



GROUPE SPÉCIAL MONDIAL DE LUTTE CONTRE LE CHOLÉRA

Note technique provisoire

Utilisation d'antibiotiques pour le traitement et la lutte contre le choléra

Mai 2018

Le choléra est une maladie diarrhéique aiguë causée par l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminées par la bactérie *Vibrio cholerae*. Il a une courte période d'incubation : de quelques heures à 5 jours. Il est endémique dans certains pays et montre souvent des variations saisonnières du nombre de cas signalés. Le choléra peut aussi causer des épidémies explosives, qui peuvent rester localisées ou s'étendre à de vastes zones géographiques.

La grande majorité des personnes infectées par le *V. cholerae* restent asymptomatiques, mais les bactéries sont encore excrétées pendant 1 à 10 jours après l'infection. Parmi celles qui développent des symptômes, environ 80 % montrent des symptômes légers à modérés, et les 20 % restants présentent des symptômes graves.

Indications pour l'utilisation d'antibiotiques

Le choléra est une maladie facile à traiter. L'accès rapide à une réhydratation appropriée est la thérapie de base pour l'ensemble du spectre clinique des cas de choléra. Les personnes présentant des symptômes légers à modérés peuvent être traitées par l'administration précoce d'une solution de réhydratation orale (SRO) ; les enfants reçoivent du zinc en plus de la SRO. Les patients diagnostiqués avec une déshydratation sévère doivent être réhydratés par voie intraveineuse, ainsi que de la SRO, donnée sitôt qu'un apport oral est possible. Dans le cas de ces patients très malades et dans le cas de ceux qui présentent de selles et/ou vomissements importants¹ ou présentent une comorbidité ou des conditions importantes (p. ex., malnutrition aiguë sévère [MAS], grossesse), des antibiotiques appropriés sont recommandés pour diminuer la durée et le volume de la diarrhée et réduire la durée de l'excrétion de *V. cholerae*. L'utilisation d'antibiotiques dans le traitement des patients atteints de choléra avec déshydratation sévère est appuyée par plusieurs études qui montrent que les antibiotiques peuvent réduire la durée de la diarrhée de 1,5 jour, réduire le volume de selles jusqu'à 50 pour cent et réduire la durée de l'excrétion de *V. cholerae* de un à deux jours. [1] Seul un petit nombre d'études

¹ La définition proposée de « selles ou vomissements importants » est au moins une selle ou un vomissement par heure en moyenne au cours des quatre premières heures de réhydratation observée. Cela indique que la thérapie orale pourrait ne pas suffire à compenser les pertes diarrhéiques, ce qui présenterait donc un risque de déshydratation sévère et de ses complications.

incluaient des patients avec une déshydratation modérée et il n'existe aucune donnée disponible sur l'efficacité des antibiotiques dans ce sous-groupe. [2,3]

Une des principales préoccupations qui régissent les recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques est le risque de résistance antimicrobienne résultant d'une utilisation excessive chez les patients sans les bénéficier et qui ont une maladie spontanément résolutive et qui, dans la grande majorité des cas, se résout avec les soins de soutien appropriés. Ceci est particulièrement important maintenant que la résistance à toutes les classes de médicaments utilisés pour le *V. cholerae* a été documentée et qu'aucun nouvel antibiotique n'est en cours de développement pour le *V. cholerae*. En outre, on ne connaît pas l'effet de l'utilisation ciblée d'antibiotiques pour le choléra sur le profil de résistance des bactéries entériques potentiellement pathogènes présentes également au moment du traitement.

Choix des antibiotiques

Les options d'antibiotiques pour le choléra sont les tétracyclines, les fluoroquinolones et les macrolides. La plupart des *V. cholerae* sont résistants au chloramphénicol, au co-trimoxazole et à la furazolidone qui ne sont donc plus utilisés et ne seront même plus évoqués.[4] Le choix des antibiotiques doit être fondé sur leur efficacité, leur innocuité, leur faisabilité, leur disponibilité, leur coût et les profils de résistance locaux. Toutes les classes d'antibiotiques utilisés pour le choléra sont également utilisées pour d'autres indications qui ajoutent à la pression antibiotique globale sur le développement de résistances.

Tétracyclines. Les tétracyclines sont les antibiotiques pour lesquels l'expérience clinique pour le choléra est la plus importante ; plusieurs essais cliniques ont montré leur efficacité. Les deux antibiotiques de cette classe utilisés pour traiter le choléra sont la tétracycline et la doxycycline. Les tétracyclines sont largement utilisées pour d'autres indications en raison de leur large spectre d'activité, de leur faible toxicité et de leur facilité d'accès.

Plusieurs essais ont directement comparé la tétracycline à la doxycycline et n'ont montré aucune différence significative dans les résultats cliniques. D'autres études comparant la tétracycline et la doxycycline aux quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) ne montrent pas non plus de différence statistique dans les résultats. [1] Il n'existe aucune étude clinique comparant l'efficacité des tétracyclines et des macrolides. La résistance à la tétracycline et à la doxycycline a été documentée et il existe une résistance croisée entre les deux antibiotiques, bien que les souches *V. cholerae* qui circulent ces dernières années aient été sensibles à la doxycycline (vs tétracycline). [5-10] Le mécanisme de résistance aux tétracyclines est plasmidique, ce qui facilite le développement de la résistance entre différentes bactéries, et la résistance aux tétracyclines chez les bactéries comme *V. cholerae* peut facilement se propager à d'autres bactéries dans l'environnement.

Traditionnellement, les antibiotiques de la classe des tétracyclines ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes en raison de la toxicité potentielle pour le fœtus et pour les enfants de moins de huit ans en raison du risque de décoloration des dents. Cependant, une récente revue systématique de l'utilisation de la doxycycline chez les femmes enceintes et les jeunes enfants montre que le profil de sécurité de la doxycycline diffère de la tétracycline et qu'il n'y a pas de corrélation entre l'utilisation de

la doxycycline et les effets tératogènes ou la décoloration dentaire. Dans ce rapport, les auteurs mentionnent que les effets secondaires associés à la tétracycline ont été reportés à la doxycycline en tant qu'« effet de classe » ; cependant, la doxycycline a moins de capacité de fixation au calcium que la tétracycline et est donc moins susceptible de provoquer la décoloration des dents. La dose actuelle de doxycycline est en outre beaucoup plus petite que la dose analogue de tétracycline et la durée du traitement est plus courte. [11]

Fluoroquinolones. Les fluoroquinolones sont des agents de substitution dans les zones où la résistance à la tétracycline est courante, avec une efficacité comparable à celle des tétracyclines. [3,16,17] La résistance aux fluoroquinolones se développe cependant en Asie et en Afrique. [12-14] Une étude réalisée au Bangladesh sur une période de dix ans a montré une augmentation de 83 fois de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine. [15] Cette sensibilité réduite est également observée chez les souches en circulation plus récemment. [8]

Les réserves quant à la sécurité de l'utilisation des fluoroquinolones chez les enfants et les femmes enceintes sont liées à son effet sur les articulations, le cartilage et les os longs. Ces effets potentiellement indésirables pendant la grossesse n'ont cependant été observés que lors d'études animales. Une récente revue méta-analytique et une étude de cohorte d'observation chez les humains n'a montré aucun effet tératogène. [18,19] Plusieurs études ont examiné les effets indésirables musculo-squelettiques chez les enfants à la suite de l'administration de la ciprofloxacine et ont montré qu'il s'agit des effets indésirables les plus fréquemment signalés, mais rien n'indique que les effets sont durables [20], ni qu'ils se produisent après un traitement à dose unique.

Macrolides. Les macrolides ont démontré leur efficacité chez les adultes et les enfants atteints de choléra. [12,14,21-24] Une résistance à l'érythromycine a été documentée ces dernières années, en particulier en Asie du Sud. [25-27] Peu de cas de résistance à l'azithromycine ont été signalés, même au Bangladesh où le médicament est utilisé comme traitement de première ligne pour le choléra depuis 2005. Des tests réguliers de dépistage du choléra au Bangladesh ont montré < 1 % de résistance à l'azithromycine. [25] L'azithromycine est considérée comme la dernière ligne d'antibiotiques à laquelle presque toutes les souches de *V. cholerae* sont encore sensibles, et elle a un bon profil de sécurité sans contre-indications pour les enfants ou les femmes enceintes. L'érythromycine peut causer des effets secondaires gastro-intestinaux importants qui entravent son efficacité, et ne peut être utilisée comme traitement à dose unique. [12,22,28]

Étant donné que tous les antibiotiques utilisés contre le choléra ont eu une résistance antimicrobienne documentée, le choix des antibiotiques empiriques doit être guidé par leur sensibilité à la souche de *V. cholerae* locale. Lorsqu'il est montré qu'elle est sensible, la doxycycline est le premier choix de traitement pour tous les patients (adultes, y compris les femmes enceintes, et enfants). La ciprofloxacine ou l'azithromycine peuvent être utilisées comme une alternative dans les situations où il existe une résistance à la doxycycline (Tableau 1). L'érythromycine et la tétracycline sont des options moins privilégiées.

Facilité d'administration et coût. Les antibiotiques à dose unique, comme la doxycycline, la ciprofloxacine et l'azithromycine, sont généralement préférés, car ils simplifient l'administration des médicaments et assurent une meilleure conformité de la part des patients, par rapport à la tétracycline et à l'érythromycine, qui doivent être pris plusieurs fois par jour pendant trois jours.

Le coût est un autre aspect à prendre en compte pour les gouvernements et les structures de santé. Le prix par traitement fondé sur un guide d'indicateurs de prix international est inférieur à 0,10 \$ pour la doxycycline, la tétracycline et la ciprofloxacine générique, 0,50 \$ pour l'érythromycine et 0,70 \$ pour l'azithromycine. [29]

Quel antibiotique doit-on utiliser et pour qui ?

Le choix des antibiotiques, quel que soit le contexte, doit être guidé par les principes suivants :

- L'utilisation d'antibiotiques doit être sélective et cibler les patients les plus susceptibles d'un bénéfice clinique.
- Il doit avoir été démontré récemment que la souche de choléra prédominante en circulation est toujours sensible à l'antibiotique sélectionné. Dans la mesure du possible, il faut surveiller régulièrement l'évolution de la résistance antimicrobienne des souches de choléra pendant une épidémie.
- Les antibiotiques dont l'efficacité à dose unique a été prouvée sont hautement préférables aux traitements à doses multiples.
- La disponibilité, le coût et la facilité d'administration sont à prendre en compte.

RECOMMANDATIONS

Tableau 1. Recommandations du Groupe de travail sur la prise en charge de cas du GTFCC sur l'utilisation des antibiotiques

Indication :		
	Choix et dose du médicament de première ligne (si la souche locale y est sensible)	Choix de médicaments alternatifs
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cas suspects de choléra hospitalisés à la suite d'une déshydratation sévère ; et ➤ Quel que soit le degré de déshydratation : patients souffrant de selles et/ou vomissements importants et patients avec échec thérapeutique aux quatre premières heures de réhydratation, ou présentant des conditions médicales associées (notamment grossesse) ou souffrant de comorbidité (par exemple, MAS, VIH) qui présentent un risque élevé en cas de choléra. 	
Adultes, y compris les femmes enceintes	Doxycycline 300 mg p.o. en dose unique	Azithromycine : 1 g p.o. en dose unique ou Ciprofloxacine : 1 g p.o. en dose unique
Enfants < 12 ans	Doxycycline : 2 à 4 mg/kg p.o. en dose unique	Azithromycine : 20 mg/kg (max 1 g) p.o. en dose unique ou Ciprofloxacine : 20 mg/kg (max 1 g) p.o. en dose unique

Définition d'un cas suspect de choléra :

- *Dans les zones où aucune épidémie de choléra n'a été déclarée : tout patient âgé de 2 ans et plus souffrant de diarrhée aqueuse aiguë et d'une déshydratation sévère, ou mourant de diarrhée aqueuse aiguë.*
- *Dans les zones où une épidémie de choléra a été déclarée : toute personne présentant ou mourant de diarrhée aqueuse aiguë.*

REMARQUE : tous les enfants âgés de 6 mois à 5 ans souffrant de diarrhée, quelle qu'en soit la cause ou quel que soit leur degré de déshydratation, doivent recevoir du sulfate de zinc² à raison de 20 mg p.o. par

² Le zinc peut réduire l'absorption de certaines classes d'antibiotiques, notamment la ciprofloxacine. Pour une bonne efficacité de ces classes de médicaments, ils doivent être administrés 2 heures avant le zinc ou 4-6 heures après. Les enfants recevant des aliments thérapeutiques pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère n'ont pas besoin de suppléments de zinc, car ces aliments en contiennent suffisamment.

jour pendant 10 jours. Il a été prouvé que le sulfate de zinc réduit le volume et la durée de la diarrhée sans risque de résistance.

Utilisation des antibiotiques comme chimioprophylaxie

Étant donné que les antibiotiques diminuent l'excrétion de *V. cholerae*, on suppose que les antibiotiques pourraient jouer un rôle important dans la réduction de la transmission, voire l'interruption d'une épidémie.

La chimioprophylaxie de masse, définie comme le traitement d'une communauté entière par des antibiotiques, n'est pas recommandée par l'OMS ni par aucune autre organisation, car il n'existe aucune preuve de son efficacité dans le contrôle des épidémies et elle peut conduire à une résistance aux antibiotiques. [31-33] Dans les milieux où la prophylaxie de masse a été pratiquée, comme le programme d'éradication du trachome par l'azithromycine, une résistance accrue à l'azithromycine ainsi qu'à d'autres antibiotiques des isolements bactériens de *S. pneumoniae* a été documentée. [34,35]

La chimioprophylaxie sélective est définie par l'OMS comme le traitement de membres sains mais potentiellement infectés du foyer d'un patient atteint de choléra, afin d'éviter qu'ils ne tombent malades. Ce terme est également essentiellement applicable aux groupes ou contacts de cas individuels dans des lieux fermés (par exemple en milieu carcéral). [31,36] La raison d'être de l'approche est fondée sur le risque plus élevé d'infection chez les contacts des patients comparativement au risque communautaire global. [37] Les antibiotiques à dose unique utilisés pour le traitement peuvent être utilisés pour la chimioprophylaxie sélective. Les antibiotiques, par opposition aux vaccins, sont efficaces immédiatement mais la protection est de courte durée.

Deux études, publiées en 1968 et 1978, montrent que la chimioprophylaxie sélective a réduit les taux d'infection dans les premiers jours suivant l'administration des antibiotiques avant de revenir à des taux semblables à ceux des contacts qui n'ont pas reçu d'antibiotiques. Un examen systématique et une méta-analyse de la chimioprophylaxie sélective chez les contacts ont révélé une réduction des maladies cliniques et des hospitalisations des contacts ayant reçu une chimioprophylaxie, mais les auteurs ont mis en garde contre le risque élevé de biais dans les études. [40]

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la chimioprophylaxie sélective ciblant les travailleurs de la santé. Comme ils seront exposés en permanence à des cas de choléra, des traitements répétés d'antibiotiques sont impraticables et ne peuvent conduire qu'à des effets indésirables et à une résistance aux antibiotiques.

Dans les prisons, où le risque de transmission rapide est très élevé, la chimioprophylaxie sélective a été jugée efficace, bien que peu d'expériences ont été publiées. [41]

Pendant une grande épidémie de choléra à Douala, au Cameroun en 2004, une chimioprophylaxie sélective a été administrée aux membres du foyer et aux voisins directs des cas, en parallèle à la désinfection du domicile et à l'éducation à la santé. Au total, 174 644 personnes ont reçu des antibiotiques. Les auteurs ont conclu que si cette stratégie était efficace pour réduire la transmission aux contacts, elle n'avait pas d'incidence sur la courbe globale de l'épidémie, probablement en raison d'une

contamination environnementale massive. [42] La sensibilité aux antibiotiques a été suivie chez *V. cholerae* pendant l'épidémie et aucune résistance n'a été observée. [42]

Il faut donc réunir suffisamment de données pour évaluer son efficacité en tant qu'intervention dans une épidémie de choléra avant de recommander la chimioprophylaxie, quel que soit le contexte. Il faut au minimum arriver à un consensus quant aux critères minimaux à réunir pour envisager une chimioprophylaxie sélective, dont le moindre serait la mise en place d'un système de surveillance de l'évolution de la résistance aux antimicrobiens.

Résumé

1. La réhydratation reste le traitement primaire du choléra.
2. L'utilisation d'antibiotiques doit rester sélective et cibler les patients les plus susceptibles d'en tirer un avantage clinique. Les antibiotiques doivent être administrés aux cas suspects de choléra nécessitant une hospitalisation en raison d'une déshydratation sévère, qui souffrent de selles et/ou vomissements importants ou ayant eu un échec clinique aux quatre premières heures de réhydratation. Il faut également administrer les antibiotiques à tous les cas suspects de choléra, quel que soit leur niveau de déshydratation, s'ils présentent des conditions médicales associées (notamment grossesse) ou souffrent de comorbidité (par exemple, MAS, VIH) qui présentent un risque élevé en cas de choléra.
3. Le développement de la résistance aux antimicrobiens et l'absence de nouveaux antibiotiques posent problème.
4. Étant donné que tous les antibiotiques utilisés contre le choléra ont eu une résistance documentée, le choix des antibiotiques empiriques doit être guidé par leur sensibilité à la souche de *V. cholerae* locale. Lorsqu'il est prouvé qu'elle est sensible, la doxycycline est le premier choix de traitement pour tous les patients (adultes, enfants et femmes enceintes). L'azithromycine ou la ciprofloxacine peuvent être utilisées comme une alternative dans les situations où il existe une résistance à la doxycycline (Tableau 1).
5. Une supplémentation en zinc doit être administrée à tous les enfants âgés de 6 mois à 5 ans souffrant de diarrhée. Si les antibiotiques peuvent réduire la durée et le volume de la diarrhée chez les patients atteints de déshydratation sévère, la supplémentation en zinc chez les enfants de 6 mois à 5 ans souffrant du choléra a le même effet. Contrairement aux antibiotiques, cette approche peut être largement utilisée sans risque de développer une résistance et doit être appliquée à tous les enfants atteints de diarrhée aiguë³ⁱ.
6. La chimioprophylaxie de masse n'est pas recommandée. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l'efficacité de la chimioprophylaxie sélective (contacts familiaux, communautés fermées). Il est recommandé que son application s'inscrive dans le cadre d'une étude prospective spécifiquement conçue pour en mesurer l'efficacité et évaluer l'évolution de la résistance aux antibiotiques dans les contacts familiaux (une famille peut être défini comme les gens qui partagent

³ Les enfants recevant des aliments thérapeutiques pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère n'ont pas besoin de suppléments de zinc, car ces aliments en contiennent suffisamment.

des repas) d'un cas suspect de choléra, ainsi que tout impact de cette stratégie sur l'évolution de l'épidémie.

Les données fournies dans la présente note technique se fondent sur une étude documentaire approfondie menée par l'OMS en 2015 et 2016.

Références

1. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, Sinclair D, Salam MA, Paul M. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane database Syst. Rev.* **2014**; 6:CD008625. Disponible sur : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4468928&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
2. Islam MR. Single dose tetracycline in cholera. *Gut* **1987**; 28:1029-1032. Disponibles sur : <http://gut.bmj.com/content/28/8/1029.abstract>.
3. Gotuzzo E, Seas C, Echevarría J, Carrillo C, Mostorino R, Ruiz R. Ciprofloxacin for the Treatment of Cholera: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial of a Single Daily Dose in Peruvian Adults. *Clin. Infect. Dis.* **1995**; 20 :1485–1490. Disponibles sur : <http://cid.oxfordjournals.org/content/20/6/1485.abstract>.
4. Kitaoka M, Miyata ST, Unterweger D, Pukatzki S. Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*. *J. Med. Microbiol.* **2011**; 60:397–407.
5. Siddique AK, Zaman K, Majumder Y, et al. Simultaneous outbreaks of contrasting drug resistant classic and El Tor *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Lancet (Londres, Angleterre)*. 1989; 2:396.
6. Mwansa JCL, Mwaba J, Lukwesa C, et al. Multiply antibiotic-resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor strains emerge during cholera outbreaks in Zambia. *Epidemiol. Infect.* **2007**; 135:847–853.
7. Sack DA, Islam S, Rabbani H, Islam A. Single-dose doxycycline for cholera. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**; 14:462–464. Disponible sur : <http://aac.asm.org/content/14/3/462.short>.
8. Diaz-Quinonez A, Hernandez-Monroy I, Montes-Colima N et al. Outbreak of *Vibrio Cholerae* serogroup)1, serotype Ogawa, biotype El Tor strain- La Huasteca REgion, Mexico 2013. *MMWR, Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2014**; 63:548–549.
9. Tran HD, Alam M, vu Trung N, et al. Multi-drug resistant *vibrio cholerae* O1 variant El Tor isolated in northern Vietnam between 2007 and 2010. *J. Med. Microbiol.* **2012**; 61:431–437.
10. Talkington D, Bopp C, Tarr C, et al. Characterization of Toxigenic *Vibrio Cholerae* from Haiti, 2010-2011. **2011**; 17:2010–2011.
11. Cross R, Ling C, Day NPJ, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood - time to rebuild its reputation? *Expert Opin. Drug Saf.* **2015**; 0338. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26680308>.
12. Saha D, Khan WA, Karim MM, Chowdhury HR, Salam MA, Bennish ML. Single-dose ciprofloxacin versus 12-dose erythromycin for childhood cholera: a randomised controlled trial. *Lancet (Londres, Angleterre)* **2005**; 366:1085–1093.
13. Islam MS, Midzi SM, Charimari L, Cravioto A, Endtz HP. Susceptibility to fluoroquinolones of *Vibrio cholerae* O1 isolated from diarrheal patients in Zimbabwe. *JAMA* **2009**; 302:2321–2. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952318>. Consulté le 5 juin 2014.
14. Saha D, Karim MM, Khan WA, Ahmed S, Salam MA, Bennish ML. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N. Engl. J. Med.* **2006**; 354:2452–62. Disponible sur :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760445>. Consulté le 5 juin 2014.

15. Kim H Bin, Wang M, Ahmed S, et al. Transferable quinolone resistance in vibrio cholerae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**; 54:799–803.
16. Khan W, Bennish ML, Seas C, et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 or O139. *Lancet* **1996**; 348:296–300. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01180-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01180-4).
17. Dutta D, Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, et al. Efficacy of norfloxacin and doxycycline for treatment of *Vibrio cholerae* O139 infection. *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**; 37:575–581.
18. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2009**; 143:75–78.
19. Padberg S, Wacker E, Meister R, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:4392–4398.
20. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* **2011**; 96:874–80. Disponible sur : http://adc.bmj.com/content/96/9/874.abstract?ijkey=d7127fb3f842f6239157d400940d92d4203d4a64&keytype2=tf_ipsecsha.
21. Kaushik JS, Gupta P, Faridi MM, Das S. Single dose azithromycin versus ciprofloxacin for cholera in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* **2010**; 47:309–315.
22. Khan WA, Saha D, Rahman A, Salam MA, Bogaerts J, Bennish ML. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. *Lancet (Londres, Angleterre)* **2002**; 360:1722–1727.
23. Bhattacharya MK, Kanungo S, Ramamurthy T, et al. Comparison between single dose azithromycin and six doses, 3 day norfloxacin for treatment of cholera in adult. *Int. J. Biomed. Sci.* **2014**; 10:248–251.
24. Bhattacharya MK, Dutta D, Ramamurthy T, Sarkar D, Singharoy A, Bhattacharya SK. Azithromycin in the treatment of cholera in children. *Acta Paediatr.* **2003**; 92:676–678.
25. Das SK, Rahman A, Chisti MJ, et al. Changing patient population in Dhaka hospital and matlab hospital of icddr,b. *Trop. Med. Int. Heal.* **2014**; 19:240–243.
26. Faruque ASG, Alam K, Malek MA, et al. Emergence of multidrug-resistant strain of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh and reversal of their susceptibility to tetracycline after two years. *J. Heal. Popul. Nutr.* **2007**; 25:241–243.
27. Kingston JJ, Thavachelvam K, Tuteja U, James T, Janardhanan B, Batra H V. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of *Vibrio cholerae* from cholera outbreaks in Chennai. *Indian J. Microbiol.* **2009**; 49:84–88.
28. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**; 31 Suppl E:111–117.
29. Management Sciences for Health. International Drug Price Indicator Guide.

30. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ* **2008**; 336:266–268.
31. Organisation mondiale de la santé. Principes directeurs de l’OMS pour l’élaboration de politiques nationales de lutte contre le choléra. **1992**; Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65527>
32. Dromigny J, Rakoto-Alson O, Rajaonatahina D, Migliani R, Ranjalahy J, Mauciere. Contagion on the Internet Emergence and Rapid Spread of Tetracycline- Resistant *Vibrio cholerae* Strains , Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* **2002**; 8:2–4.
33. Mhalu FS, Mmari PW, Ijumba J. Rapid emergence of El Tor *Vibrio cholerae* resistant to antimicrobial agents during first six months of fourth cholera epidemic in Tanzania. *Lancet (Londres, Angleterre)* **1979**; 1:345–347.
34. Coles CL, Mabula K, Seidman JC, et al. Mass distribution of azithromycin for trachoma control is associated with increased risk of azithromycin-resistant streptococcus pneumoniae carriage in young children 6 months after treatment. *Clin. Infect. Dis.* **2013**; 56:1519–1526.
35. Haug S, Lakew T, Habtemariam G, et al. The decline of pneumococcal resistance after cessation of mass antibiotic distributions for trachoma. *Clin. Infect. Dis.* **2010**; 51:571–4. Disponible sur : <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/5/571.abstract>.
36. Organisation mondiale de la santé. Flambées de choléra : Évaluation des mesures. Organisation mondiale de la Santé **2004**; 53. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69410/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.4_fre.pdf?sequence=1.
37. Weil AA, Khan AI, Chowdhury F, et al. Clinical Outcomes in Household Contacts of Patients with Cholera in Bangladesh. *Clin. Infect. Dis.* **2009**; 49:1473–1479. Disponible sur : <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/644779>.
38. McCormack WM, Chowdhury AM, Jahangir N, Ahmed AB, Mosley WH. Tetracycline prophylaxis in families of cholera patients. *Bull. OMS.* **1968**; 38:787–792.
39. Gupta PG, Sircar BK, Mondal S, et al. Effect of doxycycline on transmission of *Vibrio cholerae* infection among family contacts of cholera patients in Calcutta. *Bull. OMS.* **1978**; 56:323–326.
40. Reveiz L, Chapman E, Ramon-Pardo P, et al. Chemoprophylaxis in contacts of patients with cholera: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2011**; 6:6–11.
41. Farmer P, Almazor CP, Bahnsen ET, et al. Meeting Cholera’s challenge to Haiti and the world: A joint statement on cholera prevention and care. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**; 5.
42. Noeske J, Guevart E, Kuaban C, et al. Routine use of antimicrobial drugs during the 2004 cholera epidemic in Douala, Cameroon. *East Afr. Med. J.* **2006**; 83:596–601.