

Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017

Introduction

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 the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the general public.

This position paper replaces the 2010 WHO position paper on cholera vaccines.¹ It incorporates recent developments in the field of cholera and provides revised guid-

¹ See No. 13, 2010, pp.117–128.

Vaccins anticholériques: Note de synthèse de l'OMS – août 2017

Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant 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 les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans les tableaux des données à l'appui des recommandations. Une description des processus suivis pour l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins est consultable à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la note de synthèse de l'OMS sur les vaccins anticholériques publiée en 2010.¹ Il intègre les faits récents dans le domaine du choléra et fournit

¹ Voir No. 13, 2010, pp.117–128.

ance on the target populations for immunization. Recommendations on the use of cholera vaccines were discussed by SAGE in April 2017;² evidence presented at the meeting can be accessed at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/

Background

Epidemiology

Cholera is a rapidly-dehydrating diarrhoeal disease, caused by toxigenic serogroups of the bacterium *Vibrio cholerae*; the disease is closely associated with poverty, poor sanitation and lack of clean drinking water. Historically, devastating outbreaks of cholera resulted in millions of cases and hundreds of thousands of deaths. Currently, cholera remains an important public health problem in many countries, occurring as an endemic disease in some regions and causing major epidemics in some low and middle income countries (LMICs).

A cholera-endemic area is defined as an area where confirmed cholera cases, resulting from local transmission, have been detected in the last 3 years. An area may be any subnational administrative unit including state, district or smaller localities. Any country having one or more subnational administrative units that are endemic, as defined above, is considered a cholera-endemic country.^{3,4}

A cholera hotspot is defined as a geographically limited area (e.g. city, administrative level 2, or health district catchment area) where environmental, cultural and/or socioeconomic conditions facilitate the transmission of the disease and where cholera persists or re-appears regularly. Hotspots play a central role in the spread of cholera to other areas.⁴

A cholera outbreak is defined by the occurrence of at least one confirmed case of cholera and evidence of local transmission. Outbreaks can also occur in areas with sustained (year-round) transmission, and are defined as an unexpected increase (in magnitude or timing) of suspected cases over 2 consecutive weeks, of which some are laboratory confirmed. Adequate disease surveillance is critical in ensuring early detection of outbreaks.⁴

The terms “cholera outbreak” and “cholera epidemic” are used interchangeably in this paper.

During 2010–2017, cholera continued to be a significant problem globally, with large epidemics, such as those experienced in Haiti and Yemen, and surges in endemic disease in areas of sub-Saharan Africa and Asia. While epidemic cholera attracts attention and accounts for

des conseils actualisés sur les populations cibles à vacciner. Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins anticholériques ont été examinées par le SAGE en avril 2017;² les données présentées lors de cette réunion sont disponibles à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/

Généralités

Épidémiologie

Le choléra est une maladie diarrhéique entraînant une déshydratation rapide qui est provoquée par des sérogroupes toxigènes de la bactérie *Vibrio cholerae*; cette maladie est étroitement associée à la pauvreté, au manque d'hygiène et à l'absence d'eau potable. Historiquement, des flambées épidémiques dévastatrices de choléra ont provoqué des millions de cas et des centaines de milliers de décès. Actuellement, le choléra demeure un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays, se présentant comme une maladie endémique dans certaines régions et provoquant d'importantes épidémies dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire.

Une zone d'endémie du choléra est définie comme une zone dans laquelle des cas confirmés de choléra, résultant d'une transmission locale, ont été détectés au cours des 3 dernières années. Une zone est une unité administrative infranationale (État, district ou localité plus petite). Tout pays abritant une ou plusieurs unités administratives infranationales d'endémie, tel que défini ci-dessus, est considéré comme un pays d'endémie du choléra.^{3,4}

Un point chaud (hotspot) de choléra est défini comme une zone géographiquement circonscrite (ville, deuxième niveau administratif, ou bassin de population d'un district sanitaire) dans laquelle les conditions environnementales, culturelles et/ou socio-économiques facilitent la transmission de la maladie et où le choléra persiste ou réapparaît régulièrement. Les points chauds jouent un rôle central dans la propagation du choléra vers d'autres zones.⁴

Une flambée épidémique de choléra est définie par la survenue d'au moins un cas confirmé de choléra avec une transmission locale avérée. Les flambées épidémiques peuvent aussi se produire dans des zones où la transmission est persistante (toute l'année) et sont définies comme une augmentation inattendue (de l'ampleur ou de la fréquence) du nombre de cas suspects sur 2 semaines consécutives, dont certains sont confirmés en laboratoire. Une surveillance adéquate de la maladie est essentielle pour pouvoir détecter précocement les flambées épidémiques.⁴

Les termes «flambée épidémique de choléra» et «épidémie de choléra» sont utilisés de manière interchangeable dans la présente note de synthèse.

Sur la période 2010–2017, le choléra a continué de sévir dans le monde, avec de vastes épidémies, comme celles survenues en Haïti et au Yémen, et des vagues de maladie endémique dans des zones situées en Afrique subsaharienne et en Asie. Tandis que le choléra épidémique attire l'attention et est responsable

² See No. 22, 2017, pp. 301–320.

³ Background Paper on Whole-Cell, Killed, Oral Cholera Vaccines. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/OCV_Background_Document_SageWG_FinalVersion_EditedPS_.pdf?ua=1, accessed May 2017.

⁴ Interim Guidance Document on Cholera Surveillance. Available at: http://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua=1, accessed July 2017.

² Voir No. 22, 2017, pp. 301–320.

³ Background Paper on Whole-Cell, Killed, Oral Cholera Vaccines. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/OCV_Background_Document_SageWG_FinalVersion_EditedPS_.pdf?ua=1, consulté en mai 2017.

⁴ Interim Guidance Document on Cholera Surveillance. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/cholera/task_force/GTFCC-Guidance-cholera-surveillance.pdf?ua=1, consulté en juillet 2017.

most of the cases reported to WHO each year, endemic cholera continues to be present in large parts of sub-Saharan Africa, south and south-east Asia, as well as Haiti. Prospective population-based cholera surveillance in an African sentinel network showed an incidence of 0.3/10000 in endemic settings that increased to <20/10000 during epidemics.⁵ The burden of cholera is greatest in Africa and southern Asia, with about 99% of all cases occurring in these regions.

The spatial distribution of cholera cases is highly heterogeneous. Systematic reviews have shown the wide variation of cholera epidemiology across Africa⁶ and the world.⁷ National routine surveillance is necessary to collect the information that will enable full understanding of the local cholera epidemiology and preparation for cholera vaccination campaigns that accurately target the specific areas where the vaccine is needed.

In 2015, a total of 172 454 cholera cases and 1304 deaths were reported to WHO by 42 countries.³ Most affected countries report an overall cholera case fatality rate (CFR) below 1%, but in some locations, it may reach 5% in the most vulnerable settings.⁸ However, for several reasons the reported numbers represent only a fraction of the cases that occur. Underreporting can be due to lack of diagnostic facilities, inadequate disease surveillance and reporting, and fear of the economic impact on trade and tourism if cholera is reported. It also reflects the inadequate access to health services among very poor and marginalized populations, which are at greatest risk of cholera-related morbidity and mortality.

Approximately 1.3 billion people are at risk of cholera in endemic countries. An estimated 2.86 million cholera cases (uncertainty range 1.3 m – 4.0 m) occur annually in endemic countries. Among these cases, there are an estimated 95000 deaths (uncertainty range: 21000 – 143000).^{9, 10}

About half of the cholera cases and deaths are estimated to occur in children ≤ 5 years of age, but any age group may be affected. Prospective cholera surveillance was conducted in selected slum areas of Kolkata, India, in the city of Beira, Mozambique, and slum areas in North Jakarta, Indonesia.¹¹ Children aged 2–4 years had annualized cholera incidence rates of 6.2/1000 in Kolkata, 8.8 cases/1000 in Beira, and 1.2/1000 in North Jakarta. These rates were 2–4 times higher than those of the overall population, with children aged <2 years having by far

de la plupart des cas notifiés à l'OMS chaque année, le choléra endémique demeure présent dans de vastes régions d'Afrique subsaharienne, d'Asie du Sud et du Sud-Est, et d'Haïti. La surveillance prospective du choléra dans la population, mise en place dans le cadre d'un réseau sentinelle africain, fait état d'une incidence de 0,3/10000 dans les contextes d'endémie, pouvant aller jusqu'à <20/10000 pendant les épidémies.⁵ La charge de morbidité du choléra la plus élevée s'observe en Afrique et en Asie du Sud, ces régions concentrant environ 99% de l'ensemble des cas.

La répartition spatiale des cas de choléra est très hétérogène. Des revues systématiques ont mis en évidence une grande variabilité de l'épidémiologie du choléra à travers l'Afrique⁶ et dans le monde.⁷ Une surveillance systématique au niveau national est nécessaire pour recueillir les informations qui permettront de comprendre pleinement l'épidémiologie locale du choléra et de préparer des campagnes de vaccination anticholérique qui ciblent précisément les zones où le vaccin est nécessaire.

En 2015, 172 454 cas de choléra et 1304 décès ont été notifiés à l'OMS par 42 pays.³ La plupart des pays touchés rapportent un taux de létalité global inférieur à 1%, mais pouvant atteindre 5% dans les contextes les plus vulnérables.⁸ Toutefois, pour plusieurs raisons, le nombre de cas notifiés ne représente qu'une fraction des cas qui surviennent. Cette sous-notification peut s'expliquer par le manque d'établissements de diagnostic, par une surveillance et une notification insuffisantes de la maladie, et par la crainte de l'impact économique de la notification de cas de choléra sur le commerce et le tourisme. Elle reflète également le manque d'accès aux services de santé parmi les populations très pauvres et marginalisées, les plus exposées au risque de morbidité et de mortalité liée au choléra.

Environ 1,3 milliard de personnes sont exposées au risque de choléra dans les pays d'endémie. Le nombre de cas de choléra qui surviennent chaque année dans ces pays est estimé à 2,86 millions (plage d'incertitude: 1,3 million–4,0 millions). Parmi ces cas, le nombre de décès est estimé à 95000 (plage d'incertitude: 21000–143000).^{9, 10}

On estime qu'environ la moitié des cas et des décès de choléra sont des enfants âgés de ≤ 5 ans, mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées. Une surveillance prospective du choléra a été effectuée dans certains bidonvilles de Kolkata (Inde), dans la ville de Beira (Mozambique) et dans des bidonvilles situés dans le nord de Jakarta (Indonésie).¹¹ Le taux d'incidence annualisé du choléra parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans s'élevait à 6,2/1000 à Kolkata, 8,8/1000 à Beira et 1,2/1000 dans le nord de Jakarta. Ces taux sont 2 à 4 fois plus élevés que dans l'ensemble de la population, mais c'est chez les enfants âgés de

⁵ Sauvageot D et al. Cholera Incidence and Mortality in Sub-Saharan African Sites during Multi-country Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5): e0004679.

⁶ Rebaudet S et al. Cholera in Africa: Microbiology, Epidemiology, Prevention and Control. *J Infect Dis.* 2013; 208:S1-S3.

⁷ Nair G. Cholera Outbreaks. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;379:1–258.

⁸ See No. 38, 2015, pp. 433–440.

⁹ Ali M et al. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9: e0003832

¹⁰ Bi Q et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; S1473-3099(17):30359-6.

¹¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Trop Dis.* 2008; 2(2):e173.

⁵ Sauvageot D et al. Cholera Incidence and Mortality in Sub-Saharan African Sites during Multi-country Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5): e0004679.

⁶ Rebaudet S et al. Cholera in Africa: Microbiology, Epidemiology, Prevention and Control. *J Infect Dis.* 2013; 208:S1-S3.

⁷ Nair G. Cholera Outbreaks. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;379:1–258.

⁸ Voir No. 38, 2015, pp. 433–440.

⁹ Ali M et al. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9: e0003832

¹⁰ Bi Q et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; S1473-3099(17):30359-6.

¹¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Trop Dis.* 2008; 2(2):e173.

the highest incidence rates (8,6/1000 in Kolkata and 3,2/1000 in North Jakarta).^{12, 13}

In travellers from non-endemic countries, cholera is a very rare disease, with a risk of 0,01 – 0,001% per month of stay in a developing country.¹⁴

The risk of cholera is considerably increased in humanitarian emergency situations, with significant population movements and crowding in sites where displaced persons gather and there is often disruption of, or lack of, access to health-care services, clean water, sanitation and hygiene.¹⁵

A stockpile of oral cholera vaccine (OCV), initially created by WHO in 2013, ensures rapid access to OCVs in outbreak and humanitarian emergency situations, managed by the International Coordinating Group (ICG)¹⁶ and for use in endemic areas, managed by the OCV working group of the Global Task Force on Cholera Control (GTFCC).¹⁷ Since the establishment of the stockpile and as of April 2017 almost 8 million doses of OCV have been shipped for more than 40 mass vaccination campaigns implemented in 14 countries in various settings (outbreaks, endemic areas, or in humanitarian crises).¹⁷

Pathogen

Vibrio cholerae (*V. cholerae*) is a Gram-negative, rod-shaped, non-invasive, mainly waterborne bacterium. Humans are the only known natural host for *V. cholerae*. After penetrating the mucus layer, *V. cholerae* colonizes the epithelial lining of the gut. Cholera toxin (CT), which is secreted by toxigenic serogroups of *V. cholerae*, affects the small intestine. For its toxic action, CT is dependent on a specific receptor, the monosialosyl ganglioside GM1. The binding (B) subunit of the toxin attaches to GM1 and releases the active (A) subunit, which enters the host cell and activates the G protein that stimulates adenylate cyclase. This activation results in massive loss of chloride as well as fluids and electrolytes, especially sodium, potassium and hydrogen carbonate, through the faeces and vomitus.

There are >200 serogroups of *V. cholerae*, distinguished by the polysaccharides of the somatic (O) antigen. Of these, only 2 serogroups – toxigenic O1 and O139 – cause epidemic disease. There is no proven cross-protection between O1 and O139. Serogroup O1 has 2 biotypes, El Tor and classical O1. Both of these biotypes can be further classified in 2 cross-reacting serotypes, Ogawa and Inaba.¹³ Compared to the classical O1 strains, El Tor persists longer in the environment, is associated with a higher rate of asymptomatic or mild cases and

<2 ans qu'ils sont les plus élevés (8,6/1000 à Kolkata et 3,2/1000 dans le nord de Jakarta).^{12, 13}

Les voyageurs provenant de pays dans lesquels le choléra n'est pas endémique sont très rarement touchés, avec un risque de 0,01–0,001% par mois de séjour dans un pays en développement.¹⁴

Le risque de choléra augmente considérablement en situation d'urgence humanitaire, avec les mouvements importants de population et le surpeuplement de certains sites où les personnes se regroupent et où l'accès aux services de santé, à l'eau propre, à l'hygiène et à la propreté est souvent interrompu ou inexistant.¹⁵

Un stock de vaccins anticholériques oraux (VCO), constitué initialement par l'OMS en 2013, garantit un accès rapide aux VCO pendant les flambées épidémiques et les situations d'urgence humanitaire (gérées par le Groupe international de coordination (GIC)¹⁶ et dans les contextes d'endémie (gérés par le groupe de travail sur le VCO du Groupe spécial mondial de lutte contre le choléra (GTFCC).¹⁷ Depuis la mise en place du stock de vaccins et jusqu'en avril 2017, près de 8 millions de doses de VCO ont été expédiées pour approvisionner >40 campagnes de vaccination de masse mises en œuvre dans 14 pays dans divers contextes (flambées épidémiques, zones d'endémie ou crises humanitaires).¹⁷

Agent pathogène

Vibrio cholerae (*V. cholerae*) est un bacille en forme de bâtonnet Gram négatif non invasif, principalement véhiculé par l'eau. L'être humain est le seul hôte naturel connu de *V. cholerae*. Après pénétration de la muqueuse, *V. cholerae* colonise l'épithélium intestinal. La toxine cholérique sécrétée par les sérogroupes toxigènes de *V. cholerae* agit sur l'intestin grêle. Cette toxine dépend d'un récepteur spécifique, le monosialosyl ganglioside GM1, pour produire son effet toxique. La sous-unité B de la toxine se fixe sur le récepteur GM1 et libère la sous-unité active A qui pénètre dans la cellule hôte et active la protéine G qui stimule l'adénylate-cyclase. Cette activation entraîne une perte massive de chlorures, de liquides et d'électrolytes – en particulier sodium, potassium et hydrogénéocarbonate – dans les selles et les vomissures.

Il existe >200 sérogroupes de *V. cholerae*, qui se distinguent entre eux par les polysaccharides de l'antigène somatique (O). Parmi ces sérogroupes, seuls 2 sérogroupes – O1 et O139 – provoquent des épidémies. Il n'existe pas de protection croisée démontrée entre les sérogroupes O1 et O139. Le sérogroupes O1 comporte 2 biotypes: El Tor et le biotype classique, lesquels peuvent être ultérieurement classés en 2 sérotypes à réactivité croisée, Ogawa et Inaba.¹³ Comparativement aux souches classiques, El Tor persiste plus longtemps dans l'environnement, est associé à un taux plus élevé de cas asymptomatiques ou

¹² Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):521–530.

¹³ Clemens JD et al. Cholera vaccines. Chapter 14, In: *Vaccines*, 7th edition. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2017.

¹⁴ Steffen R et al. Cholera: assessing the risk to travelers and identifying methods of protection. *Travel Med Infect Di.* 2003;1:80–88.

¹⁵ Sack DA. Cholera vaccine in refugee settings. *JAMA.* 1998;280:600–602.

¹⁶ International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/icg/en/>, accessed May 2017.

¹⁷ The Global Task Force on Cholera Control. Available at: http://www.who.int/cholera/task_force/en/, accessed May 2017.

¹² Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):521–530.

¹³ Clemens JD et al. Cholera vaccines. Chapter 14, In: *Vaccines*, 7th edition. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2017.

¹⁴ Steffen R et al. Cholera: assessing the risk to travelers and identifying methods of protection. *Travel Med Infect Di.* 2003;1:80–88.

¹⁵ Sack DA. Cholera vaccine in refugee settings. *JAMA.* 1998;280:600–602.

¹⁶ International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/csr/disease/icg/en/>, consulté en mai 2017.

¹⁷ The Global Task Force on Cholera Control. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/cholera/task_force/en/, consulté en mai 2017.

is shed for longer and in higher numbers in the faeces, including in asymptomatic cases. The classical strains are believed to have been responsible for the 6 previous cholera pandemics in modern history, the first of which started in 1817; El Tor is responsible for the seventh cholera pandemic which started in 1961 and is ongoing. Starting in 1992, a new variant strain caused extensive epidemics of cholera in India and Bangladesh and subsequently in other parts of south Asia. This strain, termed *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 its incidence has declined except in a few pockets in, for example, China and Thailand. Currently, O139 is rarely isolated and remains confined to sporadic cases in Asia.¹⁸

Another variant of El Tor *V. cholerae* has emerged in the last 10 years which has the genetic backbone of the El Tor biotype but produces cholera toxin formerly produced only by classical strains. This El Tor variant has replaced the original El Tor strain in several parts of Asia and Africa.^{19,20} These additional variant strains appear to be associated with more severe disease which could lead to higher CFRs if not adequately treated.²¹

Disease

Cholera is an acute diarrhoeal infection spread by direct faecal-oral contamination or ingestion of contaminated water or food. Direct transmission from person to person probably contributes far less to the overall disease burden.³ While only 1–25% of persons infected by *V. cholerae* develop symptoms, 10–20% of those who become symptomatic experience severe disease, after an incubation period of <24 hours to 5 days.³ In the majority of cases, cholera is characterized by acute, profuse watery diarrhoea (“rice water stools”) of one or a few days’ duration, usually with vomiting, leading to rapid dehydration. In its most severe manifestation, cholera is one of the most rapidly fatal infectious diseases. Fluid loss can occur at a rate of one-half to one litre per hour; if not promptly treated, the severe dehydration and resulting complications such as renal failure, shock, hypokalaemia, and pulmonary oedema can lead to death within hours. A previously healthy person may become hypotensive within 3–4 hours of onset of symptoms, and may die within 24 hours.

The severity of illness correlates with the number of *V. cholerae* bacteria ingested, lack of immunity acquired by prior exposure to the infection or vaccination, pregnancy, lack of breast-feeding and consequent lack of passive immunity for newborn infants,²² malnourish-

bénins et est rejeté plus longtemps et en plus grand nombre dans les selles, y compris chez les cas asymptomatiques. On pense que la souche classique est responsable des 6 dernières pandémies de l’ère moderne, dont la première a commencé en 1817; El Tor est à l’origine de la septième pandémie de choléra qui a débuté en 1961 et perdure aujourd’hui encore. À partir de 1992, un nouveau variant a provoqué d’importantes épidémies de choléra au Bangladesh et en Inde, puis dans d’autres parties de l’Asie du Sud. Cette souche, dénommée *V. cholerae* O139 Bengal, est génétiquement dérivée du biotype El Tor mais les gènes biosynthétiques O1 sont remplacés par les gènes biosynthétiques O139. Le sérotype O139 ne se propage qu’en Asie et son incidence a reculé au fil des ans, sauf dans quelques poches, par exemple en Chine et en Thaïlande. Actuellement, le sérotype O139, confiné à quelques cas sporadiques en Asie, est rarement isolé.¹⁸

Un autre variant de *V. cholerae* El Tor a émergé au cours des 10 dernières années; il possède la même base génétique que le biotype El Tor mais sécrète une toxine cholérique que seule la souche classique produisait auparavant. Ce variant d’El Tor a remplacé la souche El Tor initiale dans plusieurs régions d’Asie et d’Afrique.^{19,20} Il semble que ce variant soit associé à une forme plus sévère de la maladie qui pourrait engendrer des taux de létalité plus élevés si les malades ne sont pas traités correctement.²¹

Maladie

Le choléra est une infection diarrhéique aiguë qui se propage par contamination directe féco-orale ou par ingestion d’eau ou d’aliments contaminés. La transmission directe d’une personne à une autre contribue vraisemblablement très peu à la charge de morbidité globale.³ Si seulement 1–25% des personnes infectées par *V. cholerae* développent des symptômes, 10–20% des cas symptomatiques présentent une maladie sévère, après une période d’incubation allant de <24 heures à 5 jours.³ Dans la majorité des cas, le choléra se caractérise par une diarrhée aiguë, aqueuse et abondante qui dure un ou plusieurs jours, souvent accompagnée de vomissements, aboutissant à une déshydratation rapide. Dans ses manifestations les plus sévères, le choléra est l’une des maladies infectieuses les plus rapidement mortelles. La perte de liquides peut aller d’un demi-litre à 1 litre par heure; si elle n’est pas traitée immédiatement, la déshydratation sévère et les complications qui en découlent comme l’insuffisance rénale, l’état de choc, l’hypokaliémie et l’œdème pulmonaire, peuvent entraîner la mort en l’espace de quelques heures. Une personne auparavant en bonne santé peut devenir hypotendue dans les 3 à 4 heures qui suivent l’apparition des symptômes, et décéder dans les 24 heures.

Il existe une corrélation entre la sévérité de la maladie et le nombre de bactéries *V. cholerae* ingérées, l’absence d’immunité acquise avant l’exposition à l’infection ou la vaccination, la grossesse, l’absence d’allaitement au sein et l’absence d’immunité passive qui en résulte chez le nouveau-né,²² la malnutrition,

¹⁸ Mukhopadhyay AK et al. Cholera outbreaks in the El Tor biotype era and the impact of the new El Tor variants. *Curr Top Microbiol Immunol*.2014;379:17–47.

¹⁹ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *J Clin Microbiology*. 2006;44:4211–4213.

²⁰ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *Int J Med Microbiol*. 2007;297(6):443–449.

²¹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiol Infect*. 2009;14:1–6.

²² Glass RI et al. Protection against Cholera in Breast-Fed Children by Antibodies in Breast Milk. *N Engl J Med*.1983;308:1389–1392.

¹⁸ Mukhopadhyay AK et al. Cholera outbreaks in the El Tor biotype era and the impact of the new El Tor variants. *Curr Top Microbiol Immunol*.2014;379:17–47.

¹⁹ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *J Clin Microbiology*. 2006;44:4211–4213.

²⁰ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *Int J Med Microbiol*. 2007;297(6):443–449.

²¹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiol Infect*. 2009;14:1–6.

²² Glass RI et al. Protection against Cholera in Breast-Fed Children by Antibodies in Breast Milk. *N Engl J Med*.1983;308:1389–1392.

ment, immunocompromised state, reduced ability to produce gastric acid (which neutralizes the pathogen), and having blood group O.³

The faeces, and often the vomitus, of cholera patients contain high concentrations of cholera bacteria, which can then contaminate water and food sources when passed back into the environment, with the potential for causing cholera outbreaks. Some studies also suggest that passage through the human host transiently increases the infective potential of *V. cholerae* by creating a hyperinfectious state that is maintained soon after shedding, and which may contribute to the epidemic spread of the disease.²³

Diagnosis

Isolation of *V. cholerae* from faecal samples remains the standard test for cholera confirmation. A positive culture test from several patients is required for outbreak confirmation. Although relatively simple to perform, culture requires skilled personnel, laboratory facilities and transportation from specimen collection to testing site, which are not always available. More accurate techniques such as polymerase chain reaction (PCR) methods are becoming available for cholera confirmation, but require enhanced laboratory capacity. In addition, rapid diagnostic tests (RDTs) performed on stool samples offer point-of-care diagnostic options which can be performed by semi-skilled personnel. RDTs can enable rapid detection and alert in the absence of equipped laboratory facilities, especially in areas with poor health-care access. Several types of RDTs are available with varying degrees of sensitivity, specificity, commercial readiness and precision in field conditions, and not all are suitable for use.³

Treatment

If cholera patients have access to appropriate care, the CFR is greatly reduced. Rapid rehydration constitutes the primary treatment for cholera, either through oral rehydration therapy (ORT), or the administration of intravenous (IV) fluids to replace fluids and electrolytes in severe cases.²⁴ Patients with mild or moderate dehydration are usually treated with oral rehydration salts (ORS); WHO and UNICEF recommend a low osmolarity solution that reduces the incidence of vomiting compared to the original ORS formulation.²⁵ The 10–20% of cholera patients who develop severe dehydration must be rehydrated rapidly with IV fluids, preferably Ringer's lactate solution, followed by ORT once the patient is able to drink. Rehydration can be life-saving but it has no effect on duration of the disease or excretion of bacteria in faeces. Further information is provided in the WHO and UNICEF guidelines for

l'état immunodéprimé, la capacité réduite à produire de l'acide gastrique (qui neutralise l'agent pathogène), et l'appartenance au groupe sanguin O.³

Les selles, et souvent les vomissements, des patients atteints de choléra contiennent de fortes concentrations de bactéries cholériques susceptibles de contaminer l'eau et les aliments au moment où elles sont rejetées dans l'environnement, et de causer des épidémies de choléra. Certaines études suggèrent également que le passage dans l'hôte humain augmente temporairement le potentiel infectieux de *V. cholerae* en créant un état hyperinfectieux qui se maintient peu après l'émission de selles, et qui peut contribuer à la propagation épidémique de la maladie.²³

Diagnostic

Le test standard pour confirmer le choléra demeure l'isolement de *V. cholerae* à partir d'un échantillon de selles. Pour confirmer une flambée épidémique, il faut obtenir un test de culture positif pour plusieurs patients. Bien qu'elle soit relativement simple à réaliser, la culture requiert du personnel compétent, des laboratoires et des moyens de transport pour acheminer les échantillons jusqu'au lieu du test, ce qui n'est pas toujours possible. Des techniques plus précises comme l'amplification génique (PCR) deviennent disponibles pour la confirmation du choléra, mais nécessitent des capacités de laboratoire plus importantes. Il existe également des tests de diagnostic rapide (TDR) sur échantillons de selles qui peuvent être effectués sur le lieu des soins par du personnel semi-compétent. Ces TDR peuvent permettre une détection et une alerte rapides en l'absence de laboratoires équipés, en particulier dans les zones où l'accès aux soins est médiocre. Plusieurs types de TDR sont disponibles avec divers degrés de sensibilité, de spécificité, de disponibilité commerciale et de précision sur le terrain; l'usage de certains doit être évité.³

Traitement

Si les patients ont accès à une prise en charge appropriée, le taux létalité du choléra est nettement réduit. Le principal traitement du choléra consiste à réhydrater rapidement le patient, soit par une réhydratation orale, soit par l'administration de liquides en intraveineuse pour remplacer les liquides et les électrolytes chez les cas graves.²⁴ Les patients présentant une déshydratation légère ou modérée sont habituellement traités avec des sels de réhydratation orale (SRO); l'OMS et l'UNICEF recommandent des solutions à faible osmolarité qui réduisent l'incidence des vomissements par rapport aux formulations de SRO classiques.²⁵ Les 10–20% de patients qui développent une forme sévère de choléra doivent être rapidement réhydratés avec des liquides administrés par voie intraveineuse, de préférence une solution de Ringer lactate, puis avec des sels de réhydratation orale une fois que le patient est capable de boire. La réhydratation peut sauver des vies, mais elle n'a aucun effet sur la durée de la maladie ni sur l'excrétion des bactéries dans les selles. Des informations plus

²³ Merrell DS et al. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature*. 2002;417(6889):642–645.

²⁴ The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization, Geneva, 2005. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>, accessed June 2017.

²⁵ Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. World Health Organization, Geneva, 2003. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/guide_inpatient_text.pdf, accessed July 2017.

²³ Merrell DS et al. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature*. 2002;417(6889):642–645.

²⁴ The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2005. Disponible à l'adresse: <http://apps.who.int/iris/bitstream/am/10665/43209/1/9241593180.pdf>, consulté en juin 2017.

²⁵ Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2003. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/nutrition/publications/guide_inpatient_text.pdf, consulté en juillet 2017.

management of diarrhoea and dehydration, and details of rehydration therapy.^{26, 27}

During epidemics, antibiotics are recommended for very ill cholera patients of any age who require hospitalization. Antibiotic therapy reduces the volume of diarrhoea, the duration of symptoms and time spent in hospital, as well as the length of time the pathogen is excreted in the faeces, thereby the risk of reducing transmission of the infection to others. Zinc supplementation in children aged 6 months to 5 years can also shorten the duration and volume of diarrhoea. Doxycycline is the recommended first choice for treatment of all patients including adults, children and pregnant women. Ciprofloxacin or azithromycin are alternatives in situations where there is doxycycline resistance.²⁸ Antibiotic sensitivity testing should be performed on a representative sample of isolates to guide treatment during an outbreak, but is not required for individual cases. Resistance to first-line antibiotics and multidrug resistance occur frequently and have been associated with more severe illness and higher rates of secondary infection.²⁹ Drug resistance is a frequent occurrence in cholera-endemic areas and can complicate the treatment of cholera and increase treatment costs.

Prevention

Improving access to clean potable water, adequate sanitation, and promotion of good water, sanitation and hygiene (WaSH) practices^{30, 31} remain the mainstay of prevention of both endemic cholera and cholera outbreaks. Also important for cholera prevention are the establishment and enforcement of standard sanitation laws for food industries, including food vendors, and interventions to promote hand washing with soap and safe food handling. In addition, proper case management is vital in reducing mortality from the disease and limiting its spread.³

Cholera vaccination is a complementary cholera prevention and control measure, which can be implemented in the short-to-medium term, while access to other primary prevention measures such as safe water and sanitation improve globally.³

Naturally-acquired immunity

In response to both infection and vaccination, vibriocidal and toxin-specific antibodies are produced, with young children able to mount comparable responses to

complètes sur la thérapie par réhydratation sont fournies dans les lignes directrices de l'OMS et de l'UNICEF pour la prise en charge de la diarrhée et de la déshydratation.^{26, 27}

Pendant une épidémie de choléra, il est recommandé d'administrer des antibiotiques à tous les patients gravement malades qui nécessitent une hospitalisation, quel que soit leur âge. L'antibiothérapie réduit le volume de la diarrhée, la durée des symptômes et la durée de l'hospitalisation, ainsi que la période pendant laquelle l'agent pathogène est excrété dans les selles, ce qui réduit le risque de transmission de l'infection à d'autres personnes. Une supplémentation en zinc chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans peut aussi raccourcir la durée et le volume de la diarrhée. La doxycycline est le traitement de choix pour tous les patients (adultes, enfants et femmes enceintes). La ciprofloxacine ou l'azithromycine peuvent être utilisées en cas de résistance à la doxycycline.²⁸ Il convient de tester la sensibilité aux antibiotiques sur un échantillon représentatif de souches isolées afin d'orienter le traitement lors d'une flambée épidémique, mais il n'est pas nécessaire de le faire pour chaque patient. La résistance aux antibiotiques de première intention et la multirésistance sont fréquentes et sont associées à des formes plus sévères de la maladie et à des taux plus élevés de surinfection.²⁹ La pharmacorésistance est fréquente dans les zones d'endémie du choléra et peut compliquer le traitement anticholérique et en augmenter le coût.

Prévention

L'amélioration de l'accès à l'eau potable, une bonne hygiène et la promotion des bonnes pratiques en matière d'eau, d'assainissement et d'hygiène (WaSH)^{30, 31} demeurent le pilier de la prévention du choléra endémique et des flambées épidémiques de choléra. L'établissement et l'application de lois définissant des règles standard d'assainissement pour l'industrie alimentaire, y compris les vendeurs de produits alimentaires, et des interventions visant à promouvoir le lavage des mains avec du savon et une manipulation sans risque des aliments sont également importants pour prévenir le choléra. En outre, une prise en charge adéquate des cas est indispensable pour réduire la mortalité due au choléra et limiter sa propagation.³

La vaccination anticholérique est une mesure complémentaire de prévention et de lutte contre le choléra qui peut être mise en œuvre à court ou moyen terme, pendant que l'accès aux autres mesures de prévention primaire comme l'eau potable et l'assainissement progresse dans le monde.³

Immunité acquise naturellement

En réponse à l'infection et à la vaccination, l'organisme produit des anticorps vibriocides et des antitoxines spécifiques; les jeunes enfants sont capables de produire une réponse compa-

²⁶ WHO guidelines on cholera. Available at: <http://www.who.int/cholera/en/>, accessed May 2017.

²⁷ UNICEF cholera: case management. Available at: https://www.unicef.org/cholera/index_71220.html, accessed May 2017.

²⁸ Cross R et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367–382.

²⁹ Sack DA et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. WHO report, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8). Available at: http://www.who.int/drugresistance/Antimicrobial_resistance_in_shigellosis_cholera_and_cam.pdf, accessed May 2017.

³⁰ Water, sanitation and hygiene (WASH). Available at: www.unicef.org/cholera/index_71218.html, accessed May 2017.

³¹ WHO, Cholera Outbreak: Assessing the Outbreak Response and Improving Preparedness.2004. Available at: <http://www.who.int/cholera/publications/final%20outbreak%20booklet%2020260105-OMS.pdf>, accessed July 2017.

²⁶ WHO guidelines on cholera. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/cholera/en/>, consulté en mai 2017.

²⁷ UNICEF cholera: case management. Disponible à l'adresse: https://www.unicef.org/cholera/index_71220.html, consulté en mai 2017.

²⁸ Cross R et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367–382.

²⁹ Sack DA et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. WHO report, 2001; (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/drugresistance/Antimicrobial_resistance_in_shigellosis_cholera_and_cam.pdf, consulté en mai 2017.

³⁰ Water, sanitation and hygiene (WASH). Disponible à l'adresse: www.unicef.org/cholera/index_71218.html, consulté en mai 2017.

³¹ WHO, Cholera Outbreak: Assessing the Outbreak Response and Improving Preparedness.2004. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/cholera/publications/final%20outbreak%20booklet%2020260105-OMS.pdf>, consulté en juillet 2017.

those of adults. However, neither of these antibodies is a reliable predictor of protective immunity against cholera. Secretory immunoglobulin A (sIgA) is considered to be an important marker of mucosal humoral immunity. On the intestinal surface, sIgA is the predominant immunoglobulin. In a study in Bangladesh among household contacts of cholera cases, including children, observed for 21 days after identification of the index case, levels of sIgA specific to all 3 of the *V. cholerae* antigens examined were associated with protection against subsequent *V. cholerae* O1 infection during follow-up. Immunity against cholera is serogroup specific: previous infection with *V. cholerae* O1 does not provide protection against O139 and vice versa.³

Immunoglobulin G (IgG) antibody responses to *V. cholerae* antigens occur following both natural infection and vaccination. In adults, increases in serum IgG to cholera toxin B are detectable for at least 270 days following natural infection. However, studies of household contacts of cholera patients have not found levels of antigen-specific IgG in plasma following exposure to be predictive of protection against subsequent cholera.³² After clinical cholera, there is robust and durable protection upon re-exposure which lasts up to a decade.³³⁻³⁶

Cholera vaccines

Two types of oral cholera vaccines (OCVs) are currently available at: (i) WC-rBS, killed whole cell monovalent (O1) vaccines with a recombinant B subunit of cholera toxin (Dukoral®)³⁷ and (ii) WC, killed modified whole cell bivalent (O1 and O139) vaccines without the B subunit (Shanchol™, Euvichol® and mORCVAX™);^{38, 39} the 3 WC vaccines are based on the same cholera strains. The characteristics of the currently available killed whole-cell OCVs are summarized below.

Non-inferiority evaluations are underway for another formulation of the killed whole-cell OCV, Cholvax™, which is expected to become available for local use in Bangladesh.³ Several additional cholera vaccines are currently in different stages of development; these are mainly live attenuated vaccines that have the potential to provide longer term protection with a single dose.

An oral live attenuated single-dose vaccine (CVD 103-HgR) was marketed and then discontinued for commercial

usage to that of adults. Toutefois, aucun de ces anticorps ne constitue un facteur prédictif fiable d'immunité protectrice contre le choléra. L'immunoglobuline A sécrétée (sIgA) est considérée comme un marqueur important de l'immunité humorale et muqueuse. La sIgA est l'immunoglobuline prédominante sur la paroi intestinale. Dans une étude menée au Bangladesh parmi les contacts domestiques de personnes atteintes de choléra, y compris des enfants, observés pendant 21 jours après l'identification du cas index, les taux de sIgA spécifiques aux 3 antigènes *V. cholerae* examinés étaient associés à une protection contre une infection ultérieure par *V. cholerae* O1 pendant le suivi. L'immunité contre le choléra est spécifique à chaque séro-groupe: une précédente infection par *V. cholerae* O1 ne confère aucune protection contre le séro-groupe O139 et inversement.³

Les réponses des anticorps IgG aux antigènes *V. cholerae* se produisent aussi bien après une infection naturelle qu'après la vaccination. Chez l'adulte, l'élévation du taux sérique dirigé contre la toxine cholérique B est détectable pendant au moins 270 jours après une infection naturelle. Néanmoins, les études portant sur les contacts domestiques de patients atteints de choléra n'ont pas montré que les taux d'IgG spécifiques aux antigènes dans le plasma après une exposition constituaient un facteur prédictif de protection ultérieure contre le choléra.³² Après une forme clinique de choléra, une protection robuste et durable face à de nouvelles expositions se met en place pour une période allant jusqu'à 10 ans.³³⁻³⁶

Vaccins anticholériques

Deux types de vaccin anticholérique oral (VCO) sont actuellement disponibles: i) le WC-rBS, vaccin monovalent (O1) préparé à partir de germes entiers tués associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (Dukoral®)³⁷ et ii) le WC, vaccin bivalent (O1 et O139) préparé à partir de germes entiers tués modifiés sans la sous-unité B (Shanchol™, Euvichol® et mORCVAX™, qui utilisent tous les 3 les mêmes souches de choléra).^{38, 39} Les caractéristiques des VCO à germes entiers tués actuellement disponibles sont résumées ci-après.

Des études de non-infériorité sont en cours pour une autre formulation du VCO à germes entiers tués, Cholvax™, prévu pour une utilisation locale au Bangladesh.³ Plusieurs autres vaccins anticholériques sont en cours de développement, principalement des vaccins vivants atténués qui pourraient conférer une protection à plus long terme avec une seule dose.

Un vaccin vivant atténué oral unidose (CVD 103-HgR) a été mis sur le marché, puis retiré pour des raisons commerciales en 2003.

³² Leung DT et al. Immune responses to cholera in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(4): 435-444.

³³ Pasetti MF et al. Insights from Natural Infection-Derived Immunity to Cholera Instruct Vaccine Efforts. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(11):1707-1711.

³⁴ Ali M et al. Natural cholera infection-derived immunity in an endemic setting. *J Infect Dis* 2011; 204:912-918.

³⁵ Clemens JD et al. Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet.* 1991;337:883-884.

³⁶ Levine MM et al. Duration of infection-derived immunity to cholera. *J Infect Dis* 1981;143:818-820.

³⁷ Dukoral. Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf, accessed May 2017.

³⁸ Euvichol. Package Insert. Available at: http://www.eubiologics.com/en/products/Euvichol_insert.pdf, accessed May 2017.

³⁹ Shanchol. Prescribing Information. Available at: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_250_cholera_1dose_shantha_insert.pdf?ua=1, accessed May 2017.

³² Leung DT et al. Immune responses to cholera in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(4): 435-444.

³³ Pasetti MF et al. Insights from Natural Infection-Derived Immunity to Cholera Instruct Vaccine Efforts. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(11):1707-1711.

³⁴ Ali M et al. Natural cholera infection-derived immunity in an endemic setting. *J Infect Dis* 2011; 204:912-918.

³⁵ Clemens JD et al. Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet.* 1991;337:883-884.

³⁶ Levine MM et al. Duration of infection-derived immunity to cholera. *J Infect Dis* 1981;143:818-820.

³⁷ Dukoral. Summary of Product Characteristics. Disponible à l'adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf, consulté en mai 2017.

³⁸ Euvichol. Package Insert. Disponible à l'adresse: http://www.eubiologics.com/en/products/Euvichol_insert.pdf, consulté en mai 2017.

³⁹ Shanchol. Prescribing Information. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_250_cholera_1dose_shantha_insert.pdf?ua=1, consulté en mai 2017.

Generic name – Dénomination commune	WC-rBS – WC-rBS	Modified bivalent WC – WC bivalent modifié
Trade name – Nom commercial	Dukoral® (first licensed in Sweden) – Dukoral® (première homologation en Suède)	mORCVAX™ (licensed in Viet Nam), Shanchol™ (licensed in India), Euvichol® (licensed in the Republic of Korea) – mORCVAX™ (homologué au Viet Nam), Shanchol™ (homologué en Inde), Euvichol® (homologué en République de Corée)
Target – Cible	O1 (Classical, El Tor – Ogawa and Inaba) Cholera toxin B subunit – O1 (classique, El Tor – Ogawa et Inaba) Sous-unité B de la toxine cholérique	O1 (Classical, El Tor – Ogawa and Inaba), and O139 No cholera toxin subunit – O1 (classique, El Tor – Ogawa et Inaba) et O139 Pas de sous-unité de la toxine cholérique
Regimen – Schéma vaccinal	2 doses given 1–6 weeks apart – 2 doses espacées de 1 à 6 semaines 3 doses for children aged 2–5 years – 3 doses pour les enfants âgés de 2 à 5 ans	2 doses given 14 days apart – 2 doses espacées de 14 jours
Age recommended for vaccination – Âge recommandé pour la vaccination	≥2 years – ≥2 ans	mORCVAX™: ≥1 year – mORCVAX™: ≥1 an Others: ≥1 year – Autres: ≥1 an

reasons in 2003. Following transfer of rights to another company the vaccine, Vaxchora™, was re-developed and produced and is approved in the USA for use in adults aged 18–64 years travelling to cholera-affected areas.⁴⁰

An injectable whole-cell parenteral vaccine formerly prepared from phenol-inactivated strains of *V. cholerae* is no longer in use because of its low efficacy and adverse side-effects.^{13, 41, 42}

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Killed whole-cell monovalent (O1) vaccine with cholera toxin B subunit (WC-BS and WC-rBS)

The WC-rBS vaccine was developed in Sweden and first licensed in 1991. It is currently licensed in >60 countries, primarily as a vaccine for travellers to cholera-endemic areas. However, it has also been used in post-crisis situations in Uganda, Sudan, and Indonesia, and in a demonstration project in an endemic area of Mozambique. The vaccine contains a mixture of the recombinant B subunit (rBS) of cholera toxin plus formalin/heat killed whole cells (WC) of *V. cholerae* O1 (classical and El Tor, Inaba and Ogawa). Cholera toxin B is structurally and functionally similar to the heat-labile toxin (LT) of Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) and these toxins cross-react immunologically. Cholera vaccines that stimulate anti-LT immunity may therefore provide some protection against ETEC infections.

The B subunit of cholera toxin was purified from cholera toxin produced using a wild-type strain until 1991 (WC-BS) but is now produced using recombinant DNA technology (WC-rBS). WC-BS cholera vaccine is no longer available. BS and rBS elicit similar immune responses. To protect the toxin B subunit from being denatured by gastric acid, the vaccine must be given

Après la cession des droits à un autre laboratoire, le vaccin Vaxchora™ a été à nouveau développé et produit; il est autorisé aux États-Unis d'Amérique pour un usage chez les adultes âgés de 18 à 64 ans voyageant dans des zones touchées par le choléra.⁴⁰

Le vaccin parentéral à germes entiers injectable préparé à partir de souches de *V. cholerae* inactivées au phénol n'est plus utilisé en raison de son efficacité limitée et de ses effets secondaires.^{13, 41, 42}

Propriétés, contenu, dosage, administration et conservation des vaccins

Vaccin monovalent (O1) à germes entiers tués avec sous-unité B de la toxine cholérique (WC-BS et WC-rBS)

Le vaccin WC-rBS a été mis au point en Suède et homologué pour la première fois en 1991. Il est actuellement 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 post-crise en Indonésie, en Ouganda et au Soudan, ainsi que pour un projet de démonstration mené dans une zone d'endémie au Mozambique. Ce vaccin contient un mélange de sous-unité B recombinante (rBS) de la toxine cholérique et de germes entiers tués au formol/à la chaleur (WC) de *V. cholerae* O1 (classique et El Tor, Inaba et Ogawa). La toxine cholérique B est analogue sur le plan structurel et fonctionnel à la toxine thermolabile de *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC); ces toxines montrent une réactivité croisée sur le plan immunologique. Les vaccins anticholériques qui stimulent l'immunité contre la toxine thermolabile devraient donc conférer une certaine protection contre les infections à ETEC.

Jusqu'en 1991, la sous-unité B de la toxine cholérique était purifiée à partir d'une toxine cholérique produite par une souche sauvage (WC-BS); aujourd'hui, elle est produite par génie génétique (WC-rBS). Le vaccin anticholérique préparé à partir de WC-BS n'est plus disponible. Les sous-unités BS et rBS induisent des réponses immunitaires similaires. Pour éviter que l'acide gastrique ne dénature la sous-unité B de la toxine cholérique,

⁴⁰ Vaxchora, package insert. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM506235.pdf>, accessed June 2017.

⁴¹ Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes, presented to the WHO SAGE in October 2009. Available at: www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf, accessed May 2017.

⁴² Ryan ET et al. Cholera Vaccines. *J Travel Med.* 2001;8(2):82–91.

⁴⁰ Vaxchora, package insert. Disponible à l'adresse: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM506235.pdf>, consulté en juin 2017.

⁴¹ Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes, presented to the WHO SAGE in October 2009. Disponible à l'adresse: www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf, consulté en mai 2017.

⁴² Ryan ET et al. Cholera Vaccines. *J Travel Med.* 2001;8(2):82–91.

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 potable water for persons >6 years of age and 75 mL for children aged 2–6 years. The vaccine has a shelf-life of 3 years at 2–8 °C and remains stable for 1 month at 37 °C.

The vaccine is not licensed for use in infants <2 years of age. According to the manufacturer, for children aged 2–5 years primary immunization consists of 3 oral doses given at least 7 days (but less than 6 weeks) apart. For adults and children aged ≥ 6 years only 2 oral doses given at least 7 days (but <6 weeks) apart are required.

Intake of food and drinks should be avoided for one hour before and after vaccination. If the second dose is delayed for >6 weeks after the first, primary immunization should be restarted.

For those with continuing risk of *V. cholerae* infection, the manufacturer recommends re-vaccination.

In children aged 2–5 years, the manufacturer recommends re-vaccination within 6 months. If less than 6 months have passed since the previous vaccination, a single dose will renew the protection. If more than 6 months have passed since the last vaccination, primary vaccination (3 doses) should be repeated. For children aged ≥6 years and adults, if more than 2 years have passed since the previous dose, the primary vaccination (2 doses) should be repeated. For those who received the last dose of vaccine <2 years ago, a single dose will renew the protection.⁴³

Modified killed whole-cell only vaccines (WC)

The 3 bivalent killed whole-cell OCVs are based on serogroups O1 and O139 of *V. cholerae*. The WC vaccines do not contain the bacterial toxin B subunit which is present in WC-rBS vaccine and therefore do not protect against ETEC. The bacterial cells are inactivated with either formalin or heat.¹³ The original WC vaccine was licensed in Viet Nam in 1997 and used primarily for endemic settings. It was significantly reformulated in 2004 to meet WHO and Good Manufacturing Practice (GMP) requirements and licensed in 2009 in Viet Nam for domestic use.⁴⁴ To make it internationally available, manufacture of the reformulated vaccine was transferred, which led to the development and licensure of Shanchol™ in 2009 in India and Euvichol® in 2015 in the Republic of Korea, both produced for international markets.⁴⁵ Shanchol™ and Euvichol® are provided in single dose vials, mORCVAX™ in single and 5-dose vials. A fill-seal plastic presentation of Euvichol® is available. According to the manufacturers, Shanchol™ and Euvichol® should be administered orally in 2 liquid

le vaccin doit être administré avec un tampon de bicarbonate. Le vaccin est conditionné dans des flacons unidose de 3 ml avec le tampon de bicarbonate (granules effervescents en sachets). Le vaccin et le tampon sont mélangés dans 150 ml d'eau potable pour les personnes âgées de >6 ans et dans 75 ml pour les enfants âgés de 2 à 6 ans. Le vaccin a une durée de conservation de 3 ans à 2–8°C et reste stable pendant 1 mois à 37°C.

Ce vaccin n'est pas homologué pour un usage chez les enfants âgés de <2 ans. Selon le fabricant, la primovaccination des enfants âgés de 2 à 5 ans nécessite 3 doses par voie orale espacées d'au moins 7 jours (mais de <6 semaines). Pour les adultes et les enfants de ≥6 ans, seules 2 doses par voie orale espacées d'au moins 7 jours (mais de <6 semaines) sont requises.

Il faut éviter de manger ou de boire 1 heure avant et 1 heure après la vaccination. Si la deuxième dose est administrée >6 semaines après la première, il faut recommencer la primovaccination.

Pour les personnes exposées en permanence au risque d'infection par *V. cholerae*, le fabricant recommande une revaccination.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, le fabricant recommande une revaccination dans les 6 mois. Si le délai écoulé depuis la vaccination précédente est inférieur à 6 mois, une dose unique suffira pour renouveler la protection. Sinon, il faudra répéter la primovaccination (3 doses). Pour les enfants ≥6 ans et les adultes, si le délai écoulé depuis la dose précédente est supérieur à 2 ans, il faudra répéter la primovaccination (2 doses). Si ce délai est inférieur à 2 ans, une dose unique suffira pour renouveler la protection.⁴³

Vaccins à germes entiers tués modifiés uniquement (WC)

Les 3 VCO bivalents à germes entiers tués sont préparés à partir des sérogroupes O1 et O139 de *V. cholerae*. Contrairement aux vaccins WC-rBS, ils ne contiennent pas la sous-unité B de la bactérie et ne protègent donc pas contre l'infection à ETEC. Les cellules bactériennes sont inactivées soit au formol soit à la chaleur.¹³ Le vaccin WC initial a été homologué au Viet Nam en 1997 et est essentiellement utilisé dans les zones d'endémie. Il a été substantiellement reformulé en 2004 pour satisfaire aux critères de l'OMS et des bonnes pratiques de fabrication, et a été homologué en 2009 au Viet Nam pour un usage national.⁴⁴ Pour qu'il soit disponible à l'international, la fabrication du vaccin reformulé a été transférée et a permis de développer et d'homologuer le vaccin Shanchol™ en 2009 en Inde et le vaccin Euvichol® en 2015 en République de Corée, pour le marché international.⁴⁵ Les vaccins Shanchol™ et Euvichol® sont conditionnés en flacons unidose tandis que le vaccin mORCVAX™ est proposé en flacons unidose et 5 doses. Une présentation en dosettes plastiques (fill-seal) du vaccin Euvichol® est disponible. Selon les fabricants, pour les personnes âgées de ≥1 an, les vaccins Shanchol™ et Euvichol® doivent être administrés

⁴³ Dukoral. Annex 1. Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf, accessed July 2017.

⁴⁴ Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines TRS 924, 2004, Annex 3. Available at: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/129-149.pdf>, accessed July 2017.

⁴⁵ Cholera Vaccines Background Paper. Available at: www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf, accessed July 2017.

⁴³ Dukoral. Annex 1. Summary of Product Characteristics. Disponible à l'adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf, consulté en juillet 2017.

⁴⁴ Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines TRS 924, 2004, Annex 3. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/129-149.pdf>, consulté en juillet 2017.

⁴⁵ Cholera Vaccines Background Paper. Disponible à l'adresse: www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf, consulté en juillet 2017.

doses 14 days apart in individuals aged ≥ 1 years. In a study conducted to compare the immunogenicity of 2 dosage regimens of Shanchol™, 2 doses given 14 days apart versus 2 doses given 28 days apart, comparable immune responses were observed.⁴⁶ There are no manufacturers' recommendations on re-vaccination for Shanchol™ or Euvichol®.

Maintenance of cold chain (2–8 °C) is currently required for these vaccines. The vaccines have a shelf life of 2 years. However, new data are emerging on their thermostability, following the use of these vaccines under controlled temperature chain (CTC) conditions. A study conducted in Bangladesh showed that the safety and immunogenicity profile of Shanchol™ was maintained when stored at elevated temperatures of up to 42 °C for 14 days.⁴⁷ In 2012, in an outbreak response vaccination campaign in Guinea, this vaccine was maintained in cold chain during storage but transported and successfully used at ambient temperatures during vaccination days.⁴⁸

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

Killed whole-cell monovalent (O1) vaccine with cholera toxin B subunit (WC-BS and WC-rBS)

These vaccines stimulate the production of both anti-bacterial and anti-toxin antibodies, including IgA antibodies produced locally in the intestines. The WC-BS and WC-rBS vaccines were tested in randomized, placebo-controlled, double blind, pre-licensure efficacy trials in Bangladesh and Peru, respectively.

The Bangladesh trial (Matlab, 1985–1990) involved a total of 63 498 Bangladeshi children aged 2–15 years and women aged over 15 years. Participants received 3 doses of WC-BS, WC, or placebo.⁴⁹ At the time of the trial, El Tor and classical cholera strains co-circulated in the study population. At 4–6 months following WC-BS vaccination the protective efficacy against El Tor and classical cholera combined, for vaccinees aged >2 years, was 85% (95% CI: 56–95%), dropping to 62% (95% CI: 46–74%) after one year of follow-up. During the second and third year 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 vaccine doses over 3 years was 51% (95% CI: 40–60%) against El Tor and classical cholera combined, and slightly lower against El Tor than against classical cholera.

The Matlab results among young children differed considerably from those in older children/adults. Among

par voie orale en 2 doses liquides espacées de 14 jours. Une étude visant à comparer l'immunogénicité de 2 schémas vaccinaux de Shanchol™ – 2 doses à 14 jours d'intervalle et 2 doses à 28 jours d'intervalle – a montré que les réponses immunitaires étaient comparables.⁴⁶ Il n'y a pas de recommandations des fabricants concernant la revaccination avec les Shanchol™ et Euvichol®.

Actuellement, ces vaccins nécessitent une chaîne du froid (2–8 °C). Leur durée de conservation est de 2 ans. Toutefois, de nouvelles données émergent concernant leur stabilité thermique après utilisation dans les conditions d'une chaîne à température contrôlée (CTC). Une étude conduite au Bangladesh a montré que le profil d'innocuité et d'immunogénicité de Shanchol™ était maintenu quand le vaccin était conservé à des températures élevées allant jusqu'à 42°C pendant 14 jours.⁴⁷ En 2012, lors d'une campagne de vaccination menée en Guinée pour riposter à une flambée épidémique, ce vaccin a été maintenu dans la chaîne du froid pendant le stockage mais transporté et utilisé avec succès à des températures ambiantes pendant les journées de vaccination.⁴⁸

Immunogénicité, utilité et efficacité

Vaccin monovalent (O1) à germes entiers tués avec sous-unité B de la toxine cholérique (WC-BS et WC-rBS)

Ces vaccins stimulent la production d'anticorps dirigés contre les bactéries et contre les toxines, notamment des anticorps IgA produits localement dans l'intestin. Les vaccins WC-BS et WC-rBS ont été expérimentés dans le cadre d'essais d'efficacité préhomologation randomisés contre placebo et en double aveugle menés au Bangladesh et au Pérou, respectivement.

L'essai au Bangladesh (Matlab 1985–1990) portait sur 63 498 enfants âgés de 2 à 15 ans et sur des femmes âgées de ≥ 15 ans. Les participants ont reçu 3 doses de WC-BS, de WC ou de placebo.⁴⁹ 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 la vaccination par le WC-BS, l'efficacité protectrice contre les souches El Tor et classique combinées chez les sujets vaccinés âgés de >2 ans s'élevait à 85% (IC à 95% = [56;95%]), et tombait à 62% (IC à 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 à 95% = [40;71%]) et de 18% (IC à 95% = [-21;44%]), respectivement. L'efficacité cumulée des 2 doses de vaccin sur 3 ans était de 51% (IC à 95% = [40;60%]) contre les souches El Tor et classique combinées; elle était un peu plus faible contre la souche El Tor que contre la souche classique.

Les résultats de l'étude conduite à Matlab chez les jeunes enfants étaient très différents de ceux observés chez les enfants plus âgés

⁴⁶ Kanungo S et al. Flexibility of Oral Cholera Vaccine Dosing—A Randomized Controlled Trial Measuring Immune Responses Following Alternative Vaccination Schedules in a Cholera Hyper-Endemic Zone. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3): e0003574

⁴⁷ Saha A et al. The oral cholera vaccine Shanchol™ when stored at elevated temperatures maintains the safety and immunogenicity profile in Bangladeshi participants. *Vaccine.* 2016;34(13): 1551–1558.

⁴⁸ Luquero FJ et al. First outbreak response using an oral cholera vaccine in Africa: vaccine coverage, acceptability and surveillance of adverse events, Guinea, 2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(10):e2465.

⁴⁹ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. *Lancet.* 1986;19:124–127.

⁴⁶ Kanungo S et al. Flexibility of Oral Cholera Vaccine Dosing—A Randomized Controlled Trial Measuring Immune Responses Following Alternative Vaccination Schedules in a Cholera Hyper-Endemic Zone. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3): e0003574

⁴⁷ Saha A et al. The oral cholera vaccine Shanchol™ when stored at elevated temperatures maintains the safety and immunogenicity profile in Bangladeshi participants. *Vaccine.* 2016;34(13): 1551–1558.

⁴⁸ Luquero FJ et al. First outbreak response using an oral cholera vaccine in Africa: vaccine coverage, acceptability and surveillance of adverse events, Guinea, 2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(10):e2465.

⁴⁹ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. *Lancet.* 1986;19:124–127.

those 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 after vaccination, and fell to 38% (95% CI: -1–62%) at the end of one year, to 47% (95% CI: 4–71%) during the second year, and to 0% thereafter. The protective efficacy for persons older than 5 years was 78% (95% CI: 61–87%) at one year and 63% (95% CI: 41–77%) during the second year following vaccination. Two doses of the WC-BS vaccine were as protective as 3 doses in persons 6 years of age and older.⁵⁰ During the first year of surveillance in Matlab, recipients of the vaccine experienced 33–48% fewer admissions for fatal or severely dehydrating diarrhoea due to any cause, and women over 15 years of age had a 23–26% lower rate of mortality from all causes.⁵¹

Studies on vaccine efficacy similar to the Matlab trials were conducted with WC-rBS in Peru during the cholera epidemics in the 1990s. The vaccine conferred 86% protection against El Tor cholera among military recruits aged 16–45 years during the first 4–5 months after vaccination.⁵²

In a trial in the outskirts of Lima, Peru, the vaccine showed no protection in any age group during the first year after the primary course of 2 doses, but the study had some limitations in the follow-up.⁵³ 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.⁵⁴

In 2003–2004, the field effectiveness of WC-rBS was assessed in Beira, Mozambique, in an area endemic for cholera and with high prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) infection.⁵⁵ In this case-control study, which included 4 age and sex matched neighbourhood controls for each of the 43 culture-confirmed cases, vaccine effectiveness 1–6 months after vaccination was shown to be 84% (95% CI: 43–95%) among persons who received 2 doses; 78% (95% CI: 39–92%) among persons who received 1 or 2 doses; 82% (95% CI: -19–98%) among children aged 2–4 years who received 1 or 2 doses; and 67% (95% CI: 16–86%) among those aged ≥ 5 years who received 1 or 2 doses. Furthermore, as the El Tor strain of *V. cholerae* O1 that expresses the classical cholera toxin was responsible for all cases during this outbreak, the results show that WC-rBS protects against this important El Tor variant. Another effectiveness study of WC-rBS in 23 921 individuals aged ≥ 2 years in Zanzibar, United Republic of Tanzania,

et les adultes. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, le niveau de protection conféré contre les souches El Tor et classique était de 100% (IC à 95% = [80;100%]) 4 à 6 mois après la vaccination et tombait à 38% (IC à 95% = [-1;62%]) à la fin de la première année, à 47% (IC à 95% = [4;71%]) pendant la deuxième année et à 0% par la suite. L'efficacité protectrice chez les sujets âgés de >5 ans était de 78% (IC à 95% = [61;87%]) au bout d'un an et de 63% (IC à 95% = [41;77%]) durant la deuxième année suivant la vaccination. Deux doses de vaccin WC-BS conféraient la même protection que 3 doses chez les sujets âgés de ≥ 6 ans.⁵⁰ La première année de la surveillance à Matlab, on a observé une diminution de 33–48% des hospitalisations pour diarrhée mortelle ou entraînant une déshydratation sévère, toutes causes confondues, chez les sujets vaccinés, et une diminution de 23–26% du taux de mortalité toutes causes confondues chez les femmes âgées de >15 ans.⁵¹

Des études sur l'efficacité du vaccin similaires aux essais de Matlab ont été menées avec le vaccin WC-rBS au Pérou pendant l'épidémie de choléra survenue dans les années 1990. Le vaccin conférait une protection de 86% contre le choléra à vibron El Tor parmi des recrues de l'armée âgées de 16 à 45 ans pendant les 4 à 5 mois suivant la vaccination.⁵²

Dans un essai mené dans la périphérie de Lima (Pérou), le vaccin ne conférait aucune protection, quelle que soit la tranche d'âge, au cours de l'année suivant l'administration de 2 doses de vaccin, mais cet essai présentait des limites au niveau du suivi.⁵³ Après l'administration d'une dose de rappel 10 mois après la primovaccination, le vaccin conférait pendant la deuxième année une protection de 61% (IC à 95% = [28;79%]) contre le choléra et de 82% (IC à 95% = [27;96%]) contre le choléra nécessitant une hospitalisation.⁵⁴

En 2003–2004, l'efficacité sur le terrain du vaccin WC-rBS a fait l'objet d'une évaluation à Beira (Mozambique), dans une zone d'endémie du choléra où la prévalence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) était élevée.⁵⁵ Dans cette étude cas-témoins, qui incluait 4 témoins du voisinage appariés sur l'âge et le sexe pour chacun des 43 cas confirmés par culture, l'efficacité du vaccin 1 à 6 mois après la vaccination s'élevait à 84% (IC à 95% = [43;95%]) parmi les sujets qui avaient reçu 2 doses; 78% (IC à 95% = [39;92%]) parmi les sujets qui avaient reçu 1 ou 2 doses; 82% (IC à 95% = [-19;98%]) parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans qui avaient reçu 1 ou 2 doses; et 67% (IC à 95% = [16;86%]) chez les enfants de ≥ 5 ans qui avaient reçu 1 ou 2 doses. En outre, étant donné que la souche El Tor de *V. cholerae* O1 qui exprime la toxine cholérique classique était responsable de tous les cas survenus pendant cette épidémie, les résultats montrent que le vaccin WC-rBS protège contre cet important variant El Tor. Une autre étude évaluant l'efficacité du vaccin WC-rBS chez 23 921 personnes âgées de ≥ 2 ans à Zanzibar (République-Unie de Tanzanie) a montré que

⁵⁰ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*.1996;14(2):162–166.

⁵¹ 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; 18(1):1375–1379.

⁵² Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*.1994;344(8932):1273–1276.

⁵³ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis*. 2001;183:1306–1308.

⁵⁴ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis*. 2000;181:1667–1673.

⁵⁵ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med*.2005;352(8):757–767.

⁵⁰ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*.1996;14(2):162–166.

⁵¹ 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; 18(1):1375–1379.

⁵² Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*.1994;344(8932):1273–1276.

⁵³ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis*. 2001;183:1306–1308.

⁵⁴ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis*. 2000;181:1667–1673.

⁵⁵ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med*.2005;352(8):757–767.

demonstrated that 2 doses conferred 79% (95% CI: 47–92%) direct protection against cholera during a follow-up period from February 2009 (10 days after the end of the mass vaccination) to May 2010.⁵⁶

WC-rBS has been shown to cross-protect against ETEC. In the Matlab trial it provided 67% protection against ETEC infection and 86% against severe dehydrating ETEC in the first 3 months following vaccination in individuals aged ≥ 2 years. Similarly, in studies of travellers to cholera-endemic countries, the vaccine provided 52% short-term protection against diarrhoea caused by ETEC and the protective efficacy against a combination of ETEC and any other pathogen was 71% during or shortly after travel.^{57, 58}

Modified killed whole-cell only vaccines (WC)

The original WC vaccine that was included in the Bangladesh trials in the 1980s showed lower short-term efficacy than WC-rBS against El Tor and classical cholera, but protection equal to, or better, than WC-rBS at 2-year and 3-year follow-ups. A modification of this original vaccine was subsequently evaluated 8–10 months after vaccination in an open controlled trial involving 334 000 residents during an El Tor outbreak in 1992–1993 in the city of Hue, Viet Nam. The protective efficacy of the vaccine for all ages was shown to be 66% (95% CI: 46–79%) after 2 doses, and similar results were obtained in children aged 1–5 years and adults.⁵⁹ Following the addition of the O139 strain, the resulting bivalent vaccine was shown in non-inferiority trials to be safe and immunogenic against both O1 and O139 infections.¹⁰

Since 2006, a cluster-randomized, placebo-controlled, double-blinded phase III trial of Shanchol™ involving 66 900 participants ≥ 1 year of age was conducted in slum areas of Kolkata, India. An analysis after 2 years of follow-up of this trial showed an overall protective efficacy of 67% against culture-confirmed cholera among those who had received 2 doses of the vaccine. The vaccine was found to be protective in all age groups, including in children aged 1–4 years, and the protection showed no decline in the second year of follow-up.¹²

Field effectiveness was further demonstrated in several studies. In a case-control study conducted in India, an adjusted protective effectiveness for persons who received 2 doses of vaccine was found to be 69.0% (95% CI: 14.5–88.8%) over a 2-year study period.⁶⁰

In a controlled trial in Bangladesh with subjects randomized in 3 groups (vaccination only, vaccination and behavioral change, or no intervention), overall

2 doses conféraient une protection directe de 79% (IC à 95% = [47;92%]) contre le choléra sur une période de suivi allant de février 2009 (10 jours après la fin de la vaccination de masse) à mai 2010.⁵⁶

Le vaccin WC-rBS s'est avéré conférer une protection croisée contre la toxine ETEC. 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 chez les sujets âgés de ≥ 2 ans. De même, des études conduites chez des voyageurs se rendant dans des pays d'endémie du choléra ont montré que le vaccin conférait une protection à court terme de 52% contre la diarrhée due à ETEC; l'efficacité protectrice contre une combinaison d'ETEC et d'un autre agent pathogène s'élevait à 71% pendant ou peu après le voyage.^{57, 58}

Vaccins à germes entiers tués modifiés uniquement (WC)

Le vaccin WC initial qui avait été utilisé dans les essais menés au Bangladesh dans les années 1980 a montré une moindre efficacité à court terme par rapport au vaccin WC-rBS contre les souches cholériques El Tor et classique, mais une protection égale ou supérieure sur des périodes de suivi de 2 et 3 ans. Par la suite, une modification de ce 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 de Hue (Viet Nam) mené pendant une flambée épidémique due à El Tor survenue en 1992–1993. L'efficacité protectrice du vaccin pour tous les âges s'élevait à 66% (IC à 95% = [46;79%]) après 2 doses; des résultats similaires ont été obtenus chez les enfants âgés de 1 à 5 ans et chez les adultes.⁵⁹ Après adjonction de la souche O139, des études de non-infériorité ont montré que le vaccin bivalent qui en résultait était sans danger et immunogène contre l'infection à O1 et O139.¹⁰

Depuis 2006, un essai de phase III randomisé par grappes contre placebo en double aveugle visant à évaluer le vaccin Shanchol™ et portant sur 66 900 participants âgés de ≥ 1 an se poursuit dans des bidonvilles de Kolkata (Inde). Une analyse après 2 ans de suivi a révélé une efficacité protectrice globale de 67% contre le choléra confirmé par culture parmi les personnes qui avaient reçu 2 doses de vaccin. Le vaccin s'est révélé protecteur pour toutes les tranches 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

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité sur le terrain de ce vaccin. Dans une étude cas-témoins conduit en Inde, l'efficacité protectrice ajustée pour les personnes ayant reçu 2 doses de vaccin s'élevait à 69,0% (IC à 95% = [14,5;88,8%]) sur une période d'étude de 2 ans.⁶⁰

Dans un essai contrôlé mené au Bangladesh dans lequel les sujets ont été répartis de manière aléatoire en 3 groupes (vaccination uniquement, vaccination et changement de comporte-

⁵⁶ Khatib AM et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(11): 837–844.

⁵⁷ Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B- subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet.* 1991;338 (8778):1285–1289.

⁵⁸ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:361–373.

⁵⁹ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet.* 1997; 25(349):231–235.

⁶⁰ Wierzbza TF et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. *Vaccine.* 2015;33(21):2463–2469.

⁵⁶ Khatib AM et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(11): 837–844.

⁵⁷ Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B- subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet.* 1991;338 (8778):1285–1289.

⁵⁸ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:361–373.

⁵⁹ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet.* 1997; 25(349):231–235.

⁶⁰ Wierzbza TF et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. *Vaccine.* 2015;33(21):2463–2469.

protective effectiveness of 2 doses was 37% (95% CI: 13–55%; $P=0.005$) in the vaccination group and 45% (95% CI: 16; 9–67%) in the vaccination and behavioral change group of individuals aged ≥ 1 year.⁶¹

Two studies from Haiti of children aged ≥ 1 year^{62, 63} estimated vaccine effectiveness of 2 dose to be 63% (95% CI: 8–85%) over 2 years and 97.5% over 37 months, respectively.

The effectiveness of a single dose of Shanchol™ was estimated at 80% (95% CI: 61–100%) over a 4-month period following a campaign that was implemented in Juba, South Sudan, in 2015 in individuals aged ≥ 1 year.⁶⁴ In another study using a single dose, the vaccine efficacy was 40% (95% CI: 11–60%) against all cholera episodes and 63% (95% CI: 24–82%) against severely dehydrating cholera episodes in individuals aged ≥ 1 year.⁶⁵ Euvichol® has the same formulation as Shanchol™ and clinical studies have demonstrated immunological non-inferiority when compared with Shanchol™.^{10, 66}

Vaccine safety

Killed whole-cell monovalent (O1) vaccine with cholera toxin B subunit (WC-BS and WC-rBS)

In both pre-licensure studies and post-marketing surveillance, WC-rBS has been shown to have a good safety profile, including when used in 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 discomfort, pain or diarrhoea, all of which was mainly attributed to the buffer solution given to both the groups. Only 63 adverse reactions were associated with >1 million doses of the vaccine sold in Scandinavia in 1992–2003.^{3, 67}

Modified killed whole-cell only vaccines (WC)

All licensed WC vaccines have a good safety profile.^{3, 60, 68, 69}
Large clinical trials using 1 or 2 doses of Shanchol™

ment, et pas d'intervention), l'efficacité protectrice globale de 2 doses chez les sujets âgés de ≥ 1 an était de 37% (IC à 95% = [13;55]; $p = 0,005$) dans le groupe vaccination uniquement et de 45% (IC à 95% = [16; 9-67%]) dans le groupe vaccination et changement de comportement.⁶¹

Deux études menées en Haïti chez des enfants âgés de ≥ 1 ans^{62, 63} ont mis en évidence une efficacité vaccinale après 2 doses de vaccin de 63% (IC à 95% = [8;85%]) sur 2 ans et de 97,5% sur 37 mois, respectivement.

L'efficacité d'une dose unique de Shanchol™ a été estimée à 80% (IC à 95% = [61;100%]) sur une période de 4 mois à l'issue d'une campagne de vaccination menée à Juba (Soudan du Sud) en 2015 chez des personnes âgées de ≥ 1 an.⁶⁴ Dans une autre étude utilisant une dose unique, l'efficacité vaccinale s'élevait à 40% (IC à 95% = [11;60%]) contre tous les épisodes de choléra et à 63% (IC à 95% = [24;82%]) contre les épisodes de choléra entraînant une déshydratation sévère chez les personnes âgées de ≥ 1 an.⁶⁵ Le vaccin Euvichol® a la même formulation que le vaccin Shanchol™ et des études cliniques ont démontré qu'il n'était pas inférieur à Shanchol™ sur le plan immunologique.^{10, 66}

Innocuité du vaccin

Vaccin monovalent (O1) à germes entiers tués avec sous-unité B de la toxine cholérique (WC-BS et WC-rBS)

Les études préhomologation et la pharmacovigilance ont montré que le profil de sécurité du vaccin WC-rBS était satisfaisant y compris quand il est administré aux femmes enceintes et aux personnes infectées par le VIH ou immunodéprimées. 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 le placebo. Ces manifestations indésirables consistaient principalement en une légère gêne abdominale, des douleurs ou une diarrhée, toutes essentiellement attribuées à la solution tampon administrée aux 2 groupes. Seules 63 réactions indésirables ont été associées à >1 million de doses du vaccin vendues en Scandinavie entre 1992 et 2003.^{3, 67}

Vaccins à germes entiers tués modifiés uniquement (WC)

Tous les vaccins WC ont un profil de sécurité satisfaisant.^{3, 60, 68, 69}
De vastes essais cliniques utilisant 1 ou 2 doses de Shanchol™

⁶¹ Qadri F et al. Feasibility and effectiveness of oral cholera vaccine in an urban endemic setting in Bangladesh: a cluster randomised open-label trial. *Lancet*. 2015;386(10001):1362–1371.

⁶² Ivers LC et al. Effectiveness of reactive oral cholera vaccination in rural Haiti: a case-control study and bias-indicator analysis. *Lancet Glob Health*. 2015;3(3):e162–8.

⁶³ Severe K et al. Effectiveness of Oral Cholera Vaccine in Haiti: 37-Month Follow-Up. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1136–1142.

⁶⁴ Azman AS et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e856–63.

⁶⁵ Qadri F et al. Efficacy of a Single-Dose, Inactivated Oral Cholera Vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1723–1732.

⁶⁶ Baik YO et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine*. 2015;33(46):6360–6365.

⁶⁷ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. *New Generation Vaccines*. Third Edition. New York: Marcel Dekker, 2004.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ 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.

⁶¹ Qadri F et al. Feasibility and effectiveness of oral cholera vaccine in an urban endemic setting in Bangladesh: a cluster randomised open-label trial. *Lancet*. 2015;386(10001):1362–1371.

⁶² Ivers LC et al. Effectiveness of reactive oral cholera vaccination in rural Haiti: a case-control study and bias-indicator analysis. *Lancet Glob Health*. 2015;3(3):e162–8.

⁶³ Severe K et al. Effectiveness of Oral Cholera Vaccine in Haiti: 37-Month Follow-Up. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1136–1142.

⁶⁴ Azman AS et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e856–63.

⁶⁵ Qadri F et al. Efficacy of a Single-Dose, Inactivated Oral Cholera Vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1723–1732.

⁶⁶ Baik YO et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine*. 2015;33(46):6360–6365.

⁶⁷ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. In: Levine MM et al, eds. *New Generation Vaccines*. Third Edition. New York: Marcel Dekker, 2004.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ 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.

conducted in Bangladesh and India^{62, 66, 70, 71} and Ethiopia⁷² reported no difference in the adverse event rates between the intervention and comparison groups, and no difference in serious adverse events between the intervention and the placebo groups. No signal of any serious safety issue was reported from various mass vaccination campaigns.^{49, 73, 74}

A randomized, non-inferiority trial comparing Euvichol® and Shanchol™ in the Philippines found no significant difference in the frequency of solicited adverse events between the 2 vaccine groups in adults (Euvichol®: 4.4% vs Shanchol™: 6.9%, $P=0.12$) and children (Euvichol®: 5% vs Shanchol™: 7%, $P=0.36$).⁶⁷

Duration of protection

For the killed whole-cell monovalent (O1) vaccine with cholera toxin B subunit (WC-rBS), the duration of protection has been assessed to be 2 years in adults, but only 6 months in children aged 2–5 years.³

For the modified bivalent killed whole-cell only vaccines (WC), protection has been demonstrated up to 5 years after vaccination. Cumulative protective efficacy of Shanchol™ at 5 years was 65% (95% CI: 52–74%; $P<0.0001$). Differences were observed between age groups: 1–4 years 42% (95% CI: 5–64%); 5–15 years 68% (95% CI: 42–82%); ≥ 15 years 74% (95% CI: 58–84%).⁷⁵ The overall effectiveness for mORCVAX™ 3–5 years after vaccination was 50% (95% CI: 9–63%) in individuals aged ≥ 2 years.^{76, 77}

A systematic review³ demonstrated that WC-BS and WC-rBS as well as modified WC vaccines confer considerable herd protection, including protection in children too young to be vaccinated.

One trial in Bangladesh showed that during the first year after vaccination with either WC-rBS or WC vaccines, the cholera incidence rate was 1.47/1000 among placebo recipients residing in neighbourhoods with vaccination coverage of $>51\%$, compared to an incidence of 7/1000 in those where vaccine coverage was $<28\%$.⁷⁸ An analysis of these data using a stochastic

menés au Bangladesh et en Inde^{62, 66, 70, 71} ainsi qu'en Éthiopie⁷² n'ont mis en évidence aucune différence de taux de manifestations indésirables entre le groupe vacciné et le groupe témoin, ni aucune différence de manifestations indésirables graves entre le groupe vacciné et le groupe placebo. Aucun signal suggérant un problème de sécurité grave n'a été notifié lors des différentes campagnes de vaccination de masse.^{49, 73, 74}

Une étude de non-infériorité randomisée comparant Euvichol® et Shanchol™ conduite aux Philippines n'a mis en évidence aucune différence significative de fréquence des manifestations indésirables signalées sur demande entre les 2 groupes de vaccin chez les adultes (Euvichol®: 4,4% vs Shanchol™: 6,9%, $p=0,12$) et chez les enfants (Euvichol®: 5% vs Shanchol™: 7%, $p=0,36$).⁶⁷

Durée de la protection

Pour le vaccin monovalent (O1) à germes entiers tués avec sous-unité B de la toxine cholérique (WC-rBS), la durée de la protection a été évaluée à 2 ans chez les adultes, mais seulement à 6 mois chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.³

Pour les vaccins bivalents à germes entiers tués modifiés uniquement (WC), on a démontré que la durée de la protection pouvait aller jusqu'à 5 ans après la vaccination. L'efficacité protectrice cumulée de Shanchol™ à 5 ans est de 65% (IC à 95% = [52;74%]; $p<0,0001$). On a cependant observé des différences entre les tranches d'âge: chez les 1–4 ans 42% (IC à 95% = [5;64%]); chez les 5–15 ans 68% (IC à 95% = [42;82%]); chez les ≥ 15 ans 74% (IC à 95% = [58;84%]).⁷⁵ L'efficacité globale du vaccin mORCVAX™ 3 à 5 ans après la vaccination s'élevait à 50% (IC à 95% = [9;63%]) chez les sujets âgés de ≥ 2 ans.^{76, 77}

Une revue systématique³ a montré que les vaccins WC-BS et WC-rBS, ainsi que les vaccins modifiés WC, conféraient une très forte protection collective, y compris chez les enfants trop jeunes pour être vaccinés.

Un essai mené au Bangladesh a mis en évidence que pendant la première année suivant la vaccination par WC-rBS ou WC, le taux d'incidence du choléra s'élevait à 1,47/1000 parmi les sujets ayant reçu le placebo résidant dans des quartiers où la couverture vaccinale était $>51\%$, contre une incidence de 7/1000 dans ceux où la couverture vaccinale était $<28\%$.⁷⁸ Une analyse de ces données à l'aide d'un modèle stochastique de la transmission du choléra

⁷⁰ Saha A et al. Safety and immunogenicity study of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccine Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine*. 2011; 29(46): 8285–8295.

⁷¹ Sur D et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1694–1702.

⁷² Desai SN et al. A randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of killed oral cholera vaccine (Shanchol) in healthy individuals in Ethiopia. *Int J Infect Dis*. 2014; 93(3): 527–533.

⁷³ Phares C et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a long-standing refugee camp, Thailand. *Vaccine*. 2016; 34:128–133.

⁷⁴ Abubakar A et al. The first use of the global oral cholera vaccine emergency stockpile: lessons from South Sudan. *PLoS Med*. 2015;12(11): e1001901.

⁷⁵ Bhattacharya SK et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(12):1050–1056.

⁷⁶ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*. 2006;24:4297–4303.

⁷⁷ Grading table (duration of protection). Conclusion: Although the duration of protection of currently licensed cholera vaccines varies with factors such as age at vaccination and biotype of prevailing *V. cholerae*, protection levels of $>50\%$ are not in general maintained for >2 years after vaccination. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/cholera_GRADE_evidence_recommendation_tables.pdf, accessed August 2017.

⁷⁸ Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*. 2005;366:44–49.

⁷⁰ Saha A et al. Safety and immunogenicity study of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccine Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine*. 2011; 29(46): 8285–8295.

⁷¹ Sur D et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1694–1702.

⁷² Desai SN et al. A randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of killed oral cholera vaccine (Shanchol) in healthy individuals in Ethiopia. *Int J Infect Dis*. 2014; 93(3): 527–533.

⁷³ Phares C et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a long-standing refugee camp, Thailand. *Vaccine*. 2016; 34:128–133.

⁷⁴ Abubakar A et al. The first use of the global oral cholera vaccine emergency stockpile: lessons from South Sudan. *PLoS Med*. 2015;12(11): e1001901.

⁷⁵ Bhattacharya SK et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(12):1050–1056.

⁷⁶ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*. 2006;24:4297–4303.

⁷⁷ Grading table (duration of protection). Conclusion: Although the duration of protection of currently licensed cholera vaccines varies with factors such as age at vaccination and biotype of prevailing *V. cholerae*, protection levels of $>50\%$ are not in general maintained for >2 years after vaccination. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/cholera_GRADE_evidence_recommendation_tables.pdf, consulté en août 2017.

⁷⁸ Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*. 2005;366:44–49.

model of cholera transmission predicted that vaccinating only 50% of the population in Bangladesh would result in a 93% reduction in cholera incidence in the whole population, taking into account both direct protection of vaccine recipients and herd immunity in unvaccinated persons.⁷⁹ Herd protection was shown in an observational study in United Republic of Tanzania by a decrease in the risk of cholera among non-vaccinated residents as the vaccine coverage in their neighbourhood increased.⁵⁷

Spatial regression analysis of a cluster-randomized double-blind, placebo controlled trial also demonstrated herd protection.⁸⁰

Special populations

HIV-infected individuals: Data on how HIV infection influences susceptibility to cholera infection and immune response to OCVs are limited. A study of the 2005 cholera outbreak in Mozambique suggested a higher attack rate among HIV-infected individuals than among those who are not HIV-infected.⁸¹ This is important in settings with high HIV prevalence where cholera remains endemic. A case-control study evaluating effectiveness of the WC-rBS vaccine in Mozambique found that the vaccine was 78% protective (95% CI: 39–92%) in a high HIV prevalence setting (20–30% HIV prevalence).⁸² An immunogenicity study with Shanchol™ in Haiti among adults with and without HIV infection showed 74% seroconversion against the Inaba serotype and 65% seroconversion against the Ogawa serotype among HIV-positive adults, compared with 91% seroconversion against both serotypes in the HIV-negative group.⁸³ Diminished responses were primarily seen among HIV-infected individuals with the lowest CD4 counts. The lower immunogenicity observed among HIV-infected individuals needs further evaluation, with due consideration for the risk of cholera and the potential need for additional dosing regimens among these populations.

Pregnant women: Data from well-controlled studies on OCV use in pregnancy are limited.⁸⁴ Four studies have systematically documented the safety of OCV use in pregnancy – in Zanzibar with WC-rBS vaccine (2010), and with WC vaccine in Guinea (2012)^{85, 86} Malawi

a permis de prévoir que le fait de vacciner 50% seulement de la population au Bangladesh entraînerait une réduction de 93% de l'incidence du choléra dans l'ensemble de la population, compte tenu de la protection directe chez les personnes vaccinées et de l'immunité collective chez les personnes non vaccinées.⁷⁹ La protection collective a été mise en évidence dans une étude d'observation conduite en République Unie de Tanzanie montrant une diminution du risque de choléra chez les habitants non vaccinés lorsque la couverture vaccinale dans leur quartier augmentait.⁵⁷

L'analyse de régression spatiale dans le cadre d'un essai randomisé par grappes contre placebo en double aveugle a également mis en évidence une protection collective.⁸⁰

Populations particulières

Personnes infectées par le VIH: on manque de données pour comprendre comment l'infection à VIH influe sur la sensibilité à l'infection cholérique et sur la réponse immunitaire aux VCO. Une étude portant sur la flambée épidémique de choléra survenue en 2005 au Mozambique suggère que le taux d'atteinte parmi les personnes séropositives pour le VIH est supérieur à celui observé chez les personnes séronégatives pour le VIH.⁸¹ Ce constat est important dans des contextes d'endémie du choléra où la prévalence du VIH est élevée. Une étude cas-témoins évaluant l'efficacité du vaccin WC-rBS au Mozambique a mis en évidence une protection vaccinale de 78% (IC à 95% = [39;92%]) dans un milieu où la prévalence du VIH était élevée (prévalence du VIH = 20–30%).⁸² Une étude d'immunogénicité du Shanchol™ conduite en Haïti parmi des adultes avec et sans infection à VIH a révélé un taux de séroconversion de 74% contre le sérotype Inaba et de 65% contre le sérotype Ogawa chez des adultes séropositifs pour le VIH, et un taux de séroconversion de 91% contre les 2 sérotypes dans le groupe séronégatif pour le VIH.⁸³ La diminution de la réponse concerne principalement les personnes séropositives présentant les taux de CD4 les plus faibles. La diminution de l'immunogénicité observée chez les personnes infectées par le VIH doit être évaluée plus avant, en tenant compte du risque de choléra et de la nécessité éventuelle de schémas de doses supplémentaires pour ces populations.

Femmes enceintes: les données issues d'études rigoureusement contrôlées portant sur l'utilisation du VCO chez la femme enceinte sont limitées.⁸⁴ Quatre études ont systématiquement documenté l'innocuité du VCO administré pendant la grossesse: une étude au Zanzibar évaluant le vaccin WC-rBS (2010) et 3 études évaluant le vaccin WC menées en Guinée (2012),^{85, 86} au

⁷⁹ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Med.* 2007;4(11):e336.

⁸⁰ Ali M et al. Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1123–1131.

⁸¹ von Seidlein L et al. Is HIV infection associated with an increased risk for cholera? Findings from a case-control study in Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2008;13(5):683–688.

⁸² Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med.* 2005;352(8):757–767.

⁸³ Ivers LC et al. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2015;212(5):779–783.

⁸⁴ Technical note: Evidence of the risks and benefits of vaccinating pregnant women with WHO pre-qualified cholera vaccines during mass campaigns. Available at: http://www.who.int/cholera/vaccines/Risk_Benefits_vaccinating_pregnant_women_Technical_Note_13Jan2016.pdf, accessed May 2017.

⁸⁵ Hashim R et al. Safety of the recombinant cholera toxin B subunit, killed whole-cell (rBS-WC) oral cholera vaccine in pregnancy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1743.

⁸⁶ Grout L et al. Pregnancy Outcomes after a Mass Vaccination Campaign with an Oral Cholera Vaccine in Guinea: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(12):e0004274.

⁷⁹ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Med.* 2007;4(11):e336.

⁸⁰ Ali M et al. Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1123–1131.

⁸¹ von Seidlein L et al. Is HIV infection associated with an increased risk for cholera? Findings from a case-control study in Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2008;13(5):683–688.

⁸² Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med.* 2005;352(8):757–767.

⁸³ Ivers LC et al. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2015;212(5):779–783.

⁸⁴ Technical note: Evidence of the risks and benefits of vaccinating pregnant women with WHO pre-qualified cholera vaccines during mass campaigns. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/cholera/vaccines/Risk_Benefits_vaccinating_pregnant_women_Technical_Note_13Jan2016.pdf, consulté en mai 2017.

⁸⁵ Hashim R et al. Safety of the recombinant cholera toxin B subunit, killed whole-cell (rBS-WC) oral cholera vaccine in pregnancy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1743.

⁸⁶ Grout L et al. Pregnancy Outcomes after a Mass Vaccination Campaign with an Oral Cholera Vaccine in Guinea: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(12):e0004274.

(2015)⁸⁷ and Bangladesh (2013).⁸⁸ Studies during OCV campaigns, although not powered to detect the effect on pregnancy outcomes, have documented no adverse pregnancy or fetal outcomes among women who were inadvertently vaccinated during pregnancy.^{87, 88} A prospective pregnancy outcome study has recently been completed during an OCV campaign in Malawi in 2015. Results support the conclusion that OCVs are safe for use during pregnancy.⁸⁵

Populations in prisons and other closed institutions: Cholera outbreaks in prisons have been reported across the world since the 1800s.⁸⁹ The source of these outbreaks, in which alarmingly high CFRs were recorded in some instances, is from newly arriving prisoners who are shedding community-acquired *V. cholerae* and subsequently contaminate the food or water. Prisoners are particularly vulnerable due to overcrowding, poor sanitation and hygiene measures, social marginalization, and inadequate medical services or quarantine actions that favour rapid and prolonged transmission.

Haiti is one of the first countries to have conducted a pre-emptive OCV campaign among prisoners for outbreak prevention.³ Following a national campaign in 2014, the remaining OCV doses were used to vaccinate prisoners, and staff when possible, in 16 prisons with 2 doses between November and December, 2014. Demand was high and few refused the vaccine. High vaccination coverage was achieved. Catch-up vaccinations were provided by the prison medical staff for those incarcerated after the first dose had already been distributed. Two post-vaccination outbreaks were reported: these resulted in only 3 deaths, despite the nationwide increase in cases and deaths. This experience indicated that OCV use is feasible and is potentially a high-impact intervention among prison populations.

As well as prisons, other closed institutions also merit special attention for adapted preventive measures in cholera-prone areas. In October 2008, the National Mental Referral Hospital in Kampala, Uganda, reported an outbreak with 18 cases and 5 deaths among 114 patients. At the time OCVs were not available in Uganda and the responsible authorities therefore provided antibiotic prophylaxis for contacts of the patients.⁹⁰

No evidence is available on mass cholera vaccination in malnourished populations.

Co-administration

Concomitant administration of multiple vaccines, including live attenuated vaccines, is safe and effective.

⁸⁷ Ali M et al. Safety of a killed oral cholera vaccine (Shanchol) in pregnant women in Malawi: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):538–544.

⁸⁸ Khan AI et al. Safety of the oral cholera vaccine in pregnancy: Retrospective findings from a subgroup following mass vaccination campaign in Dhaka, Bangladesh. *Vaccine.* 2017;35(11):1538–1543.

⁸⁹ Poulet J. The 1832 cholera epidemic in the prisons of Paris. *La semaine des hopitaux.* 1973;49(41):2717–2722.

⁹⁰ Bwire G et al. Nosocomial Cholera Outbreak in a Mental Hospital: Challenges and Lessons Learnt from Butabika National Referral Mental Hospital, Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(3):534–538.

Malawi (2015)⁸⁷ et au Bangladesh (2013).⁸⁸ Les études conduites pendant des campagnes de vaccinations par le VCO, même si elles n'étaient pas conçues pour détecter l'effet sur l'issue de la grossesse, n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la grossesse ou le fœtus chez des femmes vaccinées par inadvertance pendant leur grossesse.^{87, 88} Une étude prospective sur l'issue de la grossesse a récemment été menée pendant une campagne de vaccination par le VCO au Malawi en 2015. Les résultats de cette étude corroborent la conclusion selon laquelle les VCO peuvent être administrés sans risque pendant la grossesse.⁸⁵

Populations carcérales et autres population confinées: depuis les années 1800, des flambées épidémiques de choléra sont signalées dans les prisons à travers le monde.⁸⁹ La source de ces flambées épidémiques, qui ont parfois engendré des taux de létalité alarmants, réside parmi les prisonniers nouvellement arrivés qui excrètent les bactéries *V. cholerae* contractées dans la communauté, lesquelles contaminent ensuite l'eau et les aliments. Les prisonniers sont particulièrement vulnérables en raison du surpeuplement, des mesures insuffisantes de propreté et d'hygiène, de la marginalisation sociale, et de services médicaux ou de mises en quarantaines insuffisants qui favorisent une transmission rapide et prolongée.

Haïti est l'un des premiers pays à avoir mené une campagne préventive de vaccination par le VCO parmi les prisonniers afin de prévenir les flambées épidémiques.³ À l'issue d'une campagne nationale mise en œuvre en 2014, les doses de VCO restantes ont été utilisées pour vacciner les prisonniers, et le personnel lorsque c'était possible, dans 16 établissements carcéraux, en leur administrant 2 doses entre novembre et décembre 2014. La demande était forte et peu de personnes ont refusé le vaccin. Une couverture vaccinale élevée a ainsi été obtenue. Des vaccinations de rattrapage ont été proposées par le personnel médical des prisons pour les personnes incarcérées après l'administration de la première dose de vaccin. Deux flambées épidémiques post-vaccination ont été signalées: elles n'ont entraîné que 3 décès, malgré une augmentation des cas et des décès dans l'ensemble du pays. Cette expérience montre que la vaccination par le VCO est faisable et constitue potentiellement une intervention à fort impact parmi les populations carcérales.

À l'instar des prisons, d'autres institutions fermées méritent également une attention particulière afin de mettre en place des mesures de prévention adaptées dans les zones à tendance cholérique. En octobre 2008, le National Mental Referral Hospital à Kampala (Ouganda) a notifié une flambée épidémique entraînant 18 cas et 5 décès parmi 114 patients. À ce moment-là, les VCO n'étaient pas disponibles en Ouganda; les autorités responsables ont donc fourni aux contacts des patients une antibiothérapie prophylactique.⁹⁰

Aucune donnée n'est disponible sur la vaccination de masse contre le choléra parmi les populations malnutries.

Co-administration

L'administration concomitante de plusieurs vaccins, y compris de vaccins vivants atténués, est sans danger et efficace. Bien

⁸⁷ Ali M et al. Safety of a killed oral cholera vaccine (Shanchol) in pregnant women in Malawi: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):538–544.

⁸⁸ Khan AI et al. Safety of the oral cholera vaccine in pregnancy: Retrospective findings from a subgroup following mass vaccination campaign in Dhaka, Bangladesh. *Vaccine.* 2017;35(11):1538–1543.

⁸⁹ Poulet J. The 1832 cholera epidemic in the prisons of Paris. *La semaine des hopitaux.* 1973;49(41):2717–2722.

⁹⁰ Bwire G et al. Nosocomial Cholera Outbreak in a Mental Hospital: Challenges and Lessons Learnt from Butabika National Referral Mental Hospital, Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(3):534–538.

Although there is a theoretical risk, limited available evidence supports the safety and immunogenicity of oral polio vaccine (OPV) and OCVs when co-administered.⁹¹

Cost-effectiveness

A cost-benefit comparison of investments in improved water supply and cholera vaccination community-based programmes showed that improved water supply interventions and a targeted cholera vaccination programme were much more likely to yield favourable cost-benefit outcomes than a community-based vaccination programme alone.⁹²

Using the example of the 2008–2009 cholera epidemic in Zimbabwe, a retrospective cost-effectiveness analysis calculated the health and economic burden with and without reactive oral cholera vaccination. The primary outcome measure was incremental cost per disability-adjusted life year (DALY) averted. Under the base assumptions (50% vaccine coverage among individuals aged ≥ 2 years, no upper age limit), reactive vaccination could have averted 1320 deaths and 23650 DALYs. Taking account of herd immunity, the corresponding values would have been 2920 deaths and 52360 DALYs averted. Total vaccination costs were estimated to be about US\$ 74 million and US\$ 21 million, with per-dose vaccine price of US\$ 5 and US\$ 1 respectively. Assuming herd immunity, the corresponding cost was US\$ 980 per DALY averted with vaccine price of US\$ 5, and the programme was cost-saving with a vaccine price of US\$ 1. The study concluded that reactive vaccination has the potential to be a cost-effective measure to contain cholera outbreaks in countries at high risk.⁹³

A more recent study describing the organization, vaccine coverage, and delivery costs of mass vaccination with Shanchol™ using existing public health infrastructure in Odisha, India, demonstrated the affordability of vaccine and delivery costs for resource-poor countries. Vaccine cost at market price (about US\$ 1.85/dose) was the costliest item. The vaccine delivery cost was US\$ 0.49 per dose or US\$ 1.13 per fully vaccinated person aged ≥ 1 year. Although without cholera incidence data, it was not possible to estimate the Odisha-specific cost-effectiveness of vaccination, results were cited from a cholera vaccination economic model using incidence estimates for other high-risk populations in India.⁹⁴

WHO position

Cholera prevention and control should be a priority in areas at risk for cholera or where endemic cholera is

qu'il existe un risque théorique, le peu de données dont on dispose démontre l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) et des VCO administrés simultanément.⁹¹

Rapport coût/efficacité

Une comparaison coûts/avantages des investissements dans l'amélioration de l'approvisionnement en eau et dans les programmes de vaccination anticholérique au niveau communautaire a montré que des interventions d'amélioration de l'approvisionnement en eau associées à un programme de vaccination anticholérique ciblée avaient beaucoup plus de chances de produire des résultats coûts/avantages favorables qu'un programme de vaccination au niveau communautaire seul.⁹²

À partir des données issues de l'épidémie de choléra survenue en 2008–2009 au Zimbabwe, une analyse rétrospective du rapport coût/efficacité a été réalisée pour calculer la charge de morbidité et le fardeau économique avec et sans vaccination anticholérique orale réactive. Le principal critère de jugement était le coût différentiel par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. En supposant une couverture vaccinale de 50% parmi les personnes âgées de ≥ 2 ans, sans limite d'âge supérieure, la vaccination réactive aurait évité 1320 décès et 23650 DALY. En prenant en compte l'immunité collective, ces valeurs passeraient à 2920 décès et 52360 DALY évités. Le coût total de la vaccination a été estimé à environ US\$ 74 millions et US\$ 21 millions, avec un prix par dose de vaccin de US\$ 5 et US\$ 1, respectivement. En supposant l'existence d'une immunité collective, le coût correspondant s'élevait à US\$ 980 par DALY évité avec un prix par dose de vaccin de US\$ 5, et le programme permettait de réaliser des économies avec un prix par dose de vaccin de US\$ 1. Cette étude a conclu que la vaccination réactive était potentiellement une mesure rentable pour contenir les flambées épidémiques de choléra dans les pays à haut risque.⁹³

Une étude plus récente décrivant l'organisation, la couverture vaccinale et le coût des activités de vaccination de masse par le Shanchol™ en utilisant l'infrastructure existante de santé publique à Odisha (Inde) a démontré l'accessibilité économique du vaccin et des activités de vaccination pour les pays pauvres en ressources. Le coût du vaccin au prix du marché (environ US\$ 1,85/dose) constituait le poste de dépenses le plus coûteux. Le coût des activités vaccinales s'élevait à US\$ 0,49 par dose ou US\$ 1,13 par personne pleinement vaccinée âgée de ≥ 1 an. Bien qu'en l'absence de données sur l'incidence du choléra, il n'ait pas été possible d'estimer le rapport coût/efficacité de la vaccination à Odisha, des résultats ont été générés en utilisant un modèle économique de vaccination anticholérique exploitant les estimations d'incidence pour d'autres populations à haut risque en Inde.⁹⁴

Position de l'OMS

La lutte anticholérique doit être prioritaire dans les zones à risque de choléra et dans les zones d'endémie du choléra. Étant donné la

⁹¹ Kollaritsch H et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis.* 1997;175(4):871–875.

⁹² Jeuland M et al. Cost-benefit comparisons of investments in improved water supply and cholera vaccination programs. *Vaccine.* 2009;27(23):3109–3120.

⁹³ Kim SY et al. Potential impact of reactive vaccination in controlling cholera outbreaks: an exploratory analysis using a Zimbabwean experience. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde.* 2011;101(9):659–656.

⁹⁴ Kar SK et al. Mass vaccination with a new, less expensive oral cholera vaccine using public health infrastructure in India: the Odisha model. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2014;8(2):e2629.

⁹¹ Kollaritsch H et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis.* 1997;175(4):871–875.

⁹² Jeuland M et al. Cost-benefit comparisons of investments in improved water supply and cholera vaccination programs. *Vaccine.* 2009;27(23):3109–3120.

⁹³ Kim SY et al. Potential impact of reactive vaccination in controlling cholera outbreaks: an exploratory analysis using a Zimbabwean experience. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde.* 2011;101(9):659–656.

⁹⁴ Kar SK et al. Mass vaccination with a new, less expensive oral cholera vaccine using public health infrastructure in India: the Odisha model. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2014;8(2):e2629.

present. Given the current availability of killed whole-cell OCVs and data on their safety, efficacy, field effectiveness, feasibility, impact and acceptability in cholera-affected populations, these vaccines should be used in areas with endemic cholera, in humanitarian crises with high risk of cholera, and during cholera outbreaks. The vaccines should always be used in conjunction with other cholera prevention and control strategies.⁹⁵

Vaccination should not disrupt the provision of other high priority health interventions to control or prevent cholera outbreaks. Appropriate case management, WaSH interventions, surveillance and community mobilization remain cornerstones of cholera control. Vaccination complements the other prevention and control measures and should be implemented in relevant settings as part of comprehensive cholera control strategies or while the other activities are being developed.

In all settings, a series of criteria should be considered to guide the decision to vaccinate:

- The risk of cholera among the targeted populations and the risk of geographic spread;
- The programmatic capacity to cover as many persons as possible who are eligible to receive the vaccine and living in the targeted area (e.g. those aged ≥ 1 or 2 years, depending on the vaccine used);
- Implementation of previous OCV campaigns. Cholera vaccination should not be carried out if a campaign has been conducted in the previous 3 years in the same population, unless justified by continuous transmission resulting from inadequate vaccine coverage during the previous campaign and/or substantial population movements.

Equitable access to the OCV stockpiles, for emergency use and for use in endemic settings, should be ensured for populations exposed to the risk of cholera. In all settings, requests should follow the established mechanisms of stockpile management.^{17, 96} Countries and agencies accessing the OCV stockpile should systematically implement monitoring and evaluation and provide results and accompanying data to the WHO GTFCC to inform and advance knowledge on optimal use of the vaccine.

Given the need to target wide age groups, mass vaccination campaigns are the most practical option for delivering OCVs. Schools, religious institutions and other community settings can be appropriate venues for vaccination campaigns using fixed sites. Outreach activities can also be organized. Incorporating cholera vaccination with other routine vaccination activities can be an alternative or complementary strategy to mass campaigns for use of OCVs in high-risk areas and population groups in cholera endemic countries.

disponibilité actuelle des VCO à germes entiers tués et les données d'innocuité, d'efficacité, d'efficacité réelle sur le terrain, de faisabilité, d'impact et d'acceptabilité au sein des populations touchées par le choléra, ces vaccins devraient être utilisés dans les zones où le choléra est endémique, lors de crises humanitaires associées à un risque élevé de choléra et pendant les flambées épidémiques de choléra. La vaccination doit toujours être mise en œuvre parallèlement à d'autres stratégies de lutte contre le choléra.⁹⁵

La vaccination ne doit pas perturber la mise en œuvre d'autres interventions de santé hautement prioritaires destinées à prévenir ou combattre des flambées épidémiques de choléra. La prise en charge adéquate des cas, les interventions en faveur de l'eau, l'assainissement et l'hygiène, la surveillance et la mobilisation des communautés demeurent les pierres angulaires de la lutte contre le choléra. La vaccination se veut complémentaire des autres mesures de lutte et devrait être mise en œuvre dans les contextes pertinents dans le cadre de stratégies globales de lutte contre le choléra ou pendant l'élaboration des autres activités.

Dans tous les contextes, la décision de vacciner doit reposer sur une série de critères:

- le risque de choléra parmi les populations ciblées et le risque de propagation géographique;
- les capacités programmatiques pour vacciner autant de personnes que possible, répondant aux critères pour recevoir le vaccin et vivant dans la zone ciblée (par exemple, la population âgée de ≥ 1 ou 2 ans, selon le vaccin utilisé);
- la mise en œuvre de précédentes campagnes de vaccination par le VCO. La vaccination anticholérique ne doit pas être proposée si une campagne a été menée dans les 3 précédentes années dans la même population, sauf si elle est justifiée par une transmission persistante due à une couverture vaccinale insuffisante lors de la précédente campagne et/ou en cas de mouvements de populations importants.

Il est nécessaire de garantir un accès équitable aux stocks de VCO, pour une utilisation en situation d'urgence ou dans les zones d'endémie du choléra, pour pouvoir vacciner les populations exposées au risque. Dans tous les cas, les demandes doivent suivre le mécanisme établi de gestion des stocks.^{17, 96} Les pays et les organismes qui ont accès aux stocks de VCO devraient systématiquement effectuer une surveillance et une évaluation, et fournir les résultats et les données correspondantes au groupe spécial mondial de lutte contre le choléra de l'OMS (GTFCC) pour étayer et développer les connaissances sur l'utilisation optimale du vaccin.

Étant donné qu'il faut cibler de vastes tranches d'âge, les campagnes de vaccination de masse constituent l'option la plus pratique pour administrer les VCO. Les écoles, les institutions religieuses et d'autres structures communautaires peuvent convenir pour les campagnes de vaccination qui utilisent des structures fixes. On peut aussi organiser des activités de vaccination de proximité. L'intégration de la vaccination anticholérique dans d'autres activités de vaccination systématique peut constituer une stratégie de remplacement ou complémentaire des campagnes de masse pour la vaccination par le VCO dans les zones à haut risque et dans des groupes de populations vivant dans des pays d'endémie du choléra.

⁹⁵ GRADE and evidence to recommendation tables: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/cholera_GRADE_evidence_recommendation_tables.pdf, accessed August 2017.

⁹⁶ Oral cholera vaccine stockpile for cholera emergency response. Available at: http://www.who.int/cholera/vaccines/Briefing_OCV_stockpile.pdf?ua=1&ua=1, accessed April 2017.

⁹⁵ GRADE and evidence to recommendation tables: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/cholera_GRADE_evidence_recommendation_tables.pdf, consulté en août 2017.

⁹⁶ Oral cholera vaccine stockpile for cholera emergency response. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/cholera/vaccines/Briefing_OCV_stockpile.pdf?ua=1&ua=1, consulté en avril 2017.

Administration and schedules

Primary immunization: In accordance with the manufacturers' stipulations, OCVs should be administered orally using the intervals and age-restrictions for which the specific vaccines are licensed. For WC-rBS vaccine, 3 doses should be given to children aged 2–5 years and 2 doses to children aged ≥ 6 years and adults, with an interval of 1–6 weeks between doses in both groups. For WC vaccines, 2 doses should be given 14 days apart to individuals ≥ 1 year.

Re-vaccination: Where there is continued risk of *V. cholerae* infection, if the WC vaccines are used then revaccination is recommended after 3 years. If the WC-rBS vaccine is used for children aged 2–5 years, the manufacturer recommends re-vaccination within 6 months. If less than 6 months have passed since the previous vaccination, a single dose will renew the protection. If more than 6 months have passed since the previous vaccination, the primary vaccination (3 doses) should be repeated. In children ≥ 6 years of age and adults, if more than 2 years have passed since the previous vaccine dose, the primary vaccination (2 doses) should be repeated. For those who received the previous dose of vaccine less than 2 years ago, a single dose will renew the protection.

Co-administration

Cholera vaccines can be co-administered with other injectable or orally administered vaccines (e.g. OPV).

Control of endemic cholera

In cholera-endemic countries, vaccination of the entire population (throughout a country regardless of risk) is usually not warranted.

Vaccination policies and strategies should be guided by an assessment of the risk of cholera and targeted to cholera hotspots. Strategies targeting specific age groups at higher risk of disease may be considered.

Cholera vaccination in endemic areas should be contingent on multisectoral interventions as part of a long-term plan for cholera prevention and control, endorsed at the local and national levels by the relevant ministries, and should be budgeted by governments.

Control of cholera outbreaks

Appropriate treatment of people with cholera, implementation of clean water and sanitation and community mobilization should remain the principal control measures during ongoing epidemics.

Cholera vaccination should be considered to help prevent the spread of current outbreaks to new areas. The decision to implement vaccination should be taken only after a thorough investigation of the current and historical epidemiological situation and a clear identification of geographical areas and populations to be targeted, as well as assessment of the feasibility of organizing a vaccination campaign (e.g. the local infrastructure).

Based on available evidence on short-term protection conferred by WC vaccines, a single-dose strategy using those vaccines could be considered in areas experiencing

Administration et calendriers vaccinaux

Primovaccination: selon les indications des fabricants, les VCO doivent être administrés par voie orale en respectant les intervalles et les restrictions liées à l'âge propres à chaque vaccin homologué. Pour le vaccin WC-rBS, les enfants âgés de 2 à 5 ans doivent recevoir 3 doses et les enfants âgés de ≥ 6 ans et les adultes 2 doses, avec un intervalle de 1 à 6 semaines entre les doses dans les 2 groupes. Pour les vaccins WC, 2 doses doivent être administrées à 14 jours d'intervalle aux individus âgés de ≥ 1 an.

Revaccination: si le risque d'infection à *V. cholerae* est permanent, une revaccination au bout de 3 ans est recommandée avec les vaccins WC. Avec le vaccin WC-rBS, le fabricant recommande une revaccination dans les 6 mois pour les enfants âgés de 2 à 5 ans. Si le délai écoulé depuis la vaccination précédente est inférieur à 6 mois, une dose unique suffira pour renouveler la protection. Sinon, il faudra répéter la primovaccination (3 doses). Pour les enfants de ≥ 6 ans et les adultes, si le délai écoulé depuis la dernière dose de vaccin est supérieur à 2 ans, il faudra répéter la primovaccination (2 doses). Si ce délai est inférieur à 2 ans, une dose unique suffira pour renouveler la protection.

Co-administration

Les vaccins anticholériques peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins injectables ou oraux (par exemple, le VPO).

Lutte contre le choléra endémique

Dans les pays d'endémie cholérique, la vaccination de l'ensemble de la population (dans tout le pays quel que soit le risque) n'est généralement pas justifiée.

Les politiques et les stratégies de vaccination doivent reposer sur une évaluation du risque de choléra et doivent cibler des points chauds de choléra. On peut envisager des stratégies ciblant certaines tranches d'âges davantage exposées au risque de choléra.

La vaccination anticholérique dans les zones d'endémie doit se faire en fonction des interventions multisectorielles dans le cadre d'un plan à long terme de lutte contre le choléra approuvé aux niveaux local et national par les ministères compétents et budgétisé par les gouvernements.

Lutte contre les flambées épidémiques de choléra

Le traitement approprié des personnes atteintes de choléra, l'application de mesures visant à améliorer la qualité de l'eau et l'assainissement, et la mobilisation des communautés doivent demeurer les piliers du dispositif de lutte lors d'une épidémie.

La vaccination anticholérique doit être envisagée pour aider à prévenir la propagation des flambées épidémiques actuelles vers de nouvelles zones. La décision de vacciner ne doit être prise qu'après avoir réalisé une étude approfondie de la situation épidémiologique actuelle et passée, avoir clairement identifié les zones géographiques et les populations à cibler et avoir évalué la faisabilité de l'organisation d'une campagne de vaccination (par exemple l'infrastructure locale).

D'après les données disponibles sur la protection à court terme conférée par les vaccins WC, une stratégie de dose unique peut être envisagée dans les zones touchées par des flambées

cholera outbreaks. As the evidence on the duration of protection is limited, additional primary vaccination may be needed to ensure longer-term protection should the risk of cholera persist.

Cholera control in humanitarian emergencies

During humanitarian emergencies with a risk of cholera, but without a current cholera outbreak, vaccination with OCV should be considered as an additional preparedness measure for outbreak prevention, depending on the local infrastructure (capacity to organize a vaccination campaign). The decision to vaccinate should be guided by a thorough investigation of the current and historical epidemiological situation, an assessment of the actual risk of cholera, and a clear identification of geographical areas and populations to be targeted, applying the framework on the use of vaccines in humanitarian emergencies.⁹⁷

Campaign planning should be carried out to ensure that vaccination takes place prior to any known cholera season. Campaign preparation including social mobilization should be conducted early to ensure that vaccination starts immediately once the vaccines become available in the affected area.

Special populations

Pregnant and lactating women and HIV-infected individuals

These groups should be included in OCV campaigns. Evidence indicates high potential benefit and minimal risks.

International workers and travellers

International workers and travellers to cholera-affected countries should adhere to precautions concerning hygienic practices to reduce their risk of infection. OCV should be considered for travellers at high risk (emergency/relief workers), especially those who are likely to be directly exposed to cholera patients or to contaminated food or water, particularly in areas with poor access to health-care facilities.

Vaccination is not generally recommended for long-term or short-term travellers to cholera-affected countries, but should be guided by specific travel risks.

Health-care workers

OCV should be considered for emergency and relief workers who are likely to be directly exposed to cholera patients or to contaminated food or water, particularly those staying in areas with poor access to health-care facilities. Other health-care workers are generally not at special risk of cholera.

Research and evaluation

The development of improved new generation OCVs (e.g. with higher efficacy in children, longer duration of

épidémiques de choléra. Les données sur la durée de la protection étant limitées, une primovaccination supplémentaire pourra s'avérer nécessaire pour garantir une protection à long terme si le risque de choléra persiste.

Lutte contre le choléra dans les situations d'urgence humanitaire

Lors d'urgences humanitaires associées à un risque de choléra, mais sans flambée épidémique en cours, la vaccination par le VCO devrait être envisagée comme une mesure de préparation supplémentaire pour prévenir les épidémies, si l'infrastructure locale le permet (capacités pour organiser une campagne de vaccination). La décision de vacciner doit reposer sur une étude approfondie de la situation épidémiologique actuelle et passée, sur une évaluation du risque réel de choléra et sur une identification claire des zones géographiques et des populations à cibler, en appliquant le cadre pour l'utilisation des vaccins dans les situations d'urgence humanitaire.⁹⁷

Les campagnes de vaccination doivent être planifiées de manière à ce que la vaccination ait lieu avant la saison propice au choléra. La préparation des campagnes, y compris la mobilisation sociale, doit se faire à l'avance de manière à commencer les activités de vaccination dès que les vaccins sont disponibles dans la zone touchée.

Populations particulières

Femmes enceintes et allaitantes et personnes infectées par le VIH

Ces groupes doivent être inclus dans les campagnes de vaccination par le VCO. Les données montrent que le bénéfice potentiel est élevé et les risques minimes.

Travailleurs et voyageurs internationaux

Les travailleurs et les voyageurs internationaux qui se rendent dans des pays touchés par le choléra doivent appliquer les précautions nécessaires en matière d'hygiène afin de réduire leur risque d'infection. La vaccination par le VCO doit être envisagée pour les voyageurs à haut risque (urgentistes/secouristes), en particulier pour ceux qui seront vraisemblablement directement exposés à des patients infectés ou à des aliments ou de l'eau contaminés, notamment dans les zones où l'accès aux établissements de santé est difficile.

La vaccination n'est pas recommandée de manière générale pour les voyageurs qui se rendent dans des pays touchés par le choléra, que leur séjour soit court ou long, mais il faut tenir compte des risques spécifiques au voyage envisagé.

Agents de santé

La vaccination par le VCO doit être envisagée pour les urgentistes et les secouristes qui seront vraisemblablement directement exposés à des patients infectés ou à des aliments ou de l'eau contaminés, notamment ceux qui séjournent dans les zones qui n'ont pas facilement accès aux établissements de santé. Les agents de santé ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de choléra.

Recherche et évaluation

La mise au point de VCO améliorés de nouvelle génération (par exemple avec une meilleure efficacité chez les enfants, une durée

⁹⁷ Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255575/1/WHO-IVB-17.03-eng.pdf>, accessed July 2017.

⁹⁷ Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible à l'adresse: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255575/1/WHO-IVB-17.03-eng.pdf>, consulté en juillet 2017.

protection, easy-to-deliver presentations), which could enhance their public health benefit, is encouraged.

Monitoring and evaluation following vaccination (e.g. coverage surveys) provide essential information to improve the overall impact and cost-effectiveness of OCV campaigns. OCVs have been used extensively in multiple settings globally and have been proven to be safe. Passive surveillance of adverse events following immunization based on country-level policies should be conducted systematically, while active surveillance should be reserved for new delivery strategies or newer generation cholera vaccines as they become available.

It is important to carry out systematic economic analyses to measure intervention cost, cost-effectiveness and cost-benefit in different settings where OCV campaigns have been conducted.

Additional research is needed to better inform number of doses, optimal dosing intervals (dose spacing) and issues related to duration of protection in different settings. More information is needed on the effectiveness in children aged 1–5 years. Further assessments of age-specific herd protection and of the thermostability of the vaccines are also needed.

There is a need for further work on methodologies to measure the impact of vaccination by better defining appropriate comparison groups and identifying standardized indicators across geographic areas and settings.

Alternative delivery strategies such as self-administration, outside-the-cold-chain transportation, and linking OCV with other health interventions should be further evaluated in a wide variety of settings.

Additional data are needed to determine the effectiveness of cholera vaccination in malnourished children. ■

de protection plus longue, des présentations facilitant l'administration), qui pourraient multiplier les avantages de la vaccination en termes de santé publique, est encouragée.

Le suivi et l'évaluation post-vaccination (enquêtes de couverture par exemple) fournissent des informations essentielles pour améliorer l'impact global et le rapport coût/efficacité des campagnes de vaccination par le VCO. Les VCO ont été très largement utilisés dans de nombreux contextes dans le monde et se sont révélés être sans danger. Une surveillance passive des manifestations indésirables suivant la vaccination reposant sur les politiques nationales doit être systématiquement mise en place, tandis que la surveillance active doit se limiter aux nouvelles stratégies d'administration ou aux vaccins anticholériques de nouvelle génération quand ils seront disponibles.

Il est important d'effectuer des analyses économiques systématiques pour mesurer le coût des interventions, le rapport coût/efficacité et le rapport coûts/avantages dans différents contextes où des campagnes de vaccination par le VCO ont été menées.

Des activités de recherche supplémentaires sont nécessaires pour mieux déterminer le nombre de doses, l'intervalle optimal entre les doses et les questions relatives à la durée de la protection dans différents contextes. Des données supplémentaires sur l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 1 à 5 ans sont nécessaires, ainsi que d'autres évaluations de la protection collective en fonction de l'âge et de la stabilité thermique des vaccins.

Il est nécessaire de continuer à travailler sur les méthodologies qui permettent de mesurer l'impact de la vaccination en définissant mieux les groupes à comparer et en identifiant des indicateurs standardisés pour les zones géographiques et contextes concernés.

D'autres stratégies d'administration, comme l'autoadministration, le transport en dehors de la chaîne du froid et l'intégration de la vaccination anticholérique avec d'autres interventions sanitaires, doivent être évaluées plus avant dans un vaste éventail de contextes.

Des données supplémentaires sont requises pour déterminer l'efficacité de la vaccination anticholérique chez les enfants malnutris. ■