

## ACTUALITES DU CHOLERA A L'AUBE DU MILLENAIRE

J-P. BOUTIN, F. PAGES, R. MIGLIANI, C-L. CHAIGNAT, B. IVANOFF

*Med. Trop.* 2001 ; 61 : 513-520

**RESUME** • Maladie ancestrale, le choléra appartient à la mythologie de nombreuses sociétés. Depuis deux siècles, les modernes ont dénombré sept pandémies, dont les modalités de diffusion spatiale et temporelle accompagnent les grandes révolutions techniques de cette époque. A l'aube du troisième millénaire, la septième pandémie, de loin la plus longue et la plus étendue, est synonyme de spécificités, de défis et d'espoirs. Les auteurs présentent cette situation particulière en faisant successivement la synthèse des aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique, diagnostique et vaccinal, démontrant que rien n'est figé et que les années à venir devraient apporter de grandes avancées dans la prise en charge du malade et de l'endémie due au vibrion.

**MOTS-CLES** • Choléra - Epidémiologie - Clinique - Traitement - Diagnostic - Vaccin.

### CHOLERA UPDATE AT THE DAWN OF THE MILLENIUM

**ABSTRACT** • Cholera is an ancestral disease belonging to the mythology of numerous societies. In the last two centuries, seven pandemics have been recorded, in which the spatial and temporal modalities of disease transmission are related to the major technical revolutions of the period. The now ongoing seventh pandemic is by far the longest and most widespread with specific features that raise new challenges and hopes. The authors present the situation at the dawn of the third millennium based on a review of current epidemiological, clinical, therapeutic, diagnostic and vaccinal data. This update shows that the field is progressing and may indeed be standing on the verge of significant breakthroughs for management of the disease and vibriion endemicity.

**KEY WORDS** • Cholera - Epidemiology - Clinical - Treatment - Diagnosis - Vaccine.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les épidémies de choléra étaient fréquentes en Europe et aux Etats-Unis. C'est en 1832, que Limousin-Lamothe, pharmacien à Albi, décrit pour la première fois l'existence d'animalcules suspects dans des selles diarrhéiques. Il a fallu attendre 1883 pour que Koch en fasse une description précise à partir de prélèvements provenant d'Alexandrie, d'Inde et de Toulon. L'amélioration des conditions d'hygiène et le traitement systématique de l'eau ont interrompu la transmission du *Vibrio cholerae* et des autres agents bactériens pathogènes intestinaux dans les pays indus-

trialisés. Comme la plupart des maladies diarrhéiques, le choléra apparaît souvent dans un environnement où l'hygiène et les conditions sanitaires sont précaires ou inexistantes. Il serait facile de les améliorer, cependant pour certains pays en développement, il est extrêmement difficile de pouvoir s'offrir des installations appropriées d'assainissement et de distribution en eau potable. C'est ainsi que le choléra continue à sévir en Afrique et en Asie. Nous ferons successivement dans cette revue le point sur les aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique, diagnostique et vaccinal du choléra.

• Travail du Service de Médecine des Collectivités (J-P.B., Professeur agrégé ; F.P., Assistant du SSA) Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France, de l'Institut Pasteur de Madagascar (R.M., Spécialiste du SSA) Antananarivo, Madagascar et de l'Organisation Mondiale de la Santé (C-L.C., Docteur en médecine ; B.I., Docteur en pharmacie) Genève, Suisse.

• Correspondance : J-P. BOUTIN, Service de Médecine des Collectivités, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, BP 46, Le Pharo, 13998 Marseille-Armées, France • Fax : +33 (0) 4 91 52 26 07 • e-mail : medco.intssa@wanadoo.fr •

• Article sollicité

### L'ACTUALITE EPIDEMIOLOGIQUE

L'actualité épidémiologique est caractérisée par l'endémisation du choléra sur les trois continents asiatique, africain et latino-américain. Endémisation datant maintenant de 30 ans pour l'Afrique et de 10 ans pour l'Amérique latine. La figure n°1 montre les pays qui ont déclaré au moins 2 cas autochtones depuis 1996. A l'évidence il n'y a pas que la zone intertropicale qui soit touchée (1-5).

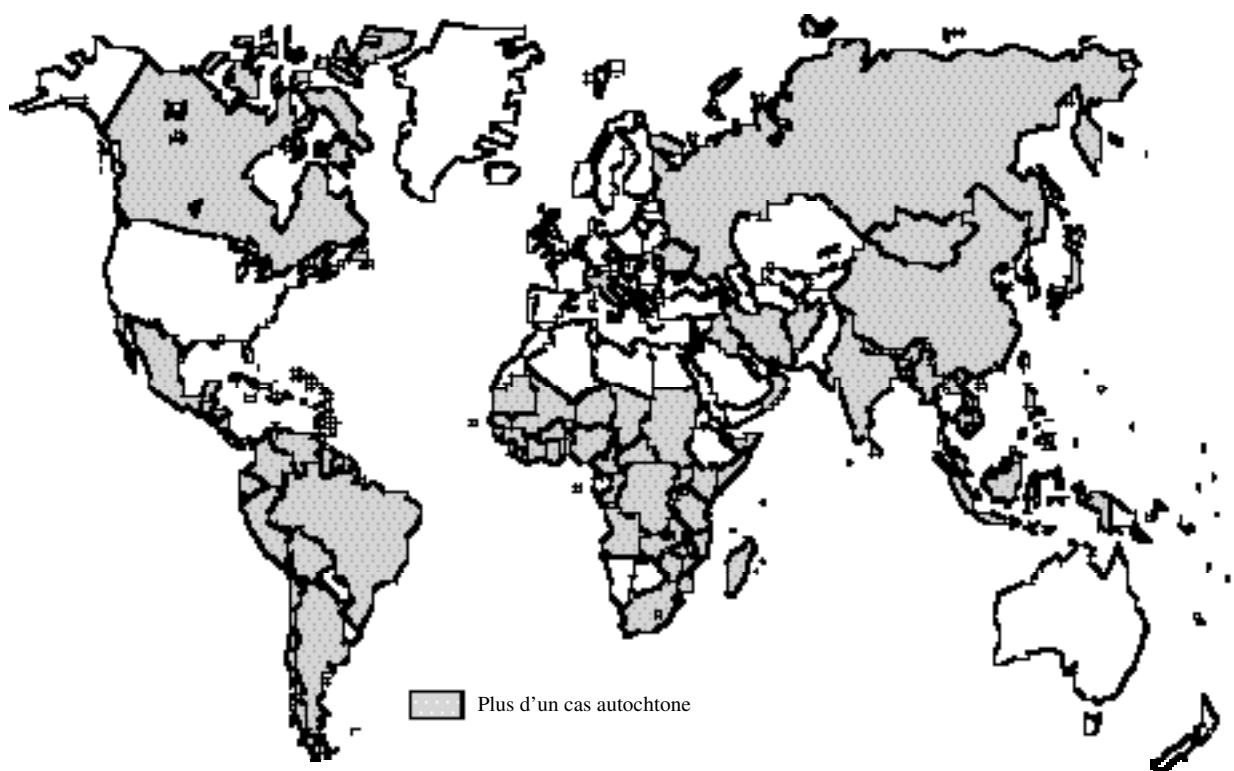


Figure 1 - Pays ayant déclaré plus d'un cas autochtone de choléra depuis 1996 (d'après 1-5).

Le concept de vibriion cholérique a subi une certaine évolution au cours du temps. Historiquement et jusqu'en 1992, parmi plus de cent sérotypes de *Vibrio cholerae*, seul le sérotype O1 est la cause de la maladie «choléra». Aucun des autres sérotypes connus (dits non-O1) ne pouvaient alors être en cause dans le choléra. Au sein des *Vibrio cholerae* O1, le biotype «classique» a été à l'origine des premières pandémies, puis il fut progressivement remplacé par le biotype «El Tor», avec parfois, comme au Bangladesh, une cohabitation entre les deux biotypes(6) jusqu'en 1999. Actuellement le biotype El Tor a pratiquement supplanté le biotype classique dans le monde entier et un variant «Indole négatif» a été isolé au Rwanda en 1994 (7). En novembre 1992 et en janvier 1993 une nouvelle souche de *Vibrio cholerae*, non agglutinable avec les sérums connus (8), a sévi respectivement en Inde (9) puis au Bangladesh (10). Très vite, d'autres pays (Afghanistan, Inde, Pakistan, Birmanie, Thaïlande, Malaisie, Indonésie, Hong Kong, Sri Lanka) ont rapporté des cas autochtones et une épidémie faisant plus de 110000 cas a sévi à Dacca au premier semestre de 1993, faisant plus de 1500 morts. C'est au cours de l'épidémie de Dacca que l'identification précise du nouveau sérotype a été faite et le nom de choléra «type Bengal» admis dans un premier temps a laissé place au numéro de sérotype O139. On a craint, à partir de 1993, qu'une nouvelle pandémie soit en train de naître (11). En effet, plusieurs pays signalaient des cas importés soit en Europe (Estonie, Allemagne et Suisse), soit en Amérique (USA) ou encore en Asie (Corée du Sud et Japon). Mais en 1994 on ne signalait plus que des cas importés au Japon. Depuis, aucun pays n'a signalé de cas importé de cho-

léra à *Vibrio cholerae* O139. Au Bangladesh le sérotype O139 représente actuellement 15 p.100 des souches isolées. Cependant, à ce jour, il ne semble pas qu'une pandémie soit à craindre, car la diffusion du nouveau sérotype, hors du sous continent indien, paraît aujourd'hui arrêtée sans qu'il soit possible de prédire son avenir épidémiologique. Mais, en résumé, il faut retenir qu'à l'aube du millénaire le choléra est dorénavant dû aux *Vibrio cholerae* des 2 sérotypes O1 et O139.

Les facteurs responsables de l'expression épidémique du choléra, ces trois dernières années, ont été de diverses origines. L'épidémie survenue au Burundi en 1999, à la suite d'un conflit armé, était due au déplacement de milliers de réfugiés au sein même du pays. Par ailleurs, on a pu observer une recrudescence marquée de choléra au cours de catastrophes naturelles, que ce soit dans les mois qui ont suivi le cyclone Mitch en Amérique Centrale en 1998, ou du phénomène El Niño à l'Est de l'Afrique en 1997 et 1998, ou encore, au début 2000, après les dramatiques inondations du Mozambique.

En 1999 et 2000, plusieurs épidémies ont sévi en Afrique Centrale et Australe, dans l'Océan Indien, en Afghanistan ou encore au Brésil et on a assisté au retour du choléra dans le Pacifique Occidental (Micronésie, Guam, Marshall) (4, 5). En Afrique du Sud, où aucune flambée n'était survenue depuis plus de 10 ans, près de 20000 cas ont été déclarés en 2000, avec un taux de létalité inférieur à 0,5 p.100 qui est le plus bas jamais enregistré pour une épidémie d'une telle ampleur. De toutes ces épidémies récentes, la plus importante a été celle de Madagascar sur laquelle nous allons apporter un regard plus précis. Les pre-

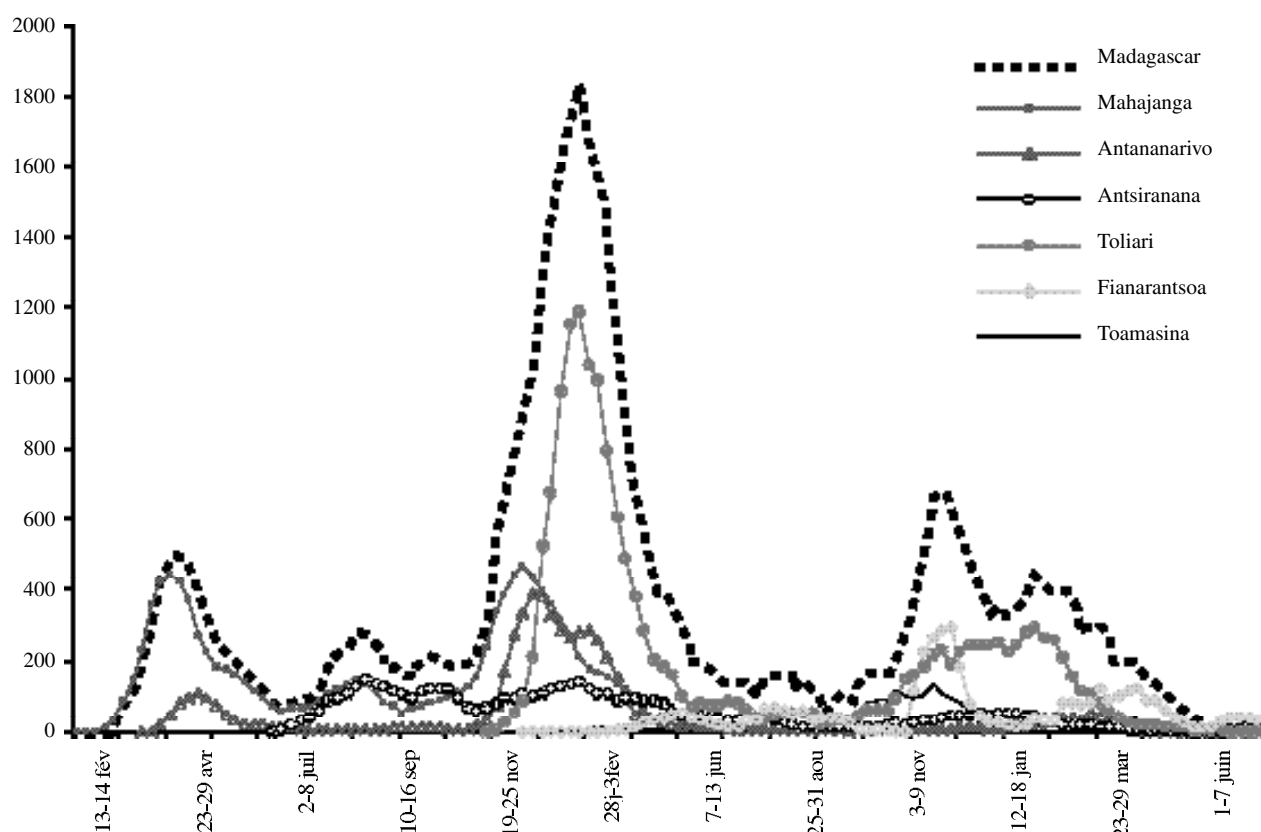


Figure 2 - Diffusion de l'épidémie de choléra par province à Madagascar entre février 1999 et juillet 2000 (nombre de cas déclarés par semaine).

miers cas ont été repérés fin mars 1999 à Mahajanga (Majunga), le grand port de la côte Nord-ouest. Au cours des 8 premières semaines, l'épidémie a diffusé dans la province de Mahajanga et a atteint la capitale Antananarivo sur les hauts plateaux en suivant les voies habituelles de communication. Ensuite la poussée a semblé être contrôlée avec peu de cas rapportés au cours des 6 mois suivants. C'est surtout, dans l'extrême Nord, la province d'Antsiranana (Diego Suarez) qui a été la plus atteinte. A partir de décembre 1999, une deuxième et grave épidémie s'est déroulée principalement dans le sud du pays, dans la province de Toliari (Tuléar). La courbe épidémique de la figure n°2 montre clairement que la première épidémie du printemps 1999 est essentiellement survenue dans la province de Mahajanga alors que l'épidémie de 2000 a certes démarré en décembre à Mahajanga et à Antananarivo mais elle s'est développée essentiellement à Toliari. Finalement elle a atteint toutes les provinces du pays. Cette épidémie est due à un *Vibrio cholerae* O1 de biotype El Tor, et de sérotype Ogawa. On a pu mettre en évidence, à l'Institut Pasteur de Madagascar, qu'il s'agissait du même ribotype que celui circulant aux Comores depuis 1998. Sur les 27 657 cas déclarés sur une période d'un an, on peut faire 2 constatations importantes en matière de létalité. D'une part, celle-ci est toujours plus élevée dans les provinces nouvellement affectées par l'épidémie et dont on peut supposer qu'elles sont de ce fait moins préparées à la prise en charge des cas. Ainsi la létalité est de 5,4 p. 100 à Antananarivo, et de 3,6 p. 100 à Mahajanga début 2000, sur des milliers de cas observés dans ces deux provinces, alors qu'elle s'élève à 15,5

p. 100 à Toamasina pour les 58 cas observés sur les quelques premières semaines d'émergence dans cette région. D'autre part, la létalité observée dans les structures de santé est toujours plus faible que pour les cas pris en charge au niveau communautaire. C'est ainsi que la létalité moyenne au cours de la deuxième poussée épidémique est de 4,4 p. 100 dans les formations de santé contre 7,6 p. 100 pour les cas traités à domicile. Le contraste est encore plus important dans des provinces nouvellement affectées. Ainsi, à Toamasina, il y a trois fois plus de décès parmi les malades traités à domicile (15 p. 100) que parmi ceux pris en charge par les formations de santé (5 p. 100). Après douze mois d'observation, la létalité moyenne se situait aux environs de 5,8 p. 100 (12). Ces constatations sont désormais classiques, elles ont été rapportées dans d'autres épidémies (13) et laissent supposer que la prise en charge précoce des cas à la maison est déficiente, traduisant un retard au développement global et communautaire du programme mondial de Lutte contre les Maladies Diarrhéiques. Il faudrait, en effet, que toute mère de famille puisse disposer de plusieurs sachets de Sels de Réhydratation Orale (SRO) en permanence et qu'elle sache les administrer aux enfants, mais aussi aux adultes victimes de diarrhées et ceci sans attendre le premier recours aux soins professionnels. Enfin, il faut signaler que l'emploi fréquent de la doxycycline en traitement, voire en prévention du choléra (12) depuis plus d'un an à Madagascar s'est traduit par l'apparition de souches résistantes repérées dès février 2000 (14).

Tableau 1 - Fréquence respective des signes cliniques des infections à *Vibrio cholerae* O1, à *Vibrio cholerae* O139 et à *Vibrio cholerae* des autres sérotypes (d'après 15, 16).

Sérotypes de <i>Vibrio cholerae</i>	O1	Fréquence globale	O139		ni O1/ ni O 139
			Proportion chez les adultes	Proportion chez les enfants	
Diarrhée aqueuse	+++	+++	100	100	+
Nausées Vomissements	+++	+++	92	79	+
Déshydratation	+++	+++	100	100	+
Anorexie	++	++	48	61	+
Syndrome dysentérique	0	0	0	0	+
Fièvre	0	0	0	0	+
Crampes abdominales	+	++	44	61	+

### L'ACTUALITE CLINIQUE

Revenons sur le cas du choléra dû à *Vibrio cholerae* O139 pour répondre à l'interrogation de sa spécificité clinique par rapport aux formes dues à *Vibrio cholerae* O1. Il y a peu d'études cliniques bien conduites et publiées, décrivant les aspects cliniques de cette nouvelle forme de choléra. L'équipe de Bhattacharya et Coll. à Calcutta, a décrit une série de 113 adultes et une autre de 28 enfants de 2 à 36 mois victimes de *Vibrio cholerae* O139 (15, 16). Dans ces séries, les cas de choléra dus à *Vibrio cholerae* O139 sont comparés aux gastro-entérites dues aux autres sérotypes de *Vibrio cholerae*. Les fréquences des signes cliniques liés à *Vibrio cholerae* O139 sont résumées dans le tableau n°1, les pourcentages indiqués se rapportent d'abord à la série d'adultes puis à celle des jeunes enfants.

Ces 2 séries, quoique limitées en taille, montrent que la triade « diarrhée aqueuse, vomissements, déshydratation », reste majeure et gravissime avec *Vibrio cholerae* O139 comme avec *Vibrio cholerae* O1 au contraire de ce qui est observé avec les *Vibrio cholerae* non-O1 ou non-O139. Bien sûr, les deux formes sont totalement apyrétiques ce qui n'est pas systématique avec les autres *Vibrio cholerae*. La seule originalité, qui semble distinguer *Vibrio cholerae* O139 de *Vibrio cholerae* O1, et le rapprocher des autres *Vibrio cholerae*, est la fréquence plus élevée de crampes abdominales observées dans près de la moitié des cas. Bhattacharya et Coll. ne pensent pas que ces crampes soient dues à des pertes de potassium ; les kaliémies moyennes des deux séries étant de 4,9 et 4,7 mmol/l. La fréquence de ces crampes abdominales est aujourd'hui retenue comme une originalité des choléras à *Vibrio cholerae* O139. Il semble qu'elles soient dues au fait que le génome du O139 comporte plusieurs gènes qui expriment beaucoup plus de toxine cholérique que le génome des souches O1. Concernant la létalité liée au *Vibrio cholerae* O139, celle-ci a été estimée à 1,3 p. 100 pendant la grande épidémie de 1993 à Dacca. Dans ce contexte favorable à la prise en charge précoce des cas, ceci confirme la gravité de la maladie provoquée par ce nouvel agent au même titre que le choléra ancestral dû à *Vibrio cholerae* O1 et au contraire des gastro-entérites simples dues aux autres *Vibrio cholerae*.

Les épidémies de choléra n'ont jamais arrêté la circulation des autres agents pathogènes diarrhéiques. Tout au

plus les masquent-elles. Existe-t-il des aspects cliniques particuliers du choléra en cas de coinfections ? C'est ce que l'équipe de Faruque et Coll. (17) a recherché dans une vaste étude conduite au Bangladesh, en comparant 288 enfants de 1 à 36 mois atteints de diarrhées graves avec déshydratation et 699 enfants du même âge, atteints de diarrhées simples. Au total dans cette série, 44 cas de choléra ont été repérés dont 32 p.100 étaient coinfectés par *Campylobacter jejuni* et 14 p.100 par un *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) ou un rotavirus. Les auteurs ont démontré au terme d'une analyse statistique bien conduite que le « risque relatif ajusté » de faire une diarrhée grave avec déshydratation était multiplié par 3,6 chez les enfants victimes d'un choléra par rapport aux enfants diarrhéiques chez lesquels aucun germe n'avait pu être isolé malgré un bilan microbiologique très poussé. Mais plus intéressant encore, ils ont pu montrer que le « risque relatif ajusté » de faire une diarrhée grave avec déshydratation était multiplié par 7,1 lorsque l'enfant était coinfecté par *Vibrio cholerae* O1 et un autre entéropathogène. Soit un risque près de 2 fois plus élevé de faire une forme grave de diarrhée en cas de choléra coinfecté qu'en cas de choléra isolé. La coinfection aggrave donc la manifestation clinique chez le cholérique.

*Vibrio cholerae* est très sensible à l'acidité. L'acide chlorhydrique, naturellement présent dans l'estomac, constitue un obstacle majeur à l'expression clinique de l'agent pathogène en empêchant le vibriion d'atteindre intact le duodénum où sa virulence pourra s'exprimer. Il a été montré depuis une trentaine d'années que l'hypochlorhydrie gastrique était un facteur de risque de choléra chez les patients gastrectomisés ou dénutris. L'intrusion d'*Helicobacter pylori* dans le monde de la gastro-entérologie infectieuse devait tout naturellement amener plusieurs équipes à rechercher s'il y avait des liens entre la sensibilité au choléra et l'infection préalable par *Helicobacter pylori* puisque ce dernier est responsable d'hypochlorhydries réactionnelles après l'infection aiguë. Clemens et Coll., au Bangladesh, ont ainsi conduit une vaste étude de cohorte (18). Cette étude comportait une recherche initiale d'anticorps vibriocides. Au terme de la période de surveillance, 285 cas de choléra étaient apparus et ont été comparés à 881 sujets restés exempts de choléra. Chez tous, la présence d'IgG marquant l'infection à *Helicobacter pylori* a été recherchée. L'infection à

*Helicobacter pylori* a été retrouvée chez 73 p.100 des cas de choléra et 66 p.100 des témoins sains, soit pour les porteurs d'IgG d'*Helicobacter pylori* un risque supplémentaire de 37% de faire un choléra ce qui était déjà significatif. Dans un deuxième temps les auteurs n'ont retenu que les 183 cas de choléras graves ayant nécessité une réhydratation parentérale et ils les ont comparés aux 881 témoins sains. L'analyse a cette fois été ajustée pour tenir compte aussi de l'âge, de la religion, et de la proximité de la rivière, du marché ou du dispensaire. L'infection à *Helicobacter pylori* a été retrouvée chez 79 p.100 des cas de choléras graves et toujours 66 p.100 des témoins sains, soit pour les porteurs d'IgG d'*Helicobacter pylori* un risque ajusté supplémentaire de 61% de faire un choléra.

Enfin dans un troisième temps, les auteurs ont comparé, chez les seuls sujets n'ayant pas d'anticorps vibriocides au moment d'entrer dans l'étude, le risque de survenue d'un choléra grave. Il restait alors 42 choléras graves non-immuns comparés à 153 témoins sains non-immuns. L'infection à *Helicobacter pylori* a été retrouvée chez 74 p. 100 des cas de choléra graves non-immuns et 51 p. 100 des témoins sains non-immuns soit pour les porteurs d'IgG d'*Helicobacter pylori* un risque ajusté supplémentaire significatif multiplié par 2,88 de faire un choléra. Clemens et Coll. en concluaient que l'infection préalable par *Helicobacter pylori* favorise les formes graves de choléra en particulier chez les sujets totalement réceptifs au vibron cholérique. Ces résultats sont corroborés par ceux de Shahinian et Coll. qui ont étudié au Pérou, en avril 1991, une petite communauté dans la région de Trujillo, quelques semaines après la première vague épidémique qui a balayé ce pays pour la première fois depuis plus d'un siècle. Il s'agit d'une étude transversale chez 323 personnes qui ne pouvaient donc pas avoir d'immunité préalable contre le vibron (19). Dans cette cohorte historique, le risque (rapport de cotes ajusté) de faire un choléra pour les villageois préalablement infectés par *Helicobacter pylori* était multiplié par 2,95 et ce risque montait jusqu'à 5,7 pour les enfants de 2 à 10 ans. Parmi tout les autres facteurs étudiés (sexe, groupe sanguin ABO, consommation récente d'antiacides, consommation habituelle d'eau bouillie ou d'eau traitée, présence d'un réfrigérateur à la maison, qualité du stockage de l'eau à domicile), seul le groupe sanguin 0 a été retrouvé comme associé au risque de faire un choléra (rapport de cotes ajusté : 2,22), ce qui était connu antérieurement, et ne pouvait pas être considéré comme un vrai facteur de risque (facteur contrôlable), mais plutôt comme un marqueur du risque (facteur constitutionnel incontrôlable).

Il y a très peu d'études rapportées permettant de statuer sur le risque de choléras chez les sujets porteurs du VIH. Dans une collectivité de 143 orphelins que nous avons suivie à Goma, lors de la crise rwandaise en 1994, nous avons observé que les enfants porteurs du VIH avaient eu, au décours de l'épidémie, 25,9 fois plus de risque de mourir de choléra que leurs petits congénères non porteurs du VIH (20). Il ne s'agit, bien sûr, pas là du risque de morbidité (faire un choléra) mais du risque de létalité par choléra qui semble bien être plus élevé chez les porteurs du VIH. Il est intéressant de noter que l'administration d'un vaccin oral (cf. ci-dessous)

constitué d'une souche de vibron vivante, chez des personnes infectées par le VIH, n'entraîne pas chez ces personnes d'effets secondaires de type diarrhéique ou de prolifération bactérienne accrue au niveau intestinal (21).

## L'ACTUALITE THERAPEUTIQUE

La thérapie de réhydratation par voie orale (TRO) reste le dogme essentiel de la prise en charge du choléra. Pour cela, l'OMS recommande l'emploi de sels de réhydratation orale (SRO) dont la composition a été mise au point il y a plusieurs décennies pour traiter le choléra. Par extension, il a été proposé de les utiliser dans le traitement de toutes les diarrhées de l'enfant comme de l'adulte. Les SRO contiennent du glucose (20,0 g/l), du sel (NaCl, 3,5 g/l), du potassium (KCl, 1,5 g/l) et, au choix, du citrate trisodique déshydraté (2,9 g/l) ou du bicarbonate de sodium (2,5 g/l). Le problème est que la TRO basée sur les SRO ne diminue ni la durée, ni l'intensité de la diarrhée, surtout dans les étiologies non cholériques de l'enfant. Ceci entraîne un défaut d'acceptabilité de la part des mères qui voudraient un traitement qui guérit vite plutôt qu'un médicament qui empêche de mourir. Une des raisons possibles de cette absence de diminution des troubles pourrait être liée à l'hyperosmolarité des SRO. Pour tenter de remédier à cet état de fait, l'OMS soutient plusieurs recherches (22). Des tentatives d'ajout d'acides aminés (glycine, alanine ou glutamine) n'ont pas apporté d'amélioration pas plus que le remplacement du glucose par de la maltodextrine (50 g/l). Chez l'enfant, aucune diminution significative du volume des selles ou de la durée n'a été obtenue par ces modifications de composition des SRO. Plusieurs combinaisons hypoosmolaires ont été proposées en diminuant les quantités de glucose (13,5 g/l) et de chlorure de sodium (2,9 g/l). Les résultats sont assez bons sur les diarrhées non cholériques, mais moyen sur les vrais choléras et il existe un risque d'hyponatémie chez l'adulte cholérique traité par ces préparations. Dans le cadre strict de la prise en charge du choléra ces dosages n'apportent donc pas un mieux considérable (22).

Plus avancées sont les recherches sur l'adjonction ou le remplacement du glucose par des farines de céréales et, tout naturellement, les auteurs asiatiques ont cherché à montrer l'intérêt de la farine de riz cuite à la dose de 50 g/l. Pour la prise en charge du seul choléra, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, ces préparations ont permis de diminuer le volume des selles de 34% en moyenne. Ceci a été jugé suffisamment bénéfique pour entraîner la mise en fabrication de cette préparation qui est dorénavant commercialisée en Inde et au Bangladesh et qui a été intégrée en première intention dans les protocoles thérapeutiques des principaux centres de traitement des diarrhées de ces pays (22). Le transfert de technologie n'est pas très complexe et ce type de préparation devrait pouvoir être fabriqué en Afrique et en Amérique Latine. Enfin, tout récemment, Ramakrishna et Coll. ont publié une étude très préliminaire, proposant d'ajouter aux SRO des farines de céréales riches en amylose résistante aux amylases (en l'occurrence une farine de maïs à raison de 50 g/l). Les auteurs attendaient de

ces farines qu'elles amènent jusqu'au colon une forte quantité d'amidon, lequel est dégradé à ce niveau en acides gras à chaîne courte. Ces derniers favorisent l'absorption colique du sodium et donc diminuent le volume des selles. En plus de l'effet connu des SRO au niveau du grêle, un effet au niveau du colon serait donc obtenu. Les résultats de ce premier travail sont favorables mais encore très préliminaires (23).

### L'ACTUALITE DIAGNOSTIQUE

La nouveauté de ces dernières années en matière d'aide au diagnostic du choléra réside dans l'apparition de tests rapides basés sur des techniques immunologiques. La mise à disposition d'anticorps monoclonal anti IgA (à partir du lipopolysaccharide O1) a permis de préparer un test rapide sur une membrane sensibilisée. L'anticorps est fixé sur une particule d'or colloïdale et fixe l'antigène spécifique, entraînant un virage coloré allant du rose au pourpre. Le test est réalisé directement sur les selles. Il faut 5 minutes pour préparer l'échantillon et 10 minutes pour pouvoir faire la lecture. Le test est très sensible (96,5 %). La spécificité par rapport à la culture n'est pas très bonne (81,4 %) en sachant que tous les faux positifs (vs la culture) ont été contrôlés positifs en PCR. Ceci est dû au fait que les techniques immunologiques révèlent la présence de marqueurs présents en surface des bactéries viables aussi bien que des bactéries non viables (comme la PCR) ce que ne fait pas la culture. Il existe des trousseaux utilisant la même technique et adaptées à la recherche du vibron dans les aliments, dans l'eau et aussi une version spécifique du *Vibrio cholerae* O139 (24). Le problème de ces tests (vendus en boîtes de 25) est le coût unitaire qui est de l'ordre de 15 €. On peut dès lors se demander dans quelles conditions pratiques, ils peuvent être utilisés. L'expérience récente montre qu'on y aura recours lorsqu'une décision stratégique doit être prise rapidement dans un contexte où l'on ne dispose pas de laboratoire ou que celui-ci est trop éloigné ; comme par exemple face aux tous premiers cas de choléra qu'il faut absolument confirmer dans une crise humanitaire, loin de tout centre de référence. Ces tests peuvent aussi être très utiles lorsqu'il s'agit de prédire le risque de flambée épidémique à partir des données environnementales. Une étude a ainsi été faite récemment à Abidjan en surveillant l'eau de la lagune Ebrié par des prélèvements faits en plusieurs endroits (25). La présence, ou plutôt la réapparition de vibron dans la lagune permet ainsi d'anticiper les épidémies. Les résultats de ce type de tests s'ils sont réalisés dans le cadre d'un protocole de prélèvements rigoureux, peuvent être beaucoup moins onéreux que les systèmes de surveillance satellitaires des marées, de la température de l'eau et des populations de plancton qui sont actuellement proposés par certaines équipes.

### L'ACTUALITE VACCINALE

L'ancien vaccin injectable constitué de *Vibrio cholerae* tués n'est plus recommandé par l'OMS car il donnait une

protection chez au maximum 50 % des vaccinés et de courte durée (3 à 4 mois). Depuis, des progrès ont été réalisés et de nouveaux vaccins anticholériques donnés par voie orale sont aujourd'hui considérés comme potentiellement intéressants pour une utilisation en santé publique.

Plusieurs candidats vaccins sont à ce jour en cours d'étude mais surtout 2 vaccins oraux sont disponibles (26). L'un constitué de bactéries tuées et de sous-unité B de la toxine cholérique (WC/rBS tué, Dukoral® produit en Suède) et l'autre constitué de bactéries vivantes atténuées (CVD 103 HgR, Orochol® produit en Suisse). Le vaccin le plus étudié à ce jour est le vaccin suédois. Une dose est composée de 2,5 milliards de germes tués de chacune des 4 souches rentrant dans la préparation incluant les 2 biotypes (1 El Tor et 3 classiques) et les 2 sérogroupes (2 Ogawa et 2 Inaba). La vaccination comporte l'absorption de 2 doses à une semaine d'écart. La dose est diluée dans un verre d'eau potable dans lequel on fait dissoudre un tampon bicarbonaté pour éviter l'altération de la sous-unité B. L'efficacité de ce vaccin a été démontrée au Bangladesh sur 60 000 personnes vivant en zone de forte endémicité. Le taux d'efficacité clinique a été de 86 % pendant les 6 premiers mois et encore de 60 % après 3 ans chez l'adulte. En revanche, s'il est de 85 % chez l'enfant de moins de 5 ans pendant les six premiers mois, il chute rapidement au cours des mois suivants. Parallèlement, la réduction de la morbidité a été de 51 % pendant l'étude (27). Globalement, ce vaccin protégeait aussi 67 % des sujets contre les diarrhées à ETEC pendant environ 6 mois à cause de l'immunogénicité croisée qui existe entre la sous-unité B et la toxine labile d'*Escherichia coli*. Ces résultats sont excellents pour un voyageur se rendant pendant moins de six mois dans une zone d'endémie et lors des épidémies survenant dans les camps de réfugiés qui, en général, n'excèdent pas cette durée. La durée de protection de 3 ans est assez comparable avec celle d'autres vaccins comme ceux utilisés contre la fièvre typhoïde ou la méningite à méningocoque. Il faudrait néanmoins évaluer en zone d'endémie la faisabilité et le coût d'une revaccination fréquente.

À l'automne 1997, ce vaccin a été employé dans 6 camps de réfugiés sud-soudanais dans le district d'Adjumani (Ouganda). La couverture vaccinale a été de 83 % pour la première dose et de 76 % pour la deuxième dose. Il a fallu produire et distribuer 13 tonnes d'eau potable pour vacciner 35 000 personnes. Les pertes de vaccin ont été de 7 % environ et chaque équipe de 3 personnes a pu en moyenne faire 200 vaccinations à l'heure (28). Le coût estimé a été de 3,7 US\$ à condition que le vaccin n'excède pas 1 US\$ (ou 10 US\$ si le vaccin coûte 3 US\$), ce qui est loin du prix de vente en Europe. Un an après ce programme de vaccination, une épidémie de choléra s'est propagée du Sud au Nord de l'Ouganda et a touché Adjumani dès août 1998 avec un pic à l'automne. Au total, 358 cas de choléra dont 15 décès ont été déclarés dans le district avec un taux d'attaque 14 fois plus élevé chez les ougandais que chez les réfugiés soudanais. Mais surtout il n'y a eu aucun cas de choléra parmi les réfugiés vaccinés un an auparavant. Mieux encore, il n'y a eu aucun cas dans les camps vaccinés malgré une couverture vaccinale très partielle faisant évoquer un phénomène d'im-

munité de groupe, alors qu'il y a eu 28 cas dans les camps de réfugiés qui n'avaient pas été intégrés dans le programme de vaccination. En l'absence de cas chez les vaccinés, il est mathématiquement impossible de calculer précisément le taux d'efficacité vaccinale. Mais les responsables de Médecins sans Frontières, qui suivent ce programme pour l'OMS, ont comparé le taux d'attaque global des diarrhées toutes causes confondues entre les camps vaccinés et les camps non vaccinés et ont montré que ce taux était plus de 3 fois plus élevé dans les camps non vaccinés, ce qui est très en faveur de l'intérêt préventif sur le terrain de ce vaccin contre le choléra (29). Plus récemment, en novembre et décembre 2000, une campagne de vaccination de masse a été organisée dans l'île de Mayotte (131 320 habitants en 1997) où la population était considérée comme à haut risque car immunologiquement réceptive (9 cas en 2000 dont 4 probablement autochtones) et confrontée à une immigration mal contrôlée en provenance des Comores où l'épidémie sévissait à la même époque (2 900 cas dont 102 décès notifiés à Anjouan entre novembre 1999 et juin 2000). Six mois après la campagne, 2 cas de choléra seulement étaient rapportés (30, 31). Enfin, compte tenu de leur insularité et du risque de propagation aux îles avoisinantes, l'OMS a aidé les Etats Fédérés de Micronésie et les îles Marshall à mener une campagne de vaccination de masse fin 2000 (5).

Afin d'améliorer l'accessibilité des populations des pays d'endémie à la vaccination, un projet commun liant l'OMS, le fabricant suédois et le gouvernement vietnamien, vise aujourd'hui à produire un vaccin à moindre coût dans un pays d'endémie. Une usine a été spécifiquement construite au Viêt-nam et produit aujourd'hui un vaccin dérivé du vaccin suédois pour 0,21 € la dose. Le vaccin a été modifié en augmentant la concentration en biotype El Tor (50 % au lieu de 20 %) et en remplaçant l'une des 4 souches initialement utilisées par une souche plus productrice d'antigène en fibriane qui est un corégulateur de la production de toxine, mais aussi par l'abandon de la sous unité B dans la composition du vaccin. Dans un premier essai clinique réalisé au Viêt-nam, sur 130 000 personnes, un an après la vaccination, à l'occasion d'une épidémie de choléra qui a sévit dans la région de l'étude, un taux d'efficacité vaccinal a été estimé à 66 % (32). Ce résultat est bien meilleur que tout ce que nous avons pu connaître par le passé avec les vaccins injectables. Depuis l'apparition du sérotype O139, un autre vaccin bivalent (O1 + O139) a été préparé. C'est pourquoi d'autres études sont actuellement en cours, d'une part, pour confirmer l'efficacité du vaccin O1 et d'autre part, pour mettre en évidence d'éventuelles interférences entre les deux sérotypes entrant dans la composition du vaccin. Fin 1997, ce vaccin bivalent a été administré à 300 000 personnes. La séroconversion (qui ne peut être assimilée à une efficacité vaccinale) était de 75 %, y compris chez les enfants de un an, mais comme aucune circulation de vibron n'est intervenue depuis dans la région d'étude, on ne peut pas estimer à ce jour l'efficacité clinique de ce vaccin bivalent.

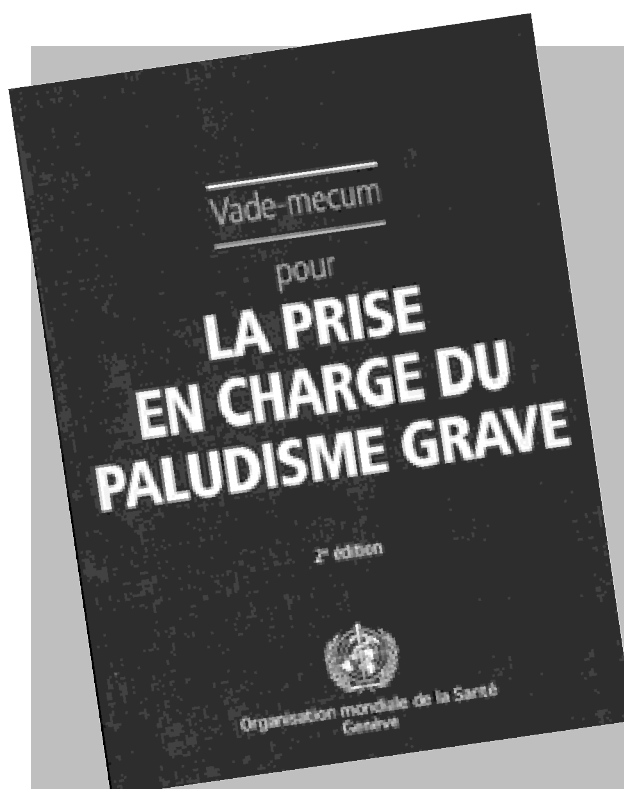
Reste à savoir qu'elle sera l'utilisation d'un vaccin anticholérique oral dans les pays d'endémie. L'OMS considère à ce jour que la vaccination devrait être proposée à des

populations à très haut risque d'épidémie, en situation d'urgence et de façon préventive, c'est à dire avant toute explosion épidémique (4, 5, 31). En particulier, en zone d'endémie, toutes les personnes déplacées et réfugiées devraient être vaccinées après la phase initiale d'installation dans les camps. Par ailleurs, mais dans le même esprit de protection par anticipation, dans les grandes villes, les populations des quartiers périphériques à habitat spontané pourraient être incluses dans des programmes périodiques de vaccination. En tout état de cause, on ne sait pas encore si cette vaccination pourra être proposée comme riposte à une épidémie déjà déclenchée. Un certain nombre d'études restent donc encore à faire. En attendant, l'actualité du choléra restera tristement banale ■

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Le choléra en 1996. *R. E. H.* 1997; **72** : 229-235.
- 2 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Le choléra en 1997. *R. E. H.* 1998; **73** : 201-208.
- 3 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Choléra, 1998. *R. E. H.* 1999; **74** : 257-263.
- 4 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Choléra, 1999. *R. E. H.* 2000; **75** : 249-256.
- 5 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - Choléra, 2000. *R. E. H.* 2001; **76** : 233-240.
- 6 - SANCHEZ J.L., VA SQUEZ B., BEGUE R.E. et Coll. - Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994; **344** : 1273-1276.
- 7 - DE PINA J.-J., RAULT J.-P., BOUTIN J.-P. et Coll. - Déductions épidémiologiques et prophylactiques des études bactériologiques de souches de *Vibrio cholerae* (O:1) isolées au Rwanda. *Med. Trop.* 1994; **54** : 277.
- 8 - IVANOFF B., CLEMENS J. - Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de la nouvelle souche de *Vibrio cholerae* O139. *Med. Trop.* 1994; **54** : 75-77.
- 9 - RAMAMURTHY T., GARG S., SHARMA R. et Coll. - Emergence of a novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet* 1993; **341** : 703-704.
- 10 - ALBERT M.J., SIDDIQUE A.K., ISLAM M.S. et Coll. - Large outbreak of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* non-O1 in Bangladesh. *Lancet* 1993; **341** : 704.
- 11 - BERCHE P., IVANOFF B. - Vers la huitième pandémie de choléra ? *La Presse Medicale* 1994; **23** : 872-873.
- 12 - CHAMPETIER DE RIBES G., RAKOTONJANABELOLA., MIGLIANI R. et Coll. - Bilan d'un an d'évolution de l'épidémie de choléra à Madagascar de mars 1999 à mars 2000. *Cahiers Sante* 2000; **10** : 277-285.
- 13 - BOIRO M.Y., LAMA N., BARRY M. et Coll. - Le choléra en Guinée : l'épidémie de 1994-1995. *Med. Trop.* 1999; **59** : 303-306.
- 14 - MIGLIANI R., JEANNE I., PFISTER P. et Coll. - Situation du choléra à Madagascar au 21 février 2000. Rapport de l'Unité d'épidémiologie. Institut Pasteur de Madagascar.
- 15 - BHATTACHARYA SK., BHATTACHARYA MK., NAIR G.B. et Coll. - Clinical profile of acute diarrhoea cases infected with the new epidemic strain of *Vibrio cholerae* O139 : designation of the disease as cholera. *J. Infect.* 1993; **27** : 11-15.
- 16 - BHATTACHARYA S.K., BHATTACHARYA M.K., DUTTA D. et Coll. - *Vibrio cholerae* O139 in Calcutta. *Arch. Dis. Child.* 1994; **71** : 161-162.
- 17 - FARUQUE A.S.G., MAHALANABIS D., ISLAM A., HOQUE S.S. - Severity of cholera during concurrent infections with other enteric pathogens. *J. Diarrhoeal Dis. Res.* 1994; **12** : 214-218.

- 18 - CLEMENS J., ALBERT M.J., RAO M. et Coll. - Impact of Infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J. Infect. Dis.* 1995; **171** : 1653-1656.
- 19 - SHAHINIAN M.L., PASSARO D.J., SWERDLOW D.L. et Coll. - *J. Helicobacter pylori* and epidemic *Vibrio cholerae* O1 infection in Peru. *Lancet* 2000; **355** : 377-378.
- 20 - REY J.L., MILLELIRI J.-M., SOARES J.-L. et Coll. - HIV seropositivity and cholera in refugee children from Rwanda. *AIDS* 1995; **9** : 1203-1204.
- 21 - PERRY R.T., PLOWE C.V., KOUMARE B. et Coll. - A single dose of live oral cholera vaccine CVD 103 HgR is safe and immunogenic in HIV infected and HIV non-infected adults in Mali. *Bull. World Health Organ.* 1998; **76** : 63-71.
- 22 - MAHALANABIS D. - Current status of oral rehydration as a strategy for the control of diarrhoeal diseases. *Indian J. Med. Res.* 1996; **104** : 115-124.
- 23 - RAMAKRISHNA B.S., VENKATARAMAN S., Srinivasan P. et Coll. - Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera N. *Engl. J. Med.* 2000; **342** : 308-313.
- 24 - HASAN J.A., HUQ A., TAMPLIN M.L. et Coll. - A novel kit for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1. *J. Clin. Microbiol.* 1994; **32** : 249-252.
- 25 - LOWENHAUPT E., HUQ A., COLWELL R.R. et Coll. - Rapid detection of *Vibrio cholerae* O1 in West Africa. *Lancet* 1998; **351** : 34.
- 26 - IVANOFF B. - Choléra : les vaccins actuels et futurs. *Med. Trop.* 2001; **61** : 245-248.
- 27 - BLACK R.E., LEVINE B., CLEMENTS M.L. et Coll. - Protective efficacy in human of killed whole-vibrio oral cholera vaccine with and without the B subunit of cholera toxin. *Infect. Immun.* 1987; **55** : 1116-1120.
- 28 - LEGROS D., PAQUET C., PEREA W. et Coll. - Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a refugee camp. *Bull. World Health Organ.* 1999; **77** : 837-842.
- 29 - DORLENCOURT F., LEGROS D., PAQUET C. et Coll. - Effectiveness of mass vaccination with WC/rBS cholera vaccine during an epidemic in Adjumani district, Uganda. *Bull. World Health Organ.* 1999; **77** : 949-950.
- 30 - DE BRETTESS A., DE CARSALADE G.-Y., PETINELLI F. et Coll. - Le choléra à Mayotte. *B. E. H.* 2001; **8** : 33-35.
- 31 - CHAIGNAT C.-L. - La place des vaccins dans la lutte contre le choléra. *Med. Trop.* 2001; **61** : 249-250.
- 32 - TRACH D.D., CLEMENS J.D., KE N.T. et Coll. - Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet* 1997; **349** : 231-235.



**L**e paludisme reste un problème de santé majeur dans bien des points du globe avec, dans une centaine de pays, plus de 2,4 milliards de personnes exposées au risque d'infection. Le retard au traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* risque de se traduire par une aggravation rapide de l'état du patient et la survenue d'un certain nombre de complications mettant sa vie en danger.

La présente brochure est une édition mise à jour du Vademecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué édité par l'OMS. Elle fournit un guide pratique actualisé pour le diagnostic et la prise en charge du paludisme grave à falciparum. Après les besoins particuliers de la surveillance générale et des soins chez les patients, on envisage successivement les complications possibles : coma, convulsions, anémie grave, acidose, insuffisance rénale, hypoglycémie et œdème pulmonaire. Des conseils spécifiques et concis sont ensuite donnés pour leur prise en charge. Si l'ouvrage est d'abord destiné aux responsables, cliniciens et autres soignants des hôpitaux et des centres de santé assurant l'hospitalisation dans les secteurs d'endémie palustre, il pourra également être utile aux médecins des pays dépourvus d'endémie, confrontés de plus en plus souvent à des paludismes d'importation contractés à l'occasion de voyages en secteur impaludé ■