

# Cholera

Pr Segueni

## Introduction :

La cholera est une maladie bactérienne, toxi-infection plus qu'une infection (les signes cliniques sont provoquées par la toxine sécrétée par le germe : vibrio cholérique). C'est une infection extrêmement contagieuse due au vibron cholérique (vibrio cholerae).

### **Maladie à déclaration obligatoire, le choléra est une urgence médicale et épidémiologique.**

Elle se manifeste surtout par une situation endémique qui règne dans un territoire donné sur laquelle survient des épidémies

L'épidémie est une atteinte de la collectivité dans un territoire donné à une période limitée

La cholera est une épidémie qui peut dépasser les frontières et toucher des territoires étendus du globe terrestre : ce qui se traduit par des pandémies : une atteinte de la population mondiale entière → parmi les caractéristiques de la cholera

La cholera est connue comme la 7<sup>ème</sup> pandémie dans le 21<sup>ème</sup> siècle

## Histoire naturelle :

La maladie est due à un bacille à gram négatif (-) appelé : vibrio cholerae incurvé en virgule très mobile grâce à un flagelle polaire

Caractéristique biochimique : ce germe pousse sur des milieux alcalins et hypersalés et il est sensible au pH acide (donc les sécrétions gastriques sont le premier obstacle qu'il rencontre lorsqu'il est ingéré par le sujet exposé)

D'un point de vue épidémiologique : le vibrio cholerae se présente sous 02 biotypes : vibrio cholerae cholerae et vibrio cholerae El Tor.

- 1) Le vibrio cholerae : historiquement c'est le premier à identifier par Mr Koch en 1923 en au moment de la 3<sup>ème</sup> pandémie historique (qui témoigne des centaines des millions atteints et plusieurs millions des décès)

Cette maladie est très ancienne : Le delta du Gange (en Inde et s'étend jusqu'au bangladesh) est le berceau du choléra jusqu'en 1827. De 1827-1923, le choléra a provoqué 6 pandémies successives touchant l'Europe, l'Afrique, les Amériques dues au vibrio cholerae cholerae.

- 2) vibrio El Tor : pris du nom de l'endroit duquel il est trouvé dans l'Arabie Saoudite au moment de la 7<sup>ème</sup> pandémie en 1965 (Arabie Saoudite, Egypte, Turquie, Maghreb, Asie Sahel africain).

## Les variétés sérologiques :

**Le V. cholerae** possède un antigène flagellaire H et un antigène somatique O distinguant plus de 100 groupes O1 à O155. Seules les souches appartenant aux sérogroupes O:1 et O : 139 sont pathogènes : le séro groupe O1 les biotypes vibrio cholerae cholerae et vibrio cholerae El Tor. A l'intérieur de ce groupe O1, on reconnaît 3 sérotypes antigéniques selon l'agglutination avec différents antigènes A, B et C :

- Inaba : possède les caractères A et C
- Ogawa : possède les caractères A et B
- Ikojima : possède les caractères A, B et C

En 1905, le V. El Tor a été séparé du V. cholera car il possède des caractéristiques différentes : l'AgO est commun (O1) mais le reste du profil antigénique est différent

L'origine du V. El Tor est une mutation génétique qui a touché le V. cholera ??? cette question reste toujours posée

Il existe des sérovars qui ne répondent aux caractéristiques : ni A, ni B, ni C : ce sont les NAG (non agglutinables) : une forme de persistance si pas de nouveau bacille développé → changement de comportement en acquérant un nouveau caractère génétique à partir de l'environnement : reste un sujet de recherche

Le vibrio actuel est le V. El Tor sérotype ogawa (O1), V. cholera et même le sérotype O139 qui sont pathogènes

Ces classifications des sérogroupes, biotypes, et sérovars permettent de déterminer l'agent causal d'épidémie pour la suivie de l'évolution et l'avancement de la pandémie

## Les pandémies :

Les connaissances modernes de cholera remontent au début du 19<sup>ème</sup> siècle : la première pandémie en 1817 à partir de la zone d'endémie (répartition locale) en Asie de sud-est → origine du germe est du delta du Gange (Inde et Bangladesh) → s'étend aux pays voisins d'Asie dans la première pandémie.

A la deuxième pandémie : l'Europe était touchée

Le vibrio cholerae se déplace avec les moyens de transport et locomotion (bateaux, trains, et surtout les guerres d'extension et colonisation)

Le reste des endémies qui en suivaient ont fait des ravages et se sont répandues dans le monde entier avant de reculer

En 1961, la 7<sup>ème</sup> pandémie démarre en Indonésie et gagne rapidement l'Asie, l'Europe, l'Afrique et finalement l'Amérique latine en 1991

Après ces 7 pandémies : en 1992, un nouveau sérotype (qui dérive génétiquement du biotype El Tor) apparaît au Bangladesh où il provoque une épidémie étendue → appelé : V.cholerae O139 Bengal : souche détectée dans 11 pays (on ne dispose d'aucun élément pour évaluer la portée de ce nouveau développement, donc ce sérotype doit être étroitement surveillé car la possibilité d'une 8<sup>ème</sup> pandémie ne saurait être écartée : on doit prendre l'exemple de V.El Tor qui a été isolé en 1905 comme souche non virulente mais qui a acquis par la suite une virulence suffisante pour provoquer la 7<sup>ème</sup> pandémie –OMS2018-)

En résumé, c'est une maladie très ancienne, partie du delta du Gange, a conquis par des pandémies historiques tous les continents. Liée au péril fécal, elle a disparu des pays développés et se maintient à l'état endémique dans les pays pauvres avec des flambées épidémiques accompagnant les guerres, les catastrophes naturelles, les rassemblements de populations : Actuellement, le cholera est endémique en Asie, en Afrique, Amérique du sud. Il provoque des poussées épidémiques comme au Rwanda (1994), Pérou (1992). Années 2000-2005 : Sénégal, Burundi, Rwanda, Afghanistan Année 2010 : Haïti, Année 2013 : Syrie

En algérie : les premiers cas ont été rapportés en 1834, après 4 ans du début de la colonisation française en 1830 : apportée de l'Europe par les soldats et les militaires de l'armée française à la fin de la deuxième pandémie

À la cour de la 7<sup>ème</sup> pandémie en 1961, l'algérie rapporte le premier cas en 1970 dans l'Ouest du pays (Oran), puis généralisation dans tout le pays (d'autres cas surviennent à l'Est et l'algérie était assiégée par la choléra : premier cas le 28 juillet 1970 et le dernier cas en 1987

Pas de nouveau cas à partir de 1987 jusqu'à l'épidémie de Blida les années passées : ce sont des cas autochtones non apportés de l'extérieurs → origine du centre de l'algérie : apportée par les expatriés africains ? Encore cette question se pose

## Transmission :

C'est une maladie à deux caractères : liée au péril fécal + à transmission hydrique

Le bacille dilué dans l'eau est la source de contamination qui provoque les épidémies explosives : apparition d'un très grand nombre des cas pour une période très courte : donc si on a dans une épidémie un nombre des cas qui ne dépasse pas 300 : antithèse pour l'hypothèse de la transmission hydrique

S'il n'existe pas suffisamment du germe dans l'eau : cette source ne sera pas contaminante car le petit nombre de germe qui existe sera éliminé par l'acidité gastrique

C'est une maladie liée au péril fécal (cause fréquente) plus qu'une transmission hydrique (rare mais cause des épidémies explosives à des territoires larges : comme l'épidémie du centre d'algérie depuis le 07 Aout 2018)

Les deux modes de transmission :

- 1) Directe : à partir des porteurs vers les sujets exposés : soit des porteurs sains (le plus fréquent car c'est un cas encore inconnu), des convalescents ou des malades (possibilité faible car il sera sous traitement et suivi)  
Le porteur sain peut contaminer l'entourage (literie, bacille manu-porté...) et devient donc une source pour la contamination indirecte : donc on doit adopter des habitudes d'hygiène au maximum : lavage pour éviter la diffusion du germe
- 2) Indirecte : transmission hydrique : l'eau comme véhicule, à l'alimentation si le cuisinier est de mauvaise hygiène corporelle car la main contient un spectre d'un milliard des bactéries, pain, pastèque vendue en morceau (le fruit reste stérile lorsqu'il n'est pas ouvert)

Donc, la transmission : est orale et peut être :

- 1)** Directe manu-portée: Contact avec le malade (sueur, vomissements, toilette mortuaire...), c'est une maladie des mains sales.
- 2)** Indirecte féco-orale : Ingestion d'aliments souillés
  - Ce peut être des crudités (légumes...) non lavées, souillées ou irriguées par des égouts, coquillages.
  - Surtout par consommation d'une eau polluée par les matières fécales humaines et non traitée. Le choléra est une maladie du péril fécal.
  - Les objets du malade (draps, habits...)

Le réservoir : Est strictement humain : malade, convalescent ou porteur sain.

## La physiopathologie :

Après l'ingestion du germe : il va rencontrer un premier obstacle : l'acidité gastrique

Pour que le germe franchisse cet obstacle : il faut ingérer une quantité très élevée du germe (1g de sel →  $10^{10}$  bactéries, 10 milliards bactéries par 1ml des sels solubles) → donner généralement par une contamination oro-fécale et pas par l'eau (hydro-transmission) car cette dernière dilue la quantité du germe à des concentrations très faibles

Dans l'intestin grêle, la lumière est alcaline suite aux sécrétions pancréato-biliaires → le grêle a donc un PH très élevé → ce milieu alcalin favorise la multiplication du germe puis la sécrétion de la toxine : « l'entérotoxine » responsable de la diarrhée

La toxine se fixe sur la surface des villosités des entérocytes de la muqueuse intestinale → sur un site de fixation qui permet le passage du sodium  $\text{Na}^+$  en intra cellulaire : donc pas d'absorption du sodium et par la suite pas d'absorption de l'eau

Ces sites des fixations de sodium seront plus au moins saturés par la toxine selon la quantité produite par le germe : la toxine agit sur ces récepteurs responsables de l'augmentation de l'AMPc intra cellulaire qui agit par des mécanismes intra cellulaires inhibant par la suite l'ouverture des canaux sodiques,

Donc on aura une accumulation du sodium dans la lumière intestinale et l'eau sera chassée en dehors

Ainsi, la toxine perturbe les autres échanges ioniques : elle provoque la sortie de bicarbonate et du chlore (sous l'effet d'AMPc)

l'adényl-cyclase à son tour active l'AMP cyclique intra-cellulaire provoquant une inversion du mécanisme d'absorption de l'eau par la pompe à sodium. Ce qui entraîne sécrétion d'eau et de minéraux dans la lumière intestinale provoquant une diarrhée isotonique au plasma

Dans le grêle, on aura donc des phénomènes de sécrétion et des phénomènes d'arrêt d'absorption → donc on aura une diarrhée qui atteint jusqu'à 10 litres → 10% du poids corporel après un phénomène d'extériorisation du liquide isotonique (sortie des sels suivie par l'eau selon le phénomène d'osmose)

Base de traitement : réhydratation par sérum isotonique = 3 injections avec alitement et surveillance pendant 1 semaine

Notion d'immunité : l'immunité déclenchée après un contact avec le vibrio cholérique n'est pas durable. Elle se perd rapidement : donc c'est une infection peu ou pas immunisante

C'est une immunité qui protège à 60% : on peut dire qu'elle s'agit d'une réaction de point de départ intestinal : on cherche à développer un vaccin oral : le principe de ce vaccin est de saturer les récepteurs de la bactérie sur l'entérocyte. Des IgE à deux rôles : ne permettent pas la fixation de la bactérie et tuent la bactérie par activation des mécanismes inflammatoires

C'est une immunité temporaire : donc le temps de protection est limité

Le principe de vaccin est de développer une immunité qui dure longtemps = 3 ans par exemple, utilisé par voie orale

Le choléra est un meilleur indicateur du niveau d'hygiène d'une population (collectivité) → autrefois l'indicateur était la typhoïde mais devient très rare : une  $\searrow$  de prévalence → amélioration du niveau d'hygiène

Exemple : durant l'épidémie de choléra 2018 du centre d'Algérie : le service d'hygiène des frontières en France a mis un avion d'origine algérienne sous quarantaine jusqu'à avoir une confirmation de stérilité : pour éviter une émergence de l'épidémie intercontinentale

**La clinique :** plusieurs formes typiques et atypiques

**La phase d'incubation** est proportionnelle à la charge bactérienne (quantité ou inoculum ingéré)

Elle est habituellement de 3 à 6h parfois jusqu'à 6 jours

**Début :** L'installation des signes est brutale : douleur abdominale, diarrhée aqueuse, et borborygmes

**Etat :** rapidement en quelques heures le tableau se complète avec :

**Diarrhée :** typique : importante, liquidienne précédée par une vidange colique extensive puis évacuation afécale faite parfois des selles contenant des grains : aspect riziforme « en grain de riz », à travers un sphincter anal béant, relâché

**Vomissements :** abondants, faciles, incoercibles, sans nausées, parfois des vomissements liquides de même aspect des selles « riziforme »

Les vomissements est un signe tardif qui signifie une hyperkaliémie (complication métabolique de la perturbation hydroélectrolytique)

**L'odeur** est fade,

**Etat général est altéré :** tableau de déshydratation aiguë

Le patient est conscient avec :

- Faciès émacié, les yeux caves, cernés avec un regard de mourant
- Soif intense, langue rôtie, muqueuses sèches, pli cutané persistant
- Pouls rapide, TA basse, oligo-anurie
- Crampes, myalgies, sueurs
- Le malade n'arrive pas à parler.
- Des crampes et des myalgies témoignent de l'hypokaliémie
- Pas de fièvre +++

Si le malade n'est pas réhydraté rapidement, un état de choc hypovolémique s'installe :

- Altération de l'état général et progressive de l'état de conscience
- Hypothermie
- Respiration lente d'acidose métabolique (Küssmaul)
- Extrémités froides et cyanosées, marbrures
- Pouls et TA imprenables
- Anurie

La fuite liquidienne importante en quelques heures → 15 litres

Pas de fièvre : c'est une toxi-infection due à l'effet de l'entérotoxine pour choléra : parfois 36°C, la pression artérielle est imprenable, installation du choc hypovolémique (anurie), donc on doit sauver le patient par réhydratation comme premier geste thérapeutique

Dans les zones d'endémies, toute diarrhée est un choléra jusqu'à preuve du contraire

- ❖ La deuxième forme est atypique : elle est plus grave : « choléra sec » : sans diarrhée : elle est excessivement grave car les patients meurent par insuffisance circulatoire (collapsus) par inondation du tube digestif avant extériorisation du liquide (un syndrome sub occlusif)
- ❖ Enfant et du nourrisson : très dangereuses, s'accompagnent de troubles métaboliques rapides avec une mortalité élevée.

## Pronostic :

Le pronostic dépend de la capacité de la prise en charge (mortalité est inversement proportionnelle aux conditions de la prise en charge et le nombre des cas survenant au service (ce qui limite la capacité de PEC en urgence)

Actuellement, la mortalité est estimée de 1 à 2% dans les pays industrialisés mais elle atteint même 50% en Afrique (pas une cholera diagnostiqué et traité mais des cholera diagnostiqués sans être pris en charge)

## Diagnostic épidémiologique :

La détection de 2 à 3 cas de même tableau clinique, de même région avec les mêmes conditions, et qui ont un contact entre eux

Ce sont des cas index : maladie de choléra jusqu'à preuve du contraire

Le diagnostic clinique est facile : le but le plus important est d'évaluer la fuite liquidienne : puis on fait une réhydratation orale s'il n'y a pas de vomissement

Le diagnostic positif :

- **Arguments épidémiologiques** : Contexte épidémique, notion de cas similaire, séjour en zone épidémique
- **Arguments Cliniques** Diarrhée importante eau de riz sans fièvre Toute diarrhée dans un contexte épidémique et toute diarrhée avec déshydratation qui tue dans une zone endémo épidémique doit faire évoquer un choléra
- **Arguments biologiques** NFS : leucocytose normale Troubles électrolytiques
- **Arguments de certitude** Mise en évidence du vibron cholérique dans les selles (écouvillon rectal, coproculture). Le transport se fait dans un milieu spécial. Avertir le laboratoire de la suspicion diagnostique → abandonné car diagnostic clinique est très facile

## La prise en charge :

- L'hydratation orale : elle est générale, elle permet la prévention du liquide de perfusion pour les cas les plus graves et les cas qui ont une contre-indication de la voie orale (vomissement)  
C'est une réhydratation extracellulaire puis globale  
Si : pli cutané + vomissement → on procède une réhydratation par voie injectable
- Un des buts de traitement est de raccourcir la durée de la diarrhée + lutter contre la production de l'entérotoxine (par destruction de la bactérie → antibiothérapie)
- Un minimum de perte est de 7% du poids corporel : 100 à 120 ml/kg → apparition du pli cutané (quel que soit le motif de consultation : choléra ou non)
- Une absence de pression artérielle + pli cutané → réhydratation urgente en 6h car les pertes sont évaluées à plus de 10% du poids corporel :  
On utilise des sachets de plastique pour faire un remplissage à débit rapide, et l'abord doit être sur les gros vaisseaux : car les veines superficielles sont collabées (l'abord ne concerne pas la veine sub-clavière), puis apport des besoins quotidiens (1.5 à 2 l) + évaluation des pertes pour estimer les besoins
- Si amélioration : les malades anuriques reprennent leur diurèse (correction de l'insuffisance rénale fonctionnelle)
- On utilise la solution de Ringer-Hartman : un liquide isotonique en sucre, isotonique en sodium, contient de bicarbonates mais pas de potassium → ce liquide n'est plus fabriqué car il est facilement reconstitué par 2/3 du sérum salé + glucosé isotoniques + 1/3 de bicarbonates et chlore
- Les solutés oraux pour réhydratation orale (déshydratation extracellulaire) : des sachets lyophilisés de 1l d'eau (isotonique sans potassium)

**Le traitement :** on doit jouer sur trois paramètres : déshydratation, la diarrhée, le germe en cause :

- 1) La déshydratation :
    - Lutter contre la déshydratation : prévention par boire de l'eau dès le début de la symptomatologie (si pas de vomissement). Si vomissement → réhydratation par voie injectable
    - Traitement correct d'une déshydratation globale : car le patient continue à perdre du liquide : donc une couverture de la perte est obligatoire après la quantification de la perte (quantification des selles) pour rétablir l'équilibre par injection de la même quantité perdue
  - 2) Réduire la durée de la diarrhée, réduire la quantité de la diarrhée :
    - Diminution de la durée de la diarrhée par les ralentisseurs du transit :  
Quantité perdue de 10% : apparition du pli cutané  
La saturation en entérotoxine ne concerne pas tous les sites sur les cellules intestinales. Le reste des entérocytes intacts a une durée très courte en contact avec les aliments et l'eau  
On a besoin d'un temps de contact plus important : donc on utilise des ralentisseurs de transit pour augmenter le temps de contact des aliments avec les entérocytes sains non saturés : absorption liquidienne suffisante (l'accélération du transit lors de la diarrhée cholériforme est par un mécanisme mécanique et pas physiopathologique → suite à une augmentation de la pression liquidienne dans la lumière du grêle)  
Parmi tous les ralentisseurs, on doit éviter les morphiniques (effets secondaires)
  - 3) Limiter l'extension du germe : antibiothérapie pour raccourcir la durée de la maladie et donc économiser les perfusions et éviter les récidives : arrêt de sécrétion de toxine suite à l'éradication du germe → stérilisation des matières fécales  
Durée de traitement : 3 à 4 jours  
Les cyclines ont été prescrites auparavant (à titre historique) → développement des résistances  
On utilise le cotrimoxazol et les fluoroquinolones  
Les pays qui non pas de moyens thérapeutiques efficaces ont un taux de mortalité élevé  
Les sulfamides sont utilisés en dose unique avec une durée d'activité de 8 jours (voie injectable)  
Intérêt de surveillance des malades car une non amélioration peut être une conséquence d'inobservance (un patient qui ne respecte pas la durée de traitement ou la dose thérapeutique)
- Antibiothérapie :
- Doxycycline : 300 mg/prise unique (CI enfant, grossesse)
  - Tétracyclines : 2 g/j (CI enfant, grossesse)
  - Furazolidone : 1,5mg/kg pendant 3jours
  - Bactrim : (25 mg/kg de sulfamethoxazole, 5 mg/kg de trimethoprime) par jour pendant 3 jours (grossesse)

## **La prévention :**

- Le dépistage des porteurs dans la société à hygiène acceptable ne sert à rien
- Le dépistage s'impose en cas d'épidémie ou suspicion d'émergence d'une épidémie
- C'est une maladie à déclaration obligatoire car elle est extrêmement contagieuse
- Isolement du malade
- Une surveillance nationale et internationale est très utile pour comprendre les moyens et les mécanismes d'émergence des épidémies
- Vaccination : Vaccin classique bactérien inactivé est abandonné  
Le Vaccin oral actuellement recommandé dans les pays développés aux voyageurs en zone d'endémie