

Choléra Actualités 2015

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 08/10/2015

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

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 2014 ?

En 2014, 42 pays ont notifié un total cumulé de 190 549 cas de choléra, avec 2 231 décès, soit un taux de létalité (TL) de 1,17%. Cela représente une augmentation de 47% du nombre de cas par rapport à 2013 (129 064 cas, 2 102 décès, TL : 1,63%).

Des cas ont été notifiés dans toutes les Régions, mais 5 pays, l'Afghanistan, le Ghana, Haïti, le Nigeria et la RDC, ont représenté à eux seuls 84% des cas notifiés. 55% des cas provenaient d'Afrique, 30% d'Asie et 15% de l'île d'Hispaniola ; Parmi les 2 231 décès, 1 882 d'entre eux sont survenus en Afrique, 42 en Asie et 307 sur l'île d'Hispaniola. Des TL > 5% ont été signalés dans 4 pays africains : le Cameroun, la Côte d'Ivoire, la Guinée-Bissau et le Kenya. Des cas importés ont été signalés dans 11 pays.

Comme les années précédentes, ces 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 (19 pays) a notifié, en 2014, 105 287 cas, avec 1 882 décès (TL : 1,79%).

L'Asie (11 pays) a notifié 56 787, 42 décès (TL : 0,07%).

L'Amérique (7 pays) a notifié 28 456 cas, dont 27 753 à Haïti, en diminution par rapport à 2013 (58 809 cas), même si une recrudescence a été observée à partir de septembre 2014. L'importante flambée qui a démarré en Haïti en 2010 se poursuit, mais le nombre de cas baisse régulièrement depuis 2011.

Il y a eu des cas importés dans 4 pays d'Europe, 17 cas au total dont 14 au Royaume-Uni et 2 cas en Australie.

3. Epidémiologie

3.1. 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^e 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 a émergé entre 1940 et 1957.

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. La Chine a déclaré, en 2014, 24 cas de choléra dont 17 appartenant au sérotype O 139. Aucun cas du à *V. cholerae* O139 n'a été identifié en Afrique.

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. Une poly pharmacorésistance a été signalée au Bangladesh.

3.2. 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 interhumaine : 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).

3.3. Les chironomidés sont un important réservoir de *V. cholerae*. Ces insectes ubiquitaires, très abondants dans les collections d'eau douce, pondent des masses de 400 à 2000 œufs, colonisés par *V. cholerae* (6 à 36 bactéries par œuf). La bactérie peut se fixer également à la surface chitineuse des adultes permettant, lors du vol, la dispersion de *V. cholerae* par voie aérienne dans l'environnement, localement, mais peut-être aussi à distance sous l'effet des vents dominants.

4. Physiopathologie

4.1. 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 hydro-électrolytique massive est une déshydratation aiguë avec hypokaliémie et acidose.

4.2. 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 hydro-électrolytiques, c'est à dire du « syndrome cholérique ».

4.3. 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.

5. Clinique

5.1 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.

5.2. 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 : insuffisance rénale aiguë; hypokaliémie avec faiblesse musculaire, paralysies, anomalies électrocardiographiques; surinfections en particulier pulmonaires.

5.3. 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 *V. cholerae* est très sensible à l'hypochlorhydrie gastrique,
- le risque de létalité par choléra est plus élevé en cas d'infection à VIH/Sida.

6. Diagnostic

6.1. 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.

6.2 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]. Le délai est de 2 jours. En cas de doute, les souches sont envoyées au Centre National de Référence des Vibrions de l'Institut Pasteur de Paris pour identification.

6.3. Les tests rapides basés sur l'immunochromatographie 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.

6.4. La PCR est pratiquée dans les centres de référence ce qui conduit à un diagnostic plus exact

6.5. 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.

7. 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^e jour ».

7.1. 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).

7.2. 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.

7.2.1. 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 mmo/l environ).

7.2.2. La lutte contre le vibron

Il faut d'emblée insister sur la résistance actuelle de *Vibrio cholerae* O1 aux antibiotiques. Certaines 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 vibron était sensible aux tétracyclines, à l'azithromycine, résistant à l'acide nalidixique, et avec une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

7.3. Conduite pratique du traitement

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

7.3.1.1. 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, TA, 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).

7.3.1.2. 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^{ème} heure.

7.3.2. Modalités thérapeutiques selon les formes cliniques

7.3.2.1 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.

7.3.2.2 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^e à la 6^e 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^{ère} à la 6^e heure dans la proportion 2/3 - 1/3 ; puis dès la 6^e 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.

7.3.2.3 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.

8. 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.

8.1. Les vaccins anticholériques

Il existe à ce jour deux types de vaccins anticholériques oraux, surs et efficaces :

- 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 pré-sélectionné 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® est 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.

8.2. 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.

L'OMS a émis des recommandations officielles quant à l'utilisation des vaccins contre le choléra qui stipulent que :

- la vaccination doit uniquement être utilisée à titre d'outil supplémentaire de santé publique, ne devant en aucun cas se substituer aux mesures habituellement recommandées pour lutter contre le choléra,
- les campagnes préventives de vaccination doivent être menées dans des pays où la maladie est endémique, notamment lors des crises humanitaires, à titre de moyen supplémentaire de prévention et de lutte contre le choléra,

- des campagnes de vaccination de masse peuvent être organisées à titre réactif dans le cadre de la riposte à une flambée de choléra déjà en cours pour réduire la mortalité et limiter la propagation de la maladie.

8.3. 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 pour les voyageurs n'est recommandée que pour les personnels devant intervenir auprès des malades, en situation d'épidémie [REH, 2013]. Dans tous les autres cas, une prévention efficace est assurée par des règles d'hygiène simples appliquées à l'alimentation.

8.4. 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%; la désinfection des habitations, literies, brancards, ustensiles de cuisine, vêtements, véhicules de transport par une solution chlorée à 0,2% ; la désinfection des latrines, déjections, cadavres, pédiluves par une solution chlorée à 2%.

Le choléra demeure une menace de santé publique importante mais négligée. C'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 J.P., Pages F., Migliani R., Chaignat C.L., 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.

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.

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. *Méd. Trop.*, 2010, 70, 307-308.

Harris J.B., LaRocque R.C., Qadri F., Ryan E.T., Calderwood S.B. Cholera. *Lancet*, 2012, 379, 2466-2476.

Thefenne H., Garnotel E. Choléra. *EMC Maladies infectieuses* 2013 ; 10(4) : 1-10 [Article 8-026-F-10]

OMS. Choléra, 2013. *REH*, 2014, 89, 345-356.

OMS. Choléra, 2014. *REH*, 2015, 90, 517-544.