

CCDR  RMTTC

1 July 2005 • Volume 31 • ACS-7

le 1<sup>er</sup> juillet 2005 • Volume 31 • DCC-7

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) and National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†****STATEMENT ON NEW ORAL CHOLERA AND TRAVELLERS' DIARRHEA VACCINATION****Preamble**

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to tropical infectious disease and health risks associated with international travel. PHAC acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and medical practices, and is disseminating this document for information purposes to both travellers and the medical community caring for travellers.

Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.

**\*Members:** Dr. B. Ward (Chairperson), Dr. C. Beallor, M. Bodie-Collins (Executive Secretary), Dr. K. Gamble, Dr. S. Houston, Dr. S. Kuhn, Dr. A. McCarthy, Dr. K.L. McClean, Dr. J. Plourde, Dr. J.R. Salzman.

**Liaison Representatives:** Dr. R.J. Birnbaum (CUSO), Dr. G. Dickinson (CAEP), Dr. C. Greenaway (CIDS), Dr. C. Hui (CPS), Dr. R. Saginur (CPHA), Dr. P. Teitelbaum (CSIH).

**Ex-Officio Members:** Dr. R. Corrin (HC), Dr. B. Dobie (CIC), Dr. N. Gibson (DND), Dr. J. Given (HC), Dr. P. McDonald (HC), Dr. M. Parise (CDC), S. Steele (CDC), Dr. M. Tepper (DND).

**Member Emeritus:** Dr. C.W.L. Jeanes.

†This statement was prepared by Dr. James Salzman and approved by CATMAT.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) et Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†****DÉCLARATION SUR LE NOUVEAU VACCIN ORAL CONTRE LE CHOLÉRA ET LA DIARRHÉE DU VOYAGEUR****Préambule**

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne à l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) des conseils courants et à jour de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales infectieuses et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur la pratique médicale et les connaissances scientifiques les plus récentes et les diffuse dans le but d'informer les voyageurs ainsi que les professionnels de la santé qui sont appelés à leur prodiguer des soins.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie du produit ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux qui figurent dans la monographie ou toute autre norme ou instruction approuvée pertinente établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute autre norme ou instruction approuvée semblable.

**\*Membres :** D<sup>r</sup> B. Ward (président), D<sup>re</sup> C. Beallor, M. Bodie-Collins (secrétaire général), D<sup>r</sup> K. Gamble, D<sup>r</sup> S. Houston, D<sup>re</sup> S. Kuhn, D<sup>re</sup> A. McCarthy, D<sup>re</sup> K.L. McClean, D<sup>r</sup> J. Plourde, D<sup>r</sup> J.R. Salzman.

**Représentants de liaison :** D<sup>r</sup> R.J. Birnbaum (CUSO), D<sup>r</sup> G. Dickinson (ACMU), D<sup>re</sup> C. Greenaway (SCMI), D<sup>r</sup> C. Hui (SCP), D<sup>r</sup> R. Saginur (ACSP), D<sup>r</sup> P. Teitelbaum (SCSI).

**Représentants d'office :** D<sup>r</sup> R. Corrin (SC), D<sup>r</sup> B. Dobie (CIC), D<sup>r</sup> N. Gibson (DDN), D<sup>r</sup> J. Given (SC), D<sup>re</sup> P. McDonald (SC), D<sup>re</sup> M. Parise (CDC), S. Steele (CDC), D<sup>r</sup> M. Tepper (DDN).

**Membre émérite :** D<sup>r</sup> C.W.L. Jeanes.

†Ce document a été préparé par le D<sup>r</sup> James Salzman et approuvé par le CCMTMV.



## Introduction

This statement provides usage recommendations on the new oral cholera and enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) travellers' diarrhea vaccine for Canadian travellers.

## Cholera

Infection with *Vibrio cholerae*, a toxin-producing bacteria, presents clinically as profuse watery diarrhea. If left untreated, severe fluid loss can lead to rapid dehydration and hypovolemic shock, which may be life threatening. Mortality ranges from > 50% for those without treatment to < 1% among adequately treated patients. Treatment consists of mainly oral or parenteral rehydration and antibiotics. The spectrum of disease is wide, with mild and asymptomatic cases occurring more frequently than do severe ones.

Cholera infection is associated with poor sanitation and is generally acquired from contaminated water or food, particularly undercooked or raw shellfish and fish. Two serogroups, O1 and O139 (Bengal), have been implicated in human epidemics. Within the serogroup O1 are the classical and the El Tor biotypes.

The seventh cholera pandemic began in 1961, when *Vibrio cholerae* of the El Tor biotype spread through southern Asia, the Middle East, Eastern Europe and, in 1970, Africa. In 1991, the El Tor biotype caused an outbreak in Peru, leading to an epidemic in other Amazon and Central American countries.

During the 1990s, a new strain of cholera, serogroup O139 (Bengal), caused an epidemic that began in India and Bangladesh, around the Bay of Bengal. This epidemic spread to other countries in Asia, but not outside the region.

In Canada, cholera cases are typically uncommon; in fact, only four were reported in 2002, and five were reported in 2003. Of these, all related to travel or immigration. No secondary transmission was noted, which is expected in countries such as Canada with modern sanitation, good hygiene, and clean water supplies.

For travellers, cholera prevention relies primarily on care in the choice of food and water and in the use of good hygienic measures, rather than on immunization.

## Travellers' Diarrhea

Diarrhea is the most common medical problem affecting those who travel to developing countries and is characterized by the passage of three or more unformed stools in a 24-hour period. Most episodes of travellers' diarrhea are mild and self-limited, although the illness can be debilitating and particularly difficult to manage in remote or unfamiliar surroundings. Up to 50% of travellers from developed to developing countries can expect to have at least one episode of acute diarrhea during a 2-week stay, with 20% being confined to bed for a day<sup>(1,2)</sup>.

The risk of travellers' diarrhea varies with geographic region. For example, in the Caribbean and in Eastern and Southern Europe,

## Introduction

Cette déclaration présente des recommandations d'usage sur le nouveau vaccin oral contre le choléra et la diarrhée du voyageur due à *Escherichia coli* entérotoxigène (ECET) pour les voyageurs canadiens.

## Choléra

L'infection à *Vibrio cholerae*, une bactérie productrice de toxines, se caractérise sur le plan clinique par une diarrhée liquide profuse. Non traitée, la déplétion hydrique et électrolytique sévère peut entraîner une déshydratation rapide et un choc hypovolémique, qui peut être mortel. Les taux de mortalité vont de > 50 % dans les cas non traités à < 1 % chez les patients correctement traités. Le traitement se compose essentiellement d'une réhydratation orale ou parentérale et d'antibiotiques. Le tableau clinique est très varié, les cas bénins et asymptomatiques étant plus fréquents que les cas graves.

L'infection est associée à de mauvaises conditions d'hygiène et résulte généralement de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, en particulier des coquillages et des poissons crus ou insuffisamment cuits. Deux sérogroupes, soit O1 et O139 (Bengal), ont été mis en cause dans des épidémies humaines. Dans le sérogruppe O1, on retrouve les biotypes classique et El Tor.

La septième pandémie de choléra a débuté en 1961, année où *Vibrio cholerae* du biotype El Tor a gagné l'Asie du Sud, le Moyen-Orient, l'Europe de l'Est et, en 1970, l'Afrique. En 1991, le biotype El Tor a provoqué une éclosion au Pérou, causant une épidémie dans d'autres pays de l'Amazonie et de l'Amérique centrale.

Durant les années 90, une nouvelle souche de choléra, appartenant au sérogruppe O139 (Bengal), a provoqué une épidémie qui a débuté en Inde et au Bangladesh, sur les bords de la baie du Bengale. Cette épidémie s'est propagée dans d'autres pays d'Asie, mais n'a pas franchi les frontières de la région.

Les cas de choléra sont généralement rares au Canada; en fait, seulement quatre ont été déclarés en 2002 et cinq en 2003. Tous ces cas étaient liés aux voyages ou à l'immigration. Comme on pouvait s'y attendre dans un pays comme le Canada, bénéficiant d'installations sanitaires modernes, de bonnes conditions d'hygiène et de réseaux d'approvisionnement en eau de bonne qualité, aucune transmission secondaire n'a été observée.

La prévention du choléra chez les voyageurs repose principalement sur le choix judicieux des aliments et de l'eau et sur l'adoption de bonnes mesures d'hygiène plutôt que sur l'immunisation.

## Diarrhée du voyageur

La diarrhée est le problème médical le plus courant chez les personnes qui se rendent dans des pays en développement, et elle se caractérise par l'émission d'au moins trois selles non moulées sur une période de 24 heures. La plupart des épisodes de diarrhée du voyageur sont légers et spontanément résolutifs, mais la maladie peut être débilitante et particulièrement difficile à traiter dans des endroits éloignés ou peu familiers. Jusqu'à 50 % des voyageurs de pays industrialisés peuvent s'attendre à connaître au moins un épisode de diarrhée aiguë pendant un séjour de 2 semaines dans des pays en développement, et 20 % devront rester alités pendant une journée<sup>(1,2)</sup>.

Le risque de souffrir de diarrhée du voyageur varie selon la région géographique. Par exemple, dans les Antilles et en Europe de l'Est et du

the risk varies from 15% to 20%, whereas in Africa, Southeast Asia, and Latin America, the risk ranges from 20% to 50%<sup>(3)</sup>.

The most important determinants of risk for travellers' diarrhea is the travel destination and the type of travel (five-star accommodations vs. backpacking). The factors that may associate with a higher probability of acquiring travellers' diarrhea include gastric hypochlorhydria<sup>(4)</sup> and the relative lack of gut immunity seen in small children<sup>(5-7)</sup>. In addition, specific groups of travellers are at an increased risk of serious consequences of travellers' diarrhea; specifically, those with chronic illnesses, such as immunodeficiency diseases, individuals with chronic renal failure, persons with congestive heart failure, individuals with insulin-dependent diabetes mellitus, and those with inflammatory bowel disease.

Contaminated food is the most common cause of travellers' diarrhea, and ETEC is most frequently associated with foodborne transmission; however, outbreaks of ETEC on cruise ships highlight the possibility of waterborne transmission<sup>(8)</sup>. No food group can be regarded as "safe," and the sources of foodborne illness are numerous, including poorly cooked meat, contaminated raw vegetables, or unpasteurized dairy products. Food may stand for several hours at ambient temperatures, allowing for bacterial proliferation, or it may become contaminated by food handlers or the environment before being consumed.

Bacterial pathogens cause > 80% of cases of travellers' diarrhea. The most commonly isolated organisms include *Escherichia coli*, primarily ETEC strains, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, and *Shigella* species<sup>(9,10)</sup>. Even though ETEC is the most commonly isolated bacteria in travellers' diarrhea, the incidence ranges from approximately 25% to 50% of cases overall but varies widely by geographic region<sup>(11,9)</sup>.

The prevention strategies for travellers' diarrhea include education about the ingestion of safe food and beverages, water purification, chemoprophylaxis with nonantibiotic drugs or antibiotics, and vaccination.

If prevention strategies fail, therapeutic options for travellers' diarrhea may include oral rehydration, dietary management, antimotility agents, and antibiotic treatment.

For more detailed information on epidemiology, etiology, prevention strategies, and therapy options, please visit the CATMAT Statement on Travellers' Diarrhea (<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/27sup/acs3.html>)<sup>(7)</sup>.

### **Oral Cholera Vaccines: Preparations Licensed for Immunization**

Two oral cholera vaccines are available in Canada:

1. Oral, live attenuated cholera vaccine, CVD 103-HgR (Mutacol<sup>®</sup>), is approved for use in adults and in children aged > 2 years. The 2002 *Canadian Immunization Guide* provides the information on this vaccine<sup>(12)</sup>.
2. An oral, inactivated cholera vaccine, Dukoral<sup>™</sup>, was approved for use in Canada in 2003, for children aged ≥ 2 years and for adults. This vaccine comprises killed whole cell *Vibrio cholerae*

Sud, le risque est de 15 % à 20 %, tandis qu'en Afrique, en Asie du Sud-Est et en Amérique latine, il oscille entre 20 % et 50 %<sup>(3)</sup>.

Les principaux déterminants du risque sont la destination et le type de voyage (hôtels cinq étoiles par opposition aux voyages d'aventure). Parmi les facteurs qui sont associés à une probabilité accrue de contracter une diarrhée du voyageur figurent une hypochlorhydrie gastrique<sup>(4)</sup> et l'absence relative d'immunité intestinale observée chez les jeunes enfants<sup>(5-7)</sup>. La diarrhée du voyageur risque plus d'avoir des conséquences graves chez certains groupes de voyageurs; il s'agit, en particulier, des personnes atteintes d'une maladie chronique notamment celles souffrant de déficits immunitaires, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque congestive, de diabète insulino-dépendant et de maladie intestinale inflammatoire.

Les aliments contaminés sont la cause principale de diarrhée du voyageur et c'est ECET qui est le plus souvent associé à la transmission alimentaire. Notons cependant que des éclosions récentes dues à ECET survenues sur des bateaux de croisière ont mis en lumière la possibilité que les toxo-infections soient également transmises par l'eau<sup>(8)</sup>. Aucun groupe d'aliments ne peut être considéré comme « sûr », et les sources de toxo-infections alimentaires peuvent être nombreuses, y compris la viande mal cuite, les légumes crus contaminés ou les produits laitiers non pasteurisés. Les aliments sont parfois laissés à la température ambiante pendant plusieurs heures, ce qui favorise la prolifération des bactéries, ou sont contaminés par les préposés à la manutention des aliments ou par l'environnement avant leur consommation.

Les pathogènes bactériens sont à l'origine de > 80 % des cas de diarrhée du voyageur. Les organismes le plus souvent isolés incluent *Escherichia coli*, surtout les souches d'ECET, *Campylobacter jejuni* et diverses espèces de *Salmonella* et de *Shigella*<sup>(9,10)</sup>. Même si ECET est la bactérie la plus souvent isolée dans la diarrhée du voyageur, son incidence se situe entre 25 % et 50 % des cas, mais elle varie grandement selon la région géographique<sup>(11,9)</sup>.

Les stratégies de prévention de la diarrhée du voyageur comprennent l'éducation sur l'ingestion de boissons et d'aliments sûrs, la purification de l'eau, la chimioprophylaxie à base d'antibiotiques et d'autres types de médicaments et la vaccination.

En cas d'échec des stratégies de prévention, les options de traitement de la diarrhée du voyageur peuvent inclure la réhydratation orale, les précautions alimentaires, les ralentisseurs du transit intestinal et les antibiotiques.

Pour plus d'information sur l'épidémiologie, l'étiologie, les stratégies de prévention et les traitements, veuillez consulter la Déclaration du CCMTMV sur la diarrhée du voyageur (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/01vol27/27sup/dcc3.htm>)<sup>(7)</sup>.

### **Vaccins oraux contre le choléra : préparations vaccinales homologuées**

Deux vaccins oraux contre le choléra sont disponibles au Canada :

1. Le vaccin oral vivant atténué contre le choléra, CVD 103-HgR (Mutacol<sup>®</sup>), est homologué au Canada pour usage chez les adultes et les enfants de > 2 ans. Le *Guide canadien d'immunisation* de 2002 contient de l'information sur ce vaccin<sup>(12)</sup>.
2. Un vaccin oral inactivé contre le choléra, Dukoral<sup>™</sup>, a été homologué au Canada en 2003 pour usage chez les enfants de ≥ 2 ans et les adultes. Ce vaccin est constitué de cellules entières tuées de *Vibrio cholerae*

(WC) and the non-toxic, recombinant cholera toxin B-subunit (BS). Through the BS component, the oral cholera vaccine, Dukoral™ (BS-WC), has been shown to provide moderate, short-term protection against diarrhea caused by ETEC.

**Note: This statement discusses the BS-WC oral cholera vaccine, Dukoral™, only.**

### **Efficacy: Protection Against Cholera**

A clinical trial conducted in adult volunteers from the U.S. (using an early formulation of the vaccine) demonstrated an overall efficacy of 64% against challenge with *Vibrio cholerae* O1 El Tor and complete (100%) protection against moderate to severe diarrhea<sup>(13)</sup>.

In Bangladesh, a large double-blind, placebo-controlled field trial (using an early formulation of the vaccine) demonstrated an efficacy of 85% against El Tor disease for the initial 6 months and 50% for the 3-year follow-up period<sup>(14)</sup>.

A double-blind, placebo-controlled field trial in Peru (using the currently licensed recombinant BS component of the vaccine) demonstrated an efficacy of 86% against a cholera epidemic<sup>(15)</sup>.

Note, there is no efficacy against the O139 Bengal strain of cholera<sup>(16)</sup>.

### **Efficacy: Protection Against ETEC Diarrhea**

Many ETEC strains produce a heat-labile enterotoxin (LT) that is similar to cholera toxin. As a result, through the B-subunit, the BS-WC cholera vaccine provided moderate, short-term protection against diarrhea caused by ETEC<sup>(17,18)</sup>.

In the Bangladesh oral cholera vaccine field trial, the BS-WC vaccine demonstrated 67% protection against ETEC for 3 months<sup>(18)</sup>.

A prospective double-blind study of U.S. students in Mexico demonstrated a protective efficacy of approximately 50% against ETEC diarrhea<sup>(19)</sup>. Given the proportion of travellers' diarrhea caused by ETEC, it would be expected that the overall protection against travellers' diarrhea would be about 25%. Another prospective, double-blind study conducted among tourists who visited Morocco from Finland and who used the BS-WC vaccine showed efficacy against ETEC diarrhea of 52% and an overall protection against travellers' diarrhea of 23%<sup>(20)</sup>.

### **Recommended Usage: Cholera**

Travellers should take all the necessary precautions to avoid contact with, or ingestion of, potentially contaminated food or water because not all vaccine recipients will be fully protected against cholera. This is particularly true for travellers to areas where the O139 Bengal strain is endemic.

The World Health Organization (WHO) indicates that, since 1992, no country or territory has required a certificate of vaccination against cholera from international travellers. Most travellers who follow the usual tourist itineraries in countries affected by cholera are at extremely low risk of acquiring cholera infection.

(WC) et de la sous-unité B (BS) non toxique de la toxine cholérique recombinante. Il a été établi que le vaccin oral contre le choléra Dukoral<sup>MC</sup> auquel est intégrée la composante BS (BS-WC) assure une protection modérée de courte durée contre la diarrhée due à ECET.

**Nota : Cette déclaration porte uniquement sur le vaccin oral contre le choléra BS-WC Dukoral<sup>MC</sup>.**

### **Efficacité : protection contre le choléra**

Un essai clinique mené auprès de volontaires adultes aux États-Unis (au moyen d'une formulation antérieure du vaccin) a montré que ce vaccin assurait une protection générale de 64 % contre *Vibrio cholerae* O1 El Tor et une protection complète (100 %) contre la diarrhée modérée à sévère<sup>(13)</sup>.

Au Bangladesh, un vaste essai sur le terrain à double insu contrôlé contre placebo (au moyen d'une formulation antérieure du vaccin) a montré que ce vaccin assurait une protection de 85 % contre le virus El Tor pendant les 6 premiers mois et de 50 % pour la période de suivi de 3 ans<sup>(14)</sup>.

Un essai sur le terrain à double insu contrôlé contre placebo mené au Pérou (au moyen de la composante recombinante BS actuellement homologuée du vaccin) a montré que ce vaccin assurait une protection de 86 % contre une épidémie de choléra<sup>(15)</sup>.

Il importe de noter qu'il n'y a pas de protection efficace contre la souche cholérique O139 (souche Bengal)<sup>(16)</sup>.

### **Efficacité : protection contre la diarrhée due à ECET**

De nombreuses souches d'ECET produisent une entérotoxine thermolabile (LT) semblable à la toxine du choléra. Le vaccin anticholérique BS-WC assure donc, au moyen de la sous-unité B, une protection modérée de courte durée contre la diarrhée due à ECET<sup>(17,18)</sup>.

L'essai sur le terrain mené au Bangladesh sur le vaccin oral contre le choléra a révélé que le vaccin BS-WC assurait une protection de 67 % contre ECET pendant 3 mois<sup>(18)</sup>.

Une étude prospective à double insu portant sur des étudiants américains au Mexique a révélé une efficacité protectrice d'environ 50 % contre la diarrhée due à ECET<sup>(19)</sup>. Compte tenu de la proportion de cas de diarrhée du voyageur due à ECET, on s'attendrait à ce que la protection générale contre la diarrhée du voyageur se situe autour de 25 %. Une autre étude prospective à double insu portant sur des touristes finlandais au Maroc qui avaient aussi reçu le vaccin BS-WC a montré que ce vaccin assurait une protection de 52 % contre la diarrhée due à ECET et une protection générale de 23 % contre la diarrhée du voyageur<sup>(20)</sup>.

### **Usage recommandé : choléra**

Les voyageurs devraient prendre les précautions nécessaires pour éviter toute exposition (par contact ou ingestion) à des aliments ou à de l'eau potentiellement contaminés, étant donné que toutes les personnes vaccinées ne seront pas complètement protégées contre le choléra. C'est particulièrement le cas des voyageurs qui se rendent dans des zones où la souche O139 (souche Bengal) est endémique.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) indique que, depuis 1992, aucun pays ni territoire n'exige de certificat de vaccination contre le choléra de la part des voyageurs internationaux. La majorité des voyageurs qui s'en tiennent aux itinéraires touristiques habituels dans les pays où sévit le choléra ne courent à peu près pas de risque de contracter cette infection.

However, travellers who may be at a significant increased risk (e.g., high-risk ex-patriots, such as relief and aid workers or health professionals working in endemic countries) may benefit from immunization<sup>(21)</sup>. A detailed, travel-related risk assessment should be made to determine those travellers most likely to benefit from vaccination.

### **Recommended Usage: Travellers' Diarrhea**

Indications for the oral BS-WC vaccine are limited because of the following: 1) most episodes of travellers' diarrhea are usually mild and self-limited; 2) therapeutic options (oral rehydration, dietary management, antimotility, and antibiotic treatment) are available if prevention fails; 3) < 50% (range 25% to 50%) of travellers' diarrhea cases are caused by ETEC bacteria; 4) the protection by the vaccine against ETEC diarrhea is approximately 50%; and 5) vaccinated travellers may gain a false sense of security and possibly avoid being as strict in observing food and water precautions.

In summary, vaccination with the BS-WC vaccine as a prevention strategy for travellers' diarrhea is of limited value and cannot be routinely recommended for the majority of travellers.

BS-WC vaccine may be considered for the following selected high-risk, short-term travellers who are aged > 2 years:

- with chronic illnesses for whom there is an increased risk of serious consequences from travellers' diarrhea (e.g., chronic renal failure, congestive heart failure, insulin-dependent diabetes mellitus, inflammatory bowel disease);
- with an increased risk of acquiring travellers' diarrhea (e.g., gastric hypochlorhydria and young children aged > 2 years);
- who are immunosuppressed due to HIV infection or other immunodeficiency states;
- with a history of repeated severe travellers' diarrhea; or
- for whom a brief illness cannot be tolerated (i.e., elite athletes or business or political travellers).

Conduct a detailed, individual travel-related risk assessment to determine those travellers who may benefit most from BS-WC vaccination as a prevention strategy for travellers' diarrhea.

The BS-WC vaccine provides short-term protection only (approximately 3 months) against ETEC diarrhea, so for the traveller at ongoing risk who has had the vaccine administered, consider the need for booster doses.

### **Schedule and Dosage**

There are two schedules for this vaccine due to the two indications: cholera and ETEC travellers' diarrhea.

#### **Cholera**

##### *Primary Immunization*

- Adults and children aged > 6 years: 2 doses at intervals of at least 1 week but not greater than 6 weeks.

Les voyageurs qui pourraient être à risque accru (p. ex., les ressortissants étrangers à haut risque, comme les travailleurs humanitaires ou les professionnels de la santé qui travaillent dans des pays endémiques) pourraient cependant tirer profit de la vaccination<sup>(21)</sup>. Il faut effectuer une évaluation détaillée du risque afin de déterminer quels voyageurs devraient être vaccinés.

### **Usage recommandé : diarrhée du voyageur**

Il y a peu d'indications pour le vaccin oral BS-WC en raison des facteurs suivants : 1) la plupart des épisodes de diarrhée du voyageur sont bénins et spontanément résolutifs; 2) il existe des options thérapeutiques (réhydratation orale, précautions alimentaires, ralentisseurs du transit intestinal et traitement antibiotique) en cas d'échec de la prévention; 3) < 50 % (échelle de 25 % à 50 %) des cas de diarrhée du voyageur sont causés par ECET; 4) le vaccin contre la diarrhée due à ECET confère une protection d'environ 50 %; et 5) les voyageurs vaccinés risquent de développer un faux sentiment de sécurité et de relâcher les précautions à l'égard des aliments et de l'eau.

Bref, le vaccin BS-WC présente un intérêt restreint à titre de stratégie de prévention de la diarrhée du voyageur et ne peut pas être recommandé de façon systématique pour la majorité des voyageurs.

Le vaccin BS-WC peut être envisagé pour certaines personnes à haut risque de > 2 ans dont le séjour est de courte durée :

- les personnes atteintes d'une maladie chronique chez qui les conséquences d'une diarrhée du voyageur pourraient être graves (p. ex., insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque congestive, diabète insulino-dépendant, maladie intestinale inflammatoire);
- les personnes qui courent un risque accru de contracter la diarrhée du voyageur (p. ex., hypochlorhydrie gastrique et jeunes enfants de > 2 ans);
- les personnes immunodéprimées en raison d'une infection par le VIH ou d'un autre trouble immunitaire;
- les personnes qui ont connu plusieurs épisodes sévères de diarrhée du voyageur;
- les voyageurs chez qui une indisposition, même brève, n'est pas acceptable (p. ex., athlètes de haut calibre, gens d'affaires ou membres de missions à caractère politique).

Il serait bon d'effectuer une évaluation appropriée du risque individuel pour déterminer les cas dans lesquels le recours au vaccin BS-WC serait le plus profitable pour la prévention de la diarrhée du voyageur.

Le vaccin BS-WC n'assure qu'une protection de courte durée (environ 3 mois) contre la diarrhée due à ECET. Les voyageurs qui ont reçu le vaccin et qui présentent un risque continu doivent donc recevoir des doses de rappel.

### **Calendrier et posologie**

Comme ce vaccin a deux indications, soit le choléra et la diarrhée du voyageur due à ECET, il existe également deux calendriers.

#### **Choléra**

##### *Primovaccination*

- Adultes et enfants > 6 ans : 2 doses à au moins 1 semaine et au plus 6 semaines d'intervalle.



- Children aged 2 to 6 years: 3 doses at least 1 week apart but not greater than 6 weeks apart.

If > 6 weeks elapse between doses (for both children and adults), restart the primary immunization.

#### *Booster dose(s)*

An optimal booster dose or interval has not been established. However, if indicated, the manufacturer recommends a single booster after 2 years for adults and children aged > 6 years. For children aged 2 to 6 years, a single booster dose after 6 months is recommended.

### **ETEC Travellers' Diarrhea**

#### *Primary Immunization*

- Adults and children aged  $\geq 2$  years: 2 doses at intervals of at least 1 week but not greater than 6 weeks. If > 6 weeks elapse between doses, restart the primary immunization.

#### *Booster dose(s)*

An optimal booster dose or interval has not been established. However, if indicated, the manufacturer recommends a single booster dose every 3 months for those at ongoing risk.

The following recommendations apply for both cholera and ETEC indications of the oral BS-WC vaccine:

- If > 5 years have passed since the primary immunization or last booster dose, restarting the primary series is recommended.
- For children aged 2 to 6 years, one-half the amount of the buffer solution is discarded, and the remaining half is mixed with the entire contents of the vaccine solution.
- Protection against cholera and ETEC diarrhea can be expected approximately 1 week after completing the primary immunization<sup>(22)</sup>.

Table 1 provides a summary of the schedule and dosage of BS-WC vaccine.

### **Route of Administration and Storage**

The vaccine consists of a whitish suspension in a single-dose glass vial, along with a sodium hydrogen carbonate effervescent granule buffer that has a raspberry flavour. Dissolve the buffer granules in a glass of water (the water should be between 2° C to 27° C). Avoid using milk, juice, or other beverages. Shake the vaccine vial, and add the entire contents to the buffer solution. Avoid food and drink for 1 hour before and 1 hour after vaccine administration. If the vaccine and buffer mixture is not used immediately, store at room temperature (< 27° C) for up to 2 hours.

Refrigerate the vaccine (at a temperature of 2° C to 8° C) until used. The vaccine can be stored at room temperature (< 27° C) for up to 2 weeks on one occasion only. The buffer sachet may be stored at room temperature. (See product monograph for additional details.)

- Enfants de 2 à 6 ans : 3 doses à au moins 1 semaine et au plus 6 semaines d'intervalle.

S'il s'écoule > 6 semaines entre les doses (tant chez les enfants que chez les adultes), recommencez la primovaccination.

#### *Dose(s) de rappel*

La dose optimale de rappel et l'intervalle optimal entre les doses n'ont pas été déterminés. Le fabricant recommande toutefois, en cas d'indication, une seule dose de rappel après 2 ans pour les adultes et les enfants > 6 ans. Pour les enfants de 2 à 6 ans, une seule dose de rappel après 6 mois est recommandée.

### **Diarrhée du voyageur due à ECET**

#### *Primovaccination*

- Adultes et enfants  $\geq 2$  ans : 2 doses à au moins 1 semaine et au plus 6 semaines d'intervalle. S'il s'écoule > 6 semaines entre les doses (tant chez les enfants que chez les adultes), recommencez la primovaccination.

#### *Dose(s) de rappel*

La dose optimale de rappel et l'intervalle optimal entre les doses n'ont pas été déterminés. Le fabricant recommande toutefois, en cas d'indication, une seule dose de rappel tous les 3 mois pour les personnes qui présentent un risque continu.

Les recommandations suivantes valent pour les indications relatives au choléra et à ECET du vaccin oral BS-WC :

- S'il s'est écoulé > 5 ans depuis la primovaccination ou la dernière dose de rappel, il est bon de recommencer la première série vaccinale.
- Pour les enfants de 2 à 6 ans, jetez la moitié de la solution tampon et mélangez la deuxième moitié avec la totalité de la solution vaccinale.
- La protection contre le choléra et la diarrhée due à ECET devrait débuter environ 1 semaine après la primovaccination<sup>(22)</sup>.

Le tableau 1 présente un résumé du calendrier et de la posologie du vaccin BS-WC.

### **Voie d'administration et entreposage**

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanchâtre conditionnée dans une fiole unidose et accompagnée d'un sachet de granules effervescents de bicarbonate de sodium parfumés à la framboise. Dissolvez les granules dans un verre d'eau (l'eau doit être entre 2 °C et 27 °C). N'utilisez pas de lait, de jus ni d'autres boissons. Agitez la fiole contenant le vaccin et ajoutez la totalité de la solution tampon. Il faut s'abstenir de manger et de boire dans l'heure qui précède et qui suit l'administration du vaccin. Si vous n'utilisez pas le vaccin et le mélange de tampon immédiatement, entreposez-les à la température ambiante (< 27 °C) pendant au plus 2 heures.

Réfrigérez le vaccin (à une température variant entre 2 °C et 8 °C) jusqu'au moment de l'utilisation. Le vaccin peut être conservé à la température ambiante (< 27 °C) une seule fois pendant au plus 2 semaines. Le sachet de tampon peut être conservé à la température ambiante. (Pour plus de détails, voir la monographie du produit)

**Table 1. Summary of schedule and dosage of BS-WC vaccine**

**Tableau 1. Résumé du calendrier et de la posologie du vaccin BS-WC**

	Cholera				ECET	Directives générales
	Adults and children aged > 6 years	Children aged 2 to 6 years	Adultes et enfants > 6 ans	Enfants de 2 à 6 ans		
Primary immunization	2 doses at least 1 week but < 6 weeks apart	3 doses at least 1 week but < 6 weeks apart	2 doses à au moins 1 semaine et < 6 semaines d'intervalle	3 doses à au moins 1 semaine et < 6 semaines d'intervalle	2 doses à au moins 1 semaine et < 6 semaines d'intervalle	<p>If &gt; 6 weeks elapse between doses, restart the primary immunization. Children aged 2 to 6 years: one-half the amount of buffer solution is discarded, and the remaining part is mixed with the entire contents of the vaccine vial.</p> <p>S'il s'écoule &gt; 6 semaines entre les doses, recommencez la primovaccination Enfants de 2 à 6 ans : jetez la moitié de la solution tampon et mélangez la deuxième moitié avec la totalité de la solution vaccinale</p>
Booster	1 dose after 2 years	1 dose after 6 months	1 dose après 2 ans	1 dose après 6 mois	1 dose tous les 3 mois en cas de risque continu	<p>If &gt; 5 years have passed since primary immunization or the last booster dose, restart primary series.</p> <p>S'il s'est écoulé &gt; 5 ans depuis la primovaccination ou la dernière dose de rappel, recommencez la première série vaccinale</p>

ETEC = enterotoxigenic *Escherichia coli*

ECET = *Escherichia coli* entérotoxigène

## Simultaneous Administration with Other Vaccines

The administration of the oral BS-WC vaccine and oral typhoid capsules should be separated by at least 8 hours. The oral typhoid vaccine available in sachet form does not require separation from the oral BS-WC vaccine; however, the two vaccines should not be mixed in the same glass of water, because the buffer solutions differ<sup>(12)</sup>.

Data are limited; nevertheless, because it is an inactivated vaccine, there is no known interaction between the use of the oral BS-WC vaccine and other commonly used travel vaccines, such as hepatitis A, hepatitis B, meningococcal, and yellow fever<sup>(23)</sup>.

## Adverse Reactions

In field trials in Bangladesh and Peru, the side effect profile did not differ significantly between the vaccine group and the placebo group<sup>(20,22,24)</sup>. The most common reported adverse events were abdominal pain (16%), diarrhea (12%), nausea (4%), and vomiting (3%). Other adverse events, including headache, dizziness, and dyspnoea, have been reported rarely (< 1/100,000 doses distributed)<sup>(23)</sup>; however, a causal relationship has not been established.

## Contraindications and Precautions

A history of an anaphylactic reaction to a previous dose of the vaccine or hypersensitivity to any component of the vaccine is an absolute contraindication to vaccination.

The buffer solution uses an artificial raspberry flavouring; therefore a history of allergy to raspberry is not a contraindication.

Defer vaccination in the presence of any acute febrile illness or acute gastrointestinal illness.

## Pediatric Use

BS-WC vaccine has been given to children between age 1 and 2 years in safety and immunogenicity studies; however, the protective efficacy has not been studied in children aged < 2 years, so it is not recommended in this age group.

## Use in Pregnant and Nursing Women

Although the inactivated, oral BS-WC vaccine is not expected to have any adverse effects, its safety in pregnancy has not been directly studied. Therefore, the benefits of vaccine must be carefully weighed against any potential adverse effects before given to pregnant women.

Although there are no data, it is reasonable to assume that this vaccine can be used safely in nursing mothers.

## Use in Immunocompromised Hosts

The BS-WC vaccine can be given to immunocompromised hosts, including those with HIV. However, immunocompromised persons may not obtain the expected immune response<sup>(25-27)</sup>.

## Administration simultanée d'autres vaccins

L'administration du vaccin oral contre la typhoïde en capsules et du vaccin oral contre le choléra BS-WC devrait être espacée d'au moins 8 heures. Le vaccin oral contre la typhoïde offert en sachet peut être pris en même temps que le vaccin oral BS-WC; les deux vaccins ne doivent cependant pas être mélangés dans le même verre d'eau, car les solutions tampon sont différentes<sup>(12)</sup>.

Les données sont restreintes. Néanmoins, comme le vaccin oral BS-WC est un vaccin inactivé, il n'y a pas d'interaction connue entre ce vaccin et d'autres vaccins administrés couramment aux voyageurs, notamment les vaccins contre l'hépatite A, l'hépatite B et la fièvre jaune et le vaccin anti-méningococcique<sup>(23)</sup>.

## Réactions indésirables

Dans les essais sur le terrain menés au Bangladesh et au Pérou, le profil des effets indésirables était similaire chez les sujets vaccinés et ceux qui avaient reçu un placebo<sup>(20,22,24)</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les douleurs abdominales (16 %), la diarrhée (12 %), les nausées (4 %) et les vomissements (3 %). D'autres effets indésirables, notamment les maux de tête, les étourdissements et la dyspnée, ont été signalés rarement (< 1/100 000 doses distribuées)<sup>(23)</sup> sans qu'une relation de cause à effet n'ait été établie.

## Contre-indications et précautions

Des antécédents de réaction anaphylactique à une dose antérieure du vaccin ou l'hypersensibilité à une composante du vaccin représentent des contre-indications absolues à la vaccination.

Comme la solution tampon contient un arôme artificiel de framboise, des antécédents d'allergie à la framboise constituent une contre-indication.

Reportez la vaccination en cas de maladie fébrile aiguë ou de maladie gastro-intestinale aiguë.

## Usage chez les enfants

Le vaccin BS-WC a été administré à des enfants de 1 à 2 ans dans le cadre d'études portant sur l'innocuité et l'immunogénicité. Comme l'efficacité protectrice de ce vaccin n'a pas été établie chez les enfants de < 2 ans, son usage n'est toutefois pas recommandé dans ce groupe d'âge.

## Usage chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent

Bien que le vaccin oral inactivé BS-WC ne soit pas censé avoir des effets indésirables, son innocuité durant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études directes. Il faut donc évaluer soigneusement ses avantages par rapport à ses effets indésirables potentiels avant de l'administrer aux femmes enceintes.

Malgré l'absence de données à ce sujet, il y a tout lieu de croire que ce vaccin ne présente pas de danger pour les femmes qui allaitent.

## Usage chez les personnes immunodéprimées

Le vaccin BS-WC peut être administré aux personnes immunodéprimées, notamment celles qui sont infectées par le VIH, mais ces personnes n'obtiendront pas nécessairement la réponse immunitaire attendue<sup>(25-27)</sup>.



## Summary

### Cholera

The BS-WC vaccine offers protection against serogroup O1 cholera. It does not protect against serogroup O139 (Bengal strain)<sup>[B11]</sup>.

The use of the BS-WC vaccine is not routinely recommended for the prevention of cholera for most travellers to endemic areas, and a detailed travel-related risk assessment should be used to detect travellers at increased risk of acquiring cholera (e.g. high-risk ex-patriots, such as relief and aid workers or health professionals working in endemic countries)<sup>[C11]</sup>.

### Travellers' Diarrhea

The prevention strategies for travellers' diarrhea are as follows:

- 1) education about the ingestion of safe food and beverages<sup>[A11]</sup>;
- 2) water purification<sup>[A11]</sup>; 3) chemoprophylaxis with nonantibiotic drugs or antibiotics<sup>[B11]</sup>; and 4) vaccination.

The BS-WC vaccine provides limited short-term protection (approximately 3 months) against diarrhea caused by ETEC<sup>[A1]</sup>.

Vaccination with BS-WC as a prevention strategy for ETEC travellers' diarrhea is of limited value and cannot be routinely recommended for the majority of travellers, based on the epidemiology, etiology, prevention strategies, and therapeutic options available<sup>[C11]</sup>.

A detailed, individual travel-related risk assessment should be made to determine those travellers who may benefit most from BS-WC vaccination as a prevention strategy for travellers' diarrhea<sup>[C11]</sup>.

## References

1. Rendi-Wagner P, Kollaritsch H. *Drug prophylaxis for travelers' diarrhea*. Clin Infect Dis 2002;34(5):628-33.
2. Ericsson CD, DuPont HL. *Travelers' diarrhea: approaches to prevention and treatment*. Clin Infect Dis 1993;16(5):616-24.
3. Kollaritsch H. *Traveller's diarrhea among Austrian tourists to warm climate countries: II. Clinical features*. Eur J Epidemiol 1989;5(3):355-62.
4. Holt P. *Severe salmonella infection in patients with reduced gastric acidity*. Practitioner 1985;229(1409):1027-30.
5. Pitzinger B, Steffen R, Tschopp A. *Incidence and clinical features of traveler's diarrhea in infants and children*. Pediatr Infect Dis J 1991;10(10):719-23.
6. Steffen R. *Epidemiologic studies of travelers' diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera*. Rev Infect Dis 1986;8 (Suppl 2):S122-30.
7. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Statement on travellers' diarrhea*. CCDR 2001; ACS-3:1-12.
8. Daniels NA, Neimann J, Karpati A et al. *Traveler's diarrhea at sea: three outbreaks of waterborne enterotoxigenic Escherichia coli on cruise ships*. J Infect Dis 2000;181(4):1491-5.

## Résumé

### Choléra

Le vaccin BS-WC offre une protection contre le sérotype O1. Il ne protège pas contre le sérotype O139 (souche Bengal)<sup>[B11]</sup>.

L'usage du vaccin BS-WC n'est pas systématiquement recommandé pour la prévention du choléra chez la majorité des voyageurs qui se rendent dans des zones endémiques, et il faut effectuer une évaluation approfondie du risque individuel pour déterminer si un voyageur court un risque accru de contracter le choléra (p. ex., les ressortissants étrangers à haut risque, comme les travailleurs humanitaires ou les professionnels de la santé qui travaillent dans des pays endémiques)<sup>[C11]</sup>.

### Diarrhée du voyageur

Les stratégies de prévention de la diarrhée du voyageur comprennent :

- 1) l'éducation sur l'ingestion de boissons et d'aliments sûrs<sup>[A11]</sup>; 2) la purification de l'eau<sup>[A11]</sup>; 3) la chimioprophylaxie à base d'antibiotiques et d'autres types de médicaments<sup>[B11]</sup>; et 4) la vaccination.

Le vaccin BS-WC assure une protection restreinte de courte durée (environ 3 mois) contre la diarrhée due à ECET<sup>[A1]</sup>.

L'usage du vaccin BS-WC présente un intérêt restreint pour la prévention de la diarrhée du voyageur due à ECET et ne peut être systématiquement recommandé chez la majorité des voyageurs compte tenu de l'épidémiologie, de l'étiologie, des stratégies de prévention et des options thérapeutiques existantes<sup>[C11]</sup>.

Il faut effectuer une évaluation approfondie du risque individuel pour déterminer les cas dans lesquels le recours au vaccin BS-WC serait le plus profitable pour la prévention de la diarrhée du voyageur<sup>[C11]</sup>.

## Références

1. Rendi-Wagner P, Kollaritsch H. *Drug prophylaxis for travelers' diarrhea*. Clin Infect Dis 2002;34(5):628-33.
2. Ericsson CD, DuPont HL. *Travelers' diarrhea: approaches to prevention and treatment*. Clin Infect Dis 1993;16(5):616-24.
3. Kollaritsch H. *Traveller's diarrhea among Austrian tourists to warm climate countries: II. Clinical features*. Eur J Epidemiol 1989;5(3):355-62.
4. Holt P. *Severe salmonella infection in patients with reduced gastric acidity*. Practitioner 1985;229(1409):1027-30.
5. Pitzinger B, Steffen R, Tschopp A. *Incidence and clinical features of traveler's diarrhea in infants and children*. Pediatr Infect Dis J 1991;10(10):719-23.
6. Steffen R. *Epidemiologic studies of travelers' diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera*. Rev Infect Dis 1986;8 (Suppl 2):S122-30.
7. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration sur la diarrhée du voyageur*. RMTCC 2001;DCC-3:1-12.
8. Daniels NA, Neimann J, Karpati A et coll. *Traveler's diarrhea at sea: three outbreaks of waterborne enterotoxigenic Escherichia coli on cruise ships*. J Infect Dis 2000;181(4):1491-5.

9. Vargas M, Gascon J, Gallardo F et al. *Prevalence of diarrheagenic Escherichia coli strains detected by PCR in patients with travelers' diarrhea.* Clin Microbiol Infect 1998;4(12):682-8.
  10. Robins-Browne RM, Hartland EL. *Escherichia coli as a cause of diarrhea.* J Gastroenterol Hepatol 2002;17(4):467-75.
  11. Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP et al. *Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay).* J Infect Dis 2002;185(4):497-502.
  12. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide, 6<sup>th</sup> ed.* Ottawa: Health Canada, 2002. Cat No. H49-8/2002E.
  13. Black RE, Levine MM, Clements ML et al. *Protective efficacy in humans of killed whole-vibrio oral cholera vaccine with and without the B subunit of cholera toxin.* Infect Immun 1987;55(5):1116-20.
  14. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up.* Lancet 1990;335(8684):270-3.
  15. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE et al. *Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits.* Lancet 1994;344(8932):1273-6.
  16. Cholera vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2001;76(16):117-24.
  17. Svennerholm AM, Holmgren J. *Oral vaccines against cholera and enterotoxigenic Escherichia coli diarrhea.* Adv Exp Med Biol 1995;371B:1623-8.
  18. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. *Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic Escherichia coli: results of a large-scale field trial.* J Infect Dis 1988; 158(2):372-7.
  19. Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson IJ et al. *Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy of the Whole-Cell/Recombinant B Subunit (WC/rBS) Oral Cholera Vaccine Against Travelers' Diarrhea.* J Travel Med 1995;2(1):22-7.
  20. Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H et al. *Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.* Lancet 1991;338(8778):1285-9.
  21. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) and the National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Preliminary conjoint statement on oral cholera vaccination.* CCDR 1996;22(10):73-5.
  22. Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J. *Evaluation of different immunization schedules for oral cholera B subunit-whole cell vaccine in Swedish volunteers.* Vaccine 1993;11(10): 1007-12.
  23. Dukoral Product Monograph. In; 2003.
  24. Begue RE, Castellares G, Ruiz R et al. *Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru.* Vaccine 1995;13(7):691-4.
  25. Ortigao-de-Sampaio MB, Shattock RJ, Hayes P et al. *Increase in plasma viral load after oral cholera immunization of HIV-infected subjects.* Aids 1998;12(14):F145-50.
9. Vargas M, Gascon J, Gallardo F et coll. *Prevalence of diarrheagenic Escherichia coli strains detected by PCR in patients with travelers' diarrhea.* Clin Microbiol Infect 1998;4(12):682-8.
  10. Robins-Browne RM, Hartland EL. *Escherichia coli as a cause of diarrhea.* J Gastroenterol Hepatol 2002;17(4):467-75.
  11. Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP et coll. *Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay).* J Infect Dis 2002;185(4):497-502.
  12. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation. 6<sup>e</sup> éd.* Ottawa : Santé Canada, 2002. N° de cat. H49-8/2002F.
  13. Black RE, Levine MM, Clements ML et coll. *Protective efficacy in humans of killed whole-vibrio oral cholera vaccine with and without the B subunit of cholera toxin.* Infect Immun 1987;55(5):1116-20.
  14. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et coll. *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up.* Lancet 1990;335(8684):270-3.
  15. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE et coll. *Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits.* Lancet 1994;344(8932):1273-6.
  16. Cholera vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2001;76(16):117-24.
  17. Svennerholm AM, Holmgren J. *Oral vaccines against cholera and enterotoxigenic Escherichia coli diarrhea.* Adv Exp Med Biol 1995;371B:1623-8.
  18. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et coll. *Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic Escherichia coli: results of a large-scale field trial.* J Infect Dis 1988;158(2):372-7.
  19. Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson IJ et coll. *Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy of the Whole-Cell/Recombinant B Subunit (WC/rBS) Oral Cholera Vaccine Against Travelers' Diarrhea.* J Travel Med 1995;2(1):22-7.
  20. Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H et coll. *Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.* Lancet 1991; 338(8778):1285-9.
  21. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) et Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration préliminaire conjointe concernant le vaccin oral contre le choléra.* RMTTC 1996;22(10):73-5.
  22. Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J. *Evaluation of different immunization schedules for oral cholera B subunit-whole cell vaccine in Swedish volunteers.* Vaccine 1993;11(10):1007-12.
  23. Dukoral Product Monograph. In; 2003.
  24. Begue RE, Castellares G, Ruiz R et coll. *Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru.* Vaccine 1995;13(7):691-4.
  25. Ortigao-de-Sampaio MB, Shattock RJ, Hayes P et coll. *Increase in plasma viral load after oral cholera immunization of HIV-infected subjects.* Aids 1998;12(14):F145-50.

26. Lewis DJ, Gilks CF, Ojoo S et al. *Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects.* Aids 1994;8(6):779-85.
27. Eriksson K, Kilander A, Hagberg L et al. *Intestinal antibody responses to oral vaccination in HIV-infected individuals.* Aids 1993;7(8):1087-91.

26. Lewis DJ, Gilks CF, Ojoo S et coll. *Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects.* Aids 1994;8(6):779-85.
27. Eriksson K, Kilander A, Hagberg L et coll. *Intestinal antibody responses to oral vaccination in HIV-infected individuals.* Aids 1993;7(8):1087-91.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Nicole Beaudoin  
Editor-in-Chief  
(613) 957-0841

Robert Friedman  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:  
Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2005

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Nicole Beaudoin  
Rédactrice en chef  
(613) 957-0841

Robert Friedman  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2005