El Tor est apparu; il comporte la même base génétique mais sécrète une toxine cholérique que seule la souche classique produisait auparavant. Ce variant d'El Tor nouvellement décrit a remplacé la souche El Tor initiale dans plusieurs régions d'Asie et d'Afrique.^{7, 8} Il semble que ces nouveaux variants soient associés à une forme de maladie plus sévère qui pourrait être à l'origine de taux de létalité plus élevés faute d'un traitement satisfaisant.⁹

³ Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:521–530.

⁴ Tacket CO et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:127–138.

⁵ *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/CDD/SER/80.2).

⁶ Schwartz BS et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74:1067–1073.

⁷ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44:4211–4213.

⁸ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297:443–449.

⁹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and Infection*, 2009, 14:1–6.

³ Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:521–530.

⁴ Tacket CO et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:127–138.

⁵ *Le traitement de la diarrhée: manuel à l'usage des médecins et autres personnes de santé qualifiées*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/CDD/SER/80.2).

⁶ Schwartz BS et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74:1067–1073.

⁷ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44:4211–4213.

⁸ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297:443–449.

⁹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and Infection*, 2009, 14:1–6.

After penetrating the mucus layer, *V. cholerae* colonizes the epithelial lining of the gut. Cholera toxin, which is secreted by toxigenic *V. cholerae* O1 or O139, affects the small intestine. The toxin depends on a specific receptor: the monosialosyl ganglioside GM-1. The binding (B) subunit of the toxin attaches to GM-1 and releases the active (A) subunit, which enters the host cell. This activation results in massive loss of intravascular and extracellular fluids and electrolytes – especially sodium, potassium and bicarbonate – through the stool and vomitus. Resistance to first-line antibiotics (tetracycline and doxycycline), as well as resistance to multiple drugs, occurs frequently and has been associated with more severe illness and higher rates of secondary infection.¹⁰ *V. cholerae* strains may lose their resistance over time.

In the majority of cases, cholera is characterized by acute, profuse watery diarrhoea of 1 or a few days' duration. In its extreme manifestation, cholera is one of the most rapidly fatal infectious illnesses known. Within 3–4 hours of onset of symptoms, a previously healthy person may become severely dehydrated and if not treated may die within 24 hours. Blood group O is known to be associated with increased vulnerability to severe cholera (cholera gravis).

The diagnosis of cholera is commonly established by isolating the causative organism from the stools of infected individuals. Agglutination tests with specific antisera are used for confirmation. When dehydration is mild to moderate, the treatment is by simple oral rehydration solutions containing salts and glucose; rice-based oral rehydration salts and low osmolarity solutions are now recommended.¹¹ In severe cases, aggressive intravenous rehydration treatment (preferably with Ringer's lactate solution) is required. Although rehydration may be life-saving, it has no effect on the course of the disease or dissemination of the infection. Antibiotics are a part of the treatment of severe cholera but are not needed for mild cases and are contraindicated for prophylaxis. Antibiotic sensitivity should be assessed on a representative sample of isolates to guide treatment during an outbreak.

Cholera vaccines and vaccination

Two types of oral cholera vaccines are available: (i) Dukoral and (ii) Shanchol and mORCVAX. The latter two are identical vaccines in terms of strains but formulated by different manufacturers using different methods (see below).

An oral live attenuated single-dose vaccine (CVD 103-HgR) is no longer produced.¹² The injectable vaccine prepared from phenol-inactivated strains of *V. cholerae* is still manufactured in a few countries; the use of this

Après pénétration de la muqueuse, *V. cholerae* colonise l'épithélium intestinal. La toxine cholérique sécrétée par *V. cholerae* O1 ou O139 toxigène agit sur l'intestin grêle. Cette toxine dépend d'un récepteur spécifique, le monosialosyl ganglioside GM-1. La sous-unité B de la toxine se fixe sur le récepteur GM-1 et libère la sous-unité active A qui pénètre dans la cellule hôte. Cette activation entraîne une perte massive de liquides et d'électrolytes intravasculaires et extracellulaires – en particulier sodium, potassium et bicarbonate – du fait des diarrhées et des vomissements. La résistance aux antibiotiques de première intention (tétracycline et doxycycline) ainsi qu'à plusieurs médicaments est fréquente et a été associée à des formes plus sévères de la maladie et des taux plus élevés d'infection secondaire.¹⁰ Avec le temps, les souches de *V. cholerae* peuvent perdre leur résistance.

Dans la majorité des cas, le choléra se caractérise par une diarrhée aiguë, aqueuse et profuse qui dure un ou plusieurs jours. Dans ses manifestations extrêmes, c'est l'une des maladies infectieuses les plus rapidement mortelles que l'on connaisse. Dans les 3 à 4 heures qui suivent l'apparition des symptômes, une personne auparavant en bonne santé peut présenter une grave déshydratation et, faute de traitement, mourir dans les 24 heures. On sait que le groupe sanguin O est associé à une plus grande vulnérabilité (forme sévère du choléra).

On pose généralement le diagnostic en isolant l'agent causal à partir des selles des personnes infectées. La confirmation s'obtient à l'aide d'épreuves d'agglutination avec des antisérums spécifiques. Une déshydratation légère à modérée se traite avec une simple solution de réhydratation orale contenant des sels et du glucose; les sels de réhydratation orale dans de l'eau de riz et les solutions à osmolarité réduite sont aujourd'hui recommandés.¹¹ Les cas graves requièrent une réhydratation énergique par voie intraveineuse (de préférence avec une solution de lactate de Ringer). Même si la réhydratation peut sauver la vie, elle n'agit pas sur l'évolution de la maladie ni sur la propagation de l'infection. L'antibiothérapie fait partie du traitement des formes sévères du choléra mais ne s'impose pas dans les cas bénins et est contre-indiquée pour la prophylaxie. Il faut évaluer la sensibilité aux antibiotiques sur un échantillon représentatif de souches isolées afin d'orienter le traitement lors d'une flambée épidémique.

Les vaccins et la vaccination anticholérique

Il existe 2 types de vaccin anticholérique oral: (1) Dukoral, ainsi que (2) Shanchol et mORCVAX. Les deux derniers sont identiques du point de vue des souches mais ils sont formulés par les fabricants selon différentes méthodes.

On ne fabrique plus aujourd'hui de vaccin atténué vivant oral en dose unique (CVD103-HgR).¹² Le vaccin injectable préparé à partir de souches de *V. cholerae* inactivées au phénol est encore fabriqué dans quelques pays mais l'OMS n'en recommande pas

¹⁰ Sack DA et al. *Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8).

¹¹ Sack DA et al. Cholera. *Lancet*, 2004, 363:223–233.

¹² *Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes presented to the WHO SAGE in October 2009* [draft document]. Geneva, Ad-hoc vaccine working group (http://www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf; accessed March 2010).

¹⁰ Sack DA et al. *Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8).

¹¹ Sack DA et al. Cholera. *Lancet*, 2004, 363:223–233.

¹² *Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes presented to the WHO SAGE in October 2009* [draft document]. Geneva, Ad-hoc vaccine working group (http://www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf; consulté en mars 2010).

vaccine is not recommended by WHO, mainly because of its limited efficacy and short duration of protection.⁴

Dukoral (WC-rBS)

Dukoral was developed in Sweden and first licensed in 1991. It is licensed in >60 countries, primarily as a vaccine for travellers to cholera-endemic areas. However, it has also been used in crisis situations in Indonesia, Sudan and Uganda, and in a demonstration project in an endemic area of Mozambique. Dukoral is a monovalent vaccine based on formalin and heat-killed whole cells (WC) of *V. cholerae* O1 (classical and El Tor, Inaba and Ogawa) plus recombinant cholera toxin B subunit. The B subunit of cholera toxin was originally produced chemically (WC-BS) but is now produced by recombinant technology (WC-rBS). BS and rBS are practically identical in terms of immune response. To protect the toxin B subunit from being destroyed by gastric acid, the vaccine must be given with a bicarbonate buffer. The vaccine is provided in 3 ml single-dose vials together with the bicarbonate buffer (effervescent granules in sachets). Vaccine and buffer are mixed in 150 ml of water (chlorinated or not) for persons aged >5 years and in 75 ml of water for children aged 2–5 years. The vaccine has a shelf life of 3 years at 2–8 °C and remains stable for 1 month at 37 °C.

Vaccine schedule and administration

According to the manufacturer, primary immunization consists of 2 oral doses given ≥ 7 days apart (but <6 weeks apart) for adults and children aged ≥ 6 years. Children aged 2–5 years should receive 3 doses ≥ 7 days apart (but <6 weeks apart). Intake of food and drink should be avoided for 1 hour before and after vaccination. If the interval between the primary immunization doses is delayed for >6 weeks, primary immunization should be restarted. Protection may be expected about 1 week after the last scheduled dose.

Provided there is continued risk of *V. cholerae* infection, 1 booster dose is recommended by the manufacturer after 2 years for adults and children aged ≥ 6 years. If the interval between the primary series and booster immunization is >2 years, primary immunization must be repeated. For children aged 2–5 years 1 booster dose is recommended every 6 months, and if the interval between primary immunization and the booster is >6 months, primary immunization must be repeated.

Dukoral is not licensed for children aged <2 years.

Vaccine safety

Both prelicensure studies and postmarketing surveillance have demonstrated that Dukoral has a good safety profile, as has also been found when used during pregnancy and in HIV-infected or other immunocompromised individuals. In clinical trials involving around 240 000 participants, adverse events were no more common in vaccinees than in placebo recipients. The adverse events consisted primarily of mild abdominal

utilisation, principalement à cause de son efficacité limitée et de sa brève durée de protection.⁴

Le vaccin Dukoral (WC-rBS)

Le vaccin Dukoral, mis au point en Suède, a été homologué pour la première fois en 1991. Il est homologué dans >60 pays, principalement pour la vaccination des voyageurs qui se rendent dans des zones où le choléra est endémique. Il a cependant été utilisé dans des situations de crise en Indonésie, au Soudan et en Ouganda, de même que pour un projet de démonstration mené dans une zone d'endémie du Mozambique. C'est un vaccin monovalent préparé à partir de germes entiers tués par la chaleur (WC) de *V. cholerae* O1 (classique et El Tor, Inaba et Ogawa) et de formol associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. Au départ, cette sous-unité était produite chimiquement (WC-BS) mais elle est aujourd'hui produite par génie génétique (WC-rBS). Les sous-unités BS et rBS sont quasiment identiques du point de vue de la réponse immunitaire. Pour éviter que l'acide gastrique ne détruise la sous-unité B de la toxine cholérique, le vaccin doit être administré avec un tampon de bicarbonate (granules effervescents en sachet). Le vaccin et le tampon sont mélangés dans 150 ml d'eau (chlorée ou non) pour les sujets de >5 ans et dans 75 ml d'eau pour les enfants de 2 à 5 ans. Le vaccin a une durée de vie de 3 ans à 2–8°C et reste stable pendant 1 mois à 37°C.

Schéma vaccinal et administration du vaccin

Selon le fabricant, la primovaccination consiste en l'administration de 2 doses par voie orale à ≥ 7 jours (mais <6 semaines) d'intervalle pour les adultes et les enfants de ≥ 6 ans. Les enfants de 2 à 5 ans doivent recevoir 3 doses à ≥ 7 jours (mais <6 semaines) d'intervalle. Il faut éviter de manger ou de boire une heure avant et 1 heure après la vaccination. Si l'intervalle entre les doses de la primovaccination est de >6 semaines, il faut recommencer la primovaccination. Une protection devrait apparaître environ 1 semaine après l'administration de la dernière dose prévue.

Pour autant qu'il y ait un risque continu d'infection par *V. cholerae*, le fabricant recommande d'administrer une dose de rappel au bout de 2 ans aux adultes et aux enfants de ≥ 6 ans. Si l'intervalle entre la primovaccination et la vaccination de rappel est >2 ans, il faut recommencer la primovaccination. Pour les enfants de 2 à 5 ans, il est recommandé d'administrer tous les 6 mois une dose de rappel et, si l'intervalle entre la primovaccination et la dose de rappel est >6 mois, il faut recommencer la primovaccination.

Le vaccin Dukoral n'est pas homologué pour les enfants de <2 ans.

Innocuité du vaccin

Les études préhomologation tout comme la surveillance post-commercialisation ont montré que le vaccin Dukoral présentait de bonnes caractéristiques de sécurité, par exemple lorsqu'il était utilisé chez des femmes enceintes et chez des personnes infectées par le VIH ou d'autres sujets immunodéprimés. Lors d'essais cliniques portant sur environ 240 000 participants, les manifestations indésirables n'étaient pas plus fréquentes chez les sujets vaccinés que chez les personnes qui avaient reçu un

discomfort, pain or diarrhoea, all of which were mainly attributed to the buffer solution given to both groups. Only 63 adverse reactions were associated with >1 000 000 doses of the vaccine sold in Scandinavia during 1992–2003.¹³

Immunogenicity, clinical efficacy and effectiveness, and duration of protection

Dukoral stimulates the production of both antibacterial and antitoxin antibodies, including immunoglobulin A antibodies produced locally in the intestines. The vaccine has been tested in randomized placebo-controlled double-blind prelicensure efficacy trials in both Bangladesh and Peru.

The Matlab trial in Bangladesh¹⁴ involved 62 285 children aged 2–15 years and women aged ≥ 16 years. At the time of the trial, El Tor and classical cholera strains cocirculated in the study population. At 4–6 months following WC-BS immunization, the protective efficacy against El Tor and classical cholera combined for vaccinees aged >2 years was 85% (95% confidence interval [CI], 56–95%), dropping to 62% (95% CI, 46–74%) after 1 year of follow up. During the second and third years of follow up, the corresponding protective efficacies were 58% (95% CI, 40–71%) and 18% (95% CI, 21–44%), respectively. The cumulative efficacy of the 2 doses over 3 years was 51% (95% CI, 40–60%) against El Tor and classical cholera combined; it was slightly lower against El Tor than against classical cholera.

The Matlab results differed considerably among young children and older children and adults. Among children aged 2–5 years, the level of protection against El Tor and classical cholera combined was 100% (95% CI, 80–100%) at 4–6 months following vaccination; it dropped to 38% (95% CI, 1–62%) at the end of 1 year, to 47% (95% CI, 4–71%) during the second year and to 0% thereafter. The protective efficacy for people aged >5 years was 78% (95% CI, 61–87%) at 1 year and 63% (95% CI, 41–77%) during the second year following immunization. Two doses of the WC-BS vaccine were as protective as 3 doses in people aged ≥ 6 years.^{14, 15} During the first year of surveillance in Matlab, recipients of the vaccine made 26% fewer visits to treatment-centres for diarrhoea due to any cause and also had a 26% lower rate of mortality from all causes.¹⁶

Studies of vaccine efficacy similar to the Matlab trials were conducted with Dukoral in Peru during the cholera epidemics in the 1990s. The vaccine conferred 86% protection against El Tor cholera among military re-

placebo. Parmi ces manifestations indésirables prédominaient de légers troubles abdominaux, des douleurs ou une diarrhée, tous trois attribués essentiellement à la solution tampon administrée aux 2 groupes. Seules 63 réactions indésirables ont été associées à >1 000 000 de doses du vaccin vendues en Scandinavie entre 1992 et 2003.¹³

Immunogénicité, utilité et efficacité cliniques et durée de la protection

Le vaccin Dukoral suscite la production d'anticorps dirigés contre les bactéries et les toxines, notamment des anticorps de type immunoglobuline A produits localement dans l'intestin. Le vaccin a été expérimenté dans le cadre d'essais d'efficacité préhomologation randomisés contre placebo et en double aveugle menés au Bangladesh et au Pérou.

L'essai de Matlab au Bangladesh¹⁴ a porté sur 62 285 enfants de 2 à 15 ans et sur des femmes de ≥ 16 ans. Au moment de l'essai, la souche El Tor et la souche classique circulaient toutes deux dans la population étudiée. Entre 4 et 6 mois après l'administration du vaccin WC-BS, l'efficacité protectrice contre la souche El Tor et la souche classique chez les sujets vaccinés de >2 ans était de 85% (intervalle de confiance [IC] de 95%, 56–95%), pourcentage qui tombait à 62% (IC 95%, 46–74%) au bout d'un an de suivi. Lors des deuxième et troisième années de suivi, l'efficacité protectrice correspondante était de 58% (IC 95%, 40–71%) et 18% (IC 95%, 21–44%), respectivement. L'efficacité cumulée des 2 doses sur 3 ans était de 51% (IC 95%, 40–60%) contre la souche El Tor et la souche classique; elle était un peu plus faible contre la souche El Tor que contre la souche classique.

Les résultats de Matlab différaient considérablement pour les jeunes enfants et pour les enfants plus grands et les adultes. Chez les enfants de 2 à 5 ans, le niveau de protection conféré contre la souche El Tor et la souche classique était de 100% (IC 95%, 80–100%) entre 4 et 6 mois après la vaccination; il tombait à 38% (IC 95%, 1–62%) à la fin de la première année, à 47% (IC 95%, 4–71%) pendant la deuxième année et à 0% par la suite. L'efficacité protectrice pour les sujets de >5 ans était de 78% (IC 95%, 61–87%) au bout d'1 an et de 63% (IC 95%, 41–77%) durant la deuxième année suivant la vaccination. Deux doses du vaccin WC-BS conféraient la même protection que 3 doses chez les sujets de ≥ 6 ans.^{14, 15} La première année de la surveillance à Matlab, on a relevé pour les sujets vaccinés 26% de consultations en moins dans des centres de traitement de la diarrhée par toutes causes et également un taux de mortalité par toutes causes inférieur de 26%.¹⁶

Des études sur l'efficacité du vaccin analogues aux essais de Matlab ont été menées avec le vaccin Dukoral au Pérou lors de l'épidémie de choléra survenue dans les années 1990. Le vaccin conférait 86% de protection contre le choléra dû à la souche El

¹³ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. *New generation vaccines*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2004:991–1014.

¹⁴ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335:270–273.

¹⁵ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*, 1996, 14:162–166.

¹⁶ Clemens JD et al. Impact of B subunit killed whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrhoeal illness and mortality in an area endemic for cholera. *Lancet*, 1988, 331:1375–1379.

¹³ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. *New generation vaccines*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2004: 991–1014.

¹⁴ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335:270–273.

¹⁵ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*, 1996, 14:162–166.

¹⁶ Clemens JD et al. Impact of B subunit killed whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrhoeal illness and mortality in an area endemic for cholera. *Lancet*, 1988, 331:1375–1379.

cruits aged 16–45 years during the first 4–5 months after vaccination.¹⁷

In a trial in the outskirts of Lima, the vaccine showed no protection during the first year in any age group after 2 doses, but the study was criticized as lacking rigor during the observation period.¹⁸ Following a booster dose given 10 months after the primary series, the vaccine conferred 61% (95% CI, 28–79%) protection in the second year against cholera and 82% (95% CI, 27–96%) against cholera requiring hospitalization.¹⁹

During 2003–2004, the field effectiveness of Dukoral was studied in Beira, Mozambique, in an area where cholera is endemic and there is a high prevalence of HIV.²⁰ This case-control study included 4 age-matched and sex-matched neighbourhood controls for each of the 43 culture-confirmed cases; vaccine effectiveness at 1–6 months after vaccination was 84% (95% CI, 43–95%) among people who received 2 doses;²¹ it was 78% (95% CI, 39–92%) among those who received 1 or 2 doses; it was 82% (95% CI, 19–98%) among children aged 2–4 years who received 1 or 2 doses; and it was 67% (95% CI, 16–86%) among people aged ≥5 years who received 1 or 2 doses. Furthermore, since the El Tor strain of *V. cholerae* O1 that expresses the classical cholera toxin was responsible for all cases in this setting, the results show that Dukoral protects against this important El Tor variant. Another effectiveness study that will also provide useful information on socioeconomic and behavioural aspects of Dukoral vaccination is continuing in Zanzibar.

Efficacy and effectiveness of Dukoral against ETEC

Cholera toxin B is structurally and functionally similar to the heat-labile toxin of ETEC, and the 2 toxins cross-react immunologically. Therefore, vaccines stimulating anti-heat-labile toxin immunity should provide some protection against ETEC infections. In several studies Dukoral has been shown to cross-protect against this agent. Thus, in the Matlab trial it provided 67% protection against ETEC infection and 86% against severe dehydrating ETEC during the first 3 months following vaccination.¹⁴ Similarly, in studies of travellers to cholera-endemic countries, 52% of travellers had short-term protection against diarrhoea caused by ETEC; the protective efficacy against a combination of ETEC and any other pathogen was 71%.^{22, 23}

Tor parmi des recrues de l'armée âgés de 16 à 45 ans pendant les 4 à 5 mois suivant la vaccination.¹⁷

Lors d'un essai mené à la périphérie de Lima, on a constaté que le vaccin ne conférait aucune protection la première année dans tous les groupes d'âge après 2 doses, mais l'étude a été critiquée pour son manque de rigueur pendant la période d'observation.¹⁸ À la suite de l'administration d'une dose de rappel 10 mois après la primovaccination, le vaccin a conféré une protection de 61% (IC 95%, 28-79%) la deuxième année contre le choléra et de 82% (IC 95%, 27-96%) contre le choléra nécessitant une hospitalisation.¹⁹

En 2003-2004, l'efficacité du vaccin Dukoral sur le terrain a été étudiée à Beira (Mozambique) dans une zone où le choléra est endémique et où l'on note une forte prévalence du VIH.²⁰ Cette étude cas-témoins comprenait 4 témoins du voisinage appariés sur l'âge et le sexe pour chacun des 43 cas confirmés par culture; l'efficacité du vaccin entre un et 6 mois après la vaccination était de 84% (IC 95%, 43-95%) parmi les sujets ayant reçu 2 doses; elle était de 78% (IC 95%, 39-92%) parmi ceux qui avaient reçu 1 ou 2 doses, de 82% (IC 95%, 19-98%) parmi les enfants de 2 à 4 ans ayant reçu 1 ou 2 doses,²¹ et de 67% (IC 95%, 16-86%) parmi les sujets de ≥5 ans ayant reçu 1 ou 2 doses. De plus, étant donné que la souche El Tor de *V. cholerae* O1 qui exprime la toxine cholérique classique était responsable de tous les cas concernés, les résultats montrent que le vaccin Dukoral protège contre cet important variant El Tor. Une autre étude d'efficacité se poursuit à Zanzibar et devrait livrer des informations utiles sur les aspects socio-économiques et comportementaux de l'administration du vaccin Dukoral.

Utilité et efficacité du vaccin Dukoral contre l'infection à ETEC

La toxine cholérique B est structurellement et fonctionnellement analogue à la toxine thermolabile d'ETEC et sur le plan immunologique il y a une réactivité croisée entre les deux. C'est pourquoi les vaccins qui stimulent l'immunité contre la toxine thermolabile devraient conférer une certaine protection contre l'infection à ETEC. Dans le cadre de plusieurs études, le vaccin Dukoral s'est avéré conférer une protection croisée contre cet agent. Ainsi, dans l'étude de Matlab, il conférait une protection de 67% contre l'infection à ETEC et de 86% contre l'infection déshydratante sévère due à ETEC durant les 3 premiers mois qui suivaient la vaccination.¹⁴ De même, des études faites sur des personnes se rendant dans des pays où le choléra est endémique ont montré que 52% des voyageurs bénéficiaient d'une protection de brève durée contre la diarrhée due à ETEC; l'efficacité protectrice contre une association d'ETEC et d'un autre agent pathogène était de 71%.^{22, 23}

¹⁷ Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273–1276.

¹⁸ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1306–1308.

¹⁹ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2000; 181:1667–1673.

²⁰ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:757–767.

²¹ Most of those in the group classified as receiving 1 or 2 doses had actually received 2 doses, hence they had a similar level of protection as those in the group that received 2 doses.

²² Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet*, 1991, 338:1285–1289.

²³ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:361–373.

¹⁷ Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273–1276.

¹⁸ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1306–1308.

¹⁹ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:1667–1673.

²⁰ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:757–767.

²¹ La plupart des personnes classées dans le groupe comme ayant reçu 1 ou 2 doses avaient en fait reçu 2 doses, ce qui explique le niveau de protection analogue à celui du groupe ayant reçu 2 doses.

²² Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet*, 1991, 338:1285–1289.

²³ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:361–373.

Shanchol and mORCVAX

The closely related bivalent oral cholera vaccines Shanchol and mORCVAX are based on serogroups O1 and O139. Unlike Dukoral, these vaccines do not contain the bacterial toxin B subunit and will therefore not protect against ETEC.

The original ORCVAX was licensed in Viet Nam in 1997. From 1998 to 2009, >20 million doses of this vaccine were administered to children in high-risk areas of Viet Nam, making ORCVAX the first oral cholera vaccine to be used primarily for endemic populations. In cooperation with the International Vaccine Institute in Korea, ORCVAX was significantly reformulated in 2004 to meet the requirements of WHO and good manufacturing practices.²⁴ This involved replacing a high toxin-producing strain with the 2 *V. cholerae* strains contained in the original Swedish vaccine and doubling the quantities of lipopolysaccharide antigen. Following successful phase II trials in India and Viet Nam, this vaccine was licensed in 2009 as mORCVAX in Viet Nam and as Shanchol in India; mORCVAX is currently intended for domestic use in Viet Nam, whereas Shanchol will be produced for Indian and international markets.¹² Shanchol is provided in single-dose vials, mORCVAX in single-dose and 5-dose vials. The vaccine has a shelf life of 2 years at 2–8 °C. (Stability tests at ambient temperatures are continuing).

According to the manufacturer, Shanchol should be administered orally in 2 liquid doses 14 days apart for individuals aged ≥1 year. A booster dose is recommended after 2 years.

Vaccine safety, efficacy and effectiveness

Shanchol and mORCVAX are considered safe vaccines.^{25, 26} The original WC cholera vaccine included in the Bangladesh trials in the 1980s provided less short-term protection than Dukoral against El Tor and classical cholera, but at 2 years and 3 years of follow up the protection was equal to, or better than with Dukoral. A modification of the original vaccine was evaluated 8–10 months after immunization in an open, controlled trial involving 334 000 residents of the Vietnamese city of Hue during an El Tor outbreak in 1992–1993. The protective efficacy of the vaccine for all ages after 2 doses was 66% (95% CI, 46–79%), and similar results were obtained in children aged 1–5 years and adults.²⁷ The overall effectiveness of this vaccine 3–5 years after vaccination was 50% (95% CI, 9–63%).²⁸ Following the addition of the O139 strain, the resulting bivalent vac-

Vaccin Shanchol et vaccin mORCVAX

Les vaccins anticholériques oraux bivalents Shanchol et mORCVAX, étroitement associés, sont préparés à partir des sérogroupes O1 et O139. Contrairement au vaccin Dukoral, ils ne contiennent pas la sous-unité B de la toxine cholérique et ne protègent donc pas contre l'infection à ETEC.

Le vaccin ORCVAX initial a été homologué au Viet Nam en 1997. Entre 1998 et 2009, >20 millions de doses de ce vaccin ont été administrées à des enfants dans des zones à haut risque du Viet Nam, faisant d'ORCVAX le premier vaccin anticholérique oral à être utilisé principalement pour des populations de zones d'endémie. En collaboration avec l'Institut international des Vaccins en Corée, le vaccin ORCVAX a été sensiblement reformulé en 2004 pour satisfaire aux impératifs de l'OMS et aux bonnes pratiques de fabrication.²⁴ Il s'agissait de remplacer une souche fortement productrice de toxine par les 2 souches de *V. cholerae* contenues dans le vaccin suédois initial et de doubler les quantités d'antigène lipopolysaccharidique. À la suite d'essais fructueux de phase II en Inde et au Viet Nam, ce vaccin a été homologué en 2009 sous le nom de mORCVAX au Viet Nam et celui de Shanchol en Inde; mORCVAX est actuellement destiné à un usage intérieur au Viet Nam tandis que Shanchol sera fabriqué pour le marché indien et le marché international.¹² Le vaccin Shanchol est fourni en flacons à dose unique tandis que le vaccin mORCVAX est fourni en flacons à dose unique et à 5 doses. Le vaccin a une durée de vie de 2 ans à 2–8°C. (Des essais de stabilité aux températures ambiantes sont en cours.)

D'après le fabricant, il faut administrer le vaccin Shanchol par voie orale en 2 doses liquides à 14 jours d'intervalle pour les sujets de ≥1 an. Une dose de rappel est recommandée au bout de 2 ans.

Innocuité, utilité et efficacité des vaccins

Les vaccins Shanchol et mORCVAX sont considérés comme sûrs.^{25, 26} Le vaccin anticholérique initial WC inclus dans les essais menés au Bangladesh dans les années 1980 conférait moins de protection à court terme que le vaccin Dukoral contre la souche El Tor et la souche classique mais, après 2 ans et 3 ans de suivi, la protection était égale ou supérieure à celle du vaccin Dukoral. Une modification du vaccin initial a été évaluée 8 à 10 mois après la vaccination dans le cadre d'un essai contrôlé ouvert portant sur 334 000 habitants de la ville vietnamienne de Hue lors d'une flambée de choléra El Tor survenue en 1992–1993. L'efficacité protectrice du vaccin pour tous les âges après 2 doses était de 66% (IC 95%, 46–79%), et des résultats analogues ont été obtenus chez les enfants de 1 à 5 ans et les adultes.²⁷ L'efficacité globale de ce vaccin 3 à 5 ans après la vaccination était de 50% (IC 95%, 9–63%).²⁸ Après adjonction de la souche O139, des essais de non-infériorité ont montré que le

²⁴ *Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical report series 924) (Annex 3). (Also available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/en/index.html>.)

²⁵ Anh DD et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine*, 2007, 25:1149–1155.

²⁶ Mahalanabis D et al. A randomized, placebo controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2323.

²⁷ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam. *Lancet*, 1997, 349:231–235.

²⁸ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*, 2006, 24:4297–4303.

²⁴ *Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 924) (Annexe 3). (Disponible également sur <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/en/index.html>.)

²⁵ Anh DD et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine*, 2007, 25:1149–1155.

²⁶ Mahalanabis D et al. randomized, placebo controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2323.

²⁷ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam. *Lancet*, 1997, 349:231–235.

²⁸ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*, 2006, 24:4297–4303.

cine was shown in noninferiority trials to be safe and immunogenic against both O1 and O139 infection.

Since 2006, a cluster-randomized placebo-controlled double-blind phase III trial of Shanchol that includes 66 900 participants aged >1 year is continuing in slum districts of Kolkata, India. An interim analysis after 2 years of follow up showed an overall protective efficacy of 67% against culture-confirmed cholera among those who received 2 doses. The vaccine was found to be protective in all age groups including in children aged 1–4 years, and the protection showed no decline during the second year of follow up.¹² Follow up will continue for 5 years.

Characteristics of Dukoral, Shanchol and mORCVAX

The available oral cholera vaccines are safe²⁹ and provide sustained protection of >50% that lasts for 2 years in endemic populations.³⁰ Shanchol and mORCVAX have demonstrated longer term protection in children aged <5 years and do not require booster doses every 6 months.³¹ Unlike Dukoral, Shanchol does not require a buffer or water for administration, although water may be given. However in Bangladesh, Dukoral has been shown to provide effective short-term protection at 4–6 months of follow up; it also confers significant short-term protection against ETEC. In terms of logistics and handling, both vaccines have a 2-dose regimen (3 doses for Dukoral in children aged 2–5 years) and require a cold chain. However, when compared with Dukoral, Shanchol and mORCVAX require less storage space; and the omission of the B subunit makes Shanchol and mORCVAX less expensive to produce.

Evidence of herd immunity induced by cholera vaccines

In a re-analysis of data from the clinical trials in Bangladesh both WC and WC-rBS were shown to confer considerable herd protection, including protection for children too young to be vaccinated. Thus, during the first year after vaccination cholera incidence was 1.47/1000 placebo recipients residing in neighbourhoods with vaccination coverage >51% when compared with an incidence of 7/1000 in neighbourhoods where vaccine coverage was <28%.³² An analysis of these data using a stochastic model of cholera transmission predicted that vaccinating only 50% of the population in

vaccin bivalent qui en résultait était sans danger et immunogène contre l'infection à O1 et O139.

Depuis 2006, un essai en grappes de phase III randomisé contre placebo en double aveugle sur le vaccin Shanchol portant sur 66 900 participants âgés de <1 an se poursuit dans des bidonvilles de Kolkata (Inde). Une analyse intermédiaire après 2 ans de suivi a fait apparaître une efficacité protectrice globale de 67% contre le choléra confirmé par culture parmi les personnes ayant reçu 2 doses. Le vaccin s'est révélé protecteur dans tous les groupes d'âge y compris les enfants de 1 à 4 ans, et la protection n'a pas diminué durant la deuxième année du suivi.¹² Le suivi se poursuivra pendant 5 ans.

Caractéristiques des vaccins Dukoral, Shanchol et mORCVAX

Les vaccins anticholériques oraux actuels sont sûrs²⁹ et confèrent une protection durable de >50% qui se maintient pendant 2 ans dans les populations de zones d'endémie.³⁰ Les vaccins Shanchol et mORCVAX ont montré qu'ils conféraient une protection à plus long terme chez les enfants âgés de <5 ans et ne nécessitent pas de dose de rappel tous les 6 mois.³¹ Contrairement au vaccin Dukoral, le vaccin Shanchol ne nécessite ni tampon ni eau pour être administré, même si on peut donner de l'eau. Cependant, au Bangladesh, le vaccin Dukoral s'est avéré conférer une protection à court terme efficace après 4 à 6 mois de suivi; il confère également une nette protection à court terme contre l'infection à ETEC. En termes de logistique et de manutention, les 2 vaccins comportent un schéma d'administration en 2 doses (3 doses pour le vaccin Dukoral chez les enfants de 2 à 5 ans) et nécessitent une chaîne du froid. Toutefois, par rapport au vaccin Dukoral, les vaccins Shanchol et mORCVAX demandent moins d'espace d'entreposage; de plus, l'absence de la sous-unité B fait que les vaccins Shanchol et mORCVAX sont moins coûteux à produire.

Preuve d'une immunité collective induite par les vaccins anticholériques

Dans le cadre d'une nouvelle analyse des données issues des essais cliniques du Bangladesh, les vaccins WC et WC-rBS se sont tous deux avérés conférer une très forte protection collective, y compris pour des enfants trop jeunes pour être vaccinés. Ainsi, pendant la première année suivant la vaccination, l'incidence du choléra était de 1,47/1000 sujets ayant reçu le placebo qui vivaient dans des quartiers affichant une couverture vaccinale >51% contre une incidence de 7/1000 dans des quartiers où la couverture vaccinale était <28%.³² Une analyse de ces données à l'aide d'un modèle stochastique de la transmission du choléra a permis de prévoir que le fait de vacciner 50%

²⁹ Grading table I (safety) with key references. Conclusion: currently licensed cholera vaccines are safe in all groups aged >1 year; for Dukoral, in all groups aged >2 years (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_safety.pdf

³⁰ Grading table II (effectiveness). Conclusion: currently licensed cholera vaccines offer significant protection against cholera during the first 2 years after vaccination (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_effectiveness.pdf

³¹ Grading table II (duration of protection). Conclusion: although the duration of protection of licensed cholera vaccines varies with factors such as age at vaccination and biotype of prevailing *V. cholerae*, protection levels of >50% are not generally maintained for >2 years after vaccination (moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_duration.pdf

³² Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366:44–49.

²⁹ Tableau de notation I (innocuité) avec références essentielles. Conclusion: les vaccins anticholériques actuellement homologués sont sûrs dans tous les groupes d'âge >1 an; pour le vaccin Dukoral, dans tous les groupes de >2 ans (niveau élevé de preuve scientifique). Disponible sur http://www.who.int/immunization/cholera_grad_safety.pdf.

³⁰ Tableau de notation II (efficacité). Conclusion: les vaccins anticholériques actuellement homologués confèrent une protection importante contre le choléra pendant les 2 premières années qui suivent la vaccination (niveau élevé de preuve scientifique). Disponible sur http://www.who.int/immunization/cholera_grad_effectiveness.pdf.

³¹ Tableau de notation II (durée de protection). Conclusion: bien que la durée de protection des vaccins anticholériques homologués varie en fonction de facteurs tels que l'âge à la vaccination et le biotype de *V. cholerae* prévalent, des niveaux de protection de >50% ne se maintiennent généralement pas pendant >2 ans après la vaccination (niveau modéré de preuve scientifique). Disponible sur http://www.who.int/immunization/cholera_grad_duration.pdf.

³² Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366:44–49.

Matlab would result in a 93% reduction in cholera incidence in the whole population, taking into account both direct protection in vaccine recipients and herd immunity both in people who had been vaccinated and those who had not.³³ Induction of similar herd immunity by Shanchol or mORCVAX is considered likely, based on the observed impact of the WC vaccine in Bangladesh.¹² However, possible herd protection from oral killed cholera vaccines needs to be explored in other settings because it may be affected by the local epidemiology of transmission.³⁴

Cost effectiveness of cholera vaccination

A number of cost-effectiveness analyses have been conducted both in endemic settings and refugee populations, although analytical approaches have varied in terms of models and methodology. Thus, some studies do not include the costs of vaccine delivery, and others fail to consider the reduced expenses for treatment following successful cholera vaccination or the herd protection induced by the vaccines. There is a lack of cost-effectiveness analyses of the synergistic impact of vaccination when added to traditional public health interventions against cholera, such as providing health education and improving water and sanitation.

The most recent and comprehensive cost-effectiveness analysis of cholera vaccination was conducted by the Diseases of the Most Impoverished Program.³⁵ This analysis provides estimates for 4 study sites (Beira, Mozambique; Kolkata, India; Matlab, Bangladesh; North Jakarta, Indonesia), and is based on site-specific data. The analysis assumes a 1% case-fatality rate, 2 doses of Shanchol at an effectiveness of 60% during 3 years, a price per dose of US\$ 1.00, a delivery cost per dose of US\$ 0.50 in low-income countries and US\$ 1.00 in middle-income countries. The results show that across sites, only the programme for children aged 1–14 years in Kolkata would be cost effective (defined as the cost/disability-adjusted life years [DALYs] averted being <3 times the gross domestic product per capita). However, when an immunological herd effect of cholera vaccination is taken into account, all programmes in all 4 countries would be cost effective, and programmes for children would be very cost effective in Beira and Kolkata (defined as cost/DALY averted being <gross domestic product per capita) and cost effective in Matlab.

Cholera vaccines under development

Several cholera vaccines are being developed, mainly live attenuated vaccines that have the potential of providing longer term protection with a single dose. How-

seulement des habitants de Matlab entraînerait une réduction de 93% de l'incidence du choléra dans l'ensemble de la population, compte tenu de la protection directe chez les sujets vaccinés et de l'immunité collective tant chez les sujets vaccinés que chez ceux qui ne l'étaient pas.³³ L'induction d'une immunité collective analogue par le vaccin Shanchol ou mORCVAX est jugée probable compte tenu de l'effet observé du vaccin WC au Bangladesh.¹² Cependant, il faut étudier dans d'autres contextes la possibilité d'une protection collective conférée par les vaccins anticholériques oraux tués car elle peut être influencée par l'épidémiologie locale de la transmission.³⁴

Rapport coût/efficacité de la vaccination anticholérique

Plusieurs analyses coût/efficacité ont été faites dans des populations de zones d'endémie comme dans des populations de réfugiés, même si les méthodes d'analyse différaient en termes de modèles et de méthodologie. Par exemple, certaines études n'incluent pas le coût de l'administration du vaccin, d'autres ne tiennent pas compte de la baisse des coûts du traitement résultant de la vaccination anticholérique ou de la protection collective induite par les vaccins. Ce qui manque surtout, ce sont des analyses coût/efficacité de l'impact synergistique de la vaccination lorsqu'elle vient s'ajouter à des interventions classiques de santé publique dirigées contre le choléra comme les actions d'éducation sanitaire ou l'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement.

L'analyse coût/efficacité la plus récente et la plus complète de la vaccination anticholérique a été faite par le Diseases of the Most Impoverished Program (Programme pour les maladies des populations les plus déshéritées).³⁵ Elle fournit des estimations pour 4 sites d'étude (Beira, Mozambique; Kolkata, Inde; Matlab, Bangladesh; quartiers nord de Jakarta, Indonésie) et se fonde sur des données spécifiques de chaque site. Elle prend pour hypothèse un taux de létalité de 1%, l'administration de 2 doses du vaccin Shanchol pour une efficacité de 60% pendant 3 ans, un prix par dose de US\$ 1,00, et un coût d'administration par dose de US\$ 0,50 dans les pays à faible revenu et de US\$ 1,00 dans les pays à revenu intermédiaire. Les résultats montrent que, sur l'ensemble des sites, seul le programme destiné aux enfants de 1 à 14 ans à Kolkata présenterait un bon rapport coût/efficacité (défini comme un coût/année de vie corrigée de l'incapacité [DALY] évitée équivalent à <3 fois le produit intérieur brut par habitant). Cependant, si l'on tient compte d'un effet immunologique collectif de la vaccination anticholérique, tous les programmes dans les 4 pays présenteraient un bon rapport coût/efficacité; les programmes destinés aux enfants présenteraient un très bon rapport coût/efficacité à Beira et Kolkata (défini comme un coût/DALY évitée < produit intérieur brut par habitant) et un bon rapport coût/efficacité à Matlab.

Vaccins anticholériques en cours de mise au point

Plusieurs vaccins anticholériques sont en cours de mise au point, principalement des vaccins vivants atténués qui pourraient conférer une protection à plus long terme avec une seule

³³ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Medicine*, 2007, 4(11):e336.

³⁴ Sack DA. Herd protection and herd amplification in cholera. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2006, 24(1):1–5.

³⁵ Jeuland M et al. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multi-site analysis. *Value in Health*, 2009, 12:899–908.

³³ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Medicine*, 2007, 4(11):e336.

³⁴ Sack DA. Herd protection and herd amplification in cholera. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2006, 24(1):1–5.

³⁵ Jeuland M et al. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multi-site analysis. *Value in Health*, 2009, 12:899–908.

ever, none of these vaccines are expected to be marketed within the next few years.

WHO position on oral cholera vaccines

Cholera control should be a priority in areas where the disease is endemic. Given the availability of 2 oral cholera vaccines and data on their efficacy, field effectiveness, feasibility and acceptance in cholera-affected populations, immunization with these vaccines should be used in conjunction with other prevention and control strategies in areas where the disease is endemic and should be considered in areas at risk for outbreaks.

Vaccination should not disrupt the provision of other high-priority health interventions to control or prevent cholera outbreaks. Vaccines provide a short-term effect that can be implemented to bring about an immediate response while the longer term interventions of improving water and sanitation, which involve large investments, are put into place.

Although all age groups are vulnerable to cholera, where resources are limited immunization should be targeted at high-risk children aged ≥ 1 year (Shanchol or mORCVAX) or ≥ 2 years (Dukoral). (For vaccine schedules and administration, see recommendations made by the manufacturers).

Control of endemic cholera

The following definition for endemic cholera has been suggested:³⁶ "the occurrence of faecal culture-confirmed cholera diarrhoea in a population in at least 3 of the past 5 years". Even in endemic settings there may be surges in cholera incidence for which intensive public health interventions are required. While such surges might be termed endemic, in public health terms they are often treated as epidemic cholera.

In cholera-endemic countries, vaccinating the entire population is not warranted. Rather, vaccination should be targeted at high-risk areas and population groups. The primary targets for cholera vaccination in many endemic areas are preschool-aged and school-aged children. Other groups that are especially vulnerable to severe disease and for which the vaccines are not contraindicated may also be targeted, such as pregnant women and HIV-infected individuals. Countries should also consider vaccinating older age groups if funding is available.

Periodic mass vaccination campaigns are probably the most practical option for delivering cholera vaccines. Schools, health-care facilities, religious institutions and other community settings may be appropriate venues for vaccination campaigns. Incorporating cholera vaccination into routine vaccination schedules may be an alternative or complementary strategy to mass vaccina-

dose. Cependant, aucun d'entre eux ne devrait être commercialisé dans les prochaines années.

Position de l'OMS sur les vaccins anticholériques oraux

La lutte anticholérique doit être prioritaire dans les zones où la maladie est endémique. Étant donné qu'il existe 2 vaccins anticholériques oraux et que l'on possède des données sur leur utilité, leur efficacité de terrain, leur faisabilité et leur acceptabilité par les populations touchées par le choléra, il convient d'associer l'utilisation de ces vaccins à d'autres mesures de prévention et de lutte là où la maladie est endémique et de l'envisager dans les zones où des flambées épidémiques risquent de se produire.

La vaccination ne doit pas perturber la mise en place d'autres mesures de santé hautement prioritaires destinées à prévenir ou combattre des épidémies de choléra. Les vaccins confèrent un effet à court terme qui peut être mis à profit pour obtenir une réponse immédiate en attendant que soient prises des mesures à plus long terme qui visent à améliorer la qualité de l'eau et l'assainissement et supposent de gros investissements.

Bien que toutes les tranches d'âge soient vulnérables au choléra, il faudrait cibler la vaccination, là où les ressources sont limitées, sur les enfants à haut risque de ≥ 1 an (Shanchol ou mORCVAX) ou ≥ 2 ans (Dukoral). (Pour les schémas vaccinaux et l'administration des vaccins, voir les recommandations des fabricants.)

Lutte contre le choléra endémique

La définition ci-après a été proposée pour le choléra endémique:³⁶ «apparition de cas de diarrhée cholérique confirmés par culture fécale dans une population pendant au moins 3 des 5 dernières années». Même là où le choléra est endémique, il peut y avoir des hausses de l'incidence du choléra face auxquelles des mesures très énergiques de santé publique s'imposent. Si l'on peut considérer ces hausses comme liées au choléra endémique, elles sont souvent considérées comme relevant du choléra épidémique en termes de santé publique.

Dans les pays d'endémie cholérique, la vaccination de l'ensemble de la population ne se justifie pas. Il vaudrait mieux cibler la vaccination sur les zones et les groupes de population à haut risque. Les cibles primordiales de la vaccination anticholérique dans de nombreuses régions d'endémie sont les enfants d'âge préscolaire et scolaire. On peut aussi prendre en compte d'autres groupes particulièrement vulnérables aux formes sévères de la maladie et pour lesquels les vaccins ne sont pas contre-indiqués, comme les femmes enceintes et les personnes infectées par le VIH. Les pays devraient également envisager de vacciner les personnes plus âgées s'ils disposent des fonds nécessaires.

Les campagnes périodiques de vaccination de masse sont probablement la solution la plus pratique pour administrer les vaccins anticholériques, et l'on peut choisir pour cadre les écoles, les établissements de santé, les institutions confessionnelles ou d'autres structures communautaires. L'intégration de la vaccination anticholérique dans les calendriers de vaccination systématique peut être une solution de remplacement ou

³⁶ See No. 50, 2009, pp. 517–532.

³⁶ Voir N° 50, 2009, pp. 517-532.

tion campaigns, for example to reach young children between campaigns.

Since the documented duration of significant protection for the oral cholera vaccine is 2 years, it is recommended that initial vaccination with 2 doses be followed by a booster dose every second year. Once data on the longer-term efficacy of any oral cholera vaccine become available, the recommended interval between initial and booster vaccination may be extended.

Control of cholera outbreaks

The mainstay of control measures to be implemented during ongoing epidemics should remain (i) providing appropriate treatment to people with cholera, (ii) implementing interventions to improve water and sanitation and (iii) mobilizing communities.

Pre-emptive vaccination should be considered by local health authorities to help prevent potential outbreaks or the spread of current outbreaks to new areas. Finalizing of predictive risk-assessment tools to help countries determine when pre-emptive cholera vaccination might be used is needed urgently; these tools should be made available and field-tested as soon as possible.³⁷

Given the recent large and prolonged outbreaks of cholera (for example, in Angola and Zimbabwe), reactive vaccination could be considered by local health authorities as an additional control measure, depending on the local infrastructure and following a thorough investigation of the current and historical epidemiological situation, and clear identification of geographical areas to be targeted. The 3-step decision-making tool developed for crisis situations³⁸ should guide health authorities in their decisions on whether to use cholera vaccine during complex emergencies. Considering the lack of experience with implementing reactive vaccination against cholera, the feasibility and impact of vaccination in halting ongoing outbreaks should be documented and widely disseminated. Pre-emptive or reactive vaccination should cover as many people as possible who are eligible to receive the vaccine (for example, children aged ≥ 1 years or ≥ 2 years, depending on the vaccine), and should be conducted as quickly as possible.

Surveillance

It is strongly recommended that surveillance for microbiologically confirmed cases of cholera be instituted and integrated into already existing surveillance systems or networks to measure the burden of disease and monitor the seasonality and the impact of vaccination and other interventions in high-risk population. ■

³⁷ *Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next?* Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2). (Also available from http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf.)

³⁸ See Annex 1 of reference 37 above.

une mesure complémentaire de la vaccination de masse, par exemple pour atteindre les jeunes enfants entre deux campagnes.

Puisque la durée prouvée de protection solide que confère le vaccin anticholérique oral est de 2 ans, il est recommandé de faire suivre la vaccination initiale par 2 doses d'une revaccination tous les 2 ans. Lorsque l'on disposera de données sur l'efficacité à plus long terme des vaccins anticholériques oraux, on pourra prolonger l'intervalle recommandé entre la vaccination initiale et les vaccinations de rappel.

Lutte contre les flambées épidémiques de choléra

Un traitement approprié des personnes atteintes de choléra, l'adoption de mesures pour améliorer la qualité de l'eau et l'assainissement, et la mobilisation des communautés doivent rester les piliers du dispositif de lutte lors d'une épidémie.

Les autorités sanitaires locales doivent aussi envisager la vaccination préventive pour contribuer à prévenir d'éventuelles flambées épidémiques ou la propagation des flambées en cours à de nouvelles zones. Il faut de toute urgence finaliser les outils d'évaluation prédictive des risques pour aider les pays à déterminer quand il faut faire appel à la vaccination préventive; ces outils devront être mis à disposition et testés sur le terrain dès que possible.³⁷

Compte tenu du fait que des flambées prolongées et de grande ampleur sont survenues récemment (en Angola et au Zimbabwe, par exemple), la vaccination réactive doit être envisagée par les autorités sanitaires locales en tant que mesure de lutte complémentaire, en fonction de l'infrastructure locale et après un examen approfondi de la situation épidémiologique passée et actuelle et l'identification claire des zones géographiques à cibler. L'outil décisionnel en 3 volets doit aider les autorités sanitaires dans leur prise de décision quant à l'utilisation du vaccin anticholérique lors de situations d'urgences complexes.³⁸ Étant donné le manque d'expérience de la vaccination réactive contre le choléra, il faut documenter la faisabilité et l'impact de la vaccination pour endiguer les flambées en cours et diffuser largement les résultats. Qu'elle soit préventive ou réactive, la vaccination doit couvrir le plus grand nombre possible de personnes répondant aux conditions pour être vaccinées (par exemple, enfants de ≥ 1 an ou de ≥ 2 ans, selon le vaccin) et être pratiquée aussi rapidement que les moyens le permettent.

Surveillance

Il est vivement recommandé d'instaurer une surveillance des cas de choléra microbiologiquement confirmés et d'intégrer cette activité dans les systèmes ou réseaux de surveillance existants afin de mesurer la charge de morbidité et suivre le caractère saisonnier de la maladie et l'effet de la vaccination et d'autres interventions auprès des populations à risque. ■

³⁷ *Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next?* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2). (Egalement disponible sur http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf.)

³⁸ Voir Annex 1 de la référence 37 ci-dessus.