

# MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

## Choléra Actualités 2010

Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 27/09/2011

### 1. Introduction

Le choléra est une maladie infectieuse diarrhéique à caractère épidémique, d'origine bactérienne, transmise par voie digestive. C'est une maladie du péril fécal par excellence. C'est une véritable urgence en santé publique. Le choléra est le compagnon privilégié des catastrophes naturelles et des situations de conflits avec déplacements massifs de populations. Il peut cependant survenir dans un contexte de stabilité politique et en l'absence de toute calamité naturelle, lorsque les conditions socio-économiques des populations sont favorables à son développement.

### 2. Situation mondiale du choléra

La 7<sup>ème</sup> pandémie actuelle remonte à 1961. Partie des Célèbes, en Indonésie, la maladie s'est rapidement propagée au monde entier :

Asie Orientale	1962
Bangladesh	1963
Inde	1964
Moyen Orient - Europe	1965
Afrique d'ouest en est	1970-1971
Amérique Latine	1991
Comores, Madagascar	1998-1999

### Quelle est la situation actuelle du choléra dans le monde en 2010 ?

En 2010, 48 pays ont notifié 317 534 cas de choléra à l'OMS avec 7 543 décès (létalité : 2,35%). Le nombre cumulé a augmenté de 43% par rapport à 2009 (221 226 cas, 4 348 décès, létalité : 2,24%), du à la grande flambée épidémique en Haïti. Comme les années précédentes, les chiffres ne prennent pas en compte les 500 à 700 000 cas de diarrhée aqueuse aiguë qui surviennent dans de vastes régions d'Asie centrale, de l'Asie du sud-est et de certains pays africains.

L'Afrique a notifié en 2010, 115 106 cas, dont 3 397 décès (2,95%); l'Asie 13 819 cas, 233 décès (0,43%) ; l'Amérique 179 594 cas, 3 990 décès (2,22%), dont Haïti 179 379 cas ; l'Océanie 9 000 cas, 95 décès (1,05%).

En Afrique centrale, une grande flambée épidémique a affecté le bassin du lac Tchad : Cameroun, Niger, Nigeria, Tchad. En Amérique, *Vibrio cholerae* a été introduit à Haïti pour la première fois depuis plus d'un siècle, et s'est propagé en République dominicaine. En Asie, des cas ont été signalés en Afghanistan, Chine, Iraq, Malaisie, Népal, Yémen, dans le bassin du Mékong; et en Océanie : en Papouasie-Nouvelle Guinée.

Il y a eu des cas importés à partir d'Haïti vers les Etats-Unis (15 cas) et le Canada (1 cas). Des cas de transmission autochtone ont été signalés en Martinique (6 cas), au Mexique (1), au Canada (1).

En 2011, il y a eu une reprise du choléra à Haïti à Carrefour, pire que ce qui avait été enregistré en novembre 2010 : 900 cas/semaine en novembre 2010, 300 cas/jour en juin 2011 avec une létalité > 0,4%.

## 2. Epidémiologie

### 2.1. Souches de *Vibrio cholerae*

Parmi toutes les souches de *Vibrio cholerae*, seules celles fabriquant une toxine peuvent donner le choléra : ce sont les vibrions cholériques. Les autres vibrions sont soit non pathogènes pour l'homme, soit responsables de diarrhées banales. Le vibron responsable de la 7<sup>e</sup> pandémie est *Vibrio cholerae* O1, biotype El Tor, sérotypes Ogawa et Inaba. Le biotype El Tor a pratiquement supplanté le biotype classique dans le monde entier.

Il y a une variation des souches. Ainsi, depuis 1992, des flambées de choléra dans le Golfe du Bengale sont dues à un nouveau sérotype *Vibrio cholerae* O 139. Il s'est propagé depuis lors dans plusieurs pays d'Asie. Aucun cas du à *V. cholerae* O139 n'a été identifié en Afrique en 2010. En 2010, des variants du biotype El Tor ont été signalés au Bangladesh et ont été retrouvés dans certaines régions d'Afrique orientale, d'Asie, et sur l'île d'Hispaniola : ces variants sont plus virulents avec une létalité plus élevée.

### 2.2. D'origine hydrique, le choléra est une maladie à transmission féco-orale.

Le réservoir est environnemental en période inter-épidémique, et essentiellement humain en période épidémique. Le milieu hydrique est un réservoir de germes pathogènes (ex : eaux saumâtres des estuaires des grands fleuves d'Asie). Le réservoir humain entre en jeu en cas d'épidémie et explique la rapidité de la dissémination de la maladie. Ce réservoir comprend les malades, les cadavres de sujets morts de choléra, les porteurs sains.

La transmission est donc hydrique ou inter-humaine : eaux polluées, produits marins contaminés, fruits et légumes arrosés, mains sales (toilette et transport des cadavres, repas).

Il n'y a pas d'immunité naturelle, pas de production d'anticorps contre la toxine. Les facteurs favorisants sont humains et climatiques : pauvreté, bas niveau d'hygiène, conflits armés, forte densité de population (camps de réfugiés), catastrophes naturelles (cyclones, inondations), réchauffement des eaux (phénomène El Nino).

## 3. Physiopathologie

**3.1. Le choléra est une diarrhée « toxique »** due à l'élaboration par le vibron d'une toxine, la choléragène, qui inverse le flux hydrosodé au niveau de l'épithélium du grêle par activation d'un enzyme, l'adénylcyclase. Cette inversion entraîne la production dans la lumière intestinale d'un liquide très abondant isotonique au plasma, particulièrement riche en potassium et en bicarbonates. La conséquence de cette diarrhée hydroélectrolytique massive est une déshydratation aiguë avec hypokaliémie et acidose.

**3.2 Le vibron ne pénètre pas à l'intérieur de la muqueuse intestinale** qui reste donc anatomiquement intacte. Il n'y a pas d'invasion muqueuse. Le vibron disparaît des selles spontanément en 7 à 14 jours. Le traitement du choléra est donc essentiellement celui des pertes hydroélectrolytiques, c'est à dire du «syndrome cholérique».

**3.3 Le glucose stimule l'absorption d'eau et de sel** par un mécanisme indépendant de l'AMP cyclique (activé par l'adénylcyclase et la choléragène) qui est donc conservé. Un ion sodium peut être transporté en même temps qu'une molécule de glucose au niveau de la muqueuse qui a gardé son intégrité et ses mécanismes d'absorption. Cette notion est à la base de la réhydratation par voie orale.

## 4. Clinique

### 4.1 Le tableau clinique du choléra est le plus souvent évocateur

Le syndrome «cholérique» est caractérisé par la survenue brutale d'une diarrhée aqueuse, eau de riz, d'odeur fade, sans glaire ni sang, avec des vomissements abondants «en jet», entraînant une déshydratation rapide et sévère réalisant la triade «diarrhée aqueuse, vomissements, déshydratation». Le nombre d'émission est de l'ordre de 10 à 50 et plus par jour (4 à 20 litres de liquides). Le malade est apyrétique et présente des crampes abdominales (qui seraient plus fréquentes avec le *Vibrio cholerae* O 139). Cette forme classique (dite encore historique) évolue en 3 phases :

- phase liquidienne,

- phase de collapsus ou d'algidité (déshydratation, pouls imprenable, tension artérielle effondrée, température inférieure ou égale à 36°C, anurie),
- phase évolutive avec une amélioration spectaculaire sous réhydratation ou décès si le malade n'est pas réhydraté.

#### 4.2. D'autres formes cliniques sont décrites

- cholérine : forme bénigne, fréquente, avec 2 à 3 selles liquides «eau de riz»,
- choléra sec avec collapsus cardio-vasculaire brutal, inaugural,
- diarrhées dysentériques dans environ 5% des cas,
- formes compliquées avec insuffisance rénale aiguë, hypokaliémie avec faiblesse musculaire, paralysies, anomalies électrocardiographiques, surinfections en particulier pulmonaires.

#### 4.3. Aspects particuliers en cas de co-infections

- la co-infection avec un autre agent entéropathogène aggrave la clinique chez le cholérique : le risque de faire une forme grave est multiplié par deux,
- l'infection préalable par *Helicobacter pylori* favorise les formes graves de choléra : le *Vibrio cholerae* est en effet très sensible à l'hypochlorhydrie gastrique,
- le risque de létalité par choléra est plus élevé en cas d'infection par VIH/Sida.

### 5. Diagnostic

**5.1. Il faut y penser en période épidémique**, et compte tenu que le choléra, une fois installé, évolue par flambées épidémiques, il faut toujours craindre une reprise épidémique et donc diagnostiquer le premier cas.

**5.2 Le diagnostic de certitude repose sur la coproculture** (selles, écouvillonnage rectal). Les prélèvements sont envoyés au laboratoire, le mode de transport principal étant du papier buvard transporté dans des tubes en plastique bien fermés, à température ambiante. Au laboratoire, il est procédé à un enrichissement systématique des selles en eau peptonée alcaline à 37°C, puis on ensemence des géloses sélectives TCBS ou GNA (BioRad) et on identifie les colonies suspectes à l'aide de galeries API 20E (bioMérieux) et par agglutination avec le sérum anti *Vibrio cholerae* O1 (BioRad) [Institut Pasteur de Madagascar]. En cas de doute, les souches sont envoyées au Centre National de Référence des Vibrions de l'Institut Pasteur de Paris pour identification.

**5.3. Les tests rapides** basés sur des techniques immunologiques utilisent l'or colloïdal : la révélation de la réaction antigène - anticorps se fait par la capture et donc l'accumulation de particules d'or sensibilisées par des anticorps monoclonaux (choléra SMART). L'Institut Pasteur de Madagascar a développé des bandelettes diagnostiques validées sur prélèvement de selles et écouvillonnage rectal pouvant donner en résultat en moins 15 minutes.

**5.4. La PCR** est pratiquée dans les centres de référence pour rechercher le gène de la toxine.

**5.5. Un antibiogramme** doit être réalisé sur les premières souches isolées.

En pratique, le diagnostic bactériologique a de l'intérêt pour les premiers cas lors d'une poussée épidémique.

Il n'y a pas d'intérêt pratique à un bilan biologique : ionogramme, bilan rénal, en période épidémique.

### 6. Traitement

L'essentiel du traitement est la réhydratation : «Tout cholérique parvenu à temps dans un centre de traitement équipé doit en sortir guéri au 3<sup>e</sup> jour».

#### 6.1. Les buts du traitement

- rétablir l'équilibre hydroélectrolytique : c'est le geste thérapeutique urgent et essentiel
- lutter contre le germe : c'est un geste secondaire diminuant la durée de la diarrhée et aussi la durée du portage (évitant ainsi la dissémination des vibrions).

**6.2. Les moyens.** Le malade est admis dans un centre de traitement du choléra (CTC) créé en fonction des besoins, offrant les meilleures conditions de traitement et permettant l'isolement du malade.

##### 6.2.1. Le rétablissement de l'équilibre hydroélectrolytique est réalisé

- par voie veineuse dans la forme « historique » grave, par perfusion d'un liquide isotonique, riche en bicarbonates, riche en potassium. Le liquide de Ringer lactate est bien adapté à la réhydratation.

- par voie orale d'emblée en l'absence de vomissements importants ou dès que possible, dans la forme grave avec les sels de réhydratation orale (SRO) présentés sous forme de sachets standards OMS/UNICEF. Les SRO contiennent du glucose (20,0 g/l), du sel (NaCl : 3,5 g/l), du potassium (KCl : 1,5 g/l) et au choix, du citrate disodique déshydraté (2,9 g/l) ou du bicarbonate de sodium (2,5 g/l). Le soluté retenu par l'OMS est particulièrement adapté en cas de choléra (un rapport sodium/ glucose de 4 pour 1, avec une osmolarité de 311 mmol/l environ).

### 6.2.2. La lutte contre le vibriion

Il faut d'emblée insister sur la résistance actuelle de *Vibrio cholerae* O1 aux antibiotiques. Des souches de *V. cholerae* O1 isolées en Asie et en Afrique sont résistantes à la plupart des antibiotiques, y compris aux cyclines. On note l'émergence de souches multirésistantes. Lors de l'épidémie d'Haïti, le vibriion était sensible aux tétracyclines, à l'azithromycine, résistant à l'acide nalidixique, et avec une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

## 6.3. Conduite pratique du traitement

**6.3.1. Traitement d'un choléra grave avec algidité et collapsus.** Deux périodes de traitement doivent être distinguées :

### 6.3.1.1. La période de réhydratation

Elle doit être réalisée dans les 3 premières heures. Dès l'arrivée au CTC, le malade est pesé et mis sur un lit de cholérique, lit en bois ou lit picot creusé d'un trou en son milieu pour le recueil immédiat des selles dans un seau gradué. De même, est mis en place un autre seau gradué près de la tête du lit pour le recueil des vomissements. Un prélèvement immédiat des selles ou un écouvillonnage rectal est réalisé pour l'examen bactériologique (intérêt : isolement et identification du premier cas) ou pour un test rapide. La réhydratation débute par voie intraveineuse, avec une aiguille de gros calibre (n°18) ou un cathéter, les flacons de perfusions étant placés à hauteur suffisante pour réaliser une pression élevée. Le liquide à perfuser est de préférence le soluté de Ringer lactate. Le volume à perfuser est de 10% du poids à l'admission, au rythme de 1000 ml en 15 minutes, puis 1000 ml en 30 minutes et le reste en deux heures. Les résultats sont jugés à la troisième heure : le pouls et la tension artérielle se sont normalisés, la diurèse est supérieure à 1 ml par kg et par heure, les vomissements se sont arrêtés. Il convient de surveiller les signes cliniques (pouls, PA, fréquence respiratoire, auscultation des bases pulmonaires et du cœur, diurèse, conscience,....) et le déroulement de la réhydratation intraveineuse pour éviter le danger d'une surcharge volémique, en particulier aux deux âges extrêmes de la vie : enfant (hyperhydratation intracellulaire : refus de boissons, convulsions), et vieillard (insuffisance cardiaque, œdème aigu du poumon).

**6.3.1.2. La période de maintien de l'équilibre.** Elle consiste en la compensation des pertes au fur et à mesure qu'elles se produisent :

- réhydratation per os en compensant les pertes mesurées grâce aux seaux gradués et en ajoutant 1000 à 2000 ml par 24 heures, correspondant aux pertes non mesurables variables avec l'environnement climatique,
- traitement antibiotique réalisé secondairement, le cap de l'urgence passé, par doxycycline per os : 6 mg/kg chez l'enfant, 300 mg chez l'adulte en une prise unique. Le traitement (et non la prévention) du choléra par doxycycline en prise unique ne doit pas entraîner d'effets indésirables chez l'enfant et la femme enceinte. La ciprofloxacine (20 mg/kg pendant 3 jours), l'érythromycine en solution (30 mg/kg, 4 fois par jour pendant 3 jours) sont une alternative chez l'enfant, ainsi que l'azithromycine. La guérison est obtenue dès la 72<sup>e</sup> heure.

## 6.3.2. Modalités thérapeutiques selon les formes cliniques

### 6.3.2.1 Formes bénignes (sans collapsus)

Elles sont traitées per os par réhydratation : 50 à 120 ml par kg les 6 premières heures, puis maintien de l'équilibre (100 ml par kg et par jour). Le traitement antibiotique n'est pas nécessaire en l'absence de déshydratation grave.

### 6.3.2.2 Formes de l'enfant de moins de 5 ans

Le traitement comporte deux risques : l'hyperhydratation et l'hypoglycémie, exigeant des modifications quantitatives et qualitatives des liquides perfusés.

- le rythme de perfusion : les deux premières heures : 5% du poids corporel, puis de la 3<sup>e</sup> à la 6<sup>e</sup> heure : 5% du poids corporel. La période de réhydratation est donc étalée sur six heures.

- la qualité des liquides : au soluté de Ringer lactate est associé du sérum glucosé à 5% de la 1<sup>ère</sup> à la 6<sup>e</sup> heure dans la proportion 2/3 - 1/3 ; puis dès la 6<sup>e</sup> heure, la réhydratation se fait per os, la quantité perfusée étant égale aux pertes mesurées, augmentées de 100 ml par kg de poids correspondant à la ration globale.

- une supplémentation en zinc réduit significativement la durée et le volume des selles au cours du choléra pédiatrique.

### 6.3.2.3 Formes compliquées

L'anurie secondaire au choc hypovolémique nécessite le furosémide (LASILIX®) à hautes doses par voie veineuse après réhydratation suffisante, ou en cas d'anurie persistante, l'épuration extra-rénale. La première cause d'anurie est une réhydratation trop tardive ou trop timide.

## 7. Prophylaxie

La prévention du choléra repose avant tout sur l'élévation du niveau d'hygiène. La chimioprophylaxie n'a qu'une efficacité limitée dans le temps et est inductrice de résistances.

### 7.1. Les vaccins anticholériques :

Il existe à ce jour deux types de vaccins anticholériques oraux :

- le vaccin oral inactivé constitué de bactéries entières tuées (*V. cholerae* O1) et de la sous-unité B de la toxine cholérique purifiée obtenue par génie génétique (WC/rBS) spécialisé sous le nom de DUKORAL®. Il est administré par voie buccale en deux doses à huit jours d'intervalle. Il entraîne une protection de 85 à 90% pendant six mois chez tous les vaccinés ; il n'est pas homologué pour les enfants de moins de 2 ans. Le fabricant recommande d'administrer une dose de rappel au bout de 2 ans aux adultes et aux enfants de > 6 ans, et d'administrer tous les 6 mois une dose de rappel pour les enfants de 2 à 5 ans. Ce vaccin a été présélectionné par l'OMS.

- le vaccin Shanchol et le vaccin mORCVAX, vaccins oraux, bivalents, étroitement associés, préparés à partir des sérogroupes O1 et O139. Ils ne contiennent pas de sous-unité B. Le vaccin mORCVAX est actuellement destiné à un usage intérieur au Vietnam, alors que le vaccin Shanchol doit être fabriqué pour le marché indien et le marché international. D'après le fabricant, il faut administrer le vaccin Shanchol par voie orale en 2 doses à 14 jours d'intervalle pour les sujets âgés de plus d'un an. Une dose de rappel est recommandée au bout de 2 ans.

### 7.2. La vaccination et la lutte contre le choléra endémique

« Dans les pays d'endémie cholérique, la vaccination de l'ensemble de la population ne se justifie pas. Il faudrait mieux cibler la vaccination sur les zones et les groupes de populations à haut risque (enfants d'âge préscolaire et scolaire, femmes enceintes, sujets VIH positifs). Les campagnes périodiques de vaccination de masse sont probablement la solution la plus pratique pour administrer les vaccins anticholériques » (OMS, 2010).

### 7.3. La vaccination et la lutte contre les flambées épidémiques

« Un traitement approprié des personnes atteintes de choléra, l'adoption de mesures pour améliorer la qualité de l'eau et l'assainissement, et la mobilisation des communautés doivent rester les piliers du dispositif de lutte lors d'une épidémie. Les autorités sanitaires doivent aussi envisager la vaccination préventive pour contribuer à prévenir d'éventuelles flambées épidémiques ou la propagation des flambées en cours à de nouvelles zones. Compte tenu du fait que des flambées prolongées et de grande ampleur sont survenues récemment (notamment en Angola et au Zimbabwe), la vaccination réactive doit être envisagée par les autorités locales en tant que mesure de lutte complémentaire, en fonction de l'infrastructure locale et après un examen approfondi de la situation épidémiologique passée et actuelle et l'identification claire des zones géographiques à cibler » (OMS, 2010).

A l'occasion de l'épidémie du Zimbabwe en 2008, l'OMS n'a pas recommandé d'administrer le vaccin anticholérique après le départ de la flambée pour plusieurs raisons : les deux doses à administrer ; le délai pour une protection efficace ; le coût élevé ; la complexité logistique.

En 2011, après l'épidémie d'Haïti, l'OMS a écrit : « Il faut envisager rapidement l'utilisation des vaccins anticholériques de manière réactive, lors des crises humanitaires de grande ampleur, quand on ne peut pas mettre en œuvre d'autres interventions adéquates ».

### 7.4. La vaccination anticholérique du voyageur

La vaccination anticholérique n'est plus exigée chez aucun voyageur. En effet, l'Assemblée Mondiale de la Santé a modifié le RSI, la vaccination contre le choléra ne pouvant prévenir l'introduction de l'infection dans un pays.

La vaccination d'un voyageur contre le choléra n'est pas envisagée dans les recommandations pour les voyageurs (*BEH*, 2011, n° 18-19). Elle est recommandée pour les personnels devant intervenir auprès des malades, en situation d'épidémie. Dans tous les autres cas, une prévention efficace est assurée par des règles d'hygiène simples appliquées à l'alimentation. Il est rappelé que seul le vaccin DUKORAL®, qui contient la sous-unité B de la toxine cholérique, protège contre l'infection à ETEC, une des principales étiologies de la diarrhée du voyageur.

### **7.5. Il faut particulièrement insister sur les mesures d'hygiène et sur le développement de l'éducation sanitaire :**

Ces mesures doivent être mises en place en urgence dans les camps de réfugiés. Elles concernent :

- la sensibilisation de la population,
- l'approvisionnement en eau en quantité suffisante (minimum, 20 litres par jour et par personne) et en qualité (chloration de l'eau, points d'eau protégés, système adéquat d'évacuation des eaux usées),
- l'assainissement et l'hygiène : contrôle des excréta (latrines) et des déchets (trous à ordures), distribution de savon, contrôle des marchés, inhumation des cadavres,
- les mesures curatives : la prise en charge dans un Centre de Traitement du Choléra comporte outre le traitement par SRO ou par perfusions, la désinfection des malades (mains et peau) par une solution chlorée à 0,05% ; des habitations, literies, brancards, ustensiles de cuisine, vêtements, véhicules de transport par une solution chlorée à 0,2% ; latrines, déjections, cadavres, pédiluves par une solution chlorée à 2%.

### **Le choléra est un défi pour la communauté internationale**

#### **Références**

- Aubry P., Flavigny C., Rouhier D., Giraud J. Une expérience du choléra africain. A propos de 395 cas observés dans deux centres de traitement du Sud-Dahomey. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1972, 65, 351 – 356.
- Boutin JP, Pages F, Migliani R, Chaignat CL, Ivanoff B. Actualités du choléra à l'aube du millénaire. *Med Trop*, 2001, 61, 513-520.
- Rakoto Alison A.O., Dromigny J.A., Pfister P., Mauclère P. *Vibrio cholerae* à Madagascar : étude d'une souche multirésistante. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 2001, 67,6-13.
- Piarroux R. Le choléra : épidémiologie et transmission. Expérience tirée de plusieurs interventions humanitaires réalisées en Afrique, dans l'Océan Indien et en Amérique centrale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 95, 345-350.
- Brown V., Jacquier G., Bachy C., Bitar D., Legros D. Prise en charge des épidémies de choléra dans un camp de réfugiés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 95, 351-354.
- Ivanoff B., Chaignat C.L. Vaccins et vaccination anticholériques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2002, 95, 355-358.
- Morillon M., Garnotel E. Choléra. *Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses*, 8-026-F-10, 2004, 9 p.
- Ndour C.T., Manga N.M., Kâ R. et coll. L'épidémie de choléra de 2004 à Dakar : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Med. Trop.*, 2006, 66, 33-38.
- Fournier J.M., Quilici M.L. Choléra. *La Presse Médicale*, 2007, 36, 727-739.
- OMS. Vaccins anticholériques : note d'information de l'OMS. *REH*, 2010, 85, 117-128.
- OMS. Choléra 2009. *REH*, 2010, 85, 293-308.
- Check-Abdoula N., Cruanes L., Aubry P., Simon B., Gaüzère B-A. Epidémie de choléra de 2007 aux Comores : un nouveau pas vers l'endémisation. *Med Trop*, 2010, 70, 307-308.
- OMS. Choléra 2010. *REH*, 2011, 86, 325-340.