

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE : 2007

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 11/10/2007

à CRETEIL (PARIS XII)

Par

Fabrice ROBIN

Né le 18 Novembre 1971 à Paris

TITRE : Diarrhée du voyageur et vaccin anticholérique oral

DIRECTEUR DE THESE :

M. le Docteur Alain FISCH

LE CONSERVATEUR DE LA

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

Remerciements :

- à Monsieur le Docteur Alain Fisch, qui a dirigé cette thèse, pour sa présence et son soutien,

- à Madame le Professeur Renée Veysseyre, Professeur honoraire à l'Ecole Centrale de Paris, pour son aide concernant l'analyse statistique,

- à tous les Professeurs qui m'ont enseigné la Médecine.

Je dédie cette thèse :

à Antoine,

à Stéphanie, qui m'a aidé, jour après jour,

à mes parents,

à ceux qui m'ont encouragé et aidé.

Table des matières

1.	Introduction	5
2.	La diarrhée du voyageur : traiter ou vacciner ?	7
2.1.	La pathologie du voyageur	7
2.2.	La diarrhée	7
2.3.	La diarrhée du voyageur	8
2.4.	La prophylaxie contre le péril fécal : les recommandations	14
2.5.	La résistance aux antibiotiques	15
2.6.	Le choléra	16
2.7.	<i>Escherichia coli</i>	20
2.8.	La vaccination	25
2.9.	Les différents vaccins oraux contre le choléra	25
2.10.	Les analogies immunologiques choléra – ETEC	26
2.11.	La vaccination orale, ses bénéfices et ses risques	27
3.	La diarrhée du voyageur : est-ce préoccupant en ville ?	31
3.1.	Introduction	31
3.2.	Matériel et méthodes	31
3.3.	Résultats	32
3.4.	Discussion	41
4.	Conclusion	48
5.	Références bibliographiques	49
6.	Annexes	57
6.1.	Annexe A : les fréquences des agents pathogènes diarrhéogènes dans la littérature.	57
6.2.	Annexe B : composition de la solution de réhydratation orale recommandée par l'OMS.	57
6.3.	Annexe C : questionnaire téléphonique	58
6.4.	Annexe D : résultats de l'enquête téléphonique	60
6.5.	Annexe E : La prophylaxie des diarrhées du voyageur, telle qu'elle est prescrite par le médecin traitant.	62
6.6.	Annexe F : Les consultations effectuées par les médecins généralistes : diagramme de distribution.	62
6.7.	Annexe G : Les consultations pour diarrhée au retour d'un voyage : diagramme de distribution	63

1. Introduction

Le médecin généraliste est le premier contact de la population avec le système de santé. Dans la majorité des cas, il est même le seul. Pour le cas particulier de la médecine des voyages, les patients peuvent parfois consulter directement un centre de vaccinations internationales et de conseil aux voyageurs (CVI) : parce qu'ils connaissent les besoins spécifiques du pays visité, ou qu'ils ont été conseillés par une relation ou une base d'information partagée (Internet, serveurs vocaux,...) ou par obligation administrative (fièvre jaune, méningocoque W135, encéphalite japonaise). Les centres de vaccinations internationales n'ont pas la vocation, ni les capacités de fournir à tous les voyageurs une réponse personnalisée : annuellement, ils conseillent déjà plus de trois millions de voyageurs, avec un délai de consultation moyen de deux semaines, et pouvant aller jusqu'à un mois en période d'affluence (40). Lorsque le contexte épidémiologique est simple, que la vaccination contre la fièvre jaune n'est pas nécessaire ou que l'avis du spécialiste peut être pris directement par le médecin traitant, celui-ci gère la situation de façon globale. Il peut alors être confronté, à titre préventif ou curatif, à la gestion de la pathologie, si courante, qu'est la diarrhée du voyageur.

Cette pathologie est favorisée par le phénomène de mode, touchant le voyage vers des destinations comme l'Asie et le Moyen-Orient. Si fréquente, si souvent bénigne, et par là même si souvent négligée, cette pathologie peut avoir des conséquences : des conséquences médicales – chez les patients présentant un tableau important, associé ou non à une pathologie sous-jacente –, ou socio-économiques – du simple désagrément lors des congés annuels à une perte temporaire d'activité professionnelle pour les professionnels indépendants, les commerciaux, les pilotes ou le personnel navigant –, Sans évoquer la position particulière du personnel militaire – pouvant aussi être touché lors d'opérations extérieures –, car il est pris en charge dans ce contexte par des structures de soins dédiées. Les problèmes liés à l'absentéisme sont au moins aussi importants pour les forces armées sur le plan professionnel et humain, que pour le voyageur dans le cadre professionnel.

Un large éventail thérapeutique est disponible, prophylactique ou curatif, et peut être adapté à la gravité du tableau, au risque inhérent au lieu de séjour, ou à l'importance

du voyage sur le plan socio-économique. Un de ces outils est le vaccin oral contre le choléra, dont l'efficacité ne se limite pas au choléra lui-même, mais également aux infections par *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC). Cette efficacité est limitée, et présente comme tout traitement un rapport bénéfice-risque à évaluer (même si les effets indésirables sont inférieurs ou égaux à l'administration de placebo). Le médecin traitant pourra éventuellement, dans des cas adaptés et dès que l'AMM sera étendue à cette pathologie, comme en Suède, ou au Canada, utiliser cet outil supplémentaire dans le cadre de son exercice au quotidien. Il pourra avec ce traitement, améliorer la sécurité et le confort de ses patients voyageurs, deux préoccupations majeures dans notre société actuelle.

2. La diarrhée du voyageur : traiter ou vacciner ?

2.1. La pathologie du voyageur

Le voyageur, en plus des pathologies usuelles, s'expose par son changement d'environnement à des risques spécifiques, principalement de deux types : infectieux et traumatiques. Il est conscient du risque infectieux, et les risques majeurs évoqués sont la « turista » (81%), les hépatites A (44%) et B (41%) (98).

Au demeurant, un voyageur sur trois ne s'informe pas, et un sur cinq ne le fait que deux semaines avant son départ (95). Lorsqu'il recherche une information, c'est auprès de son médecin généraliste (72%), de son pharmacien (24%), de relations (22%), de l'agence de voyage (20%), d'un centre de maladies infectieuses (26%), ou sur Internet (15%). Cette dernière source se développe nettement depuis quelques années.

Une étude de journalistes et de personnel de secours en Somalie consultant une structure de soins, a retrouvé comme cause de consultation : une diarrhée (33%), une infection respiratoire aiguë (21%), une autre fièvre (11%), une hépatite aiguë (2%), un traumatisme grave (6%), ou léger (13%). Après 103 jours sur place, 78% des personnes avaient contracté un ou plusieurs épisodes de diarrhées (81).

2.2. La diarrhée

La diarrhée n'est pas uniquement la perturbation temporaire et occasionnelle du transit, souvent mise sur le compte d'un « coup de froid », d'une « crise de foie », d'un « repas trop lourd ». Elle a été la première cause et reste une cause majeure de décès infantile dans les pays en développement (49). Depuis plusieurs années, les diarrhées à *Escherichia coli* ont prouvé leur responsabilité dans la cassure de la courbe de croissance des jeunes enfants des pays en développement (62). Elles entraînent des malabsorptions (ou « sprue » tropicale), et une diminution de la défense contre les infections (31).

Avant que les solutions de réhydratation orale (SRO) n'aient prouvé leur grande efficacité, les diarrhées occasionnaient une proportion importante de décès chez le jeune enfant, que l'agent pathogène soit un colibacille entérotoxigène, un rotavirus, ou une salmonelle (15). Leur utilisation s'est depuis généralisée, grâce à un faible coût de fabrication et à des conditions de transport et de conservation, elles aussi bon marché.

Dans certaines zones, elles ont évolué pour être maintenant fabriquées à base de riz, afin d'accroître la tolérance digestive.

2.2.1. Définition

Elle se caractérise par l'émission d'au moins trois selles non moulées par 24h (2). Le *National Institute of Health* américain a adapté cette définition à la diarrhée du voyageur : un épisode durant au moins deux à trois jours avec un transit double de l'usuel (83).

2.2.2. La diarrhée infectieuse

Les agents étiologiques de diarrhées infectieuses sont nombreux, bactériens, viraux ou parasitaires. Les bactéries les plus souvent en cause sont le colibacille, les shigelles, les salmonelles, les *Campylobacter* et *Yersinia enterocolitica* (23). Les diarrhées invasives restent rares, avec une incidence de 1 à 3% (19). Les vibrions peuvent également donner des diarrhées sécrétoires : *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Campylobacter jejuni* (49).

Une diarrhée infectieuse, même avec une clinique évidente doit être étudiée bactériologiquement. Cette position est étayée par une étude qui a retrouvé, alors que le tableau clinique évoquait fortement un choléra, des souches de colibacilles entérotoxigènes dans les selles de patients en forêt amazonienne (97).

Les principaux parasites responsables de diarrhées sont *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Les principaux virus responsables sont les adénovirus, le Norwalk virus et norovirus apparenté, les rotavirus (6,26).

2.3. La diarrhée du voyageur

Les premières observations de cette pathologie ont eu lieu en Egypte en 1943. Il s'agissait d'une diarrhée, dont l'incidence avait tendance à décroître à mesure que les sujets (des troupes), restaient plus longtemps sur place. Cet élément a, pour la première fois, permis d'évoquer une cause infectieuse (67).

2.3.1. Définition

Il s'agit d'une affection regroupant une majoration du transit, associée à un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs abdominales, nausées, ballonnement, ténésme, fièvre ou sensation de malaise.

Il s'agit du problème de santé affectant le plus fréquemment les voyageurs. Même s'il s'agit généralement d'un épisode bénin, résolutif spontanément en 1 à 3 jours, la diarrhée aiguë du voyageur peut être source au mieux d'inconfort, parfois d'une annulation ou d'un retard dans les activités. L'épisode se déclare habituellement dans la première semaine de séjour, mais peut se déclarer plus tard, voire au retour. Jusqu'à 50% des voyageurs provenant de pays industrialisés présentent au moins un épisode de diarrhée lors d'un séjour de deux semaines dans un pays en développement (entre 30 et 80% selon la destination), 20% à 30% devront rester alités pendant au moins une journée, 40% auront à modifier le programme préétabli pour s'adapter à leurs troubles digestifs (24). Dans la plupart des cas, les voyageurs touchés consommeront des produits pharmaceutiques, souvent en automédication, rarement orientée par une prescription présomptive lors d'une consultation avant leur départ.

Une étude des voyageurs pour raisons professionnelles a permis de retrouver que 45% avaient souffert de diarrhées aiguës (dont 10% au point de différer leurs activités) (75).

2.3.2. Etiologie et épidémiologie

Les causes sont principalement infectieuses, mais des causes non infectieuses existent. Elles sont plus ou moins courantes. Citons l'anxiété, le stress, la nervosité et la fatigue. Les réactions, allergiques ou non, à la modification du régime alimentaire (dont la surconsommation d'alcool) peuvent également être responsables d'une modification du transit (83).

La destination est le facteur favorisant prépondérant. La zone à haut risque regroupe l'Amérique Latine, l'Afrique, le Moyen-Orient, et l'Asie. La zone à risque intermédiaire regroupe une grande partie des pays de l'Europe du sud, et certaines îles des Caraïbes.

D'autres facteurs de risque pour la diarrhée ont pu être isolés : l'âge inférieur à 35 ans, un séjour dépassant 21 jours, et une alimentation locale régulière (81).

Le type d'hébergement est un élément prédictif du risque de déclarer une diarrhée du voyageur : hôtel cinq étoiles, logement chez l'habitant,... L'hypochlorhydrie gastrique (notamment iatrogène), et la relative absence d'immunité intestinale du jeune enfant sont aussi deux facteurs importants. La consommation de cannabis favorisera un épisode diarrhéique plus important, car il réduit l'acidité gastrique, qui combat les infections digestives en réduisant la taille des inoculums ingérés (59).

Les conséquences seront plus graves chez les patients souffrant de déficit immunitaire, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque congestive, de diabète insulino-dépendant ou de maladie intestinale chronique inflammatoire.

Plus de 80% des épisodes de diarrhées infectieuses, lors de voyages, seraient dus à des bactéries (2). L'annexe A reprend les fréquences retrouvées pour les différents agents pathogènes, en fonction des études, et selon les destinations. La variabilité de ces fréquences, géographiquement, selon les saisons, et en fonction des techniques d'isolement utilisées sur place, doit faire relativiser ces résultats.

Pour les enfants, les agents pathogènes sont différents, mais subissent également de grandes variations, selon les mêmes critères. Sur une étude en 2002, les agents pathogènes les plus fréquents ont été: le rotavirus (24%), les salmonelles (12%), *Campylobacter* (8%), les cryptosporidies (8%), les *Escherichia coli* tous types confondus (8%), et les shigelles (2%). Dans un pays industrialisé, lors d'une consultation en pédiatrie pour une diarrhée, dans deux cas sur trois où sont isolées des shigelles ou un colibacille, on retrouve une notion de voyage. En revanche seuls 4% des infections à rotavirus ont une origine provenant d'un voyage. La notion de diarrhée aiguë chez l'enfant au retour d'un pays en développement doit donc en priorité faire rechercher une cause bactérienne. La diarrhée a une tendance à s'autoréguler chez l'adulte, qui ne se retrouve pas chez l'enfant. Ainsi, une durée moyenne d'épisode chez un enfant de moins de trois ans sera de 18 à 30 jours (83).

Une étude en 2002 a montré que l'alimentation est un vecteur des germes entérotoxigènes. Elle a porté sur une comparaison de la teneur en germes d'origine fécale de certains aliments, entre un pays développé et un pays en développement. Les éléments étudiés étaient des échantillons de sauce. La proportion de germes était de 1/1000, avec une différence significative du nombre d'échantillons contaminés suivant le pays (66% contre 40%). Il n'a été retrouvé que des *E. coli*, aucun autre agent pathogène, mais avec 9% d'entérotoxigènes et 44% d'entérohémorragiques sur les prélèvements du pays en développement, contre aucun, ni de l'un ni de l'autre, sur les prélèvements du pays développé (1).

EPEC semble plus fréquent dans le Nouveau Monde qu'en Asie ou en Afrique. Des études plus récentes (2002) ont précisé l'épidémiologie : la pathologie atteint plutôt l'adulte jeune, sans influence du sexe. L'hygiène alimentaire n'a en fait que peu d'activité sur la diarrhée du voyageur, en partie par manque de motivation dans son application. Le

niveau de standing ne protège que modérément, les aliments comme la salade étant très difficiles à désinfecter, quels que soient les moyens employés. Le niveau sanitaire du réseau d'eau potable montre lui, en revanche, une nette corrélation avec le risque infectieux. L'hébergement chez l'habitant expose à une multiplication des épisodes durant le séjour, tout comme la nourriture des vendeurs de rue. Les aliments les plus à risque sont le steak tartare et la salade verte. La « période critique » se situe à la fin de la première semaine, avec 90% des cas dans les deux premières semaines (67).

Les agents responsables non identifiés sont très probablement bactériens, l'efficacité de l'antibioprophylaxie appuyant cette hypothèse (72). Par ailleurs, des facteurs génétiques ont été identifiés comme éléments favorisant dans la prédisposition à la diarrhée aiguë du voyageur (23). Récemment, DuPont a évoqué que le premier agent pathogène à envisager en cas de diarrhée aiguë du voyageur associée à des vomissements (chez l'adulte), était le norovirus (20).

2.3.3. Traitement

Le traitement consiste en un anti-diarrhéique (moteur ou sécrétoire) et une hydratation adaptée (rarement avec une SRO),

L'hydratation *per os*, en cas de vomissements associés, doit se faire très lentement, au risque dans le cas contraire, d'exacerber ceux-ci. Elle devra donc être réalisée régulièrement, par exemple à la seringue ou à la cuillère chez l'enfant, à la dose de 5ml toutes les deux minutes (83).

Une consultation médicale est recommandée chez l'enfant de moins de deux ans, ou dans certains cas particuliers : formes sévères, fébriles, glairo-sanglantes, ou éventuellement, et ponctuellement, pour des critères environnementaux (contexte de déplacement professionnel, par exemple) (40).

Dans les cas particuliers suscités uniquement, l'antibiothérapie peut avoir une place. L'antibiotique de choix est alors une fluoroquinolone, en mono dose sur les diarrhées non-invasives (66), ou pendant trois jours sur les diarrhées invasives, dans le respect des contre-indications. Citons principalement la ciprofloxacine et la lévofloxacine (30). L'azithromycine est aussi efficace, mais avec une action plus progressive (66). Une conférence de consensus, en 1985, soulignait la nécessité, pour traiter les infections digestives, d'abandonner les antibiotiques absorbés par le tractus digestif le plus rapidement possible. Actuellement les traitements disponibles n'ont pas permis d'appliquer ce consensus, même si la rifaximine semble prometteuse (Voir paragraphe

suivant) (23). La chimioprophylaxie par les antibiotiques standards n'a pas d'indication, en dehors de situations exceptionnelles (pathologies sous-jacentes, contexte socio-économique,...). Pourtant, elle présente une réelle efficacité (plus de 90%), mais ses conséquences sur l'écologie bactérienne sont redoutables (72).

Un antibiotique, la rifaximine (XIFAXAN[®]), est utilisé depuis plusieurs années dans la prévention et le traitement des diarrhées aiguës bactériennes en Italie et dans d'autres pays, dont plus récemment les Etats-Unis. Il n'est actuellement pas commercialisé en France, malgré de très nombreuses publications le concernant. Il est réservé aux sujets de plus de douze ans. Il s'agit d'un analogue de la rifampicine, absorbé à moins de 0,4% par l'organisme. Il est actif sur le colibacille, probablement sur les shigelles et salmonelles, même si aucune étude ne l'a démontré. Il n'est pas actif sur *Campylobacter jejuni*. Son activité est supérieure au cotrimoxazole, et équivalente à la ciprofloxacine (30). Il est excrété dans les selles et n'est pas inducteur enzymatique. Son excrétion à 97% sous forme inchangée dépasse largement les concentrations minimales inhibitrices (8 mg/g de fécès, avec une CMI₉₀ à 32µg/ml), et les germes ORL, respiratoires, cutanés ou urinaires ne sont pas exposés à son action. La dose curative est d'un comprimé trois fois par jour pendant trois jours. La dose préventive est d'un comprimé deux fois par jour (22). Son activité a également été démontrée en préventif, avec une réduction à 15% de l'incidence des diarrhées, contre 54% sous placebo (efficacité calculée de 72% contre toutes les diarrhées, et de 77% sur les diarrhées importantes) (23). Sur les germes invasifs, la rifaximine est peu efficace (23.5% sur le *Campylobacter*) (94). Enfin, après vingt ans d'utilisation par les Italiens, aucune résistance n'est apparue (19), probablement grâce à son mode d'action purement « local ».

Les traitements antibiotiques plus anciens, qui présentent toujours une bonne activité sont la ciprofloxacine (traitement de référence) et la lévofloxacine, l'azithromycine et la ceftriaxone (l'efficacité des derniers n'a été étudiée que *in vitro*) (30).

2.3.4. L'automédication du voyageur

Le loperamide est le traitement de référence. Il ne doit pas y avoir de prise d'antibiotiques, sauf si un avis médical avant le départ y a invité le voyageur. Le patient doit consulter un médecin s'il se sent faible, s'il a plus de 75 ans, s'il est porteur d'une maladie chronique (en fonction de l'avis médical avant le départ), ou si c'est un enfant ;

de même en l'absence d'amélioration sous 48 heures, en cas de déshydratation, de distension abdominale, de tableau dysentérique (plus de 38,5°C avec ou sans sang dans les selles).

Le respect de la diarrhée n'entraîne pas une diminution de la durée de l'épisode, contrairement au vieil adage. Cela ne permet pas d'éliminer plus vite l'agent pathogène.

Les SRO n'ont pas d'intérêt chez l'adulte sain (lorsqu'un avis médical n'est pas nécessaire).

Les probiotiques (tels que les lactobacilles), n'ont jamais apporté de preuve suffisante sur leur effet réducteur de la population pathogène. Le seul cas de bénéfice prouvé est contre l'infection rotavirus chez l'enfant.

Les adsorbants (charbon, argiles) modifient la consistance des selles, n'ont pas d'effet secondaire, mais pas non plus d'efficacité prouvée.

Les opiacés, les morphiniques, la codéine, le diphénoxylate sont des traitements présentant des effets secondaires notables, et doivent donc être réservés aux prescriptions médicales.

Les antimicrobiens ne sont pas recommandés chez le sédentaire. En revanche chez le voyageur, en présence de germes nouveaux, ils peuvent réduire le nombre et la durée des épisodes, s'ils sont à large spectre. Le subsalicylate de bismuth est peu actif, en revanche aztréonam, bicozamycine, rifaximine sont tous les trois efficaces. Les nitrofuranes n'ont jamais prouvé leur efficacité. Les antibiotiques systémiques sont contre-indiqués par l'émergence de résistances (les plus utilisés restent les quinolones, puis le cotrimoxazole). Une étude a récemment montré le bénéfice d'une prophylaxie par azithromycine lors de voyages en Thaïlande, tant en préventif qu'en curatif. La particularité du pays (et probablement de la région) tient à une part importante de germes invasifs, en particulier de *Campylobacter*. Le colibacille est également très sensible à cet antibiotique (94). Malgré cela, la rifaximine reste l'automédication présomptive à favoriser, étant associée à moins de risques iatrogènes, pour les pays en disposant (21).

Le régime alimentaire : il faut entretenir les apports liquidiens, appliquer une petite diète avec des apports alimentaires précoces (chez l'enfant la réalimentation précoce a prouvé son efficacité sur la durée de l'épisode), des boissons sucrées, puis des soupes, en évitant le lait. En cas de vomissement, la diète est nécessaire pour préserver les apports liquidiens (99).

2.3.5. Les complications de la diarrhée du voyageur

La diarrhée expose au risque de déshydratation, qui peut très exceptionnellement amener au décès (principalement sur des terrains fragilisés). Elle peut également entraîner une entéropathie post-infectieuse, une arthrite réactionnelle, un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (26). Une complication propre à la diarrhée par *Campylobacter jejuni* est le syndrome de Guillain-Barré (72). Le syndrome du colon irritable est, depuis quelques temps, identifié comme pouvant résulter de la diarrhée aiguë du voyageur, dans une proportion assez importante (jusqu'à 10% de fréquence à six mois) (21,23). Dans les diarrhées à *Escherichia coli* entéroinvasif, les complications comprennent le syndrome hémolytique et urémique (de pronostic sombre) et l'insuffisance rénale acquise. Pour *E. histolytica*, des abcès hépatiques amibiens sont à craindre (26).

2.4. La prophylaxie contre le péril fécal : les recommandations

Pour se protéger contre le péril fécal en pays endémique, les précautions sont principalement alimentaires. Il faut consommer la nourriture chaude (fumante) dès sa préparation sans l'avoir laissée à température ambiante. Les fruits et les légumes doivent être cuits ou pelés, les mains doivent être lavées avant la préparation des aliments. La viande crue doit être conservée sans possibilité de couler sur les légumes ou les plats déjà préparés, pour ne pas transmettre de germes. L'eau doit être minérale, décapsulée devant le voyageur, ou être traitée. La consommation de glaçons et de glace non industrielle est à proscrire.

Le lavage des dents doit également se faire avec l'eau traitée ou minérale, même si les germes les plus courants nécessitent un assez gros inoculum.

Pour le traitement de l'eau, elle peut simplement être bouillie (à gros bouillons). Les systèmes de microfiltration sont fiables, comme la désinfection chimique par dichloroisocyanurate (DCCNa) (83).

Une prophylaxie par le subsalicylate de bismuth est possible pour les ressortissants d'Outre-Atlantique (contre-indiquée chez l'enfant), souffrant pour être efficace d'un rythme d'administration assez astreignant (4 prises par jour). Les lactobacilles pourraient être efficaces. Ils sont limités à une gélule par jour chez l'enfant avant l'âge de deux ans, et deux gélules par jour après l'âge de deux ans (83).

En 1998, M. Ivanoff, alors responsable des programmes de vaccination au sein de l'OMS, soulignait qu'il fallait utiliser la vaccination orale contre le choléra, de par son

efficacité contre le choléra et ETEC (LT ou ST+LT), car les recommandations d'hygiène n'étaient pas suivies. Il ajoutait qu'il était nécessaire de trouver une autre solution que l'hygiène, d'autant que l'argument contre la vaccination la suspectant de provoquer une réduction de l'observance des mesures de prophylaxie, n'avait – dans ce contexte – plus grande valeur (41).

La prévention reste efficace, et la Jamaïque l'a prouvé : en cinq ans, les Jamaïcains ont obtenu une diminution de 72% des cas de diarrhée aiguë du voyageur. La méthode appliquée regroupait une éducation sanitaire et une application de règles d'hygiène drastiques, en visant les standards de sécurité internationaux pour les aliments (66).

2.5. La résistance aux antibiotiques

Dès 1945, Sir Alexander Fleming décrivait l'étonnante facilité avec laquelle des concentrations inférieures aux seuils inhibiteurs de pénicilline, permettaient de sélectionner des souches résistantes. Les conséquences des antibiothérapies inadaptées n'ont cessé depuis de confirmer ses observations. Les entérocoques sont intrinsèquement résistants à certains antibiotiques, et ils peuvent en acquérir de nouvelles très facilement (par intégration de plasmides, par exemple). Aux Etats-Unis, les entérocoques résistants à la vancomycine sont passés de 0,3% en 1989, à 7,9% en 1993, pour atteindre 23% en 1999 (17).

Le vibron cholérique est lui aussi devenu résistant au fil du temps. A la doxycycline tout d'abord, puis au cotrimoxazole, et maintenant aux fluoroquinolones. Ainsi, deux cas importés de choléra en mars, et un en avril, en provenance du Rajasthan, ont nécessité un transfert en soins intensifs, et une réhydratation intraveineuse couplée à une antibiothérapie. Ces trois cas étaient dus à des souches avec une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (91). Cette résistance est principalement liée à l'utilisation excessive de ces substances en prophylaxie, sur des périodes parfois longues, avec des prises parfois irrégulières, conditions idéales pour sélectionner des souches résistantes. Ce d'autant que les critères de fabrication, et de purification des antibiotiques, sont variables, et parfois de médiocre qualité, comme les productions indiennes purent l'être par le passé.

Le colibacille a lui aussi tendance à devenir résistant. Des souches résistantes aux quinolones sont apparues, maintenant suivies par des souches résistant également aux fluoroquinolones, actuellement utilisées comme traitement curatif de référence dans la diarrhée aiguë du voyageur compliquée (98).

2.6. Le choléra

Le choléra est une pathologie infectieuse (8,25). Elle est due à l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par un bacille : *Vibrio cholerae*. Cette bactérie, isolée pour la première fois en 1854 par Pacini (qui lui donna son nom et en établit le caractère contagieux), et redécouverte en 1883 par Robert Koch (un an après la mort de Pacini), provoque une diarrhée aqueuse profuse. Elle atteint, encore actuellement, des millions de personnes par an, en particulier dans les pays en développement. Malgré une bonne connaissance de la pathologie et de son traitement, il persiste un risque léthal. L'existence d'un traitement, assez facilement applicable, bon marché et très efficace, a transformé le pronostic, mais avec une grande disparité, et même d'un pays en développement à un autre.

2.6.1. Bactériologie

Ce bacille à Gram négatif présente une ciliature polaire monotriche. Il est non-invasif, et colonise la couche épithéliale de l'intestin, après avoir pénétré la couche muqueuse. Cette bactérie est adaptée à la vie en eau douce ou saumâtre, notamment dans les estuaires. Elle se multiplie le plus rapidement à un pH neutre à alcalin (pH optimal = 8,8), en milieu humide avec présence de sel et de matériaux organiques. Le vibron meurt rapidement à un pH < 4,0, mais résiste en milieu moins acide (62). Par ailleurs, il tolère une hypotonie du milieu extérieur. Il peut se développer dans un environnement contenant jusqu'à 45 g/l de salinité, si elle est en présence de matière organique. La plage optimale de salinité est entre 2 et 14 g/l (contre 35 g/l en moyenne pour l'eau de mer), et la température de l'eau optimale est au-dessus de 19°C (55).

L'Homme est le seul hôte vertébré connu (65). *V. cholerae* est également hébergé par un zooplancton, le « copéode », dans des quantités importantes : jusqu'à 10⁴ vibriions par individu. La présence de ce plancton infecté dans l'eau abaisse alors grandement le seuil infestant d'un inoculum : l'absorption d'un ou deux copépodes infestés peut suffire en terme d'inoculum (53).

Le mauvais traitement des eaux usées est responsable des épidémies. Dans les pays développés, les seuls cas sont des cas d'importation, par les aliments (surtout les fruits de mer), ou par portage digestif (48).

Les souches toxiques sont de séro-groupe O1 (premier séro-groupe historique) ou O139, sur les 139 que compte la classification établie par Sakazaki et Shimada. Dans le

sérogroupe O1, deux sérotypes ont été isolés : Ogawa et Inaba. Une troisième population, extrêmement rare, présente les antigènes associés des deux sérotypes : elle est nommée Hikojima, mais n'est pas stable dans le temps (76). Parallèlement deux biotypes cohabitent, le « classique » (*Vibrio cholerae cholerae*) et le « El Tor » (*Vibrio cholerae eltor*) (47), qui fut isolé pour la première fois en 1906 par Franck Gottschlich. La souche O139 est dérivée de *Vibrio Cholerae eltor*, et a été isolée pour la première fois en 1992 au Bangladesh. Elle est couramment nommée « Bengal ». Elle n'a pas été signalée en dehors de la zone Inde – Bangladesh jusqu'à présent, mais pourrait un jour être responsable de ce qui serait alors la huitième pandémie. Une de ses particularités est la présence d'une capsule polysaccharidique qui n'existe pas sur les souches O1.

Cette bactérie présente une forme viable, mais non cultivable, lui permettant de survivre, probablement plusieurs années, dans le milieu naturel lors de conditions hostiles. Cette forme est plus résistante aux traitements chimiques de l'eau (53).

2.6.2. Epidémiologie

Actuellement, nous sommes toujours en période de pandémie : depuis 1961, date de début de la septième pandémie (biotype « El Tor ») en Indonésie, la pathologie s'est progressivement déclarée en Afrique de l'Ouest en 1970, et en Amérique du Sud en 1991.

Le nombre de cas annuels est difficilement évaluable. Tout d'abord car près de 80% des cas sont asymptomatiques (73). Mais aussi, même si la déclaration en est obligatoire, parce que 90 à 95 % des cas restent tus (estimation d'après l'OMS) (42). Ainsi le risque n'est pas forcément faible, même dans un pays qui n'a déclaré aucun cas depuis plusieurs années. Le nombre de cas de choléra déclarés en 2004 (60) est de 101 383, avec 2 345 décès. Le taux de létalité atteint 2,3%, avec de grandes disparités, pouvant faire augmenter ce risque à 41%. En 2005, 131 943 cas ont été déclarés, soit une augmentation de 30%. Les décès n'ont pas significativement fléchi (2 272 décès répertoriés). 14 pays ont déclaré des cas, dont 58% en Afrique occidentale. Le taux de létalité a baissé à 1,72%, mais persiste aux alentours de 40% dans les zones vulnérables. L'Afrique, à elle seule, a subi une augmentation de 31%, avec 95% des cas mondiaux.

Le mode de contamination est la voie oro-fécale. Ceci étant, de nombreux intermédiaires peuvent exister, notamment la nourriture souillée et la boisson (49). Le nombre d'organismes nécessaires pour causer la pathologie (ou inoculum) se situe entre 10^7 et 10^8 . C'est notablement plus que pour les Shigelles, le *Campylobacter* ou les Salmonelles. L'infection dépend également d'autres facteurs favorisants, comme un

traitement antiacide gastrique, ou un aliment alcalin. De par la nécessité d'un gros inoculum, la transmission interhumaine directe est difficile.

Le pic d'incidence dans les pays en développement se situe entre 2 et 9 ans. Avant deux ans, l'allaitement procure une protection, et après 9 ans, l'immunisation par le vibron est suffisamment forte et durable pour faire nettement diminuer l'incidence. Un pic existe cependant chez la femme jeune, ayant de jeunes enfants (29). La bactérie classique provoque un cas sévère sur quatre, tandis qu'eltor ne donne qu'un cas sévère sur 37, signe d'une moindre virulence (3). La majorité des personnes infectées par le vibron cholérique ne présente que des diarrhées modérées et peut même être asymptomatique. Quelle que soit la virulence du tableau, elles excrètent des vibrions jusqu'à deux semaines après l'épisode. En revanche, dans sa forme extrême, le choléra est une des pathologies les plus rapidement fatales. Les formes sévères présentent une diarrhée aqueuse profuse, souvent accompagnée secondairement de vomissements, dus à l'acidose. Jusqu'à un litre de selles est émis par heure, celles-ci devenant incolore « eau de riz » par la présence de mucus. Il peut alors en résulter une perte de poids de 10% en 24h, et dans ce contexte, en l'absence de traitement, peut intervenir le décès par collapsus. Les complications également retrouvées sont l'insuffisance rénale aiguë, l'hypokaliémie (démasquée lors de la correction de l'acidose), des occlusions artérielles (notamment chez la personne âgée), des œdèmes pulmonaires, des accouchements prématurés ou des avortements spontanés. Chez l'enfant, on peut retrouver en plus une hypoglycémie sévère et des crises d'épilepsie (84). Le tableau est identique à celui de l'adulte, mais du fait d'une part plus importante du renouvellement hydrique quotidien dans le volume hydrique corporel total (25% contre 10% chez l'adulte), les conséquences en morbidité et en mortalité sont plus importantes (83). Il en découle que les sujets les plus fragiles sont les enfants, les personnes âgées et les porteurs de maladies chroniques.

La période d'incubation varie de quelques heures à cinq jours, en fonction de la taille de l'inoculum, de la virulence de la souche, et de la sensibilité individuelle. Le risque de décès peut aller de 50% sans traitement, à moins de 1% en cas de traitement bien conduit. Les personnes du groupe sanguin O sont plus sensibles au biotype eltor. Les conditions socio-économiques faibles sont les principaux facteurs favorisant la transmission de la maladie.

Entre 1995 et 2001, 1829 cas ont été déclarés dans les pays industrialisés, la majeure partie étant importée. Une conférence entre experts sur le choléra a permis

d'estimer qu'il pourrait ne s'agir, en fait, que de 10% des cas réels : le tableau est souvent beaucoup plus fruste chez l'adulte sain, le diagnostic n'est pas toujours évoqué, le patient n'a pas toujours recours à un avis médical. Le chiffre de 2 cas de choléra pour 100 000 voyageurs (industrialisés vers pays en développement) ressort des études de l'OMS, mais il utilise les chiffres déclarés, et non pas estimés (84).

Les conditions de développement des cas de choléra sont proches de celles de l'hépatite A et de la typhoïde : péril fécal, importé depuis les pays en développement, suivant de petites épidémies sur les lieux de villégiature. Il n'y a pas d'âge plus sensible : sur une cohorte de voyageurs, sa distribution se calque sur celle des voyageurs (82).

2.6.3. Physiopathologie

L'élément majeur responsable de la pathologie est une toxine sécrétée, la toxine cholérique, qui se décompose en une sous-unité enzymatique centrale A et cinq sous-unités de liaison B non-toxiques (76). La sous-unité A est responsable de l'activité toxique, tandis que les sous-unités B se lient aux récepteurs GM1 des gangliosides des cellules épithéliales de l'intestin. Cette liaison induit la libération massive d'eau dans le tube digestif (35,65), aux dépens des secteurs vasculaire et extracellulaire (46). La toxine agit également sur la sécrétion de prostaglandines, notamment PGE₂, probablement en stimulant la sécrétion d'acide arachidonique. Elle stimule par ailleurs le système nerveux entérique, en se liant aux cellules chromaffines, qui libèrent alors une substance proche de la sérotonine, qui elle-même active des structures pseudodendritiques sous-épithéliales sécrétant du « vasoactive intestinal peptide », stimulant lui aussi la sécrétion de fluides et d'électrolytes (47).

2.6.4. Prophylaxie

Le choléra étant une diarrhée à contamination oro-fécale, la prophylaxie est celle du péril fécal. La seule spécificité est la possibilité de se prémunir, en cas d'utilisation d'une eau souillée non bouillie, en la filtrant au travers d'un sari (de préférence traditionnel), replié. Cette filtration rudimentaire retient les copépodes, responsables de gros inoculum, et réduit le risque de choléra de près de 50% (53).

L'OMS indique que la vaccination contre le choléra n'est plus requise par aucun pays depuis 1992. Le voyageur « touriste » ne court en effet à peu près aucun risque de contracter le choléra s'il reste sur les itinéraires habituels. Lors d'un risque accru (par exemple : travailleur humanitaire étranger, professionnel de santé), il peut en revanche y avoir un bénéfice à la vaccination, à évaluer individuellement (2).

2.6.5. Traitement

Le traitement essentiel est la compensation des pertes digestives d'eau et d'électrolytes. Elle se fait par voie orale (par la SRO, voir annexe B) si la clinique le permet, sinon par voie intraveineuse. L'amélioration intervient en quelques heures, et la guérison est sans séquelle en quelques jours. L'antibiothérapie serait utile dans certains cas graves, en réduisant la durée de l'épisode diarrhéique, notamment chez les sujets les plus fragiles. La doxycycline reste l'antibiotique le plus communément utilisé (300mg/j). Son utilisation abusive, en particulier en mode préventif, a sélectionné de nombreuses souches multirésistantes (apparition nette au Bangladesh en 1979) (29).

Des pays voisins (anglo-saxons) utilisent par ailleurs un dérivé du bromure de façon prophylactique et curative. D'autres thérapeutiques - curatives ou préventives en période d'endémie - ont été évoquées : l'administration de récepteurs GM₁, la saturation des récepteurs GM₁ intrinsèques par des sous-unités B (non toxiques), ou l'administration d'un inhibiteur du métabolisme de l'AMP cyclique, comme les phénothiazines (35).

2.7. *Escherichia coli*

2.7.1. Bactériologie

Escherichia coli est une bactérie naturellement présente dans notre tube digestif. Beaucoup de souches existent, certaines sont totalement neutres, d'autres en revanche peuvent être agressives pour leur hôte. Des « familles » de colibacilles virulents ont été décrites :

- les ETEC : bacilles sécrétant une entérotoxine, du type de la toxine cholérique,
- les EHEC ou STEC : bacilles sécrétant une toxine de type Shiga, ou entérohémorragiques,
- les EIEC : bacilles entéroinvasifs,
- les EPEC : bacilles entéropathogènes, par un mécanisme d'« attachement-effacement ».

Les EHEC, dont l'un des représentants les plus connus et étudiés est le O157 : H7 STEC, provoquent des petites épidémies, avec des diarrhées sanglantes. Le réservoir est animal, en particulier le bétail (bovins) (63).

ETEC a été isolé pour la première fois en 1971, sur des patients présentant des tableaux cholériformes sévères. Il n'était pas retrouvé dans la population témoin, tandis que les vibrions cholériques n'étaient pas retrouvés chez les malades (77). Les ETEC sont

depuis tenus pour responsables d'environ 400 millions de cas de diarrhées par an dans le monde (38).

ETEC agit par sécrétion d'une ou des deux toxines : une toxine thermolabile (LT), et une toxine thermostable (ST). La toxine LT présente une analogie structurale avec la toxine cholérique, ce qui est en partie responsable des analogies immunologiques (voir ci-après). La toxine thermostable (ST) est un petit peptide de 18 acides aminés (STp pour porcine) ou 19 acides aminés (STh pour humaine). La toxine thermostable est toxique chez l'homme et peu immunogène, ce qui ne laisse pas présager de possibilité de vaccination spécifique.

LT est synthétisée à partir d'un plasmide (46), et elle présente un rapport de toxicité de 1/10 par rapport à la toxine cholérique (77). *Escherichia coli* possède – comme 17 autres espèces actuellement répertoriées, dont le vibron cholérique – une forme viable mais non cultivable, lui permettant la survie lors de conditions environnementales défavorables (53).

2.7.2. Epidémiologie

Dans les pays en développement, ETEC provoque annuellement entre 280 et 400 millions d'épisodes diarrhéiques chez les enfants de moins de 5 ans, 100 millions d'épisodes chez les enfants entre 5 et 14 ans, et 400 millions d'épisodes après 15 ans. Chez le voyageur, elle est la cause la plus commune de diarrhées, avec un cas sur deux à trois en Afrique, Asie et Amérique latine.

Chez l'autochtone, elle touche l'enfant avant deux ans, lors de la diversification. L'immunité contre l'antigène responsable est durable (3). Deux infections sur trois seulement sont symptomatiques, peu d'hospitalisations sont nécessaires (24). ETEC est moins associé à des épidémies lorsqu'il sécrète seulement la toxine thermostable, qu'en sécrétant également la toxine labile. Il est en revanche beaucoup plus présent dans la pathologie de fond (situation endémique) (70).

ETEC colonise l'intestin grêle, et provoque une diarrhée aiguë pendant trois à cinq jours. Il peut s'en suivre un portage chronique asymptomatique de la bactérie. De petites épidémies sont possibles, notamment au cours de la saison des pluies, avec une toxine souvent thermostable (64).

En 1988, Chapman et Mitchelmore ont publié une surveillance de deux ans sur l'incidence d'ETEC sécrétant la toxine LT seule, chez les patients atteints de diarrhées, revenant de pays en développement ou du bassin méditerranéen, vers la région de

Sheffield, en Grande-Bretagne. *Escherichia coli* sécrétant la toxine thermolabile a été retrouvé chez 11,3% au retour d'un pays en développement, 5,8% au retour d'un pays méditerranéen, et 0,9% dans la population témoin. Les trois chiffres sont significativement distincts, ce qui montre un risque non négligeable d'être infecté en méditerranée par LT-ETEC, et un risque encore plus important dans les pays en développement (7).

Chez des voyageurs suédois, 61% ont présenté des symptômes digestifs. Seulement 6% ont présenté un ETEC dans les selles au retour. Mais 25% présentaient une séroconversion aux antigènes CFA, et même 12% chez les patients asymptomatiques. La proportion de colibacilles est donc souvent sous-évaluée lors des études des selles (le portage dure dans la majorité des cas moins de cinq jours) (43).

Dans 12 à 26% des cas, une co-infection à ETEC et *Campylobacter* est retrouvée sur les diarrhées au retour d'un pays en développement, dans 13% ETEC est le seul élément pathogène. Il est l'élément le plus fréquemment à l'origine d'une hospitalisation, avant les salmonelles ou les shigelles. La durée médiane d'infection est de 14 jours, mais dans 27% des cas, cela va se prolonger plus de 29 jours. Une étude au Népal a retrouvé que 19% des étrangers voyageurs ou résidents avaient une diarrhée depuis plus de 14 jours. Majoritairement ETEC était en cause (85).

En 1992, Wolf a repris les prélèvements de coprologie de soldats américains en Egypte et en Arabie Saoudite. Il a typé les colibacilles retrouvés (des ETEC). 17% produisaient la toxine thermolabile, 39% la toxine thermostable, et 44% les deux. Les CFA étaient multiples, tout en étant seuls dans un prélèvement donné. Les sérotypes également. Il a déduit de ses observations, qu'un vaccin efficace sur la toxine thermolabile aurait été utile dans 90 à 95% des cas (100).

Pour un voyage de deux semaines, le risque de contracter une diarrhée du voyageur est globalement de 54% en Afrique, de 52% en Amérique latine, avec environ 32% d'ETEC (3).

2.7.3. La clinique

Dans 99% des infections aiguës à ETEC, on retrouve des diarrhées, avec des douleurs abdominales dans 82% des cas, des nausées dans 49% des cas, une fièvre dans 22%, et des vomissements dans 14%. L'incubation moyenne est de 42 heures, le rapport diarrhées sur vomissements est au moins égal à 2.5 et la durée d'au moins trois jours. Des myalgies ont également été décrites dans 42% des cas, et des céphalées (40%).

Néanmoins, le dépistage d'un épisode d'infection à ETEC reste dépendant pour beaucoup du médecin et de sa connaissance de l'épidémiologie, qui lui donne la possibilité d'utiliser les techniques adéquates d'isolement (18).

2.7.4. *Escherichia coli* et antibiotiques

Depuis de nombreuses années, les antibiotiques sont utilisés en prophylaxie des diarrhées du voyageur. Comme dans les autres pathologies infectieuses, cette utilisation, abusive et mal systématisée, a abouti à une sélection rapide de souches résistantes aux antibiotiques communs.

En 2000, une équipe espagnole a étudié les résistances des bactéries dans les cas de diarrhée aiguë au retour d'un pays en développement. Dans 16% des cas étudiés, le germe en cause était un ETEC. Dans 36% des cas, un traitement antibiotique curatif s'avérait nécessaire, pour persistance des symptômes ou sévérité (56% et 44%, respectivement). Des ETEC, 71% étaient producteurs de ST, 13% de LT, 16% des deux toxines. Il a fallu les traiter par antibiotiques dans 24%, 63%, et 69%, respectivement.

Sur ces 82 cas, 5 souches étaient résistantes à l'acide nalidixique, et une souche résistante à la ciprofloxacine.

Les sensibilités à la tétracycline variaient entre 37% et 54%, et au triméthoprime-sulfaméthoxazole entre 27% et 85% (98).

2.7.5. Les vaccins spécifiques

De nombreux vaccins ont été développés spécifiquement pour tenter de protéger de la diarrhée due aux colibacilles. Ils n'ont pas montré d'efficacité suffisante, d'autant qu'au fil des années les sérotypes connus se sont multipliés. Le dernier en date comportait les antigènes CFA/I et CS1 à CS6, et malgré une tolérance et une immunogénicité bonnes, il s'est révélé décevant (50). Des études s'orientent maintenant sur des encapsulages de l'antigène dans des microsphères biodégradables, ou sur l'utilisation de maïs ou de pomme de terre génétiquement modifiés (4). Des vaccins vivants sont toujours en développement, à partir de shigelles, de *Salmonella typhi* ou associant *Campylobacter*, shigelles et ETEC (28).

Une étude chez le voyageur, d'un vaccin spécifique contre ETEC (appelé rCTB CF), a été achevée récemment auprès de 700 voyageurs au Mexique et au Guatemala. Ce vaccin comportait une sous unité B recombinante de la toxine cholérique et les antigènes fimbriaux essentiels d'ETEC. Le vaccin a été protecteur à 77% ($p=0,039$) contre les cas de diarrhées invalidantes, mais sans être significatif sur les cas bénins (64). Les antigènes

fimbriaux posent deux problèmes essentiels dans la poursuite des recherches sur un vaccin spécifique : le coût de production, mais surtout une grande fragilité, notamment protéolytique. Des vaccins vivants oraux sont actuellement à l'étude, dont un vaccin par des souches de Shigelles porteuses des 6 antigènes principaux présents chez ETEC, et un vaccin par un ETEC variant toxine-négatif neutralisé par l'introduction de 3 combinaisons de mutations de délétion, sans en être encore au stade d'étude chez l'humain. La voie transcutanée (par « patch ») est également explorée, avec des résultats engageants. Elle doit impérativement apporter un adjuvant (comme la sous-unité B de la toxine cholérique) pour être immunogénique (28,64).

Le bénéfice majeur en zone endémique serait dans la protection de l'enfant pour couvrir l'étape de la diversification alimentaire. Les vaccins spécifiques contre les ETEC, associés à la sous-unité B du choléra ont donc été testés entre 3 mois et 17 mois : ils se sont révélés immunogéniques et sûrs, en appliquant des quarts de dose, avec une troisième dose de rappel. Reste à déterminer l'efficacité sur la symptomatologie clinique, qui n'est pas liée uniquement à l'immunogénicité (71).

2.7.6. *Escherichia coli* et ses conséquences

En 2000, Schultz a tenté de déterminer la relation d'une infection à ETEC, avec une diarrhée chronique. Dans 3% des diarrhées aiguës déclenchées dans un pays en développement, il y a évolution vers une diarrhée chronique. Dans la moitié des cas, l'étiologie reste inconnue. Il n'a pas démontré de lien significatif entre l'infection à ETEC et une chronicisation de la diarrhée. Dans ce contexte de diarrhée chronique au retour d'un pays en développement, il a également pu préciser l'absence d'intérêt d'un traitement antibiotique, si aucun germe n'est retrouvé (80).

Une étude prospective en 2006 a retrouvé une augmentation significative du risque de syndrome du colon irritable, avec une multiplication par cinq du risque, notamment après avoir pris des antibiotiques pour traiter la diarrhée, après avoir eu des douleurs abdominales lors de l'épisode, ou si l'épisode de diarrhée durait plus longtemps (8 jours contre 5). Sur l'échantillon étudié, 13,6% des patients ayant présenté des diarrhées ont déclenché ensuite un syndrome de colon irritable (86).

Chez l'enfant bengali, avant cinq ans, des troubles de la croissance ont été rattachés à la diarrhée due à ETEC (87). L'apport de Zinc *per os* a permis de réduire la durée de ces épisodes diarrhéiques (70).

2.8. La vaccination

Plusieurs voies ont été explorées historiquement pour la vaccination, avec des succès variables selon la cible : parentérale, orale et plus récemment transcutanée.

Pour le choléra et dès 1865, la voie parentérale a été testée avec des bacilles vivants, puis des souches atténuées, et enfin des souches inactivées. La meilleure technique parentérale date de 1960, mais elle ne donne qu'une réponse en anticorps trop modeste. Elle a donc été abandonnée.

La muqueuse intestinale est un organe important dans le mécanisme de l'immunité et, dès les années 20, des vaccins oraux ont été testés, rapidement associés à des agents neutralisant l'acidité gastrique (bile, hydrogénocarbonate,...). Les techniques de production, et des difficultés de standardisation des vaccins ont rendu difficile l'utilisation à grande échelle de ces vaccins (46).

Dans le choléra en particulier, l'immunité majeure est intestinale, par sécrétion d'IgA, et peut-être par passage d'IgG sériques dans la lumière intestinale. L'intestin contient 75% des cellules productrices d'immunoglobulines, et produit 50 mg/kg/j d'IgA, contre 30 mg/kg/j d'IgG sécrétée par la totalité de l'organisme (46). La vaccination anticholérique est 100 fois plus efficace (chez le lapin) lorsqu'elle comporte deux étapes : la vaccination contre un lipopolysaccharide de la membrane cellulaire du vibrion et contre son entérotoxine s'avère synergique par action sur deux étapes distinctes de la pathogénie cholérique. Il n'y a cependant pas de modification des titres en anticorps par rapport aux deux vaccinations isolées. L'intérêt se porte en revanche sur un toxinoïde plutôt que sur la toxine elle-même, celui-ci n'étant plus toxique. Il est synthétisé par élimination de la sous-unité A, peu antigénique (88), et qui porte la fonction stimulant l'AMP cyclique.

La déclaration d'un choléra clinique entraîne une immunisation beaucoup plus longue que tous les vaccins actuels, probablement par une exposition plus durable aux antigènes (29,35).

2.9. Les différents vaccins oraux contre le choléra

Plusieurs chemins ont été explorés, dans deux familles de vaccins : les vaccins vivants atténués et les vaccins tués.

Dans les vaccins vivants, celui le plus abouti était une souche comportant de multiples délétions (CVD 103-HgR), pour ne pas lui permettre de développer des souches dangereuses en cas d'échange de matériel génétique avec des souches sauvages. La

souche est classique, mais la protection contre *V. cholerae* eltor est de 65% à quatre semaines de l'administration. Son efficacité était obtenue dès 8 jours après une seule administration (90). L'efficacité au bout de quatre ans est de 14% (74). Malheureusement, ce vaccin n'est plus produit depuis 2006 (61).

Dans les vaccins tués, le premier réellement efficace fût le WC-BS. Il contenait 10^{11} vibrions O1 : $\frac{1}{4}$ d'Inaba inactivés par la chaleur, $\frac{1}{4}$ d'Inaba eltor inactivés par le formol, $\frac{1}{4}$ d'Ogawa inactivés par la chaleur, et $\frac{1}{4}$ d'Ogawa inactivés par le formol. A ceux-ci était associé un milligramme de toxine cholérique obtenue par purification. Une forme plus aisément conservable en a été dérivée, en supprimant la toxine. Il n'était plus nécessaire de réfrigérer le vaccin pour la conservation, et l'administration se faisait sans le tampon alcalin, ce qui réduisait les volumes pour le stockage. De ce dernier, une forme différente a été créée, contenant des bacilles d'O139 Bengal. Il est actuellement à l'étude. Mais l'exposition à des vibrions seuls, sans toxine, n'apporte une immunité que de courte durée (environ 6 mois) (36).

Le WC-BS, en plus de difficultés de stockage, souffrait de coûts de production élevés qui étaient un frein à son utilisation à grande échelle dans les pays en développement. Le problème a été partiellement résolu par le développement du WC-rBS, de même formule bacillaire, mais contenant une toxine obtenue d'une souche recombinante de *V. cholerae*, ne synthétisant pas la sous-unité A. La production en est donc extrêmement simplifiée, puisqu'une faible purification est nécessaire, ce qui baisse nettement les coûts de production. Le vaccin est donc devenu beaucoup plus facile à utiliser pour des vaccinations de masse, en s'adaptant ainsi au budget des pays en développement (45). Le calendrier vaccinal optimal pour le WC-rBS comporte deux doses, à au moins sept jours d'intervalle (44).

Actuellement aucune protection efficace n'est commercialisée pour la souche O139 Bengal. Un vaccin bivalent a été développé, couvrant les sérogroupes O1 et O139, avec des résultats similaires au WC-rBS monovalent. Il n'est pas actuellement disponible (37).

2.10. Les analogies immunologiques choléra – ETEC

Depuis 1977, les toxines cholériques et des ETEC ont été comparées, en particulier sur le plan immunologique (14,69). La similitude atteint 70% sur le séquençage génomique (58), et 80% lorsque l'on compare l'immunogénicité des sous-unités B respectives (27). Ces recherches ont amené l'Académie des Sciences Américaine, dès

1986, à orienter la recherche contre la diarrhée aiguë, vers un vaccin, en particulier actif sur le colibacille. Plusieurs voies sont alors évoquées pour combattre ce fardeau avec un vaccin, comme les antigènes fimbriaux, et la toxine cholérique, de par ses analogies structurales et sa meilleure antigénie que la toxine thermolabile (16). WC-rBS est le seul vaccin ayant montré en phase III une efficacité contre la diarrhée à ETEC (85). Une analyse a tenté d'estimer l'efficacité escomptée sur la diarrhée des voyageurs, toutes étiologies confondues. Il en est ressorti une efficacité potentielle de 7%. Mais l'agent pathogène n'était retrouvé que dans 39% des cas, ce qui montre la faiblesse de détection dans certaines études analysées notamment les plus anciennes, et la nécessité de moyens techniques et financiers très élevés pour affiner le typage du germe causal (34).

2.11. La vaccination orale, ses bénéfices et ses risques

2.11.1. Les risques de la vaccination

La vaccination orale contre le choléra par des souches vivantes atténuées, expose spécifiquement au risque théorique de résurgence de la virulence par des échanges de matériel génétique et ainsi apparition de nouvelles souches à partir de cette souche atténuée (46).

Le vaccin oral à cellules entières inactivées, associées ou non à une toxine (elle-même recombinante ou non), n'expose pas à ces risques. Les effets secondaires observés ne sont pas plus nombreux que lors de l'administration de placebo, quels que soient les antécédents ou les pathologies en cours (38). Sur la période de 1992 à 2004, 63 effets secondaires notoires ont été signalés, sans influence de l'âge (au dessus d'un an), ni de la grossesse.

2.11.2. Les bénéfices sur le choléra

Les vaccins oraux contre le choléra ont montré une efficacité moindre sur les sujets de groupe sanguin O (47), mais certaines études tendent à montrer que le vaccin contenant la toxine recombinée réduirait cette inégalité (9).

Les résultats de la comparaison entre l'ancien vaccin (WC-BS) et le vaccin actuel (WC-rBS), retrouvent une superposabilité de l'efficacité et des effets adverses (45).

Chez le patient voyageur, la protection est totale contre les diarrhées sévères et modérées dues au choléra (9), et de 50% contre une hospitalisation pour une diarrhée aiguë grave, quelles qu'en soient les causes (37). La protection contre les diarrhées dues au vibron cholérique, toutes formes confondues, n'est que de 64% (9).

Pour le patient vivant en zone endémique, la protection est de 85% pendant six mois, puis de 50% pendant cinq ans (11). S'il a une immunité naïve contre le choléra, la protection est de 86% contre le choléra clinique, et de 42% contre les infections asymptomatiques (78,96). Une troisième ingestion à dix mois permet de conserver une efficacité de 61% contre toute manifestation, et de 82% contre les cas graves (93). L'efficacité globale est réduite par la plus faible efficacité chez les enfants de moins de cinq ans (12). La composition ($\frac{3}{4}$ classique, $\frac{1}{4}$ eltor), est probablement à l'origine d'une meilleure protection contre le vibron classique (13).

Pour le patient séropositif au VIH, le vaccin a démontré une immunogénicité, et une sécurité d'utilisation. En revanche, lors de choléra symptomatique, le risque de décès est plus important que pour la population générale. L'indication n'en est que renforcée, d'autant qu'en évitant un épisode de diarrhées, on évite une rupture dans la prise des traitements antirétroviraux et contre les infections opportunistes (38).

Deux médecins du voyage suédois ont fait un rapprochement entre les recommandations de l'OMS concernant le choléra et le voyage, et celles concernant la sécurité routière. En effet, le choléra tue dix fois moins de personnes annuellement (120 000 morts contre 1 200 000 morts), mais avec une incidence nettement supérieure : rapportée à l'incidence du choléra, la circulation routière dans le monde ne serait que de 50 millions de km/an (la société des autoroutes Paris-Rhin-Rhône comptabilise à elle seule 20 milliards de km parcourus par an (statistiques 2003)). Se basant sur ces chiffres, ils ont déduit que les recommandations équivalentes concernant la ceinture de sécurité pourraient être : « il n'y a pas de bénéfice à mettre la ceinture de sécurité, sauf à être obligé d'être passager d'un chauffard ou d'un alcoolique ». L'épidémiologie a certes pour fonction de cibler les personnes retirant le plus grand bénéfice de tel ou tel traitement ; néanmoins, à leur avis, l'OMS ne devrait pas décourager quelqu'un (le voyageur) d'utiliser une protection disponible contre une pathologie potentiellement mortelle (52).

Le bénéfice de la vaccination est évident sur des pathologies comme l'hépatite A ou la fièvre typhoïde, dont l'usage des vaccins s'est clairement généralisé. Le choléra pourrait probablement bénéficier d'une façon similaire d'une vaccination systématique des voyageurs (82).

2.11.3. Les bénéfices sur la diarrhée du voyageur

Le vaccin rBS-WC contient la sous-unité B de la toxine cholérique, synthétisée à partir de souches recombinantes. Il n'apporte un bénéfice sur l'infection par un ETEC

produisant une toxine thermolabile, que par la présence de cette sous-unité B, grâce à l'analogie structurelle et immunologique des deux toxines. Ainsi le vaccin anticholérique oral CVD 103-HgR n'est pas parvenu à démontrer une efficacité contre la diarrhée du voyageur (51).

La majorité des épisodes sont bénins, et l'on dispose de nombreuses options thérapeutiques en cas d'échec de la prévention. Par ailleurs 25% à 50% d'épisodes diarrhéiques sont dus à ETEC, et le vaccin n'a une efficacité que d'environ 50%. Le bénéfice escompté de façon globale avoisine donc 25%, avec une prédominance sur les épisodes les plus sévères. Par ailleurs, même s'il est notoire que les précautions d'hygiène ne sont que très peu suivies, la vaccination pourrait encore plus encourager le relâchement quant à la prophylaxie.

Mais il peut y avoir un bénéfice chez les patients :

- atteints de maladie grave, chez qui les conséquences pourraient être plus compliquées que pour la population générale,
- présentant une hypochlorhydrie gastrique connue (traitement par inhibiteurs de la pompe à protons), et les jeunes enfants qui sont plus sensibles à une infection digestive,
- immunodéprimés (VIH par exemple),
- ayant déjà présenté plusieurs épisodes sévères de diarrhée du voyageur,
- ou chez qui une indisposition, même brève, n'est pas acceptable (athlètes, missions politiques ou commerciales, militaires, personnel navigant).

La vaccination contre le choléra n'assure vraisemblablement qu'une protection brève contre ETEC, des doses de rappel peuvent donc être nécessaires, lors de voyages plus ou moins réguliers (2).

2.11.3.1. Critères médicaux

Plusieurs études ont été menées pour déterminer une éventuelle protection contre la diarrhée du voyageur. Au Bangladesh, l'efficacité a été de 67%, et de 86% sur les épisodes graves, avec une protection contre les colibacilles synthétisant la toxine thermolabile seule ou associée de 73% (10). Au Mexique, la protection contre la diarrhée a été de 25%, et contre ETEC de 50% (79). Au Maroc, la diarrhée aiguë était réduite de 23%, dont 52% si ETEC était en cause (2,68). En revanche, la protection à un an ne s'élève plus qu'à 21% contre la diarrhée, et à 50% contre les cas graves (10).

Une étude plus récente espagnole retrouve des efficacités approchantes, avec 43% de protection contre la diarrhée aiguë. L'incidence est de 23% chez les vaccinés, contre 40% chez les témoins. La proportion d'épisodes inférieurs à deux jours était de 88% chez les vaccinés, contre 17% chez les témoins. L'étude a également permis de déterminer un nombre de 5,78 personnes vaccinées pour éviter un cas (54).

En se basant sur 1 500 000 à 2 000 000 cas de diarrhées du voyageur par an dus à ETEC, la vaccination pourrait éviter entre 900 000 et 1 200 000 cas (85).

2.11.3.2. Critères socio-économiques

Le vaccin oral contre le choléra aurait un coût estimé en 2005, par cas évité, entre 320 € et 894 €. Ce qui est sans commune mesure avec une autre pathologie liée au péril fécal : l'hépatite A, qui présente un coût de 8691 €/cas évité (85).

En intégrant la perte d'activité évitée, un rapport interne du fabricant du vaccin estime (en 2001) le bénéfice apporté, à 28 € pour un touriste, et 90 € pour un homme d'affaires (32). Même en cas d'activité modeste, de par une incidence de la diarrhée aiguë du voyageur forte, le rapport coût-bénéfice reste favorable (56).

Le coût estimé d'un épisode de diarrhée aiguë lors d'un voyage touristique est de 93 € en 2001, en incluant le traitement et la perte d'activités (67). L'analyse comparative des coûts de la prévention et du traitement d'un épisode aigu de diarrhée est nettement en faveur de la prévention, pour un séjour inférieur à trois semaines, surtout en prenant en compte la perte d'activité (72). Le coût social d'un épisode aigu de diarrhées est difficile à évaluer, que ce soit pour un vacancier ou pour un professionnel. Mais cela pourra, néanmoins, être l'élément qui va amener un patient à consulter son médecin traitant pour demander une prophylaxie.

3. La diarrhée du voyageur : est-ce préoccupant en ville ?

3.1. Introduction

La diarrhée du voyageur, comme nous l'avons vu précédemment, est fréquente, prévisible, et aisément curable.

En 2005, selon le ministère du tourisme, 19,9 millions de voyageurs français sont partis pour l'étranger, dont plus de 25% en partance pour des zones d'endémie de la diarrhée du voyageur. Dans la mesure où la diarrhée du voyageur touche 40% de ceux-ci de façon symptomatique (soit deux millions de voyageurs), les 3% d'épisodes évoluant sur une diarrhée chronique, représentent plus de 60 000 cas annuels. Les 10% évoluant vers un syndrome du colon irritable, quant à eux, représentent 200 000 cas annuels. Ceci est un moteur pour tenter de déterminer l'importance de la prise en charge en ville par le médecin généraliste.

Le médecin traitant est plus souvent mis à contribution dans cette prise en charge en amont de l'épisode. Néanmoins il est parfois amené à traiter un épisode, alors que son patient rentre d'un voyage en zone endémique. Nous avons donc souhaité dresser un état des lieux, et savoir si cela était plus ou moins fréquent que les *a priori* le laissaient à penser. La motivation est de savoir si l'action sur le nombre de cas de diarrhées pourrait influencer sur le devenir des patients suivis par un généraliste, pour réduire l'incidence des diarrhées chroniques et des syndromes du colon irritable secondaires.

3.2. Matériel et méthodes

Nous avons donc réalisé une étude, auprès des médecins généralistes installés en libéral, sur ces incidences. Elle est basée sur un mode déclaratif, rétrospectif. Les informations ont été recueillies par téléphone, en suivant un questionnaire standardisé. Les médecins interrogés ont été tirés au sort, de façon aléatoire, en prenant un médecin par département de métropole. Le mode rétrospectif ne permet pas une analyse fine des réponses, mais le prospectif dans l'exercice médical de ville est difficile à établir, car il nécessite une coopération du médecin, et lui demande beaucoup d'investissement personnel. La disponibilité du médecin pour ce type d'études pourrait alors également être considéré comme un biais de sélection, celle-ci marquant un mode exercice qui n'est peut-être pas représentatif des médecins en général. Par ailleurs, le mode déclaratif est la

seule alternative envisageable en rétrospectif, les médecins traitants ne disposant pas d'éléments permettant une comparaison standardisée, la tenue des dossiers médicaux étant variable d'un médecin à l'autre. Le questionnaire est présenté en annexe C.

Sur les résultats obtenus, nous avons systématiquement comparé, par un test de chi-2, les variations entre les trois différents types de patientèle. Le principe était de faire ressortir une différence dans la pratique, comme spontanément les médecins ruraux avaient eu tendance à l'exprimer : les pathologies du voyage seraient moins préoccupantes, puisque la patientèle serait moins sensible à la mode du voyage « à risque », en particulier en Afrique et en Asie.

3.3. Résultats

Les résultats des questionnaires sont représentés en annexe D.

Nous avons interrogé 95 médecins, qui nous ont reporté 2622 consultations avant un voyage, et 339 consultations après celui-ci, sans pouvoir déterminer s'il s'agissait des mêmes patients. Pour obtenir ce nombre de réponses, nous avons dû contacter 327 médecins. Les appels n'ayant pas abouti sont liés à une absence du médecin, à une indisponibilité temporaire, ou à un simple refus de participer. Le choix s'est, dans ce cas, reporté sur le médecin suivant sur la liste aléatoire.

Les médecins ont déclaré avoir une patientèle rurale dans 28% des cas, mixte dans 28% également, et urbaine dans 43%. Ces proportions montrent une tendance claire des médecins généralistes à s'installer en agglomération. Nombre de départements peu peuplés et majoritairement ruraux sont représentés par des médecins « mixtes », et même urbains.

3.3.1. Première partie : les consultations de prévention

La première partie du questionnaire traite de la fréquence avec laquelle les médecins généralistes sont amenés à conseiller leurs patients, avant un voyage à l'étranger. Les 95 médecins ont eu à donner au moins deux conseils dans l'année, sur la question de la prophylaxie. La statistique descriptive est consignée dans le tableau 1. Huit valeurs ressortent comme atypiques (supérieures ou égales à 70), la moyenne corrigée en ignorant ces valeurs est alors de 19,68.

La distribution est étalée vers la droite ($skewness > 0$), et moins aplatie qu'une distribution normale ($kurtosis > 3$).

Tableau 1 : les consultations de prévention

Nombre de consultations	2622
Moyenne	27.60
Ecart-type	31.57
Minimum	2
Premier quartile	10
Médiane	20
Troisième quartile	30
Maximum	200
Coefficient d'asymétrie (skewness)	3.03
Coefficient d'aplatissement (kurtosis)	11.48
Valeurs atypiques	70 ; 80 ; 85 ; 100 ; 105 ; 120 ; 150 ; 200.
Moyenne corrigée (en enlevant ces valeurs)	19.68

Tableau 2 : les consultations de prévention selon le type de patientèle

	Rurale	Mixte	Urbaine
Nombre de médecins	27	27	41
Nombre de consultations	371	744	1507
Moyenne	13.74	27.56	36.76
Ecart-type	10.85	38.11	33.25
Minimum	2	2	2
Premier quartile	4	12.5	20
Médiane	10	20	20
Troisième quartile	25	30	40
Maximum	30	200	150
Coefficient d'asymétrie	-1.21	3.92	3.04
Coefficient d'aplatissement	0.61	17.24	11.48
Valeurs atypiques	aucune	85 ; 200	100 ; 105 ; 120 ; 150
Moyenne corrigée	13.74	18.36	27.89

Nous avons ensuite divisé les résultats de cette partie en fonction du type de patientèle, et nous avons comparé ces échantillons afin de déterminer s'ils appartenaient à la même population. Les résultats sont consignés au tableau 2.

Les moyennes respectives ont été comparées, sans enlever les valeurs atypiques. Bien que les distributions ne puissent être considérées comme normales, on utilise le test D² de Student de comparaison des moyennes, car l'effectif minimal (qui est de 27) est presque égal à 30. Les résultats sont consignés en tableau 3.

Tableau 3 : comparaison des avis préventifs, par patientèle.

	Test de Student sur les moyennes : D ²	Seuil théorique selon le degré de liberté	Résultat de la comparaison
Rurale et Mixte	1.81	1.67	Populations différentes
Rurale et urbaine	3.47	1.67	Populations différentes
Mixte et urbaine	1.05	1.67	Populations identiques

Les résultats nous orientent sur une distinction entre la patientèle rurale et les deux autres, les moyennes étant significativement différentes.

Sur la tendance à conseiller, ou à orienter le patient, les pourcentages n'ont en revanche aucune différence significative. Les patients conseillés n'ont par ailleurs pas reçu de prescription de traitement avec une différence significative selon le type de patientèle. Les résultats sont consignés au tableau 4.

Le traitement prophylactique prescrit est très variable. Il n'a été reporté comme le traitement consensuel actuel que par deux médecins interrogés, tous deux présentant un exercice mixte (intermédiaire entre rural et urbain). Au demeurant le traitement prescrit majoritaire est l'antidiarrhéique (loperamide ou racecadotril), qui associé à un antibiotique présomptif est la recommandation de traitement (68 médecins ont déclaré prescrire un antidiarrhéique, 4 un antibiotique présomptif). Les vaccins n'ont pas été prescrits, ni les probiotiques (lactobacilles). Les antibactériens comme le nifuroxazide ou une prophylaxie amibienne (tiliquinol-tilbroquinol : Intetrix[®]) ont été prescrits par 31 médecins, les antibiotiques de façon systématique par 5 autres. Les adsorbants restent fréquemment

prescrits. Enfin 9 médecins ont prescrit d'autres substances. Les détails sont consignés en tableau 5, et illustrés en annexe E.

Tableau 4 : les prises en charge en fonction du type de patientèle.

Patients conseillés par le médecin traitant		
Patientèle	Pourcentage de conseillés	Comparaison
Rurale	81.5%	Les échantillons ne peuvent être considérés comme significativement différents
Mixte	92.6%	
Urbain	81.5%	

Patients ayant reçu une prescription préventive		
Patientèle	Pourcentage de prescription	Comparaison
Rurale	88.8%	Les échantillons ne peuvent être considérés comme significativement différents
Mixte	100%	
Urbain	87.8%	

Tableau 5 : détail des prescriptions en prophylaxie, les traitements pouvant avoir été associés entre eux.

	Nombre de prescripteurs	Pourcentage
Vaccin	0	0.0%
Antibactérien	31	32.6%
Antibiotique présomptif	4	4.2%
Antibiotique systématique	5	5.3%
Probiotique	0	0.0%
Adsorbant digestif	32	33.7%
Antidiarrhéique	68	71.6%
Autre	9	9.5%
Ne sait plus	0	0.0%

3.3.2. Seconde partie : les consultations curatives

La deuxième partie traite de la prise en charge de pathologies au retour d'un pays présentant un risque sanitaire pour les touristes. Sur les 95 médecins interrogés, 64 ont eu à gérer des patients dans ce cas de figure. Cette population est décrite en tableau 6.

Tableau 6 : les consultations au retour d'un pays endémique

Nombre de médecins	64
Nombre de consultations	339
Moyenne	5.30
Ecart-type	4.98
Minimum	1
Premier quartile	2
Médiane	3.50
Troisième quartile	5.25
Maximum	30
Coefficient d'asymétrie (skewness)	2.75
Coefficient d'aplatissement (kurtosis)	9.64

Proportion de médecins sur la population totale	67.40%
Moyenne sur la population totale	3.57

La distribution est étalée vers la droite ($skewness > 0$), et moins aplatie qu'une distribution normale ($kurtosis > 3$). Comme dans la partie précédente, nous avons rapporté ces caractéristiques au type de patientèle. Le tableau 7 en consigne les résultats.

Les trois groupes, présentant une patientèle différente, sont maintenant comparés deux à deux, par l'intermédiaire de leur moyenne, pour déterminer une éventuelle corrélation dans les résultats. Celle-ci signifierait une appartenance à une unique population. Le test utilisé est le chi-2. Pour une variable à un degré de liberté, et un $p=0,05$, la valeur seuil est de 3,84. Le tableau 8 consigne les résultats des différents tests d'appariement deux à deux des groupes de patientèle.

Ce test nous renseigne donc, avec une notion de différence entre les extrêmes (rural est très différent d'urbain), et le groupe mixte qui est proche à la fois des valeurs du groupe rural (de peu, le test étant proche des limites), et du groupe urbain.

Tableau 7 : consultations curatives selon le type de patientèle

	Rurale	Mixte	Urbaine
Nombre de médecins par groupe	27	27	41
Nombre de médecins consultés	12	19	33
Proportion du groupe	44.4%	70.4%	80.5%
Nombre de consultations	47	125	167
Moyenne	3.92	6.58	5.06
Ecart-type	2.99	4.62	5.66
Minimum	1	1	2
Premier quartile	2	3	2
Médiane	3	5	3
Troisième quartile	4	10	5
Maximum	10	15	30
Coefficient d'asymétrie	1.60	0.83	3.43
Coefficient d'aplatissement	1.55	-0.48	12.79
Moyenne de consultations par médecin du groupe	1.74	4.63	4.07

Tableau 8 : test de comparaison des trois groupes, pour la moyenne du nombre de prises en charge.

	Valeur du D^2 , à comparer au χ^2 (soit 3.84)	Conclusion du test de comparaison
Rural et Urbain	9.45	Deux populations distinctes
Mixte et Urbain	0.92	Populations identiques
Rural et Mixte	3.71	Test limite, populations identiques

A propos de la nécessité d'un arrêt de travail, les médecins ont exprimé des réponses très variables en fonction du type de patientèle : Aucun n'en a eu besoin systématiquement en milieu rural, 47% y ont recours systématiquement en milieu mixte, et 9% systématiquement en milieu urbain. Respectivement, des arrêts de travail ont parfois seulement été prescrits dans 42%, 11% et 42% des cas. Les détails sont consignés dans le tableau 9a, les tests de comparaison dans le tableau 9b.

Tableau 9a : les arrêts de travail pour diarrhée au retour d'un pays endémique.

(Le pourcentage relatif est entre parenthèses)

Arrêt de travail	Systématique	Jamais	Parfois	Total
Pop. Rurale	0 (0%)	7 (58%)	5 (42%)	12
Pop. Mixte	9 (47%)	8 (42%)	2 (11%)	19
Pop. Urbaine	3 (9%)	16 (49%)	14 (42%)	33
Total	12 (19%)	31 (48%)	21 (33%)	64

Tableau 9b : test de comparaison des populations selon les arrêts de travail.

	Valeur du D ² , à comparer au χ^2 (soit 5.99)	Conclusion du test de comparaison
Rural et Urbain	38.07	Deux populations distinctes
Mixte et Urbain	11.75	Deux populations distinctes
Rural et Mixte	9.27	Deux populations distinctes

Les trois populations sont donc distinctes sur le plan des arrêts de travail. Le mode de vie, le type d'activité professionnelle, l'entourage familial, l'état de santé et l'âge physiologique sont des facteurs influant probablement sur ces variations. Malheureusement ces facteurs ne sont pas disponibles pour affiner le traitement de cette réponse.

Pour ce qui est du traitement curatif, les résultats et proportions respectives sont consignés dans le tableau 10.

Tableau 10 : la mise en place d'un traitement curatif, suivant la patientèle.

(Le pourcentage relatif est entre parenthèses)

Patientèle	Traitement curatif	Pas de traitement curatif	Nécessité, parfois, de traiter	Totaux
Rurale	8 (67%)	4 (33%)	0 (0%)	12
Mixte	17 (90%)	2 (10%)	0 (0%)	19
Urbaine	18 (55%)	12 (36%)	3 (9%)	33
Regroupée	43 (67%)	18 (28%)	3 (5%)	64

Deux tiers des médecins ont dû systématiquement débiter un traitement curatif. Lorsque l'on compare ces trois populations avec un test de chi-2, le résultat est : $D^2 = 9,08$. Le seuil théorique, pour $p = 0,05$ est égal à 9,49. Ces trois patientèles font donc, pour ce critère, partie de la même population, elles ne sont pas statistiquement différentes.

Le type de traitement donné, lorsqu'un traitement a été nécessaire, a rapporté les effectifs suivants : 5 médecins utilisant le traitement de référence (fluoroquinolone et loperamide), 41 médecins utilisant un autre traitement. Sur ces cinq médecins, 4 exercent en milieu urbain et un avec une clientèle mixte. Devant les petites tailles des populations, aucun test statistique n'a été effectué sur ces groupes.

3.3.3. Troisième partie : le positionnement par rapport au vaccin oral contre le choléra

Dans cette troisième partie du questionnaire, nous nous sommes intéressés au vaccin oral contre le choléra (Dukoral[®]), et s'il était connu par les médecins généralistes. Sur les 95 médecins, 38 connaissaient ce vaccin, soit 40%, et 57 ne le connaissaient pas, soit 60%. Ces deux groupes appartiennent à la même population, à la condition que $p = 0,0123$. Celui-ci étant inférieur à $p = 0,05$ (seuil conventionnel), une loi binomiale ne peut pas décrire cette population, donc les deux groupes sont distincts.

En décomposant en fonction du type de patientèle, les résultats sont consignés au tableau 11.

Tableau 11 : les médecins généralistes, et leur connaissance de Dukoral[®], en fonction de leur type de patientèle.

Patientèle	Médecins connaissant Dukoral [®]	Proportion connaissant Dukoral [®]
Rurale	6 sur 27	22%
Mixte	11 sur 27	41%
Urbaine	21 sur 41	51%
Générale	38 sur 95	40%

Le tableau 12 regroupe les tests de chi-2 permettant de déterminer une relation ou une indépendance en fonction du type de patientèle (test à un degré de liberté, $p = 0,05$). Le chi-2 théorique est égal à 3,84.

Tableau 12 : les tests d'indépendance selon la patientèle, pour la connaissance du vaccin oral.

	D ²	Résultat du test
Rural et Mixte	2,15	Populations identiques
Urbain et Mixte	0,717	Populations identiques
Rural et Urbain	5,71	Populations différentes

Les populations « extrêmes » rurale et urbaine sont donc différentes l'une de l'autre, avec un véritable effet de transition de la population mixte. Les exercices sont donc effectivement différents, et la connaissance qui en résulte de Dukoral[®] l'est également.

La question suivante s'oriente un peu plus sur le fond de ce travail : la diarrhée du voyageur, et la réduction de son incidence après l'administration du vaccin oral contre le choléra. Pour ne pas risquer d'influencer le médecin interrogé, nous avons décomposé en deux cette question : la connaissance d'un effet croisé sur une autre pathologie, et si le médecin répondait positivement, on lui demandait la nature. Sur les 38 médecins connaissant le Dukoral[®], 9 médecins ont répondu positivement à la question, et 4 d'entre eux ont effectivement décrit cette efficacité croisée sur la diarrhée du voyageur. Ils exercent tous les quatre en milieu urbain. Devant la faiblesse des effectifs, aucun test statistique n'a pu être effectué pour différencier ces valeurs. Les quatre médecins ayant répondu positivement, avaient par ailleurs prescrit des traitements prophylactiques et curatifs différents des traitements de référence.

Le dernier item de cette troisième partie est l'avis du médecin généraliste interrogé, en fonction d'éléments dont ils disposaient avant l'entretien, ou le cas échéant qui lui ont été fournis, en ces termes : « le vaccin oral contre le choléra, par une analogie structurelle des toxines cholériques et de la toxine thermolabile d'*Escherichia coli* entérotoxigène, permet une réduction de l'incidence des diarrhées du voyageur ». Fort de cet élément, le médecin a donc donné simplement son avis sur l'utilité du Dukoral[®]. Les résultats sont reportés au tableau 13.

Tableau 13 : l'utilité de disposer de Dukoral[®], pour prévenir la diarrhée du voyageur

Patientèle	Utile	Inutile	Peut-être	Total
Rurale	14	7	6	27
Mixte	17	4	6	27
Urbaine	23	9	9	41
Globale	54	20	21	95

Lorsque l'on pratique un test de chi-2 sur ces résultats, le D² calculé est à 1,12. Pour quatre degrés de liberté, et un p=0,05, le chi-2 théorique est à 9,49. Il ne ressort donc pas de ce test une différence significative. En revanche, en regroupant les effectifs des médecins ne trouvant pas d'utilité à cette thérapeutique et des indécis, et en comparant ce nouveau groupe aux médecins « convaincus », le p calculé est égal à p=0,0337. Il est inférieur à 0,05, donc les différences d'effectifs entre les deux groupes sont significatives. Ainsi, 54 médecins trouvent cette thérapeutique utile, et 41 ne la trouvent pas spontanément utile.

Parmi les 54 médecins convaincus, 25 connaissaient Dukoral[®], et 29 ne le connaissaient pas. Le test retrouve un p=0,093, ces deux populations sont donc identiques.

3.4. Discussion

3.4.1. Première partie : la prophylaxie

Les médecins généralistes interrogés ont donné en moyenne 20 avis par an pour des voyages à l'étranger. Le chiffre le plus haut (200/an, soit dix fois plus), a été fourni par un médecin installé dans un secteur fortement urbanisé et défavorisé, à forte proportion de population immigrée et relativement âgée, qui retournait au pays régulièrement, en ayant des pathologies chroniques. Ils avaient donc tendance à consulter leur médecin traitant avant chaque voyage. Ceci explique une valeur aussi éloignée des valeurs moyennes.

Les tendances isolent les médecins pratiquant en milieu rural, des deux autres catégories : avec moins de 14 avis/an en moyenne, ils donnent significativement moins leur avis pour des patients voyageurs, que les médecins mixtes, avec 28 avis/an, et les médecins urbains, avec 37 avis/an en moyenne.

Plus de 92% des demandes de conseils pour un voyage sont gérées par le médecin traitant lui-même, indépendamment du besoin d'un passage en centre anti-amaril, si la

destination l'exige. La tendance à gérer soi-même les patients voyageurs, ou à les réorienter n'est pas modifiée par le type de patientèle. Pour les patients gérés par le médecin traitant, près de 92% bénéficient d'une prescription prophylactique, sans plus de variation en fonction de l'urbanisation. Le traitement prophylactique est fluctuant selon les habitudes du médecin généraliste. Seuls deux médecins interrogés ont décrit un traitement prescrit conforme aux consensus actuels de médecine du voyage : un antidiarrhéique, pouvant être associé à un antibiotique présomptif, une fluoroquinolone. Ces deux médecins exercent en zone mixte. Dans les traitements prescrits, en proportion, « viennent en tête » les antidiarrhéiques, puis les antibactériens et anti-amibiens, et les adsorbants digestifs (Smecta[®], Bedelix[®],...). Ensuite viennent les prescriptions de substances diverses, les prescriptions systématiques d'antibiotiques, puis les antibiotiques de façon présomptive. Ni les probiotiques (Ultralevure[®], Lacteol[®],...), ni les vaccins n'ont été évoqués. Un point particulier à signaler est la persistance de la prescription d'amibicide (Intetrix[®]) en prophylaxie, malgré l'évolution des recommandations très claire et consensuelle : ce traitement doit maintenant être réservé au traitement curatif de l'amibiase objectivée par des examens parasitologiques et morphologiques, en association avec une antibiothérapie en cas d'amibiase hépatique, car il expose à un risque d'hépatite et de neuropathie, en particulier lors de prises longues.

Les médecins ruraux, qui spontanément et à plusieurs reprises lors des entretiens téléphoniques déclaraient que le caractère rural de leur patientèle influait sur l'utilité et la fréquence de prise en charge préventive et curative des pathologies du voyage, ont été confortés par les tests statistiques d'indépendance sur cette partie du questionnaire. Effectivement, ils ont significativement moins de demandes d'avis pour des voyages. Sociologiquement, le vieillissement des populations rurales, leur état d'esprit plus « rustique » débouchant sur une plus faible consommation médicale et en particulier de prévention, sont probablement des éléments de grande influence sur cette tendance. Pour les populations rurales plus jeunes, ayant des revenus inférieurs aux citadins, et étant moins influencés par la mode du voyage exotique, la tendance à voyager en Afrique, en Asie, ou en Amérique du sud est probablement également inférieure. Selon les résultats de cette enquête, au demeurant, lorsque le patient demande un avis à son généraliste, la prise en charge, en terme de thérapeutiques préventives, n'est pas différente, quel que soit l'environnement. Les antidiarrhéiques ont une place importante (72% des patients), et justifiée : la diarrhée est l'évènement le plus fréquent pour le voyageur, que les causes

soient infectieuses ou pas ; et quelles que soient les origines de ce symptôme, le traitement symptomatique est efficace, même si un traitement étiologique complémentaire est parfois nécessaire et toujours préférable. Par ailleurs le « respect de la diarrhée », comme nos grand-mères nous le préconisaient, pour accélérer « l'élimination du mal », semble avoir enfin disparu des pratiques médicales, à mesure que les publications ont prouvé une inutilité et parfois même un effet délétère de ces pratiques. Les antibactériens – antimibiens et adsorbants digestifs sont encore régulièrement prescrits, en quantités non-négligeables (une prescription sur trois, respectivement), et ce malgré l'absence d'étude prouvant une efficacité clinique significative. Les lactobacilles n'ont pas été prescrits, en concordance avec les études d'efficacité qui n'ont démontré celle-ci que chez l'enfant, atteint d'une diarrhée à rotavirus (enfant sédentaire, lors d'épidémies locales). Le vaccin n'a jamais été évoqué (sont exclus les vaccins spécifiques contre la typhoïde, les hépatites, la fièvre jaune, les méningocoques), pour prévenir un épisode de diarrhée lors d'un voyage. Le vaccin oral contre le choléra, qui peut parfois être indiqué, et ce contrairement aux jugements hâtifs d'une presse peu enthousiaste (73), n'a jamais été proposé. Une hypothèse aurait été intéressante à confirmer : lors de voyages en zone à haut risque infectieux, les patients sont plus volontiers réorientés vers les centres de conseil aux voyageurs, qui eux sont amenés à proposer le vaccin (selon des critères médico-socio-économiques). Il serait envisageable, dans ce cas, qu'une proportion assez importante des patients réorientés, soit éligible au vaccin anticholérique oral.

3.4.2. Deuxième partie : le traitement de diarrhées au retour d'un voyage

La seconde partie du questionnaire traite de la prise en charge d'un épisode de diarrhées, après un voyage en zone endémique, par le médecin généraliste. Les résultats sont assez différents de la première partie : alors qu'un médecin voit en moyenne entre 14 et 37 patients par an pour la prévention, il n'a qu'un peu plus de 5 consultations curatives pour une diarrhée du voyageur. Les variations sont entre 4 et 6,5 consultants par an en fonction du type de patientèle. C'est peu, puisqu'il y a un rapport de un à cinq avec les consultations préventives. En rapportant le nombre total de consultations au nombre total de médecins (en incluant les 31 médecins ayant déclaré ne pas avoir traité de cas de diarrhée du voyageur en 2006), la moyenne descend à 3,5 cas par an et par médecin. En décomposant selon la patientèle, 44% des médecins ruraux (soit 12 médecins) ont vu 47 patients, 70% des médecins à exercice mixte (soit 19 médecins) ont vu 125 patients, et 80% des médecins urbains (soit 33 médecins) ont vu 167 patients. Les tests de corrélation

retrouvent des populations liées : mixte est lié à urbain et rural, mais rural et urbain sont indépendants. La définition des populations, avec mixte comme zone intermédiaire (géographiquement) entre rurale et urbaine, est probablement un facteur important dans cette relation entre les groupes, à la façon d'une intersection dans la théorie des ensembles.

La population rurale consulte donc notablement moins que la population urbaine, au retour d'un voyage, avec, en se rapportant au groupe, 1,7 consultations par an et par médecin rural, 4,1 consultations par an et par médecin urbain, et 4,6 consultations par an et par médecin à exercice mixte. Là encore, des éléments dont nous ne disposons pas, comme les données socio-économiques des patientèles des différents médecins, nous auraient peut-être permis de faire ressortir des facteurs prédictifs, causaux de cette variation, dont nous avons vu que les tests les rendaient significatives.

Pour la prescription d'un arrêt de travail, 48% de la population générale des médecins interrogés n'y a pas eu recours, et 33% n'y a eu recours qu'irrégulièrement. Selon la patientèle, ces deux pourcentages évoluent entre 42% et 58%, et entre 11% et 42%. Les médecins estimant avoir systématiquement eu besoin d'un arrêt de travail pour prendre en charge leur patient fluctuent entre 0% et 47%. Les tests statistiques démontrent une nette indépendance entre les trois populations, mais les variations importantes des trois pourcentages, pour les trois différents groupes, sans tendance commune, ne confirment pas la tendance générale. La relative petite taille des effectifs est probablement en cause dans ce cas précis.

Pour la décision de prescrire un traitement curatif, 2/3 des médecins, lorsqu'ils ont été confrontés à un épisode de diarrhée au retour d'un voyage, ont débuté un traitement de façon systématique. 1/3 n'ont pas prescrit de traitement, ou tout au moins pas de façon systématique. Les fluctuations au sein de chaque groupe sont très importantes, toutefois le test du chi-2 ne fait pas ressortir de différence significative. La taille des échantillons respectifs est, là encore, très probablement source de ce manque de puissance.

Pour la nature du traitement prescrit, 46 réponses ont été faites. Ces réponses étaient composées de près de 90% de traitements différents de la référence actuelle. Cela ne peut malheureusement pas être exploité, les échantillons devenant nettement insuffisants. La nature du traitement, différente des traitements de référence, peut s'expliquer par deux mécanismes principaux. Tout d'abord, la proportion de diarrhées graves, atypiques, provoquées par des germes invasifs, des amibes, ou une cause alimentaire (allergie,

modification des habitudes), est probablement plus importante que dans les études systématiques, par exemple sur des cohortes de voyageurs interrogés à leur descente de l'avion. En effet, le voyageur ne consulte pas toujours pour une diarrhée bénigne, ou s'est déjà rétabli à son retour de voyage. Le second mécanisme est une prise en charge selon des protocoles plus anciens, les consensus ayant progressivement évolué, et le médecin traitant n'ayant pas forcément l'impression d'une « rentabilité » à la mise à jour de sa prise en charge de ce genre de pathologies, majoritairement bénignes et rares pour le généraliste métropolitain.

Parmi les seuls 5 médecins ayant traité leurs patients selon les consensus actuels sur les 46 confrontés à la diarrhée du voyageur en curatif, deux avaient régulièrement appliqué la prophylaxie de référence, et trois une prophylaxie différente. Il ne ressort donc pas de « profil » type de médecin utilisant plus fréquemment les thérapeutiques consensuelles pour cette pathologie. Ces médecins appartiennent au groupe urbain pour quatre d'entre eux, et mixte pour le dernier. Ces deux groupes, nous l'avons vu, sont plus sollicités pour une prévention de la diarrhée du voyageur, mais les effectifs sont trop faibles, pour pouvoir faire apparaître une tendance dans ces groupes.

3.4.3. Troisième partie : Le médecin de ville et Dukoral®

Les proportions de médecins de ville connaissant le vaccin oral contre le choléra disponible en France depuis le 30 décembre 2004 sont de 40%, chiffre dont nous avons établi la significativité sur notre échantillon. Cette proportion se décompose en : 22% chez les médecins ruraux, 41% chez les médecins à exercice mixte, et 51% chez les médecins urbains. Les taux ne sont significativement différents qu'entre rural et urbain. La population mixte –avec sa situation d'intermédiaire– n'est pas différenciable des deux autres groupes.

De nouveau, le médecin rural, par la nature de son exercice, et probablement les conditions de vie socio-économiques de sa patientèle, exprime moins d'intérêt à l'égard du vaccin oral contre le choléra. La population urbaine est plus sensible à cet outil qu'est le vaccin, probablement de par une nécessité plus régulière d'être à même de donner des conseils efficaces et à jour aux voyageurs qui le demandent, en proportion plus nombreux.

La négligence relative des médecins traitants à l'égard du vaccin oral, est probablement également influencée par les vaccins antérieurs contre le choléra : peu efficaces, depuis longtemps non obligatoires, rarement recommandés par l'OMS. L'influence des habitudes de voyage dans les années 60-70 est également présente :

voyages métropolitains, peu de voyages en Afrique, en Asie et en Amérique du sud. Ces voyages « exotiques » sont le plus souvent le fait de voyageurs chevronnés ou professionnels, connaissant bien leur destination et les précautions à prendre lors du voyage.

La relative nouveauté de ce vaccin (un peu plus de deux ans de commercialisation en France) doit également nous faire considérer ces résultats comme ceux d'une période d'adaptation encore en cours.

La question suivante, est également influencée par cette nouveauté : sur les 40% de médecins connaissant Dukoral[®], 24% seulement connaissaient également l'efficacité croisée sur une autre pathologie, soit moins de 10% de la population interrogée. Seuls 4 médecins sur les 95 ont été à même de décrire l'efficacité sur la diarrhée aiguë due à ETEC, soit 4,2% de la population. Ces quatre médecins exercent en milieu urbain, mais la petite taille de l'effectif ne permet aucun test statistique de significativité. Par ailleurs ces quatre médecins avaient proposé en prophylaxie à leurs patients voyageurs les traitements suivants: antidiarrhéique (loperamide ou racecadotril) et adsorbant (diosmectite ou autres) pour trois d'entre eux, et un traitement divers non référencé pour le quatrième. Ils ont déclaré avoir eu à donner quinze avis en 2006 pour les trois premiers, et vingt pour le quatrième. Enfin, les trois premiers n'avaient pas eu à prendre en charge de cas de diarrhée au retour d'un voyage en pays endémique pour la diarrhée du voyageur, le dernier reportant deux cas traités pour 2006. Ces deux patients ont été pris en charge avec un traitement n'incluant pas de fluoroquinolone. Ces quatre médecins, informés sur ce type de pathologie, ont témoigné d'une faible incidence de patients demandant des conseils à leur médecin avant un voyage, et une incidence encore plus faible de patients requérant une prise en charge curative pour une diarrhée au retour d'un pays endémique. Les patients, souvent guéris au retour de leur voyage, n'ont pas la possibilité de s'adapter à des horaires de rendez-vous, ou à des attentes pour des consultations libres assez longues, du point de vue d'un patient ayant des difficultés à contrôler sa défécation. Ils sont donc plus communément amenés à consulter un service d'accueil des urgences, si les symptômes persistent à leur retour.

La question suivante avait pour objectif de savoir si le médecin généraliste pouvait avoir envie de s'investir dans la prévention de la diarrhée du voyageur. La motivation est une amélioration probante de la prise en charge de sa patientèle, apporté par cette nouvelle thérapeutique. Aux médecins ne connaissant par Dukoral[®], ou son efficacité croisée, il a

donc été fourni les éléments minimums pour qu'ils puissent donner leur avis. Dans le but de favoriser la significativité des réponses, les médecins ont alors été regroupés en spontanément favorables (ayant répondu « utile » à la question), et spontanément défavorables (qui ont répondu « inutile » ou « peut-être » à cette question). Les proportions respectives de ces deux groupes sont de 57% et 43%. Les tests sont significatifs, donc réellement 57% des médecins interrogés sont intéressés et souhaitent participer (sans notion d'un investissement personnel important, peu en adéquation avec l'incidence pour le médecin généraliste) à la prévention de la diarrhée du voyageur.

L'évolution des indications dans le dossier de mise sur le marché pourrait donc permettre, à condition que les revues relaient l'information sans trop de scepticisme, à une diffusion progressive de l'utilisation de ce vaccin contre la « turista » par les médecins généralistes. Le bénéfice est réel, comme les études le montrent, d'autant que le syndrome du colon irritable (SCI) est maintenant clairement connu comme une des conséquences assez fréquentes de ces pathologies majoritairement bénignes. Et le médecin n'aura peut être pas autant l'impression de « traiter pour pas grand-chose », comme il m'a été rapporté lors des entretiens téléphoniques, s'ils sont convaincus de prémunir leur patient d'un risque de développer un SCI. Ce syndrome est fréquent dans la pratique de ville. Il est source de consultations itératives, d'essais de thérapeutiques souvent peu efficaces, et parfois *in fine* de dégradation de la relation thérapeutique. Il ne s'agit plus, en terme d'économie de santé, d'une pathologie mineure. Accéder à un traitement préventif de ce syndrome ne peut que toucher le médecin généraliste.

4. Conclusion

Un voyageur sur deux, du nord vers le sud, présentera au moins un épisode de diarrhée sur un séjour de deux semaines. En fait les proportions varient de 30% à 80% selon la destination. 40% des patients doivent modifier leur programme pour s'adapter aux diarrhées, et 10% évolueront vers l'apparition d'un syndrome du colon irritable (24). Cette incidence n'est pas négligeable, d'autant que des critères existent pour isoler les sujets les plus à risque : selon la destination, la durée du séjour, son motif, le mode d'hébergement. Par ailleurs des critères existent également pour prévoir un épisode grave : selon l'âge (les extrêmes sont plus fragiles), le terrain (les voyageurs sont de plus en plus polyopathologiques, comme la population générale), les infrastructures de soins sur place.

Certes l'indication contre le choléra est faible, en prenant en compte les déclarations des pays endémiques. On sait néanmoins que ces chiffres sont totalement sous-évalués, de par les conséquences socio économiques des déclarations, et les difficultés de coproculture en zone endémique. L'Italie vaccine toutes ses troupes en partance pour l'Afrique depuis ses études au Mozambique. Il y a donc des indications à conserver, selon les spécificités individuelles, et la sensibilité du patient.

Pour la diarrhée du voyageur, l'incidence est telle, sur une quantité de voyageurs si importante, que ce vaccin devient plus fréquemment utile que celui de l'hépatite A, ou de la typhoïde. Le vaccin n'est fonctionnel que sur les colibacilles entérotoxigènes, mais aucun vaccin plus efficace ne devrait voir le jour prochainement, tant les germes en cause sont nombreux, et les antigènes encore plus. Les complications de l'infection sont rares, mais sur le volume, deviennent non négligeables. Les médecins traitants sont peu sensibilisés par cette pathologie, probablement par surcharge de travail, à cause des nombreuses autres pathologies, et par le côté « inévitable » de la « turista » dans l'inconscient collectif.

L'extension, documentée par des études méthodologiquement fiables, de l'autorisation d'utilisation sur cette pathologie, devrait permettre au médecin français, de proposer ce vaccin contre la diarrhée du voyageur, si la destination, l'état de santé et les enjeux socio-économiques, l'indiquent. A l'instar des médecins canadiens ou suédois, il disposerait alors d'un outil supplémentaire, fiable et avec une innocuité quasi-totale, pour protéger ses patients de la diarrhée du voyageur et de ses complications.

5. Références bibliographiques

- 1 Adachi JA, Mathewson JJ, Jiang ZD, Ericsson CD, DuPont HL *Enteric pathogens in Mexican sauces of popular restaurants in Guadalajara, Mexico, and Houston, Texas*, article en anglais *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 884-7.
- 2 Agence de santé publique du Canada *Déclaration sur le nouveau vaccin oral contre le Choléra et la diarrhée du voyageur*, in *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2005 ; Volume 31 – DCC-7.
- 3 Black RE *The epidemiology of cholera and enterotoxigenic E. coli diarrheal disease*, in Holmgren J, Lindberg A, Möllby R, *11th Nobel Conference, Stockholm* Lund : Studentlitteratur 1986 ; p 23-32.
- 4 Boedeker EC *Vaccines for enterotoxigenic Escherichia coli: current status*, article en anglais *Curr Opin Gastroenterol* 2004 ; 21 : 15-19.
- 5 Cali G *The Italian Army Medical Corps in the United Nations "peacekeeping" operations: Somalia and Mozambique, December 1992-December 1994*, article en anglais *Med Trop* 1996 ; 56 : 400-3.
- 6 Centers for Disease Control and prevention *Traveller's Diarrhea* [en ligne] US Department of Health, 29 juillet 2003 (page consultée le 13 février 2005).
<http://www.cdc.gov/travel/diarrhea.htm>
- 7 Chapman PA, Mitchelmore DL *A two-year survey of the incidence of heat-labile enterotoxin-producing Escherichia coli and other enteric pathogens in travellers returning to the Sheffield area*, article en anglais *Epidemiol Infect* 1988 ; 101 : 239-47.
- 8 Charcosset M, *Vibrio cholerae* [en ligne] Université Lyon 1 31/03/2006 (page consultée le 04/09/2006). http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio-viro/DESLYON/Fiches/Chapitre1/Vibrio_cholerae.html/
- 9 Clemens JD, Stanton BF, Chakraborty J, Sack DA, Khan MR, Huda S et al *B subunit-whole cell and whole cell-only oral vaccines against cholera: studies on reactogenicity and immunogenicity*, article en anglais *J Infect Dis* 1987 ; 155 : 79-85.
- 10 Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Chakraborty J, Neogy PK, Stanton B 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*, article en anglais *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 372-7.
- 11 Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Chakraborty J, Khan MR, Stanton BF et al *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh*, article en anglais *Lancet* 1986 ; 2 : 124-127.
- 12 Clemens JD, Harris JR, Sack DA, Chakraborty J, Ahmed F, Stanton BF et al *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year of followup*, article en anglais *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 60-9.

- 13 Clemens JD, Sack DA, Harris JR, van Loon F, Chakraborty J, Ahmed F et al *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up*, article en anglais Lancet 1990 ; 335 : 270-3.
- 14 Clements JD, Finkelstein RA *Demonstration of shared and unique immunological determinants in enterotoxins from Vibrio cholerae and Escherichia coli*, article en anglais Infect Immun 1978 ; 22 : 709-13.
- 15 Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development, National Academy of Sciences *The burden of disease resulting from diarrhea*, in *New Vaccine Development: Establishing priorities. Diseases of importance in developing countries, vol 2* Washington DC : National Academy Press 1986 ; p 159-169.
- 16 Committee on Issues and Priorities for New Vaccine Development, National Academy of Sciences *The prospects for immunizing against Escherichia coli*, in *New Vaccine Development: Establishing priorities. Diseases of importance in developing countries, vol 2* Washington DC : National Academy Press 1986 ; p 178-185.
- 17 Conly J *Antimicrobial resistance in Canada*, article en anglais Cmaj 2002 ; 167 : 885-91.
- 18 Dalton CB, Mintz ED, Wells JG, Bopp CA, Tauxe RV *Outbreaks of enterotoxigenic Escherichia coli infection in American adults: a clinical and epidemiologic profile*, article en anglais Epidemiol Infect 1999 ; 123 : 9-16.
- 19 DuPont HL *Travelers' diarrhea : antimicrobial therapy and chemoprevention*, article en anglais Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005 ; 2(4) : 191-8.
- 20 DuPont HL *Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention*, article en anglais Drugs 2006 ; 66(3) : 303-14.
- 21 DuPont HL *Azithromycin for the self-treatment of traveler's diarrhea*, article en anglais CID 2007 ; 44 : 347-9.
- 22 DuPont AW, DuPont HL *Travelers' diarrhea: modern concepts and new developments*, article en anglais Curr Treat Options Gastroenterol 2006 ; 9(1) : 13-21.
- 23 DuPont HL *What's new in enteric infectious disease at home and abroad*, article en anglais Curr Opin Infect Dis 2005 ; 18 : 407-12.
- 24 Fisch A *Cholera and Traveller's diarrhoea*, article en anglais 9th Conference of The International Society of Travel Medicine (May 1-5, 2005 ; Lisbon, Portugal).
- 25 Fournier JM *Choléra* [en ligne] Unité du choléra et des vibrions, Institut Pasteur, Mars 2006 (page consultée le 04/09/2006).
<http://www.pasteur.fr/actu/presse/documentation/cholera.htm>
- 26 Gascón J *Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea*, article en anglais Digestion 2006 ; 73 (suppl 1) : 102-8.
- 27 Gilligan PH, Brown JC, Robertson DC *Immunological relationships between cholera toxin and Escherichia coli heat-labile enterotoxin*, article en anglais Infect Immun 1983 ; 42 : 683-91.

- 28 Girard MP, Steele D, Chaignat CL, Kieny MP *A review of vaccine research and development: human enteric infections*, article en anglais *Vaccine* 2006 ; 24 : 2732-2750.
- 29 Glass RI, Becker S, Huq MI, Stoll BJ, Khan MU, Merson MH et al. *Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966-1980*, article en anglais *Am J Epidemiol* 1982 ; 116 : 959-70.
- 30 Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA, Ashley D, Lowe B, Verenkar MP et al *In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions*, article en anglais *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 212-6.
- 31 Guerrant RL *Gastrointestinal infections and food poisoning*, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, *Principles and practice of infectious disease*, 4 ed, vol 1 New York : Churchill Livingstone 1995 ; p 945-962.
- 32 Gustafsson B *Cost-effectiveness and cost-benefit of vaccination against Traveler's Diarrhea*, article en anglais Unpublished data, provided by SBL Vaccin AB, Stockholm, Sweden 2001.
- 33 Haberberger RL, Mikhail IA, Burans JP, Hyams KC, Glenn JC, Diniega BM et al *Travelers' diarrhea among United States military personnel during joint American-Egyptian armed forces exercises in Cairo, Egypt*, article en anglais *Mil Med* 1991 ; 156 : 27-30.
- 34 Hill DR, Ford L, Lalloo DG *Oral cholera vaccines: use in clinical practice*, article en anglais *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 361-73.
- 35 Holmgren J *Actions of cholera toxin and the prevention and treatment of cholera*, article en anglais *Nature* 1981 ; 292 : 413-7.
- 36 Holmgren J, Svennerholm AM *Cholera and the immune response*, article en anglais *Prog Allergy* 1983 ; 33 : 106-19.
- 37 Holmgren J, Jertborn M, Svennerholm A *New and improved vaccines against cholera*, in Levine MM, Woodrow G, Kaper JB, Cobon G *New Generation Vaccines*, 2nd ed New York : Marcel Dekker Inc 1997 ; p 459-468.
- 38 Holmgren J, Bergquist C *Oral B Subunit-Killed Whole-Cell Cholera Vaccine*, in Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF *New Generation Vaccines*, 3rd ed New York : Marcel Dekker Inc. 2004 : p. 499-509.
- 39 Hyams KC, Bourgeois AL, Merrell BR, Rozmajzl P, Escamilla J, Thornton SA et al *Diarrheal disease during Operation Desert Shield*, article en anglais *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1423-8.
- 40 Institut de veille sanitaire, *Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006*, in *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2006 ; n° 23-24/2006.
- 41 Ivanoff B *Diarrhées du voyageur: quels vaccins ?* Manuscrit n° 1977/SMV 3 3^{èmes} journées biennales de médecine des voyages 1998.

- 42 Ivanoff B, Chaignat CL *Vaccins et vaccination anticholériques* Journée en hommage au MG Lapeyssonnie, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002.
- 43 Jertborn M, Svennerholm AM, Iwarson S *A prospective study of serum antibody responses to enterotoxigenic Escherichia coli in Swedish travellers*, article en anglais Scand J Infect Dis 1988 ; 20 : 69-75.
- 44 Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J *Evaluation of different immunization schedules for oral cholera B subunit-whole cell vaccine in Swedish volunteers*, article en anglais Vaccine 1993 ; 11 : 1007-12.
- 45 Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J *Safety and immunogenicity of an oral recombinant cholera B subunit-whole cell vaccine in Swedish volunteers*, article en anglais Vaccine 1992 ; 10 : 130-2.
- 46 JOFFIN JN *Choléra: quelques éléments de la maladie et des vaccins* [en ligne] Techmicrobio.net, 06/01/2003, (page consultée le 04/09/2006), <http://membres.lycos.fr/microbio/systematique/cholerasup.html>
- 47 Kaper JB, Morris JG Jr, Levine MM *Cholera*, article en anglais Clin Microbiol Rev 1995 ; 8: 48-86.
- 48 Kaysner CA, Hill WE *Toxigenic Vibrio cholerae O1 in Food and Water*, in Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O *Vibrio cholerae and Cholera: Molecular to Global Perspectives* Washington: American Society for Microbiology 1994 ; p 27-39.
- 49 Keusch G, Acheson D *Enteric bacteria: "Secretory" (Watery) Diarrhea*, in Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G *Mechanisms of Microbial Disease* Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 1998 ; p 176-184.
- 50 Levine MM *Enteric infections and the vaccines to counter them: future directions*, article en anglais Vaccine 2006 ; 24 : 3865-73.
- 51 Leyten EMS, Soonawala D, Schultsz C, Herzog C, Ligthelm RJ, Wijnands S et al *Analysis of efficacy of CVD 103-HgR live oral cholera vaccine against all-cause travelers' diarrhea in a randomised, double-blind, placebo-controlled study*, article en anglais Vaccine 2005 ; 23 : 5120-6.
- 52 Lilliestierna H, Britton S, *Cholera and car accidents*, article en anglais Lancet 2006 ; 368 : 646.
- 53 Lipp EK, Huq MI, Colwell RR *Effects of global climate on infectious disease: the cholera model*, article en anglais Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 757-70.
- 54 López RM, García P, Reina E, Plaza E *Efficacy of Dukoral oral vaccine in the prevention or traveller's diarrhoea*, article en anglais Northern European Conference on Travel Medicine, Edinburgh, 7-10 June 2006.
- 55 Louis VR, Russek-Cohen E, Choopun N, Rivera IN, Gangle B, Jiang SC et al *Predictability of Vibrio cholerae in Chesapeake Bay*, article en anglais Appl Environ Microbiol 2003 ; 69 : 2773-85.

- 56 Lundkvist J, Jönsson B *Cost-effectiveness, number needed to treat and clinical relevance of TD prevention with Dukoral*, article en anglais Unpublished data, provided by SBL Vaccin AB, Stockholm, Sweden.
- 57 Mattila L *Clinical features and duration of traveler's diarrhea in relation to its etiology*, article en anglais Clin Infect Dis 1994 ; 19 : 728-34.
- 58 Moseley SL, Falkow S *Nucleotide sequence homology between the heat-labile enterotoxin gene of Escherichia coli and Vibrio cholerae deoxyribonucleic acid*, article en anglais J Bacteriol 1980 ; 144 : 444-6.
- 59 Nalin DR, Levine MM, Rhead J et al *Canabis, hypochloridria, and cholera*, article en anglais Lancet 1978 ; 2 : 856-9.
- 60 OMS *Choléra 2004*, in *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2005 ; 80 : 261-8.
- 61 OMS *Choléra 2005*, in *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2006 ; 81 : 297-308.
- 62 OMS *Cholera, fact sheet n°107* [en ligne] OMS Mars 2000 (page consultée le 15 avril 2006). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/print.html>
- 63 OMS *Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à ETEC et EHEC, partie II*, in *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 1999 ; 74 : 105-11.
- 64 OMS *Orientations futures de la recherche sur les vaccins contre Escherichia coli entérotoxigène destinés aux pays en développement*, in *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2006 ; 81 : 97-104.
- 65 OMS *Vaccins contre le Choléra*, in *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2001 ; 76 : 117-24.
- 66 Okhuysen PC *Current concepts in travelers' diarrhea : epidemiology, antimicrobial resistance and treatment*, article en anglais Curr Opin Infect Dis 2005 ; 18 : 522-6.
- 67 Peltola H, Gorbach SL *Travelers' Diarrhea 20.1 Epidemiology and clinical aspects*, in DuPont HL, Steffen R *Textbook of Travel Medicine and Health*, 2nd ed London : BC Becker Inc 2001 ; p 151-159.
- 68 Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H, Simula I, Mattila L, Oksanen P et al *Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine*, article en anglais Lancet 1991 ; 338 : 1285-9.
- 69 Pierce NF *Protection against challenge with Escherichia coli heatlabile enterotoxin by immunization of rats with cholera toxin/toxoid*, article en anglais Infect Immun 1977 ; 18 : 338-41.
- 70 Qadri F, Svennerholm AM, Faruque ASG, Sack RB *Enterotoxigenic Escherichia coli in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment and prevention*, article en anglais Clin Microbiol Rev 2005 ; 18 (3) : 465-83.
- 71 Qadri F, Ahmed T, Ahmed F, Begum YA, Sack DA, Svennerholm AM *Reduced doses of oral killed enterotoxigenic Escherichia coli plus cholera toxin B subunit vaccine is safe and immunogenic in Bangladeshi infants 6-17 months of age: dosing studies in different age groups*, article en anglais Vaccine 2006 ; 24 : 1726-33.

- 72 Rendi-Wagner P, Kollaritsch H *Drug prophylaxis for travelers' Diarrhea*, article en anglais Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 628-33.
- 73 Revue Prescrire *Prévention et traitement du choléra* Rev Prescrire 2005 ; 25 : 842-4.
- 74 Richie EE, Punjabi NH, Sidharta YY, Peetosutan KK, Sukandar MM, Wasserman SS et al *Efficacy trial of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in North Jakarta, Indonesia, a cholera-endemic area*, article en anglais Vaccine 2000 ; 18 : 2399-410.
- 75 Rogers HL, Reilly SM *A survey of the health experiences of international business travelers, Part One-Physiological aspects*, article en anglais Aaohn J 2002 ; 50 : 449-59.
- 76 Sack D, Cadoz M *Cholera Vaccines*, in Plotkin SA, Orenstein WA *Vaccines*, 3rd ed Philadelphia : WB Saunders Company, 1999 ; p 639-649.
- 77 Sack RB, Gorbach SL, Banwell JG, Jacobs B, Chatterjee BD, Mitra RC *Enterotoxigenic Escherichia coli isolated from patients with severe cholera-like disease*, article en anglais J Infect Dis 1971 ; 123 : 378-85.
- 78 Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C et al *Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits*, article en anglais Lancet 1994 ; 344 : 1273-6.
- 79 Scerpella EG, Sanchez JL, Mathewson JJ, Torres-Cordero JV, Sadoff JC, Svennerholm AM et al *Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy of the Whole-Cell/Recombinant B Subunit (WC/rBS) Oral Cholera Vaccine Against Travelers' Diarrhea*, article en anglais J Travel Med 1995 ; 2 : 22-7.
- 80 Schultsz C, van den Ende J, Cobelens F, Vervoort T, van Gompel A, Wetsteyn JC et al *Diarrheagenic Escherichia coli and acute and persistent diarrhea in returned travelers*, article en anglais J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 3550-4.
- 81 Sharp TW, DeFraités RF, Thornton SA, Burans JP, Wallace MR *Illness in Journalists and Relief Workers Involved in International Humanitarian Assistance Efforts in Somalia, 1992-93*, article en anglais J Travel Med 1995 ; 2 : 70-6.
- 82 Shigematsu M, Okabe N, *Trends of statutory reporting cases of travel associated typhoid fever, paratyphoid fever, cholera and HAV infection in recent five years in Japan*, article en anglais 9th conference of the international society of travel medicine, Lisbon, Portugal, 1-5 may 2005.
- 83 Stauffer WM, Konop RJ, Kamat D *Travelling with infants and young children Part III: travelers' diarrhea*, article en anglais J Travel Med 2002 ; 9 : 141-50.
- 84 Steffen R, Acar J, Walker E, Zuckerman J, *Cholera: assessing the risk to travellers and identifying methods of protection* Travel Med Infect Dis 2003 ; 1 : 80-8.
- 85 Steffen R, Castelli F, Nothdurft AD, Rombo L, Zuckerman JN *Vaccination against enterotoxigenic Escherichia coli, a cause of travelers' diarrhea*, article en anglais J Travel Med 2005 ; 12 : 102-7.
- 86 Stermer E, Lubezky A, Potasman I, Paster E, Lavy A *Is Traveler's Diarrhea a significant risk factor for the development of Irritable Bowel Syndrome? A prospective study*, article en anglais CID 2006 ; 43 : 898-901.

- 87 Svennerholm AM, Savarino SJ *Oral inactivated whole cell B subunit combination vaccine against enterotoxigenic Escherichia coli*, in Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF *New Generation Vaccines, 3rd ed* New York : Marcel Dekker Inc 2004 : p 737-750.
- 88 Svennerholm AM, Holmgren J *Synergistic protective effect in rabbits of immunization with Vibrio cholerae lipopolysaccharide and toxin/toxoid*, article en anglais *Infect Immun* 1976 ; 13 : 735-40.
- 89 Svenungsson B, Lagergren A, Ekwall E, Evengard B, Hedlund KO, Karnell A et al *Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases*, article en anglais *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 770-8.
- 90 Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Cryz SJ, Edelman R, Kaper JB et al *Onset and duration of protective immunity in challenged volunteers after vaccination with live oral cholera vaccine CVD 103-HgR*, article en anglais *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 837-41.
- 91 Tarantola A, Quilici ML *Vibrio cholerae O1 strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones in travellers returning from India (Rajasthan) to France, April 2007*, article en anglais *Euro Surveill* 2007 ; 12(5) : E070503.2.
- 92 Taylor DN, Houston R, Shlim DR, Bhaibulaya M, Ungar BL, Echeverria P *Etiology of diarrhea among travelers and foreign residents in Nepal*, article en anglais *Jama* : 1988 ; 260 : 1245-8.
- 93 Taylor DN, Cárdenas V, Sanchez JL, Bégué RE, Gilman R, Bautista C et al *Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru*, article en anglais *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1667-73.
- 94 Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, Mason C, Pitarangsi C, et al *Traveler's diarrhea in Thailand: Randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen*, article en anglais *CID* 2007 ; 44 : 338-46.
- 95 Van Herck K, Zuckerman J, Castelli F, van Damme P, Walker E, Steffen R *Travelers' knowledge, attitudes, and practices on prevention of infectious disease: results from a pilot study*, article en anglais *J Travel Med* 2003 ; 10 : 75-8.
- 96 Van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J, Rao MR, Kay BA, Sack DA et al *Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up*, article en anglais *Vaccine* 1996 ; 14 : 162-6.
- 97 Vicente ACP, Teixeira LFM, Iniguez-Rojas L, Luna MG, Silva L, Andrade JRC et al *Outbreaks of cholera-like diarrhoea caused by enterotoxigenic Escherichia coli in the Brazilian Amazon rainforest*, article en anglais *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005 ; 99 : 669-74.
- 98 Vila J, Vargas M, Ruiz J, Corachan M, Jimenez De Anta MT, Gascon J *Quinolone resistance in enterotoxigenic Escherichia coli causing diarrhea in travelers to India in comparison with other geographical areas*, article en anglais *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 1731-3.

- 99 Wingate D, Phillips SF, Lewis SJ, Malagelada JR, Speelman P, Steffen R et al *Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea*, article en anglais *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 773-82.
- 100 Wolf MK, Taylor DN, Boedeker EC, Hyams KC, Maneval DR, Levine MM et al *Characterization of enterotoxigenic Escherichia coli isolated from US troops deployed to the Middle East*, article en anglais *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 851-6.

6. Annexes

6.1. Annexe A : les fréquences des agents pathogènes diarrhéogènes dans la littérature.

Articles	Année	1988	1990	1991	1993	1996	2000	2001	
	Lieu	Népal	Moyen-Orient	Egypte	Maroc	Somalie et Mozambique	Suède	Synthèse	
	Référence bibliographique	92	39	33	57	5	89	67	
Valeurs en %	bactéries	47	50					50-75	
	Escherichia coli enterotoxigène	total	24	21	33	31	42	8	5-70
		ST			17		21		
		LT			13		11		
		ST+LT			3		11		
	<i>campylobacter</i>	9			22		13	0-30	
	salmonelles			2	22		7	0-15	
	shigelles	14	19	9			4	0-15	
	<i>clostridium difficile</i>						13		
	<i>vibrio cholerae</i>			2					
	<i>aeromonas</i>							0-10	
	<i>pleisiomonas</i>							0-5	
	virus								0-20
	rotavirus	8			6				
	norovirus								
	calcivirus								
	protozoaires						présents		0-5
	giardiases	12							
	amibiases	5							
	cryptosporidiose	5							
cyclosporose									
aucun pathogène	44		51	40			44	10-40	

6.2. Annexe B : composition de la solution de réhydratation orale recommandée par l'OMS.

Substance	Formule chimique	En g/l	En %
Chlorure de sodium	NaCl	2,64	12,68
Dihydrate de citrate de sodium	C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ ·2H ₂ O	3,95	14,15
Chlorure de potassium	KCl	2,03	7,32
Glucose anhydre	C ₆ H ₁₂ O ₆	12,39	65,85

6.3. Annexe C : questionnaire téléphonique

(Entre parenthèses figure le nom de la colonne correspondant à la question dans le tableau des résultats, les lettres soulignées correspondant aux réponses données par les médecins interrogés)

Département : (A)

I. En 2006, combien de patients vous ont demandé des conseils pour des voyages à l'étranger? (B)

Si aucun, passer à II

1. Les avez-vous, (C)
 - Orientés sur un centre de vaccination ou une consultation de maladies infectieuses,
 - Conseillés,
 - Vous ne savez plus ?
2. Avez-vous été amené à prescrire un traitement présomptif contre les diarrhées? (D)
 - Qui Non Je ne sais plus
3. De quelle nature : (E)
 - Vaccins
 - Antibactériens
 - Antibiotiques présomptifs
 - Antibiotiques systématiques
 - Probiotiques
 - Adsorbants
 - Antidiarrhéiques
 - Autres
 - Je ne sais plus

II. Cette année, combien de patients avez-vous été amené à prendre en charge pour des diarrhées, après un voyage ? (F)

Si aucun, passer à III

1. Avez-vous dû le mettre en arrêt de travail ? (G)
 - Qui Non Parfois
2. Avez-vous dû prescrire un traitement curatif ? (H)
 - Qui Non Parfois
3. De quelle nature ? (I)
 - Quinolone et lopéramide
 - Autre

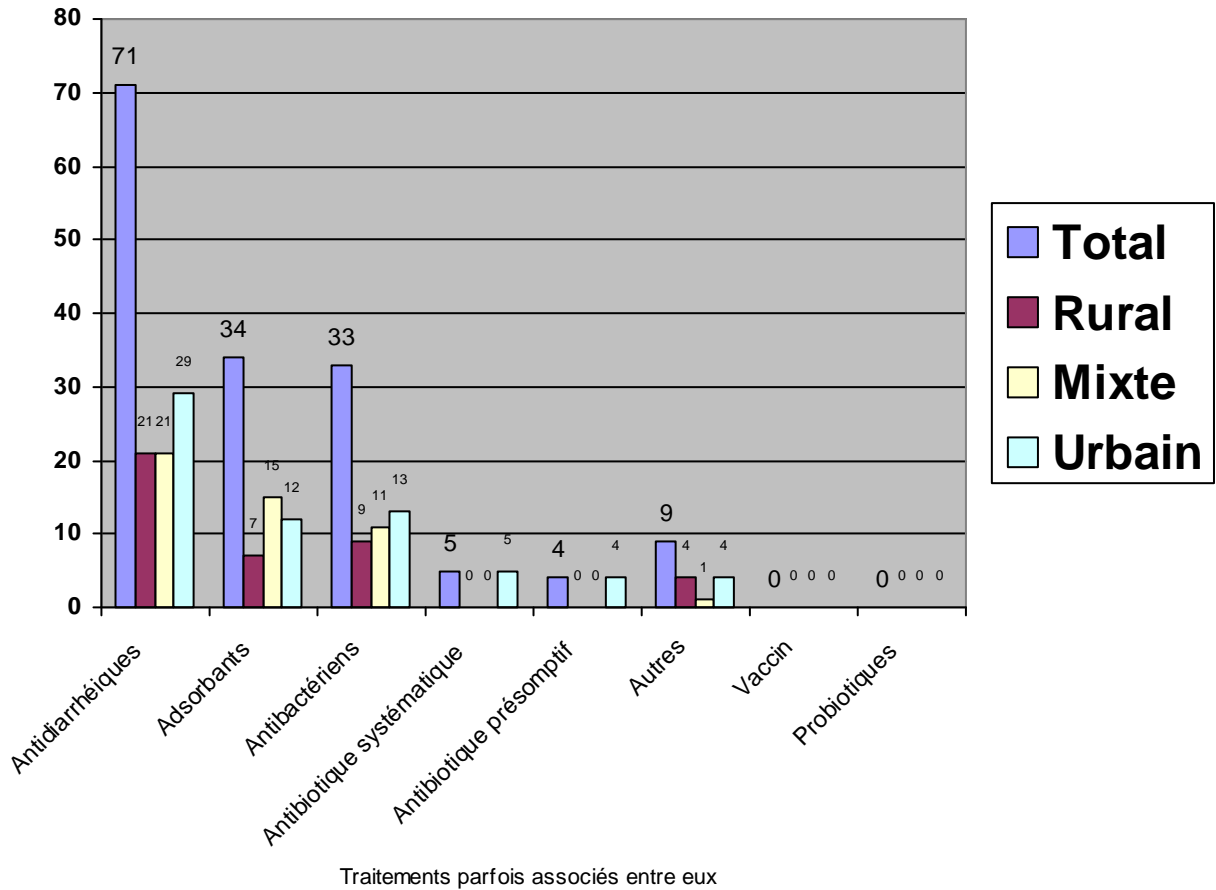
6.4. Annexe D : résultats de l'enquête téléphonique

Département	Nombre de demandes de conseils	Conseil ou réorientation	Traitement proposé	Nature du traitement	Prise en charge de diarrhée du voyageur	Arrêt de travail	Traitement nécessaire	Nature du traitement	Connaissance de Dukoral	Connaissance d'une efficacité croisée	Connaissance de l'effet sur ETEC	Notion d'utilité de Dukoral	Type de patientèle
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	2	o	o	i	0				n			o	r
2	5	e	o	sd	2	n	o	a	o	o	a	n	m
3	10	e	o	i	0				o	n		n	u
4	200	e	o	i	15	n	o	a	o	n		o	m
5	20	e	o	i	4	p	n		n			o	u
6	20	e	o	i	3	n	o	r	o	n		o	u
7	3	e	o	di	1	n	o	a	n			o	r
8	150	e	o	bd	5	o	o	a	n			o	u
9	4	o	o	di	0				n			o	r
10	40	e	o	s	15	n	o	a	n			o	m
11	50	e	o	i	2	n	n		o	n		p	u
12	20	e	o	bdi	10	o	o	a	n			o	m
13	30	e	o	brdi	0				n			o	m
14	30	e	o	i	5	n	o	a	n			o	m
15	10	e	o	ui	0				n			o	r
16	19	e	o	bi	7	o	o	a	n			o	m
17	21	e	o	bi	5	o	o	a	n			o	m
18	30	e	o	sdi	5	p	o	a	o	n		o	m
19	2	e	o	du	0				n			o	r
20	20	e	o	bd	3	n	n		n			p	r
21	40	e	o	bi	2	p	n		n			p	u
22	15	e	o	rd	10	o	n		o	n		p	m
23	10	e	o	i	0				o	n		n	u
24	30	e	o	bi	4	p	o	a	o	o	a	p	r
25	20	e	o	bd	3	p	o	a	n			n	u
26	20	e	o	i	4	p	n		n			o	u
27	10	e	o	ui	0				n			o	r
28	3	o	o	bu	0				n			p	m
29	70	e	o	i	6	p	o	a	o	n		o	u
30	30	e	o	brdi	0				n			o	m
31	50	e	o	i	2	n	n		o	n		p	u
32	10	e	n		0				o	n		n	r
33	40	e	o	bi	2	p	n		n			p	u
34	40	e	o	bi	2	p	n		n			p	u
35	20	e	o	i	4	n	o	a	o	n		p	m
36	10	e	o	i	0				n			p	r
37	80	e	o	bi	20	n	o	r	o	n		p	u
38	85	e	o	i	15	n	o	a	o	n		o	m
39	2	o	o	i	0				n			o	r
40	10	e	n		0				o	n		n	r
41	15	e	o	bi	2	n	o	a	n			n	m
42	10	e	o	bdi	0				n			p	m
43	4	o	o	di	0				n			o	r
44	70	e	o	i	6	p	o	a	o	n		o	u
45	100	e	o	bi	30	n	o	r	o	n		p	u
46	30	e	o	i	0				n			n	r
47	15	e	o	d	3	o	o	a	n			o	m

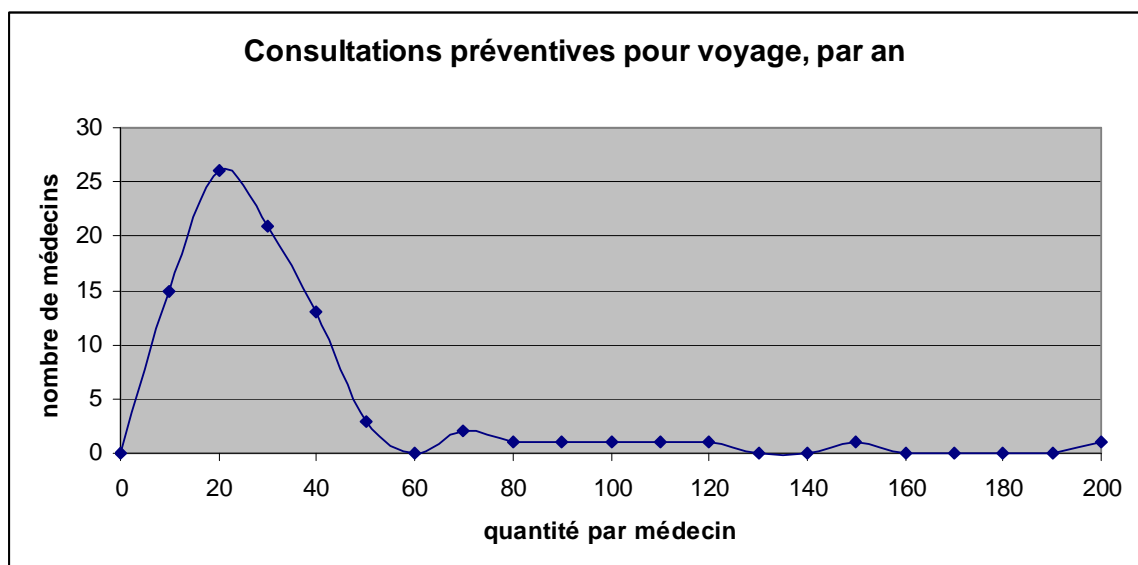
Département	Nombre de demandes de conseils	Conseil ou réorientation	Traitement proposé	Nature du traitement	Prise en charge de diarrhée du voyageur	Arrêt de travail	Traitement nécessaire	Nature du traitement	Connaissance de Dukoral	Connaissance d'une efficacité croisée	Connaissance de l'effet sur ETEC	Notion d'utilité de Dukoral	Type de patientèle
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
48	10	c	n		0				o	n		n	r
49	10	c	o	i	0				o	n		p	m
50	105	c	n		10	n	o	a	o	n		o	u
51	30	c	o	di	0				n			o	m
52	10	c	o	di	5	n	n		n			o	u
53	30	c	o	bi	4	p	o	a	o	o	a	p	r
54	15	c	o	di	0				o	o	t	n	u
55	30	c	o	i	10	p	o	a	n			o	r
56	15	c	o	rd	10	o	n		o	n		p	m
57	15	c	o	di	0				o	o	t	n	u
58	30	c	o	sdi	5	p	o	a	o	n		o	m
59	15	c	o	di	0				o	o	t	n	u
60	5	c	o	sd	2	n	o	a	o	o	a	n	m
61	30	c	o	i	0				n			n	r
62	5	c	o	i	0				n			o	u
63	2	c	o	du	0				n			o	r
64	2	c	o	i	0				n			n	u
65	2	c	o	i	0				n			n	m
66	4	o	o	di	0				n			o	m
67	30	c	o	i	10	p	o	a	n			o	r
68	20	c	o	bd	3	p	o	a	n			n	u
69	50	c	o	i	2	n	n		o	n		p	u
70	10	c	o	bi	2	n	n		n			o	r
71	2	o	o	i	0				n			o	r
72	25	c	o	bi	1	o	o	r	o	n		o	m
73	20	c	o	bd	3	n	o	a	o	n		o	u
74	20	c	o	bd	3	n	o	a	o	n		o	u
75	40	c	n		5	n	o	a	n			o	u
76	120	c	n		10	n	o	a	o	n		o	u
77	20	c	o	iu	3	p	p	a	n			o	u
78	40	c	n		5	n	o	a	n			o	u
79	10	c	o	bi	2	n	o	a	n			n	r
80	30	c	o	bi	4	p	o	a	o	o	a	p	r
81	20	c	o	bd	3	n	n		n			p	r
82	15	c	o	d	3	o	o	a	n			o	m
83	20	c	o	i	3	n	o	r	o	n		o	u
84	20	c	o	i	4	p	n		n			o	u
85	10	c	o	bi	2	n	o	a	n			n	r
86	20	c	o	bi	6	o	o	a	n			o	m
87	10	c	o	i	0				o	n		n	u
88	10	c	o	bi	2	n	n		n			o	r
89	40	c	o	bi	2	p	n		n			p	u
90	20	c	o	bd	3	n	o	a	o	n		o	u
91	20	c	o	iu	3	p	p	a	n			o	u
92	40	c	n		5	n	o	a	n			o	u
93	10	c	o	di	2	o	n		n			o	u
94	20	c	o	iu	3	p	p	a	n			o	u
95	20	c	o	u	2	o	o	a	o	o	t	o	u

6.5. Annexe E : La prophylaxie des diarrhées du voyageur, telle qu'elle est prescrite par le médecin traitant.

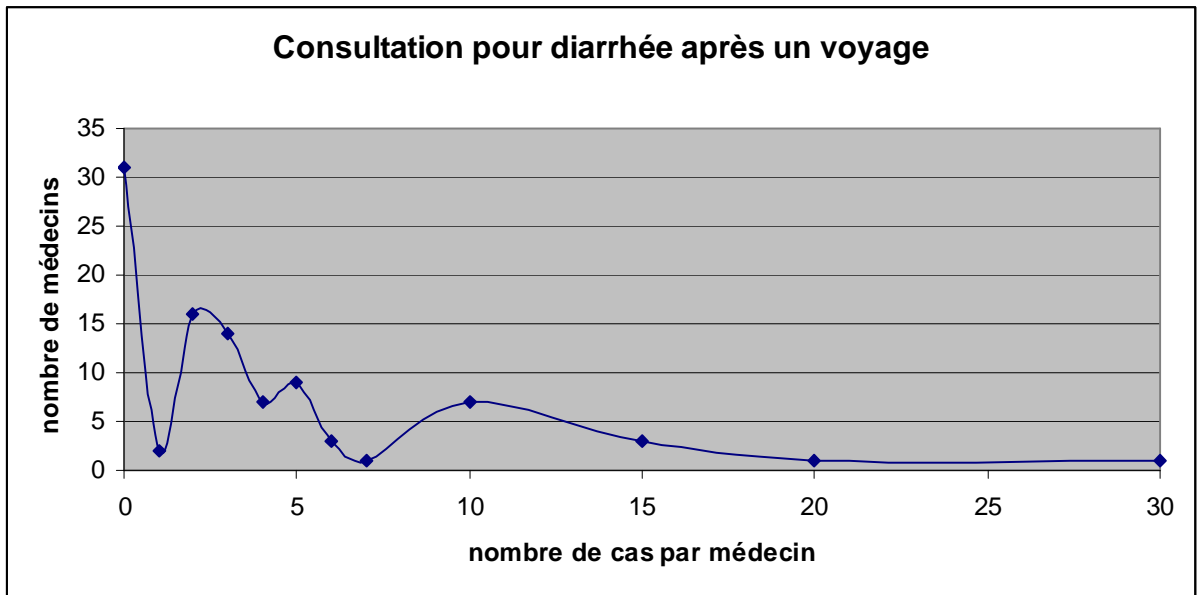
Traitement prophylactique en %



6.6. Annexe F : Les consultations effectuées par les médecins généralistes : diagramme de distribution.



6.7. Annexe G : Les consultations pour diarrhée au retour d'un voyage : diagramme de distribution



Année : 2007	
Auteur : ROBIN Fabrice	
Directeur de thèse : FISCH Alain	
<p>Titre : Diarrhée du voyageur et vaccin anticholérique oral.</p> <p>Contexte : La diarrhée du voyageur est très fréquente et est décrite depuis 1943 comme d'origine majoritairement infectieuse. Près de 5 millions de voyageurs français y sont annuellement exposés lors de leurs voyages. Parmi les germes en cause, <i>Escherichia coli</i> représente jusqu'à 70% des cas. Depuis décembre 2004 est commercialisé un vaccin contre le choléra, également actif contre la diarrhée spécifiquement due à la toxine thermolabile sécrétée par le colibacille. Ce vaccin n'a pas encore l'AMM dans cette indication en France, mais est le seul vaccin actuel actif contre la turista. Avec l'émergence continue de nouvelles bactéries multirésistantes, les prophylaxies doivent se faire dans la mesure du possible par le biais de vaccinations, comme l'OMS et les conférences de consensus le conseillent depuis de nombreuses années déjà. Le principe de cette recherche est de déterminer si le médecin généraliste, dans son exercice quotidien, est confronté à cette pathologie, dans une vision préventive et curative. Ceci permettrait de faire ressortir un intérêt pour ce vaccin, afin de protéger simplement les patients, qui voyagent de plus en plus loin, dans un contexte de pathologies chroniques sous-jacentes de plus en plus importantes.</p> <p>Méthode : Enquête téléphonique aléatoire auprès de 95 médecins généralistes libéraux, suivant une distribution d'un médecin par département. Soumission d'un questionnaire standardisé à choix multiple.</p> <p>Résultats : Les médecins ont rapporté 2622 consultations de prévention en 2006 (soit 27,6 par médecin), et 339 cas de turista traités sur l'année (soit 5,3 cas par médecin). Les traitements prophylactiques et curatifs rapportés sont très variables, parfois très éloignés de consensus. Il n'existe cependant pas d'élément permettant une prévision d'une prise en charge inadaptée. Les médecins généralistes ruraux décrivent cependant spontanément un intérêt moindre de la part de leur patientèle pour ce type de voyages « à risque ».</p> <p>Discussion et conclusion : La prévention des voyages reste une activité souvent prise en charge par le médecin généraliste. Sa patientèle n'est en revanche pas uniforme sur le nombre de demande de conseils auprès du médecin. Des différences notables existent notamment en fonction du milieu de vie : les médecins généralistes ruraux rapportent significativement moins de demande de conseils pour des voyages que leurs confrères urbains. L'intérêt du médecin pour cette pathologie suit cette distribution, mais les prises en charges ne sont pas significativement plus adaptées chez les médecins donnant plus de conseils. Les prises en charge curatives sont moins nombreuses qu'en prévention, et assez variables, parfois assez éloignées des méthodes de référence. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence car notre échantillon est faible. Les médecins généralistes connaissent peu le Dukoral[®], mais sont globalement enclins à découvrir ce produit, en phase avec les politiques actuelles de prévention des pathologies.</p>	
Mots-clés : Diarrhée - Infections à <i>Escherichia coli</i> - Turista – Vaccins anticholériques - Choléra - Voyage – Troubles fonctionnels du côlon.	
Adresse de l'UFR :	8 rue du Général Sarrail 94010 CRETEIL cedex