

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2005

DUKORAL, suspension et granulés effervescents pour suspension buvable,
Vaccin buvable contre le choléra,
Flacon de 3 ml, sachet-dose B/1 – B/2

Laboratoires SOCOPHARM

Chaque dose de la suspension vaccinale contient :

- Au total 1×10^{11} bactéries des souches suivantes,
Vibrio cholerae 01 Inaba, biotype classique (inactivé par la chaleur)
Vibrio cholerae 01 Inaba, type El Tor (inactivé par le formol)
Vibrio cholerae 01 Ogawa, biotype classique (inactivé par la chaleur)
Vibrio cholerae 01 Ogawa, biotype classique (inactivé par le formol)
- Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB)
(produit dans le *V. cholerae* 01 Inaba, souche de biotype classique 213)

Liste I

Date de l'AMM : 28 avril 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Chaque dose de la suspension vaccinale contient :

- Au total 1×10^{11} bactéries des souches suivantes,
Vibrio cholerae 01 Inaba, biotype classique (inactivé par la chaleur)
Vibrio cholerae 01 Inaba, type El Tor (inactivé par le formol)
Vibrio cholerae 01 Ogawa, biotype classique (inactivé par la chaleur)
Vibrio cholerae 01 Ogawa, biotype classique (inactivé par le formol)
- Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB)
(produit dans le *V. cholerae* 01 Inaba, souche de biotype classique 213)

1.2. Originalité

Il s'agit du seul vaccin contre le choléra disponible en France.

1.3. Indications

DUKORAL est indiqué dans l'immunisation active contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* (vibron cholérique) séro groupe 01 chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus se rendant dans des régions où la maladie est endémique/épidémique.

Il doit être utilisé selon les recommandations officielles, qui tiennent compte de la variabilité épidémiologique et du risque de contracter une maladie dans différentes régions géographiques et conditions de voyage.

DUKORAL ne doit pas remplacer les mesures de protection habituelles. En cas de diarrhée, des mesures de réhydratation doivent être instaurées.

1.4. Posologie

Posologie

Le vaccin doit être pris par voie orale. Avant l'ingestion, la suspension vaccinale doit être mélangée à une solution de bicarbonate de sodium, de la façon décrite ci-dessous.

Calendrier de la primo-vaccination

Habituellement, la primo-vaccination comprend 2 doses pour les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Les enfants de 2 à 6 ans doivent recevoir 3 doses.

Les doses doivent être administrées à intervalle d'au moins une semaine. Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre les doses, la primo-vaccination doit être recommencée.

L'immunisation doit être terminée au moins 1 semaine avant l'exposition éventuelle au *V.cholerae* 01.

Dose de rappel

Pour assurer une protection continue contre le choléra, une seule dose de rappel est recommandée :

- après 2 ans pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus,
- et après 6 mois pour les enfants âgés entre 2 et 6 ans.

Aucune donnée d'efficacité clinique n'a évalué l'administration de doses de rappel. Toutefois, des données immunologiques semblent indiquer que si moins de 2 années se sont écoulées depuis la dernière vaccination, une seule dose de rappel doit être administrée. Si plus de deux années se sont écoulées depuis la dernière vaccination, la primo-vaccination doit être renouvelée.

DUKORAL a été administré à des enfants âgés entre 1 et 2 ans dans le cadre d'études portant sur la tolérance et l'immunogénicité, mais l'efficacité protectrice n'a pas été étudiée dans ce groupe d'âge. Il n'est donc pas conseillé d'administrer DUKORAL chez les enfants de moins de 2 ans.

Mode d'administration :

Le bicarbonate de sodium est présenté sous forme de granulés effervescents qui doivent être dissous dans un verre d'eau fraîche (environ 150 ml). La suspension vaccinale doit alors être mélangée avec la solution de bicarbonate de sodium et bue dans les 2 heures qui suivent. Il faut éviter de boire et de manger 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin. L'administration orale d'autres médicaments doit être évitée 1 heure avant et 1 heure après l'administration de DUKORAL.

Enfants âgés de 2 à 6 ans : la moitié de la solution de bicarbonate de sodium doit être éliminée et la partie restante (environ 75 ml) est mélangée au contenu intégral du flacon renfermant le vaccin.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
07	:	Vaccins
A	:	Vaccins bactériens
E	:	Vaccins contre le choléra
01	:	Choléra, inactivé

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison

Aucun autre vaccin contre le choléra n'est commercialisé.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Immunogénicité

La corrélation immunologique de protection n'a pas été déterminée. Il existe une faible corrélation entre la réponse en anticorps sériques, y compris la réponse en anticorps vibriocides, et la protection. Il est probable que les anticorps sécrétoires de la classe IgA produits localement dans l'intestin contribuent à une immunité protectrice.

Le vaccin a induit la production intestinale d'IgA antitoxiniques chez 70 à 100 % des sujets vaccinés. Des anticorps vibriocides sériques contre les éléments bactériens ont été notés chez 35 à 55 % des sujets vaccinés et des anticorps antitoxiniques chez 78 à 87 % des sujets vaccinés. Une dose de rappel a induit une réponse anamnétique indiquant une mémoire immunitaire. La durée de la mémoire immunitaire est estimée à 2 ans chez les adultes.

3.2. Efficacité

L'efficacité contre le choléra a été évaluée dans le cadre de 3 études cliniques randomisés, en double aveugle contre placebo (*Escherichia coli* K12), menés au Bangladesh (région endémique, 1 essai) et au Pérou (région épidémique, 2 essais).

Dans l'étude réalisée au Bangladesh, le vaccin utilisé contenait une toxine cholérique d'extraction et le schéma vaccinal comprenait l'administration de 3 doses à 6 semaines d'intervalle.

Seuls les 2 essais menés au Pérou ont été réalisés avec le vaccin DUKORAL renfermant la toxine recombinante rBS et selon un schéma vaccinal à deux doses (cf. RCP de DUKORAL).

Le nombre de sujets inclus, le type de vaccin étudié, les schémas vaccinaux et les périodes de suivi sont indiqués, pour chacun des 3 études, dans le tableau ci-après :

Etude	Année	Schéma vaccinal	Type de vaccin étudié	Nombre de sujets inclus (groupes d'âge)	Suivi
Bangladesh (Etude 6)	1985-88	3 doses à 6 semaines d'intervalle	WC / BS WC	89 152 dont 21 141 WC/ BS (2 – 65 ans)	6 mois à 5 ans
Pérou – militaires (Etude 27)	1994	2 doses à 7-11 jours d'intervalle	WC / rBS	1 563 (18 - 65 ans)	5 mois
Pérou (Etude 30)	1993-95	2 doses à 2 semaines d'intervalle avec une dose de rappel 1 an plus tard	WC / rBS	21 924 (2- 65 ans)	2 ans

WC = cellules bactériennes

BS = toxine cholérique (sous unité B) d'extraction

rBS = toxine cholérique (sous unité B) recombinante

Etude 6 (Bangladesh)

Parmi les 89 152 sujets inclus dans l'essai, 63 498 ont reçu les 3 doses de vaccins à 6 semaines d'intervalle dont :

- 21 141 sujets ayant reçu un vaccin comprenant les cellules bactériennes et la toxine cholérique d'extraction (groupe WC/BS)
- 21 137 sujets ayant reçu un vaccin comprenant uniquement les cellules bactériennes (groupe WC)
- 21 220 sujets ayant reçu un placebo.

L'efficacité vaccinale a été suivie sur 5 ans.

Dans cet essai l'efficacité protectrice du vaccin WC+BS a été de 85 % à 6 mois (intervalle de confiance à 95 % : 56%, 95%,).

La durée de protection conférée par le vaccin a été différente selon le biotype de l'agent infectieux et l'âge des sujets : elle a été de 6 mois chez les enfants de 2 à 6 ans et de 2 ans chez les adultes et enfants de plus de 6 ans (voir le tableau ci-dessous).

A deux ans, la protection vaccinale chez les adultes et enfants de plus de 6 ans a été de 60%.

Tableau : Efficacité protectrice de 3 doses de vaccin WC/BS contre le choléra exprimée en pourcentage de sujets vaccinés dans l'étude réalisée au Bangladesh (analyse per protocole).

	Efficacité protectrice		
	pourcentage de vaccinés (intervalle de confiance à 95 %)		
	Adultes et enfants > 2 ans	Adultes et enfants > 6 ans	Enfants entre 2 et 6 ans
6 mois	85% (56, 95)	76% (30, 92)	100%
1 ^{ère} année	64% (50, 74)	76% (60, 85)	44% (10, 65)
2 ^{ème} année	52% (30, 67)	60% (36, 76)	33% (-23, 64)

Une analyse de données d'immunogénicité a montré que, chez les adultes, 2 doses vaccinales semblaient aussi efficaces que 3 doses.

Etude 27 (Pérou, militaires)

Dans le cadre de l'étude réalisée au Pérou chez 1331 adultes (militaires), l'efficacité protectrice contre le choléra après 2 doses du vaccin WC/rBS a été à court terme de 85 %, sur 5 mois de suivi maximum (intervalle de confiance à 95 % : 36%, 97%, analyse per protocole).

Etude 30 (Pérou, Pampas)

Dans cette étude réalisée au Pérou 21 921 sujets âgés de 2 à 65 ans ont reçu 2 doses de vaccin WC/rBS à 2 semaines d'intervalle et une dose de rappel 10 à 12 mois après.

Cette étude n'a pu démontrer l'efficacité protectrice du vaccin WC/rBS contre le choléra au cours de la première année (incidence du choléra de l'ordre de 2,5 cas/1 000 patients dans les 2 groupes). Après administration d'une dose de rappel 10 à 12 mois après la primo-vaccination, l'efficacité protectrice au cours de la deuxième année a été de 60,5 % (intervalle de confiance à 95 % : 28%, 79%).

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

3.3. Effets indésirables

Dans la majorité des études, les effets indésirables ont été évalués par une surveillance passive. Les effets indésirables les plus souvent signalés, tels que des symptômes gastro-intestinaux y compris douleurs abdominales, diarrhée, selles liquides, nausées et vomissements, sont survenus à la même fréquence dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo.

Effets indésirables peu fréquents ($>1/1\ 000$, $<1/100$) : diarrhée, douleurs abdominales, crampes abdominales, gargouillement intestinal/abdominal (gaz), gêne abdominale et céphalées.

Effets indésirables rares ($>1/10\ 000$, $>1/1\ 000$) : fièvre, malaise, nausées, vomissements, perte ou manque d'appétit, symptômes respiratoires (y compris rhinite et toux) et vertiges.

Effets indésirables très rares ($<1/10\ 000$) : fatigue/somnolence, dyspepsie, frissons, arthralgies, mal de gorge, perte de sensibilité, sueurs, insomnie, déshydratation, perte de connaissance et éruption cutanée.

3.4. Conclusion

Le vaccin a été immunogène chez l'enfant et l'adulte ainsi que chez des sujets en zones endémiques ou épidémiques.

Dans la principale étude d'efficacité (étude 6, Bangladesh), 3 doses complètes de vaccin contenant une toxine cholérique d'extraction¹ (vaccin WC/BS) ont été administrées à 6 semaines d'intervalle à 21 141 sujets.

Au cours des 6 premiers mois, l'efficacité protectrice du vaccin WC/BS a été de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 56 %, 95%).

La protection à long terme a été variable notamment en fonction de l'âge des sujets vaccinés. La durée de la protection a été

- de 6 mois chez l'enfant de 2 à 6 ans
- de 2 ans chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Dans les études réalisées au Pérou (études 27 et 30), l'efficacité protectrice du vaccin comprenant spécifiquement la toxine cholérique recombinante (WC/rBC), selon un schéma vaccinal à 2 doses, a été de :

- 85 % à court terme (maximum 5 mois) chez l'adulte dans le cadre de l'étude réalisée au Pérou chez des militaires (étude 27)
- 60,5% après administration d'une dose de rappel 10 à 12 mois après la primo-vaccination dans le cadre de l'étude réalisée au Pérou chez des sujets de 2 à 65 ans (étude 30).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été des symptômes gastro-intestinaux y compris douleurs et gêne abdominales, diarrhée, selles liquides, nausées et vomissements. Ils sont survenus à la même fréquence dans les groupes vaccin et placebo.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le vaccin DUKORAL prévient une infection grave, le choléra, qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité protectrice/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative.

En termes de santé publique, le fardeau inhérent à la prévention du choléra pour la population définie par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (voir texte ci-après) relatif au vaccin oral contre le choléra est faible.

Il existe un besoin non couvert pour cette population.

¹ DUKORAL contient une toxine cholérique recombinante (rBS).

Bien qu'il s'agisse d'un vaccin efficace, le nombre attendu de cas de choléra évités est très faible en raison notamment de la taille réduite de la population concernée.

En conséquence, dans la population recommandée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité DUKORAL. Cet intérêt est faible.

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu,

- de la gravité des infections à *Vibrio cholerae* (vibron cholérique)
- de l'efficacité protectrice de ce vaccin à partir de l'âge de 2 ans
- de l'absence d'alternative disponible

Ce vaccin présente une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* (vibron cholérique) sérotype 01 chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans dans la population recommandée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (séance 14 mai 2004).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif au vaccin oral contre le choléra (Séance du 14 mai 2004)

Considérant d'une part :

- que plusieurs études ont montré que le risque pour un voyageur de contracter le choléra était extrêmement faible (1)

- que parmi le personnel de santé expatrié en mission humanitaire notamment dans des camps de réfugiés où sévissait une épidémie, les notifications de cas de choléra chez ce personnel ont été extrêmement rares (2)

- que les cas recensés chaque année en France par le Centre National de Référence (3) des vibrions et du choléra varient de zéro à six au cours des dix dernières années (4)

1- Incidence du choléra chez le voyageur :

- Morger et al, Epidemiology of cholera in travellers, and conclusions for vaccination recommendations. BMJ 1983; 286: 184-186 = 1/500.000 voyageurs par séjour
- Steffen et al, Health problems after travel to developing countries. J Infect Dis 1987; 156: 84-91 = 5/1.000.000 voyageurs par mois
- Wittlinger et al, Risk of cholera among western and japanese travelers. J travel Med 1995; 2: 154-158 = 5/100.000 toutes destinations confondues et 13/100.000 pour Bali

2 - Un seul cas de choléra a été déclaré en 1994, dans l'Armée Française, chez un personnel du Service de Santé des Armées de retour en métropole, suite à l'opération "Turquoise" aux frontières du Rwanda et de la République Démocratique du Congo, où 4.000 militaires ont été déployés

- sur 20 ans d'expérience d'épidémies de choléra, un seul cas de choléra a été contracté, au Soudan, par un membre du personnel expatrié de Médecins sans frontières.

3 - CNR des vibrions et du choléra 25/28 rue du Docteur Roux 75724 Paris cedex 15. Mel: vibrions@pasteur.fr

4- Ces cas de choléra étant survenus dans leur très grande majorité chez des voyageurs (cas d'importation)

Considérant d'autre part :

- la disponibilité récente d'un vaccin oral ayant comme indication l'immunisation active contre le **choléra** chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans se rendant dans des régions où la maladie est endémique ou épidémique
- les données de tolérance et d'immunogénicité de ce vaccin
- le rapport bénéfice/risque jugé favorable dans le cadre de l'AMM du DUKORAL

Considérant enfin :

- que les interactions de ce vaccin avec les autres vaccins susceptibles d'être administrés au voyageur n'ont pas été étudiées, mise à part la réponse immunitaire induite par le vaccin contre la fièvre jaune qui n'est pas diminuée, lorsqu'il est administré de manière concomitante avec le vaccin oral contre le choléra.

Le CSHPF conclut :

que ce vaccin ne doit pas être recommandé habituellement pour les voyageurs mais qu'il pourrait éventuellement être préconisé :

- pour le personnel de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés, en période d'épidémie,
- ou dans des situations épidémiques particulières.

Le CSHPF souhaite rappeler :

- que pour le voyageur, la première prévention contre le choléra demeure le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains),
- qu'il est nécessaire de disposer de données supplémentaires sur les interactions possibles en cas d'utilisation concomitante avec d'autres vaccins.

(CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE, SANS SUPPRESSION, NI AJOUT)

4.4. Population cible

La population recommandée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (séance 14 mai 2004) est très variable en fonction du contexte sanitaire international et du niveau d'intervention notamment des personnels de santé français dans ces situations.

Dans ces conditions la population cible ne peut être précisée, elle est vraisemblablement très faible.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.