

Σ-14977

14983



WORLD HEALTH ORGANIZATION

DISTR.: LIMITED
DISTR.: LIMITEE

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

WHO/CDD/RES/86.8 Rev.1 (1987) ✓

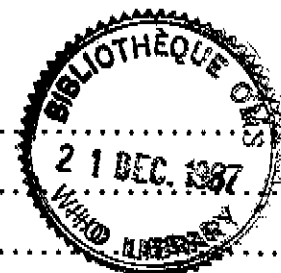
PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHEIQUES

ORIGINAL : ANGLAIS

PRIORITES DE RECHERCHE BIOMEDICALE ET EPIDEMIOLOGIQUE
DES GROUPES DE TRAVAIL SCIENTIFIQUES MONDIAUX

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	1
2. Immunologie, microbiologie et mise au point de vaccins	2
3. Prise en charge des cas	8
4. Epidémiologie et prévention de la maladie	13



1. INTRODUCTION

La composante recherche du Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques (LMD) de l'OMS a deux objectifs principaux qui sont :

- a) la mise au point de méthodes nouvelles ou améliorées de prévention et de traitement des maladies diarrhéiques d'origine infectieuse grâce à l'aide à la recherche biomédicale et épidémiologique;
- b) le renforcement de la capacité de recherche des institutions des pays en développement grâce à des activités de développement institutionnel.

Le Programme a établi trois groupes de travail scientifiques (GTS) mondiaux qui étudient les projets de recherche biomédicale et épidémiologique : le GTS sur l'immunologie, la microbiologie et la mise au point de vaccins, le GTS sur la prise en charge des cas, et le GTS sur l'épidémiologie et la prévention des maladies. Le renforcement des institutions se fait généralement dans le cadre d'un projet de recherche appuyé par un GTS mondial.

1.1 Demande d'aide à la recherche

Les chercheurs désirant une aide pour des recherches sur les maladies diarrhéiques doivent d'abord consulter la liste des priorités de recherche du Programme, puis décrire les recherches proposées dans une lettre d'intention de deux ou trois pages qu'ils doivent envoyer au :

Coordonnateur de la Recherche
Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques
Organisation mondiale de la Santé
1211 Genève 27
Suisse

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other without the prior written permission of WHO.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Ces lettres doivent décrire brièvement les objectifs de la recherche, les méthodes à utiliser, les résultats à mesurer et la méthode d'analyse des données. Elles seront examinées par les GTS compétents et leurs auteurs seront éventuellement avisés de préparer un projet de recherche officiel; dans certains cas, des recommandations particulières concernant la préparation du projet seront également données. Les projets officiels doivent être présentés uniquement sur les formulaires de demande fournis par le Programme. L'invitation à soumettre un projet officiel ne veut absolument pas dire que le projet sera approuvé ou financé. Les projets de recherche impliquant une collaboration entre scientifiques de pays développés et en développement sont encouragés.

Des documents de base susceptibles de faciliter l'élaboration de projets de recherche appropriés peuvent être obtenus, sur demande, auprès du Programme. Parmi ceux-ci figurent des directives concernant la conduite d'essais cliniques et des rapports ou directives qui faciliteraient la conception de projets portant sur des sujets déterminés; dans la plupart des cas, l'existence de ces documents est mentionnée dans la section pertinente de la liste de priorités de recherche.

Les projets de recherche sont examinés, et des recommandations faites concernant leur acceptation, par les GTS qui se réunissent deux fois par an. On peut se renseigner sur les dates de ces réunions et les dates limites pour l'envoi des projets au Siège de l'OMS ou auprès des bureaux régionaux.

1.2 Priorités de recherche

Comme les recherches soutenues doivent être en rapport étroit avec l'objectif général du Programme LMD - qui est de lutter contre les maladies diarrhéiques, plus particulièrement chez les jeunes enfants, dans les pays en développement - les GTS ont déterminé les thèmes spécifiques de recherche qui sont le plus hautement prioritaires, et auxquels sera donné la préférence dans la répartition des aides financières. Dans la plupart des cas, ils portent sur la mise au point et l'évaluation de méthodes nouvelles ou améliorées de prévention de la morbidité ou de la mortalité dues à ces maladies, comme des vaccins, ou des méthodes de traitement plus efficaces, la recherche sur les modes de propagation de ces maladies et sur les moyens de les empêcher de s'étendre, et l'étude de toute autre mesure pouvant accroître la résistance aux maladies diarrhéiques.

Le Programme accorde aussi un soutien à un nombre limité de projets portant sur des questions importantes au niveau de la recherche fondamentale. Les chercheurs souhaitant une aide pour de tels projets doivent expliquer clairement l'importance éventuelle de ceux-ci par rapport aux objectifs du Programme en matière de recherche.

On trouvera ci-après une liste des thèmes de recherche biomédicale et épidémiologique considérés comme des priorités par les trois GTS. Un astérisque indique les thèmes les plus hautement prioritaires pour une aide à la recherche. Cette liste exprime le point de vue des trois GTS, mais n'exclut pas la possibilité que d'autres thèmes reçoivent une aide du Programme. Celui-ci peut également soutenir des recherches menées dans d'autres domaines, surtout lorsque le chercheur aura clairement démontré la contribution que son projet pourrait apporter à la lutte contre les maladies diarrhéiques.

2. IMMUNOLOGIE, MICROBIOLOGIE ET MISE AU POINT DE VACCINS

2.1 Diarrhée virale

2.1.1 Diarrhée à rotavirus

L'objectif principal est la mise au point d'un vaccin contre le rotavirus qui puisse être utilisé dans le monde entier. Ce vaccin doit être sans danger chez les nourrissons, efficace (même chez les nourrissons au sein), bon marché, prévenir les maladies diarrhéiques graves causées par tous les sérotypes de rotavirus et pouvoir être inclus dans le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS (l'idéal serait qu'il puisse être administré en même temps qu'un

autre vaccin du PEV, comme le vaccin antipoliomyélitique oral). Les recherches nécessaires, en plus de la mise au point et des essais des vaccins candidats, comportent des études sur l'immunologie et l'épidémiologie des infections dues à différents sérotypes de rotavirus, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons, et la mise au point d'épreuves diagnostiques plus sensibles.

2.1.1.1 Vaccin antirotavirus

a) Mise au point de vaccins

Il convient de continuer à recourir à des stratégies diverses pour la mise au point de vaccins potentiels, vivants, atténués, administrables par voie orale, notamment à l'atténuation des souches de rotavirus humaines et hétérologues, et à la production de souches réassorties contenant des gènes de rotavirus humain et des gènes de rotavirus animal. Pour susciter une protection contre tous les sérotypes importants, il sera peut-être nécessaire d'inclure plus d'une souche atténuée dans le vaccin.

D'autres approches peuvent aussi bénéficier d'un soutien, notamment l'utilisation des techniques de génie génétique pour établir des souches microbiennes produisant l'antigène viral protecteur. Il faudrait procéder à l'évaluation des vaccins oraux vivants constitués de telles souches. Des méthodes similaires peuvent être utilisées pour produire des antigènes purifiés pour la vaccination par voie parentérale. On peut également envisager la mise au point de vaccins à partir des polypeptides synthétiques des antigènes de rotavirus.

b) Essais de vaccins

- * Il convient de vérifier l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins candidats sur des volontaires, dont des nourrissons et des jeunes enfants; on vérifiera également leur innocuité, leur efficacité et la durée de la protection qu'ils confèrent par des essais sur le terrain. Les études d'efficacité doivent se faire aussi bien dans des pays développés que dans des pays en développement, dans des populations chez lesquelles l'épidémiologie de la diarrhée à rotavirus a été déterminée. Il faut évaluer l'efficacité des vaccins chez des nourrissons de moins de six mois, y compris des nouveau-nés, et déterminer la protection conférée contre différents sérotypes. Le rôle des anticorps maternels dans la protection contre les effets secondaires induits par le vaccin, et leur interférence éventuelle avec l'efficacité du vaccin doivent être étudiés chez des nouveau-nés et des nourrissons. Il faut également évaluer la nécessité de tamponner l'acide gastrique et étudier l'effet de la prise récente d'aliments, lait maternel compris, sur l'efficacité du vaccin oral, de même que la possibilité d'une interférence entre le vaccin antirotavirus vivant et le vaccin antipoliomyélitique vivant oral administrés en même temps. On doit, enfin, évaluer la mesure dans laquelle les vaccins d'innocuité et d'efficacité démontrées peuvent transmettre des souches vaccinales du virus aux proches des sujets vaccinés.

2.1.1.2 Déterminants de la réceptivité à l'infection par le rotavirus et de la gravité de l'infection

Les facteurs déterminant la réceptivité à l'infection symptomatique à rotavirus et la gravité de cette infection exigent des études plus approfondies. Il conviendrait notamment d'étudier l'effet immunisant de l'infection à rotavirus, en comparant la gravité et la durée d'excrétion du virus lors des primo-infections et des réinfections par les mêmes sérotypes ou des sérotypes différents chez des nouveau-nés et des enfants plus âgés. Ces études devraient être soigneusement conçues de manière à permettre de contrôler l'effet protecteur possible des anticorps maternels. Certaines des informations nécessaires pourraient être obtenues au cours des essais de vaccins antirotavirus. Des études détaillées devraient également être menées pour caractériser et comparer les souches de rotavirus isolées lors d'infections asymptomatiques chez des nouveau-nés et lors d'infections symptomatiques chez des enfants plus âgés.

2.2 Diarrhées bactériennes et typhoïde

2.2.1 Vaccins

Des vaccins nouveaux ou améliorés sont nécessaires pour quatre entéropathogènes bactériens : Vibrio cholerae 01, Escherichia coli entérotoxigène, Salmonella typhi et Shigella (en particulier Shigella dysenteriae I et Shigella flexneri). D'autres entéropathogènes seront pris en considération si des éléments nouveaux indiquent qu'ils sont une cause importante de diarrhée.

2.2.1.1 Choléra

* L'objectif majeur est la mise au point d'un vaccin anticholérique oral efficace constitué de bactéries vivantes avirulentes ou d'antigènes non vivants, qui soit sans danger, qui confère une protection durable aussi bien contre le choléra-maladie que contre le choléra-infection asymptomatique après 1 ou 2 doses par voie orale, et qui soit bon marché. Une aide sera accordée principalement pour l'évaluation des vaccins d'essai par étapes successives, sur des modèles animaux, sur des volontaires puis sur le terrain. Une certaine aide peut également être accordée pour le développement de nouveaux vaccins, et plus particulièrement pour les recherches visant à rendre V. cholerae 01 totalement avirulent par des méthodes de délétion des gènes, à améliorer l'immunogénicité des antigènes non vivants de V. cholerae 01, peut-être par des adjuvants oraux, et à identifier les antigènes protecteurs importants de V. cholerae 01 autres que le lipopolysaccharide et la toxine cholérique; des études visant à mettre au point des vaccins génétiquement hybrides, par exemple Salmonella qui produit des antigènes protecteurs de V. cholerae 01, peuvent également recevoir une aide. Des études spécifiques sont nécessaires pour identifier le facteur ou mécanisme responsable de la diarrhée causée par V. cholerae 01 tox⁻ (A⁻B⁺ ou A⁻B⁻). S'il s'agit d'une "toxine" autre que la toxine cholérique, il faudrait mettre au point des vaccins d'essai constitués de souches débarrassées par délétion des gènes codant cette "toxine".

2.2.1.2 E. coli entérotoxigène (ETEC)

* Un vaccin anti-ETEC doit protéger contre la maladie provoquée par les différents sérotypes d'ETEC qui produisent différents facteurs de colonisation et élaborent l'un ou l'autre type de toxine (ST, LT ou les deux). Comme pour le choléra, la vaccination se fera vraisemblablement par voie orale et pourra utiliser des bactéries vivantes avirulentes ou des antigènes non vivants. Une aide sera accordée pour la mise au point de vaccins d'essai et pour leur évaluation sur des modèles animaux et sur des volontaires; les vaccins qui se seront révélés sûrs et efficaces lors de ces essais préliminaires devront alors faire l'objet d'essais contrôlés sur le terrain.

Il est nécessaire de mieux définir les antigènes protecteurs d'ETEC; il faut également évaluer si un vaccin doit contenir des antigènes partagés (par exemple, ST, LT, facteur d'adhérence). Il est possible que les vaccins vivants doivent contenir plusieurs souches avirulentes qui produisent des antigènes de virulence importants. Les antigènes non vivants peuvent nécessiter des adjuvants oraux efficaces.

2.2.1.3 Typhoïde

a) Mise au point de vaccins

* Un vaccin satisfaisant contre la typhoïde doit être sans danger, non réactogène, bon marché et conférer une protection durable. La mise au point du vaccin peut s'inspirer des recherches menées sur les vaccins contre des infections à Salmonella similaires chez les animaux. Il faudra d'abord évaluer l'innocuité, la stabilité génétique et l'immunogénicité des vaccins d'essai vivants, administrables par voie orale sur des volontaires. L'efficacité des souches qui se révèlent satisfaisantes sera ensuite évaluée sur le terrain. Ces études devront également établir la composition et les modalités d'administration qui

seront les plus efficaces. Des travaux en vue de l'évaluation de vaccins antityphoïdiques administrables par voie parentérale (autres que le vaccin classique constitué de bactéries entières tuées), en particulier s'ils contiennent de nouveaux antigènes (ou de nouvelles combinaisons d'antigènes) causant peu ou pas d'effets secondaires, pourront être soutenus.

b) Evaluation de l'immunité contre la typhoïde

Une importante priorité est accordée à la mise au point d'une (ou plusieurs) épreuve immunologique pratique permettant de vérifier si la vaccination a produit une immunité. A cette fin, il peut être nécessaire de procéder à des recherches préliminaires de caractère plus fondamental sur les mécanismes de l'immunité contre la typhoïde.

2.2.1.4 Shigelloses

a) Mise au point d'un vaccin

- * L'objectif majeur est la mise au point d'un vaccin qui protège contre la maladie provoquée par *Shigella dysenteriae* I et par les sérotypes prévalents de *Shigella flexneri*. Un vaccin sans danger et efficace contre ces infections sera probablement constitué de bactéries vivantes avirulentes administrées par voie orale. Ce peut être soit des souches de *Shigella* débarrassées par délétion des déterminants génétiques critiques de la virulence, ou des micro-organismes hybrides exprimant d'importants antigènes protecteurs de *Shigella* I, par exemple le lipopolysaccharide ou des antigènes protéiniques de la membrane externe. Une aide sera accordée aux études visant à mettre au point des préparations vaccinales de laboratoire et à les essayer sur des volontaires pour s'assurer de leur innocuité et de leur immunogénicité. Une aide sera également accordée à des essais sur le terrain de vaccins ayant démontré leur effet protecteur sur des modèles animaux et leur innocuité, leur immunogénicité et leur pouvoir protecteur sur des volontaires.

b) Immunité contre les shigelloses

Pour aider au développement d'un vaccin, des études sur les mécanismes fondamentaux de l'immunité contre *S. dysenteriae* I et sur le rôle des antigènes spécifiques dans la stimulation de l'immunité protectrice pourraient également bénéficier d'un appui, de même que des travaux en vue de la mise au point d'un modèle animal pratique sur lequel on puisse évaluer les vaccins et définir les mécanismes immunitaires.

2.2.2 Autres recherches en relation avec la mise au point de vaccins

2.2.2.1^a Mise au point de bactéries porteuses efficaces pour les vaccins entériques hybrides

On a besoin de porteurs bactériens efficaces pour les vaccins entériques hybrides. Ils devraient être avirulents, mais devraient probablement pouvoir coloniser la muqueuse de l'intestin grêle humain, et être facilement transportés à travers l'épithélium des plaques de Peyer. Les souches ayant cette propriété ont plus de chances de pouvoir apporter au tissu lymphoïde sensible les antigènes importants. Il n'est pas certain qu'une invasion directe de la muqueuse soit nécessaire à l'efficacité de certains vaccins comme les vaccins anti-*Shigella*. Les souches devraient bien se prêter à une manipulation génétique et ne devraient sans doute pas être de celles auxquelles les humains sont fréquemment exposés avant l'âge où ils seraient susceptibles de les recevoir sous forme de vaccins par voie orale. Les études sur les animaux peuvent être utiles mais devront être rapidement confirmées sur l'homme.

^a Les travaux décrits en 2.2.2.1 et 2.2.2.2 pourraient aussi bénéficier d'un soutien du programme OMS de vaccinologie appliquée, surtout lorsqu'ils ne portent pas sur des vecteurs (ou antigènes) considérés comme des priorités pour le Programme LMD.

2.2.2.2^a Mise au point d'adjuvants et de techniques d'administration pour les vaccins oraux

On a besoin de méthodes simples, sans danger, efficaces et bon marché pour renforcer l'immunogénicité de vaccins oraux spécifiques. La recherche en la matière devrait porter sur des méthodes d'administration assurant la survie (ou la récupération) optimale des bactéries ou virus, par exemple lorsqu'ils sont donnés sous forme lyophilisée, et des méthodes pratiques de protection des vaccins pendant le passage à travers l'estomac. Des techniques d'administration convenant pour tous les âges devraient être mises au point.

Il faudrait aussi faire des recherches sur les méthodes permettant d'induire l'immunogénicité par des polypeptides non immunogènes et de renforcer l'immunogénicité des protéines et polysaccharides faiblement immunogènes lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Il faudrait rechercher des adjuvants susceptibles de renforcer les réponses immunitaires humorales (IgAs) et à médiation cellulaire au niveau de la muqueuse. Pour ces études, il faudra être capable de mesurer avec précision les réponses immunitaires spécifiques de la muqueuse chez l'homme et chez l'animal. Ces études devraient utiliser des antigènes correspondant aux vaccins prioritaires (décrits plus haut) et devraient, dans l'idéal, démontrer que les réponses immunitaires induites ont un effet protecteur.

2.2.2.3 Préparation des lieux où se dérouleront les essais sur le terrain

Dans certains cas, un soutien sera accordé pour la préparation d'une zone destinée à servir aux essais sur le terrain de vaccins spécifiques possibles. Ces travaux exigeront des ressources épidémiologiques, statistiques et microbiologiques adéquates. Ils seront généralement effectués au sein de la communauté et demanderont l'application de méthodes de surveillance active, même si, dans certains cas, il convient de procéder à la surveillance en milieu hospitalier ou en dispensaire. L'objectif visé sera de définir l'incidence de la maladie due à des germes entéropathogènes spécifiques dans le groupe d'âge cible, ainsi que le mode d'acquisition de l'immunité contre la maladie de manière à pouvoir planifier les essais du vaccin sur le terrain et acquérir l'expérience nécessaire concernant les techniques de surveillance.

2.3 Etudes destinées à définir l'importance de germes entéropathogènes déterminés

Un soutien sera fourni pour des études épidémiologiques visant à définir l'importance de certains germes entéropathogènes dont i) des germes pathogènes récemment reconnus dont l'importance en tant que cause de diarrhée ou de dysenterie chez les nourrissons et les jeunes enfants n'est pas bien comprise et ii) des germes pathogènes bien connus dont l'importance pourrait être mieux comprise grâce à l'application de nouvelles méthodes descriptives ou diagnostiques. Dans les deux cas, les études devront décrire la distribution par âge, les caractéristiques saisonnières, la gravité de la maladie et la survenue d'infections asymptomatiques; d'autres renseignements, notamment sur la survenue d'infections concomitantes dues à d'autres germes pathogènes seront peut-être nécessaires.

2.3.1 Germes entéropathogènes récemment reconnus

Il s'agit d'agents dont on sait depuis peu qu'ils sont entéropathogènes, pour lesquels existent des méthodes diagnostiques satisfaisantes et dont la contribution relative aux maladies diarrhéiques aiguës chez les jeunes enfants peut être appréciable mais reste assez mal définie. Les études devraient être contrôlées et pourraient être entreprises soit au sein de la communauté en général soit en établissements de soins. Pour commencer, une aide ne serait accordée que pour une ou deux études sur chaque nouveau germe pathogène.

^a Les travaux décrits en 2.2.2.1 et 2.2.2.2 pourraient aussi bénéficier d'un soutien du programme OMS de vaccinologie appliquée, surtout lorsqu'ils ne portent pas sur des vecteurs (ou antigènes) considérés comme des priorités pour le Programme LMD.

2.3.2 Entéropathogènes bien connus

2.3.2.1 E. coli entéropathogène (ETEC) et entéroadhérents (EAEC)

Un soutien sera fourni pour des études utilisant de nouvelles méthodes diagnostiques en vue de déterminer avec précision l'importance d'ETEC et d'EAEC comme causes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 2 ans. Pour cela, il faudra caractériser E. coli isolé chez des cas et des témoins pour ce qui est des antigènes O et H, la production des vérotoxines I et II, l'adhérence localisée et diffuse aux cellules HeLa et la production du facteur d'adhérence aux entérocytes. Des épreuves supplémentaires seront peut-être également nécessaires et il faudra identifier les infections concomitantes par d'autres entéropathogènes. Les études pourront être menées au sein soit de la communauté, soit d'établissements de soins. Le tableau clinique de la maladie causée par ces agents sera décrit et la proportion des cas de diarrhée prolongée (plus de deux semaines) devra être déterminée.

2.3.2.2 E. coli entérohémorragique (EHEC)

Des études similaires à celles qui viennent d'être décrites devraient être menées pour définir l'importance d'EHEC comme cause de diarrhée aiguë et décrire les syndromes cliniques et la fréquence des complications (par exemple, syndrome hémolytique et urémique) associés à cette infection. EHEC devra être caractérisé pour ce qui est des sérotypes et de la production des vérotoxines I et II.

2.3.2.3 Entamoeba histolytica

- * La relation entre le type de zymodème et la virulence de E. histolytica demande à être confirmée et étudiée plus avant. Il s'agit d'établir le risque de maladie invasive associé à certains zymodèmes et la prévalence des zymodèmes virulents chez les sujets bien portants et chez les personnes atteintes de maladie invasive. Ces études devraient aussi permettre de recueillir des données précises au sein de la population générale sur l'incidence des maladies intestinales invasives dues à E. histolytica, en particulier dans les zones de forte prévalence de la maladie.

2.4 Mise au point d'épreuves diagnostiques nouvelles ou améliorées

Des épreuves diagnostiques simples, sensibles, spécifiques, rapides, relativement bon marché et utilisables dans des laboratoires de pays en développement sont nécessaires pour les études épidémiologiques ou sur le terrain, et dans certains cas pour orienter le traitement des infections intestinales. Ces épreuves ne doivent pas exiger des instruments coûteux ou délicats, des réactifs coûteux ou labiles, ou des radio-isotopes. Il serait avantageux dans certains cas de pouvoir détecter des germes pathogènes spécifiques directement dans les selles ou dans l'environnement. Les épreuves diagnostiques considérées comme les plus hautement prioritaires pour une aide à la recherche sont décrites ci-après.

2.4.1 Diagnostic rapide de la typhoïde

- * On a besoin d'une méthode de titrage qui permette de diagnostiquer avec sûreté et rapidité la plupart des cas de typhoïde sans qu'une culture de sang ou de moelle ne soit nécessaire. Cette technique reposerait probablement sur la mise en évidence d'un antigène de S. typhi dans le sang, les urines ou les selles.

2.4.2 Diagnostic rapide des shigelloses

- * Il conviendrait de disposer d'une épreuve rapide, simple et peu coûteuse qui permette de détecter Shigella (en particulier Shigella dysenteriae type 1 et Shigella flexneri) dans les selles. Cette épreuve devrait pouvoir être utilisée dans les services de santé périphériques. Elle servirait à orienter le traitement initial des malades atteints de diarrhée ou de dysenterie.

2.4.3 Entamoeba histolytica

Il est nécessaire de mettre au point une méthode de titrage sensible et spécifique permettant de mettre en évidence les antigènes de E. histolytica dans les selles (antigènes des trophozoïtes et des kystes) ou dans le sang et autres tissus (antigènes des trophozoïtes). Il serait particulièrement intéressant de disposer d'une méthode qui puisse faire la distinction entre les souches virulentes et les souches avirulentes chez les sujets atteints d'infection intestinale asymptomatique. Les méthodes possibles devront être évaluées dans le cadre d'essais cliniques et sur le terrain appropriés.

2.4.4 Rotavirus et anticorps antirotavirus

On dispose de méthodes de titrage adéquates pour le dépistage de routine des rotavirus dans les selles au cours d'épisodes de diarrhée aiguë. Il faudrait toutefois mettre au point des méthodes de titrage plus sensibles pour la mise en évidence des rotavirus dans les selles lorsqu'ils y sont présents en très petit nombre comme cela se produit au cours de l'infection asymptomatique ou à la suite de l'administration par voie orale d'un vaccin antirotavirus vivant.

Il faudrait une épreuve de titrage sérologique simple, spécifique de sérotype pour mesurer la réponse en anticorps IgA ou IgM dans le sérum à la suite de l'infection par le rotavirus ou de la vaccination par voie orale.

2.4.5 Cryptosporidium

Il conviendrait de disposer d'une épreuve diagnostique plus fiable utilisable pour les études sur le terrain. Elle devrait reposer sur la mise en évidence des antigènes et devrait être comparée aux techniques actuelles qui nécessitent l'examen microscopique de préparations colorées.

2.4.6 La lysotypie de V. cholerae 01

Il conviendrait d'évaluer les protocoles de lysotypie et, si nécessaire, de les améliorer. Il s'agit de disposer d'un protocole reproductible, internationalement acceptable, avec des phages stables, qui puisse typer la plupart des souches de V. cholerae 01 et n'en classe pas une grande proportion dans un seul et même type.

3. PRISE EN CHARGE DES CAS

Les recherches pour la mise au point de meilleures méthodes de traitement de la diarrhée se divisent en quatre grands groupes : i) diarrhée aiguë déshydratante, ii) dysenterie (en particulier les shigelloses), iii) diarrhée persistante, et iv) prise en charge diététique de la diarrhée. Une grande partie des recherches requises se feront dans des établissements de soins, mais certaines pourront être entreprises au sein de la collectivité.

3.1 Diarrhée aiguë déshydratante3.1.1 Thérapie de réhydratation orale (TRO)3.1.1.1 Traitement précoce à la maison

* Le traitement précoce de la diarrhée par les mères à la maison grâce à l'utilisation de préparations liquides disponibles, de solutions spéciales préparées à la maison ou de SRO, combiné à la poursuite de l'alimentation, peut prévenir la déshydratation, améliorer l'état nutritionnel et réduire la demande de soins institutionnels. Ces effets n'ont toutefois pas été pleinement documentés et les méthodes optimales de traitement précoce à la maison n'ont pas été déterminées. Les questions auxquelles il faut répondre sont les suivantes :

- a) Quelles solutions de fabrication domestique sont le plus efficaces, largement disponibles et culturellement acceptables pour le traitement précoce à la maison ?

b) Dans quelle mesure la TRO précoce à la maison influe-t-elle sur l'incidence de la déshydratation clinique et la nécessité et la demande de soins dans les services de santé ?

c) Quel impact le traitement précoce à la maison accompagné de la poursuite de l'alimentation du malade a-t-il sur le statut nutritionnel de celui-ci ?

d) Les solutions de sels de réhydratation orale (SRO) sont-elles beaucoup plus efficaces que d'autres préparations liquides domestiques pour la prévention de la diarrhée dans le cadre du traitement précoce à la maison ?

Deux catégories de solutions devraient être étudiées outre les solutions de SRO : i) les préparations liquides que l'on trouve généralement dans les foyers telles que gruau de riz, soupes de légumes, etc., et ii) les solutions spéciales préparées à la maison comme les solutions à base de farines de céréales et de sel. Il faudrait mesurer les concentrations électrolytiques, le contenu en hydrates de carbone et l'osmolalité de ces préparations et déterminer les quantités données; les préparations dont l'osmolalité est trop élevée en raison d'une trop grande teneur en sel ou en sucre doivent être laissées de côté. Les études doivent être contrôlées, tenir dûment compte du rôle de l'alimentation et de l'allaitement au sein dans le traitement à la maison et mesurer objectivement les résultats lorsque cela est possible. L'objectif majeur sera de mettre au point des directives améliorées pour le traitement précoce à la maison que l'on puisse appliquer dans une grande diversité de milieux culturels et régionaux.

3.1.1.2 Aromatisation, coloration et conditionnement des SRO

Les SRO standards de l'OMS/FISE ne sont ni aromatisés, ni colorés et sont présentés en sachets contenant les quantités nécessaires pour la préparation d'un litre de solution. Par contre, de nombreux SRO commercialisés sont colorés et aromatisés et certains sont présentés en sachets plus petits. On ne sait pas dans quelle mesure cela influe sur l'acceptabilité des SRO et en facilite l'utilisation effective. Des études contrôlées menées dans la communauté permettraient de déterminer si l'aromatisation, la coloration des SRO ou leur présentation sous plus petit volume (par exemple, pour la préparation de 200 ml de solution) ont des effets bénéfiques ou préjudiciables sur l'acceptabilité et l'utilisation efficace des SRO.

3.1.1.3 Mise au point de solutions de SRO améliorées

La solution de SRO standard de l'OMS/FISE ne diminue pas le volume des selles émises. Il est cependant probable que l'on pourra mettre au point des solutions de SRO exerçant un effet réducteur. De telles solutions pourraient être plus facilement acceptées par les agents de santé et les mères en raison de leur effet antidiarrhéique visible. Deux voies sont explorées en vue de la mise au point de formules de SRO améliorées : a) l'utilisation de solutés organiques déterminés activement absorbés à la place ou en sus du glucose et b) l'utilisation de farines de céréales complètes, par exemple la farine de riz cuit. Les recherches dans ces deux voies doivent être poursuivies pour obtenir des SRO qui permettront une réduction maximale du volume des selles pendant la diarrhée et qui pourront être commodément conditionnés. Ces SRO conditionnés doivent être bon marché et rester stables pendant au moins deux ans dans des conditions climatiques tropicales. Les différentes formules de SRO devront faire l'objet d'essais sur des adultes, des jeunes enfants et des nourrissons atteints de diarrhée aiguë pour en vérifier l'efficacité; des sujets témoins recevront la formule de SRO standard.

a) SRO à base de solutés déterminés

* Il faudrait déterminer si l'on a avantage à remplacer le glucose par des polymères du glucose (maltodextrine), de façon à pouvoir augmenter le glucose potentiellement disponible sans augmenter l'osmolalité. Si le résultat est positif, il faudrait procéder à d'autres études pour voir si l'addition de certains acides aminés (l-alanine, glutamine,

par exemple) ou de dipeptides aux SRO à la maltodextrine aurait un effet bénéfique encore plus grand. Les solutions essayées devraient être à peu près isotoniques du plasma et avoir une teneur en électrolytes identique à la solution de SRO standards. Si elles se révèlent efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes, ces solutions contenant des maltodextrines devraient être étudiées chez des enfants de moins de 4 mois et chez des nourrissons et enfants dénutris pour déterminer si les polysaccharides sont bien digérés et absorbés.

b) SRO à base de céréales

- * Les céréales et certains autres aliments produisent, lorsqu'ils sont digérés, du glucose, des acides aminés et des polypeptides qui augmentent tous l'absorption de l'eau et du sodium. Des essais cliniques ont déjà montré qu'une solution de SRO préparée avec de la farine de riz cuit peut réduire sensiblement le volume et la durée de la diarrhée. Il est nécessaire de procéder à des études complémentaires sur les solutions de SRO à base de riz pour i) déterminer leur efficacité chez des nourrissons de moins de 4 mois (qui peuvent ne pas bien digérer l'amidon de riz), ii) comparer leur efficacité avec celle des plus efficaces des SRO composés d'ingrédients déterminés, et iii) déterminer si l'on peut mettre au point des SRO présentés en sachets qui soient stables sous un climat tropical et dont la préparation ne nécessite pas de cuisson. D'autres céréales comme le millet, le maïs, le sorgho, et le blé, doivent également être étudiées comme substrats. Il sera nécessaire d'étudier l'acceptabilité et l'efficacité de chaque solution chez des patients hospitalisés.

A partir des solutions à base de céréales qui se révèlent supérieures à la solution de SRO standards on établira des solutions de céréales et sel dont il faudra évaluer l'innocuité et l'efficacité dans le cadre du traitement précoce de la diarrhée à la maison (voir 3.1.1.1).

c) Etudes sur des animaux et des volontaires

Les solutés organiques qui facilitent l'absorption et les formules expérimentales de SRO doivent faire l'objet d'expériences sur l'animal mesurant directement l'absorption intestinale des solutés et l'absorption associée d'eau et d'électrolytes, par exemple par des techniques de perfusion intestinale. L'objectif de ces études serait d'identifier les combinaisons de solutés qui ont des effets supplémentaires sur l'absorption de l'eau et des électrolytes, et de déterminer les concentrations optimales susceptibles de produire ces effets. Les résultats de ces études devraient guider les travaux de mise au point de formules de SRO améliorées.

3.1.1.4 La TRO chez les enfants gravement dénutris

L'efficacité des solutions standards et améliorées de SRO doit être étudiée sur des enfants gravement dénutris atteints de diarrhée aiguë. Le risque d'une surcharge hydrique et d'un déséquilibre électrolytique doit être déterminé, et l'incidence d'une malabsorption du glucose et d'autres solutés organiques doit être précisée. Il faut déterminer les besoins en potassium, magnésium et autres ions. L'objectif de ces études est de mettre au point des directives pour la TRO chez les nourrissons et les enfants gravement dénutris.

3.1.2 Médicaments antidiarrhéiques

a) Développement et essais de médicaments antisécrétoires ou favorisant l'absorption

L'objectif est d'identifier des médicaments qui diminuent le volume des selles diarrhéiques par l'un ou l'autre des mécanismes susmentionnés et qui sont à la fois sans danger et bon marché. Des médicaments existants peuvent être étudiés si certaines données portent à croire qu'ils agissent par l'un ou l'autre de ces mécanismes. En général aucune étude sur des médicaments nouveaux ne bénéficiera d'une aide tant qu'une preuve expérimentale de l'activité antisécrétoire du médicament étudié ou de sa capacité de favoriser l'absorption n'aura pas été obtenue. Une priorité sera accordée aux études sur des médicaments dont les mécanismes d'action sont fondamentalement différents de ceux de médicaments déjà

étudiés qui se sont révélés inacceptables. Avant d'être étudiés sur l'homme, les nouveaux médicaments doivent avoir fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité chez l'animal. Dans les essais cliniques, les principaux agents étiologiques de la diarrhée (par exemple, rotavirus, V. cholerae, ETEC, etc.) devront être déterminés.

b) Traitements traditionnels

Les agents antidiarrhéiques traditionnels qui sont d'usage très répandu et généralement considérés comme efficaces doivent faire l'objet d'essais soigneusement contrôlés en double aveugle. Dans ces essais, ils doivent être utilisés sous la même forme et de la même manière que par les praticiens traditionnels. S'ils se révèlent véritablement efficaces, il faudra s'efforcer d'en identifier et d'en purifier les ingrédients actifs.

3.2 Dysenterie et shigelloses

Il convient de déterminer des méthodes simples, pratiques et efficaces pour le traitement des malades atteints de dysenterie aiguë (bactérienne), tant au sein de la communauté que dans les établissements de soins. Il faudrait à cette fin procéder à deux types d'études : des études descriptives (souvent menées au sein de la communauté), et des essais cliniques d'antibiothérapie. Les recherches épidémiologiques nécessaires sur la dysenterie et les shigelloses sont décrites dans les sections 4.3.1 et 4.3.3.2.

3.2.1 Etudes descriptives sur la dysenterie bactérienne aiguë

* On a surtout besoin d'informations qui puissent être directement utilisées pour formuler des directives concernant le traitement précoce des cas dans la communauté, alors que le diagnostic est posé sur des bases cliniques et que l'agent étiologique n'est probablement pas connu. Les questions auxquelles il faut répondre sont les suivantes :

a) Quelle proportion des épisodes diarrhéiques aigus chez les enfants d'âges divers sont ou deviennent dysentériques (c'est-à-dire, apparition dans les selles de sang visible, avec ou sans mucus, généralement de fièvre et douleurs abdominales) ?

b) Quels sont les agents étiologiques de la dysenterie aiguë chez les enfants de différents groupes d'âge et quel est le rapport entre l'étiologie et la gravité de la maladie ?

c) Quels sont les critères cliniques minimums qui permettraient de diagnostiquer la dysenterie assez tôt pour que le traitement soit pleinement efficace ? L'examen des leucocytes fécaux est-il utile au diagnostic précoce ?

d) Quelle est l'attitude des mères en matière de traitement face à des enfants atteints de dysenterie ? En quoi diffère-t-elle de celle qu'elles ont face à des enfants atteints de diarrhée aqueuse aiguë ?

3.2.2 Traitement des shigelloses

* Une proportion croissante de souches de Shigella sont résistantes aux antibiotiques les plus communément utilisés; cela est particulièrement vrai de S. dysenteriae type 1. Il faudrait procéder à des essais cliniques pour déterminer les antibiotiques de remplacement qui sont sûrs et efficaces pour le traitement des shigelloses. Ces essais devraient être menés en double aveugle et comparer l'efficacité d'un nouvel antibiotique avec celle d'un antibiotique classique, tel que l'ampicilline, l'acide nalidixique ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Parmi les antibiotiques qui pourraient être évalués figurent 1) la pivampicilline, 2) les fluoro-quinolones tels que la ciprofloxacine, 3) la bicozamycine, 4) la tétracycline en dose élevée unique et 5) la gentamycine par voie orale. Un des objectifs de telles études serait de déterminer la posologie et la durée minimales du traitement pour obtenir les meilleurs résultats. Il faudrait aussi recueillir ces mêmes renseignements si nécessaire pour les médicaments classiques, par exemple pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Ces études devraient également servir à élaborer des critères cliniques pour l'évaluation de la réponse à l'antibiothérapie, qui serviraient aux agents de santé pour diagnostiquer cliniquement les échecs du traitement (par suite d'une antibiothérapie) ce qui leur permettrait d'instituer une autre thérapie sans retard.

3.3 Diarrhée persistante

Une certaine proportion des épisodes de diarrhée aiguë deviennent persistants, c'est-à-dire qu'ils durent plus de deux semaines. Ils sont associés à une perte de poids progressive et à un plus grand risque de décès. Les priorités de recherche les plus importantes sont la détermination de l'incidence de la diarrhée persistante, l'identification des facteurs de risque de la maladie, la détermination des mécanismes responsables et la mise au point de méthodes pratiques de prévention et de traitement pour ce type de diarrhée. Les études cliniques relèvent du groupe de travail scientifique sur la prise en charge des cas, tandis que les études épidémiologiques seront étudiées par le GTS sur l'Epidémiologie et la Prévention de la Maladie. Un rapport sur la question sera fourni sur demande aux chercheurs intéressés.

3.3.1 Etudes cliniques

il est nécessaire de faire des études descriptives pour déterminer la physiopathologie et la microbiologie de la diarrhée persistante, en particulier dans sa phase initiale, c'est-à-dire environ de deux semaines à un mois après le début de la maladie. Ces études doivent comporter a) l'identification et la numération des germes entéropathogènes - virus, bactéries et parasites - dans les selles et dans les liquides de l'intestin grêle; b) des études sur la digestion et l'absorption des glucides; c) des études sur les bilans nutritionnels obtenus avec des régimes déterminés; d) la mesure des pertes protéiniques par les selles. Dans la mesure du possible, des études comparables devront être menées sur des sujets bien portants ou sur des enfants atteints de diarrhée aiguë.

- * Des études sur les interventions devraient être faites sur des malades atteints de diarrhée persistante pour mesurer l'efficacité de traitements spécifiques comprenant à la fois des médicaments et certains antibiotiques qui pourraient interrompre d'importants mécanismes pathogènes. D'autres études peuvent comporter l'administration de régimes alimentaires soigneusement déterminés. Ces études devront être contrôlées et, si possible, pratiquées en double aveugle; l'objectif serait de modifier les régimes existants pour les rendre plus efficaces ou plus pratiques, ou les deux. L'évaluation des résultats doit inclure différentes mesures : volume des selles, durée de l'épisode diarrhéique et gain de poids et de taille.

3.4 Prise en charge diététique de la diarrhée

- * Les recherches ont montré que les pertes de poids dues à la diarrhée peuvent être minimisées grâce à un régime nutritionnel optimal pendant et après la maladie. On devrait utiliser des aliments locaux qui sont culturellement acceptables pour l'alimentation des sujets atteints de diarrhée, sont faciles à se procurer et peu coûteux et ont une teneur adéquate en calories, protéines, vitamines (surtout la vitamine A) et minéraux. Il faudrait cependant mener d'autres études : a) pour déterminer les effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie de certains aliments qui sont largement utilisés dans certains pays et la réponse nutritionnelle d'enfants atteints de diarrhée aiguë (notamment, une alimentation à base de légumes, des céréales fermentées, des produits laitiers fermentés, des céréales extrudées et peut-être d'autres aliments), et b) pour démontrer que l'on peut en toute sûreté et efficacité enrichir avec de l'huile les régimes à basses calories traditionnellement administrés aux enfants atteints de diarrhée, et leur assurer ainsi un apport calorique adéquat.

Des essais cliniques de différents régimes alimentaires devraient être menés sur des malades hospitalisés, des malades venant se faire soigner dans les centres de santé et des malades traités à la maison, et inclure à la fois des sujets atteints de diarrhée aqueuse aiguë et des sujets atteints de dysenterie. Les protocoles d'alimentation devraient assurer un apport calorique supplémentaire pendant l'épisode diarrhéique (si possible) et

pendant 2-3 semaines de convalescence afin de maximiser la reprise de poids ou de croissance. Des sujets témoins devraient recevoir une alimentation adéquate, riche en calories et exempte de lactose; cependant, dans certains cas, il serait approprié de procéder à des comparaisons avec un régime alimentaire traditionnel. L'évaluation des résultats devrait se faire à l'aide des mesures suivantes : apport alimentaire, durée de la diarrhée et gain de poids; les études en milieu hospitalier devraient également mesurer le volume de selles émises et, si possible, l'absorption des composantes alimentaires en utilisant les techniques du bilan du métabolisme.

L'anorexie constitue souvent un important obstacle aux efforts fournis pour assurer un apport alimentaire adéquat au cours de la diarrhée aiguë ou de la dysenterie. Il faudrait procéder à des recherches pour identifier les déterminants physiopathologiques de l'anorexie dans ces maladies. Des traitements spécifiques, mis au point sur la base des résultats de ces études pour réduire l'anorexie et faciliter une reprise précoce de l'alimentation, devraient être évalués dans le cadre d'essais contrôlés.

4. EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION DES MALADIES

4.1 Introduction

Le GTS sur l'épidémiologie et la prévention de la maladie soutiendra des recherches sur l'efficacité, la faisabilité et le coût des interventions autres que la prise en charge des cas et les vaccinations spécifiques, qui visent à réduire le taux de morbidité et/ou de mortalité imputables à la diarrhée. Un certain nombre de sujets de recherche importants ont été mis en évidence par une analyse systématique encore en cours sur l'efficacité et le coût des interventions non cliniques susceptibles de réduire la morbidité et la mortalité diarrhéiques. (Les rapports sur l'analyse de plusieurs de ces interventions peuvent être envoyés sur demande.) On trouvera décrites ci-après les interventions sur lesquelles la recherche doit porter en priorité en ce qui concerne leur rôle dans la lutte contre les maladies diarrhéiques et la meilleure manière de les appliquer. Pour être fructueuse, la recherche liée aux interventions exigera des compétences en épidémiologie et en sciences sociales (anthropologie, communication et économie sociales en particulier), et si possible, dans d'autres domaines comme la nutrition et la microbiologie.

Le GTS soutiendra également des recherches épidémiologiques descriptives par exemple des études visant à déterminer la fréquence des maladies diarrhéiques graves ou persistantes et leurs facteurs de risque et à préciser les modes de transmission associés à certains agents entéropathogènes.

4.2 Recherche en rapport avec les interventions

4.2.1 Impact de l'éducation en matière de sevrage sur la morbidité et la mortalité par diarrhée

De mauvaises pratiques de sevrage peuvent être observées dans de nombreuses communautés de pays en développement. Ce sont notamment a) l'usage d'aliments contaminés, b) l'usage d'aliments à faible teneur énergétique et nutritive, c) les prises d'aliments trop espacées, d) l'introduction trop précoce ou trop tardive d'aliments de sevrage, e) le sevrage brutal, et f) l'attribution aux nourrissons et aux jeunes enfants d'une trop petite part de la nourriture familiale. On sait qu'un apport alimentaire inadéquat peut conduire à une altération de l'état nutritionnel et augmenter ainsi la gravité et la durée des épisodes de diarrhée et le risque de décès. D'autre part, on connaît mal le rôle des aliments de sevrage contaminés dans la transmission des maladies diarrhéiques et l'on doit étudier l'impact qu'aurait une modification des pratiques en matière de sevrage visant à augmenter la sécurité des aliments.

4.2.1.1 Etudes sur les facteurs de risque

Ces études doivent permettre d'identifier les aliments et les pratiques essentiels qui sont associés à des taux élevés ou faibles de contamination fécale. Il est suggéré d'utiliser le taux de contamination fécale comme principal indicateur du résultat (de préférence

au taux de diarrhée) étant donné sa relation plus étroite avec l'alimentation des enfants. Il conviendrait d'étudier de façon plus poussée les déterminants sociaux et culturels du choix des aliments de sevrage et des méthodes de préparation de stockage et d'administration des aliments aux enfants et de déterminer leur effet sur le niveau de contamination des aliments de sevrage. Il faudra mener des études en laboratoire et sur le terrain pour évaluer différentes pratiques (par exemple, utiliser des aliments à base de céréales fermentées, utiliser un bol et une cuillère pour nourrir l'enfant) susceptibles de réduire la prolifération des germes bactériens dans les aliments de sevrage et qui pourraient être adoptées à cette fin. Ces études entraîneront un grand volume de prélèvements aux fins d'analyse bactériologique et exigeront la participation d'un laboratoire expérimenté, bien équipé et doté du personnel nécessaire.

4.2.1.2 Etudes sur les interventions

- * Il conviendra d'évaluer l'effet sur le comportement en matière d'alimentation, sur la morbidité diarrhéique et la croissance de certaines modifications des pratiques de sevrage dont on a constaté qu'elles réduisent le niveau de contamination fécale des aliments (par exemple, ne donner aux jeunes enfants que des aliments qui viennent d'être cuits ou utiliser un bol et une cuillère pour les nourrir). On devra évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et le coût des interventions et mettre au point, pour les promouvoir, des méthodes efficaces et applicables dans les services de santé nationaux.

4.2.2 Impact de l'hygiène personnelle et domestique sur la transmission des maladies diarrhéiques

Un certain nombre de mesures de lutte basées sur des changements de comportement spécifiques, ou sur des technologies simples qui peuvent être appliquées à la maison, sont susceptibles d'interrompre la transmission des maladies diarrhéiques. Ainsi la promotion de l'habitude de se laver les mains peut réduire l'incidence des maladies diarrhéiques dans certaines conditions. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer les mesures de promotion de l'hygiène personnelle et domestique qui pourraient utilement être mises en œuvre dans le cadre des programmes de lutte contre les maladies diarrhéiques.

4.2.2.1 Etudes sur les facteurs de risque

Il faut procéder à des recherches comportementales et microbiologiques pour clarifier la relation entre certaines pratiques qui peuvent favoriser la transmission des germes entéropathogènes (par exemple, lavage des mains inadéquat, manque d'hygiène dans l'élimination des selles des jeunes enfants et mauvais usage des récipients servant à stocker l'eau à la maison) et le risque de diarrhée. Des recherches sont également nécessaires pour déterminer l'effet de différentes pratiques (utilisation de savon ou d'autres produits de nettoyage pour se laver les mains, façon de se sécher les mains) ou de l'utilisation de technologies simples (par exemple pour stocker l'eau à la maison ou pour éliminer les excréta) sur la contamination de l'environnement (des mains, des aliments, de l'eau, etc.). Il faudra aussi mener des recherches limitées pour valider les méthodes bactériologiques permettant d'évaluer le niveau de contamination fécale des mains, dans le but d'utiliser ces méthodes dans le cadre d'études sur le terrain destinées à déterminer les pratiques adéquates pour se laver les mains.

4.2.2.2 Etudes sur les interventions

- * Des études devraient aussi être menées dans divers contextes culturels, socio-économiques et environnementaux pour mesurer l'impact de programmes d'éducation ou de promotion soigneusement conçus et culturellement appropriés sur le comportement ainsi que sur l'incidence et la gravité de la diarrhée. Dans le cas des interventions menées sur une grande échelle, il suffirait d'en mesurer l'impact sur le comportement. Toutes ces études doivent attester la faisabilité, l'acceptabilité et le coût de l'intervention et évaluer la mesure dans laquelle elle est tributaire des ressources existantes (approvisionnement en eau abondant ou disponibilité de savon).

4.2.3 Effets de l'administration d'un supplément de vitamine A sur l'incidence et la gravité de la diarrhée

- * Il faudrait clarifier la relation qui existe entre la vitamine A et la diarrhée car certaines données récentes laissent à penser que la carence en vitamine A peut être associée à la morbidité diarrhéique et à la mortalité générale chez les enfants dans des zones où l'avitaminose A constitue un problème de santé publique. Il est notamment urgent d'entreprendre des études pour mesurer l'impact potentiel sur la morbidité diarrhéique des programmes de distribution de vitamine A, y compris la distribution périodique de fortes doses de vitamine A aux enfants dans la communauté et l'administration sélective de vitamine A aux enfants amenés dans les services de santé pour y être traités contre la diarrhée. Des études initiales devraient être menées dans des zones où la prévalence de la xérophtalmie et l'incidence de la diarrhée sont élevées. A partir des résultats de ces études, il pourrait être nécessaire de procéder à un essai dans une zone où la prévalence de la xérophtalmie est faible mais où l'on a la preuve que l'apport en vitamine A est insuffisant et que les taux sériques de vitamine A sont faibles. Ces études porteraient sur l'influence d'importantes variables confondantes telles que les conditions socio-économiques et l'état nutritionnel. Un document décrivant plus en détail ces priorités de recherche peut être fourni sur demande.

4.2.4 Rôle des réservoirs de zoonoses dans la transmission des maladies diarrhéiques

Il est nécessaire de clarifier le rôle que les animaux domestiques gardés à l'intérieur ou à l'extérieur des logements jouent dans la transmission des maladies diarrhéiques. On a par exemple de bonnes preuves que la présence d'animaux domestiques (en particulier de volaille) dans le logement est associée à un risque plus élevé de diarrhée à *C. jejuni*. On ne sait pas bien, toutefois, quelles sont les principales voies de transmission de *C. jejuni* à l'homme, ni si cette maladie est essentiellement une zoonose. De même, il est nécessaire d'étudier davantage le rôle des réservoirs animaux de *Cryptosporidium* comme sources d'infection pour l'homme. Les résultats de ces études doivent servir à concevoir et à mettre à l'essai des mesures destinées à empêcher la propagation de ces infections.

4.3 Recherche épidémiologique descriptive

4.3.1 Facteurs de risque de la diarrhée grave et de décès par diarrhée

La plupart des épisodes de diarrhée sont bénins et limités en soi, même sans traitement spécifique. Cependant un certain nombre d'enfants atteints de diarrhée ou de dysenterie développent des signes de maladie grave, y compris des signes de déshydratation et des signes toxiques, qui les mettent en danger de mort. Les déterminants des épisodes diarrhéiques mortels sont très mal connus. Des recherches sont nécessaires pour déterminer les facteurs exposant à un risque accru d'épisodes graves et de décès chez les enfants atteints de diarrhées ou de dysenterie. Les facteurs de risques qui doivent être mesurés sont les suivants : la manière d'élever les enfants, l'alimentation et les soins donnés à la maison en cas de diarrhée, l'insuffisance de poids à la naissance et l'étiologie spécifique de la diarrhée. Pour des raisons d'ordre éthique et pratique, ces études doivent utiliser les méthodes de cas-témoins. Le Programme a élaboré des directives concernant la conception d'études cas-témoins destinées à évaluer les facteurs de risques importants; ces directives peuvent être fournies, sur demande, aux chercheurs intéressés.

4.3.2 Diarrhée persistante (voir aussi section 3.3)

- * Il convient en toute première priorité de définir et chiffrer ce problème, et d'identifier les enfants à haut risque, en mettant l'accent sur des études prospectives dans la communauté comportant une surveillance active de la diarrhée, et des comparaisons cas-témoins des enfants qui se présentent dans les hôpitaux ou les cliniques. Les facteurs de risque qui doivent être mesurés comprennent l'âge, l'insuffisance de poids à la naissance, l'état nutritionnel, le mode d'alimentation avant et pendant la maladie aiguë, l'étiologie spécifique de la maladie (*E. coli* entéroadhérent compris), la chimiothérapie et les affections antérieures ou concomitantes (comme la rougeole). L'impact de la diarrhée persistante sur la morbidité ultérieure, la croissance et la mortalité doit être mesuré. Par la suite,

des interventions spécifiques visant à prévenir la diarrhée persistante devront être mises à l'essai.

4.3.3 Epidémiologie et modes de transmission d'importants agents des maladies diarrhéiques

Les recherches descriptives relatives à l'épidémiologie et aux modes de transmission d'agents spécifiques des diarrhées aiguës ne recevront une aide que dans le cas où elles portent sur les germes pathogènes qui contribuent de manière significative à la morbidité et/ou à la mortalité, et dont les principales caractéristiques épidémiologiques restent obscures. Les recherches nécessaires pour déterminer l'importance des causes de diarrhée récemment identifiées sont décrites dans la section 2.3.

4.3.3.1 V. cholerae 01

Il est nécessaire de mieux connaître les modes dominants de transmission de V. cholerae 01 dans différents cadres. Les sujets à étudier doivent inclure le rôle possible des réservoirs environnementaux de V. cholerae 01. Des méthodes novatrices permettant d'interrompre la propagation de la maladie dans des conditions d'endémicité ou d'épidémicité devraient être ensuite mises au point et essayées.

4.3.3.2 Shigella dysenteriae I

Des épidémies graves de shigellose, dues à de multiples micro-organismes pharmaco-résistants (particulièrement S. dysenteriae I) continuent à se produire. Des études sont nécessaires pour déterminer les principaux modes de transmission de la maladie et pour évaluer les interventions destinées à prévenir la transmission.

= = =