



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

25 AUGUST 2017, 92th YEAR / 25 AOÛT 2017, 92^e ANNÉE

No 34, 2017, 92, 477–500

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 477 Cholera vaccines:
WHO position paper –
August 2017
- 498 Monthly report on
dracunculiasis cases,
January–June 2017

Sommaire

- 477 Vaccins anticholériques:
Note de synthèse de l'OMS –
août 2017
- 498 Rapport mensuel
des cas de dracunculose,
janvier-juin 2017

Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

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

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

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

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

Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

08.2017
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 13, 2010, pp.117–128.

¹ Voir No. 13, 2010, pp.117–128.

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

Background

Epidemiology

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

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

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

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

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

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

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

Généralités

Épidémiologie

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

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

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

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

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

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

² See No. 22, 2017, pp. 301–320.

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

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

² Voir No. 22, 2017, pp. 301–320.

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

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

most of the cases reported to WHO each year, endemic cholera continues to be present in large parts of sub-Saharan Africa, south and south-east Asia, as well as Haiti. Prospective population-based cholera surveillance in an African sentinel network showed an incidence of 0.3/10 000 in endemic settings that increased to <20/10 000 during epidemics.⁵ The burden of cholera is greatest in Africa and southern Asia, with about 99% of all cases occurring in these regions.

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

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

Approximately 1.3 billion people are at risk of cholera in endemic countries. An estimated 2.86 million cholera cases (uncertainty range 1.3 m – 4.0 m) occur annually in endemic countries. Among these cases, there are an estimated 95 000 deaths (uncertainty range: 21 000 – 143 000).^{9, 10}

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

de la plupart des cas notifiés à l'OMS chaque année, le choléra endémique demeure présent dans de vastes régions d'Afrique subsaharienne, d'Asie du Sud et du Sud-Est, et d'Haïti. La surveillance prospective du choléra dans la population, mise en place dans le cadre d'un réseau sentinelle africain, fait état d'une incidence de 0,3/10 000 dans les contextes d'endémie, pouvant aller jusqu'à <20/10 000 pendant les épidémies.⁵ La charge de morbidité du choléra la plus élevée s'observe en Afrique et en Asie du Sud, ces régions concentrant environ 99% de l'ensemble des cas.

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

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

Environ 1,3 milliard de personnes sont exposées au risque de choléra dans les pays d'endémie. Le nombre de cas de choléra qui surviennent chaque année dans ces pays est estimé à 2,86 millions (plage d'incertitude: 1,3 million–4,0 millions). Parmi ces cas, le nombre de décès est estimé à 95 000 (plage d'incertitude: 21 000–143 000).^{9, 10}

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

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

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

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

⁸ See No. 38, 2015, pp. 433–440.

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

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

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

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

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

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

⁸ Voir No. 38, 2015, pp. 433–440.

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

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

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

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

In travellers from non-endemic countries, cholera is a very rare disease, with a risk of 0.01 – 0.001% per month of stay in a developing country.¹⁴

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

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

Pathogen

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

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

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

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

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

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

Agent pathogène

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

is shed for longer and in higher numbers in the faeces, including in asymptomatic cases. The classical strains are believed to have been responsible for the 6 previous cholera pandemics in modern history, the first of which started in 1817; El Tor is responsible for the seventh cholera pandemic which started in 1961 and is ongoing. Starting in 1992, a new variant strain caused extensive epidemics of cholera in India and Bangladesh and subsequently in other parts of south Asia. This strain, termed *V. cholerae* O139 Bengal, is a genetic derivative of the El Tor biotype in which the O1 biosynthetic genes are replaced by the O139 biosynthetic genes. The spread of the O139 serogroup is restricted to Asia and over the years its incidence has declined except in a few pockets in, for example, China and Thailand. Currently, O139 is rarely isolated and remains confined to sporadic cases in Asia.¹⁸

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

Disease

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

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

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

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

Maladie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnosis

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

Treatment

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

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

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

Diagnostic

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

Traitement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevention

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

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

Naturally-acquired immunity

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

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

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

Prévention

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

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

Immunité acquise naturellement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cholera vaccines

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

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

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

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

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

Vaccins anticholériques

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

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

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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26272

