



HAL
open science

1991, épidémie de choléra au Pérou : épidémiologie, physiopathologie, traitement

Marie-Agnès Chasseur

► **To cite this version:**

Marie-Agnès Chasseur. 1991, épidémie de choléra au Pérou : épidémiologie, physiopathologie, traitement. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03327752

HAL Id: dumas-03327752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03327752>

Submitted on 27 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1992

N° D'ORDRE : 7039

TITRE DE LA THESE

1991, EPIDEMIE DE CHOLERA AU PEROU :
EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENT.

T H E S E

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. (Mlle - Mme) : Mlle CHASSEUR Marie-Agnès

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 28 septembre 1992

Devant M. (Mme) le Professeur R. Grillot

, Président du Jury

et

M. (Mme) le professeur J. Croizé, praticien hospitalier UFR médecine

M. (Mme) J. Rochat, Docteur en pharmacie

M. (Mme)



115 011296 3

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1992

N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

1991, EPIDEMIE DE CHOLERA AU PEROU :
EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENT.

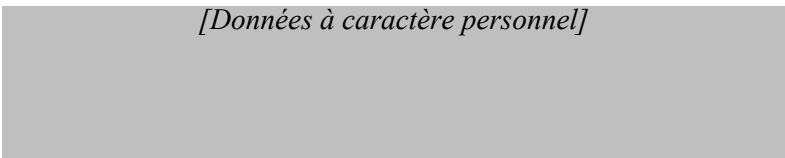
T H E S E

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. (Mlle - Mme) : Mlle CHASSEUR Marie-Agnès

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 28 septembre 1992

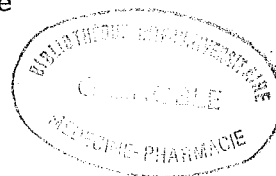
Devant M. (Mme) le Professeur R. Grillot , Président du Jury

et

M. (Mme) le professeur J. Croizé, praticien hospitalier UFR médecine

M. (Mme) J. Rochat, Docteur en pharmacie

M. (Mme)



Je remercie vivement toutes les personnes qui m'ont aidée et ont participé à l'élaboration de ce travail :

Madame le professeur Grillot, président de thèse qui a accepté la responsabilité de ce travail, et a sû me conseiller au cours de son cheminement.

Monsieur J. Croizé, maître de conférence , praticien hospitalier et Monsieur J. Rochat, professeur à l'UFR de pharmacie, pour avoir accepté de faire partie du jury.

Monsieur le professeur Alain Dodin de l'Institut Pasteur, qui m'a si agréablement reçue à Paris et m'a donné toutes les facilités pour la recherche bibliographique au sein de son laboratoire; qu'il en soit ici sincèrement remercié.

A MES PARENTS

qui ont toujours été là...
En témoignage de ma reconnaissance.

A MA FAMILLE ET MES AMIS.

A quelques années de l'an 2000, nous sommes témoins de progrès remarquables réalisés dans les domaines culturels, techniques et médicaux : c'est en effet l'ère de l'aérospatiale, d'une nouvelle échelle européenne, ou encore le prix Nobel de physique attribué à P.G. de Gennes pour ses travaux sur les cristaux liquides et les polymères. La recherche progresse considérablement dans le domaine médical notamment sur la myopathie, les cancers, les greffes d'organe, la génétique ou la médicalisation de la grossesse...

Paradoxalement, à quelques heures d'avion, des peuples essaient de survivre avec leurs éternelles plaies et misères : famine, violence, maladies telles que le paludisme, la fièvre jaune, la poliomyélite, la tuberculose ou les gastroentérites...

Et puis soudain, des épidémies que l'on pensait avoir éradiquées et du même coup oubliées, ressurgissent et désespèrent les gouvernements concernés. C'est ainsi que grâce au développement et à la rapidité croissante des moyens de transport, à la précarité et à la misère de certains pays, le choléra a resurgi sous forme d'épidémie dans un pays jusque là indemne : le Pérou.

Le choléra est l'une des maladie les plus anciennes de l'humanité et il persiste actuellement sous forme endémique en Inde et en Afrique. Celà faisait 20 ans qu'il n'avait pas resurgi dans le monde sous forme épidémique...

Pourquoi ce fléau est-il étiqueté comme "la maladie des mains sales et du manque d'hygiène"? Parviendra-t'on alors à l'éradiquer grâce aux traitements et la prévention ou bien "deviendra-t'il aussi quotidien qu'en Afrique et du même coup oublié par l'Occident"? (Dodin)

Cette soudaine épidémie, s'ajoutant au cortège de misères, n'est-elle pas une sonnette d'alarme pour les autorités sanitaires des pays concernés et pour l'Organisation Mondiale de la Santé? N'est-il pas urgent de mettre en place un véritable plan Marshall mondial de la santé pour un développement à long terme de tous ces pays en voie de développement?

Afin de mieux faire percevoir ce qu'est le choléra, nous développerons successivement dans ce travail quelques rappels bactériologiques et le diagnostic du choléra, l'épidémiologie, puis les traitements et la prophylaxie. Enfin nous rattacherons à notre travail le problème des maladies diarrhéiques dans le monde.

P L A N

I. SITUATION ET HISTORIQUE DU CHOLERA

1.1 <u>DEFINITION</u>	p7
1.2 <u>HISTORIQUE</u>	p7

2. RAPPELS BACTERIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC

2.1 <u>LE GERME RESPONSABLE</u>	
2.1.1 classification	p12
2.1.2 morphologie de <u>Vibrio cholerae</u>	p13
2.1.3 caractères biochimiques	p13
2.1.4 habitat	p15
2.1.5 structure antigénique	p17
2.1.6 substances élaborées	p18
2.1.7 génétique	p19
2.2 <u>PHYSIOPATHOLOGIE</u>	
2.2.1 schéma général de la physiopathologie	p20
2.2.2 les différents obstacles	p21
2.2.3 mécanisme d'action de la toxine cholérique	p22
2.2.4 manifestations cliniques du choléra	p27
2.3 <u>IMMUNITE ACQUISE</u>	p29
2.4 <u>DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE</u>	p30

3. LE PEROU : EPIDEMIE EN JANVIER 1991

3.1 <u>EPIDEMIOLOGIE GENERALE</u>	p35
3.1.1 sources de contamination	p36

3.1.2 modalités de transmission	p39
3.1.3 dissémination	p40
3.1.4 facteurs de risque	p41
3.2 <u>LE PEROU</u>	
3.2.1 la vie au Pérou	p42
3.2.2 l'épidémie	p44
3.2.3 réactions des gouvernements	p51
3.2.4 aide internationale	p52
3.3 <u>TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE</u>	
3.3.1 traitement curatif	p56
3.3.2 prophylaxie par - des mesures d'hygiène	p64
- la chimioprévention	p71
- la vaccination	p72
3.3.3 conseils aux voyageurs	p77
4. SITUATION DANS LE MONDE	
4.1 <u>SITUATION MONDIALE DU CHOLERA</u>	p77
4.2 <u>AUTRES MALADIES DIARRHEIQUES A CONSIDERER</u>	p81
4.3 <u>CONCLUSION</u>	p83

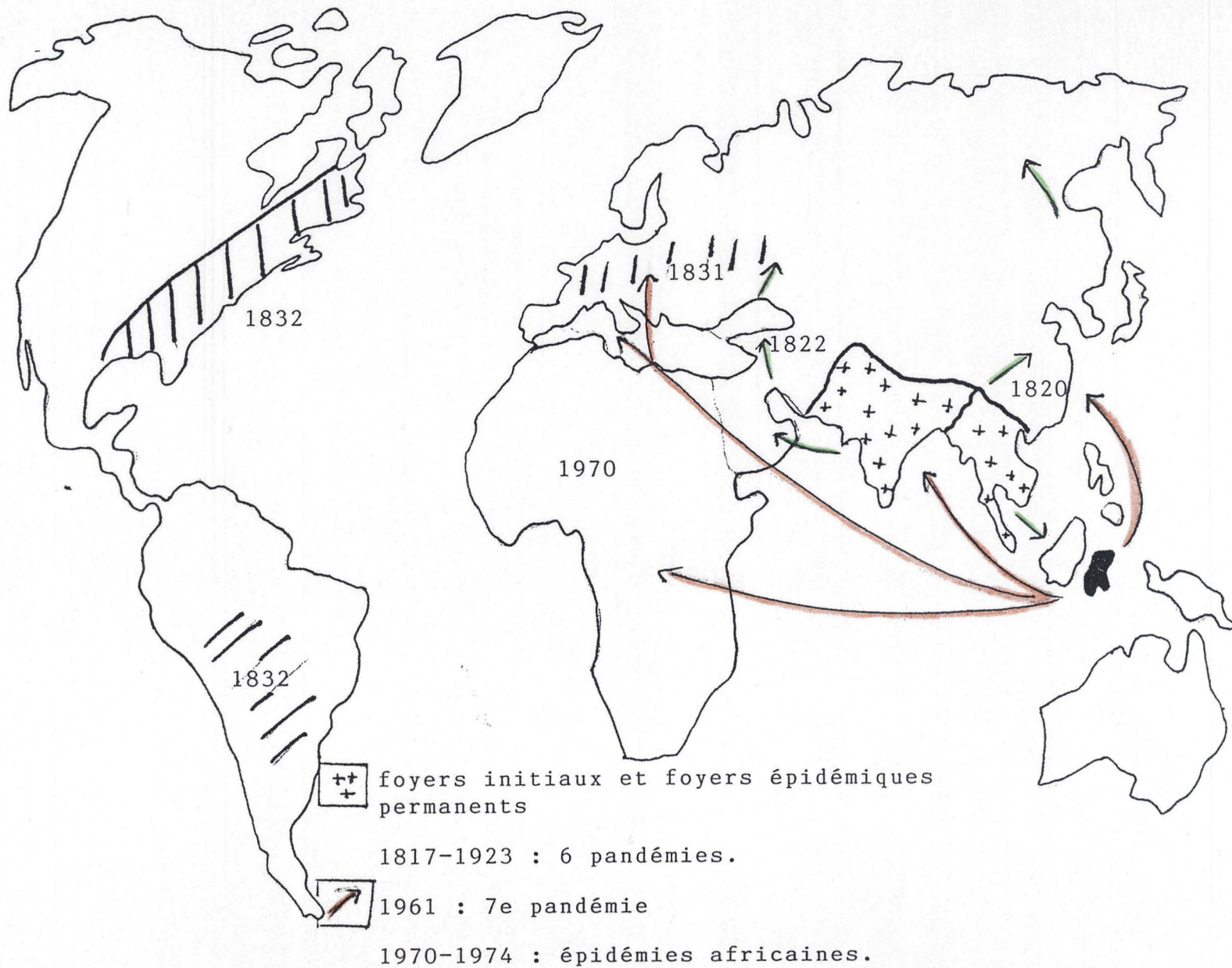


Fig.1 Foyers initiaux et pandémies cholériques (14)

1. SITUATION ET HISTORIQUE DU CHOLERA

1.1 DEFINITION

Le choléra est une maladie transmissible, endémoépidémique, strictement adaptée à l'espèce humaine, et provoquée par des bactéries du genre Vibrio. C'est la portion duodénale de l'intestin humain qui en est la cible, entraînant exclusivement une déshydratation par émission massive de diarrhées, sans lésions organiques.

1.2 HISTORIQUE

Le choléra est l'une des maladies les plus anciennes de l'humanité. Connu depuis l'Antiquité, son berceau originel est le Delta du Gange (zone de grande concentration humaine). Pendant des siècles, et du fait même du peu de relations des habitants du Delta du Gange avec l'extérieur, sa diffusion était restreinte aux pays limitrophes, aux armées qui envahissaient le pays (les armées d'Alexandre furent touchées par la maladie), et aux navigateurs des XVIIe, XVIIIe, et XIXe siècles qui accostaient dans le port (Vasco de Gama et Magellan parlent de choléra parmi les membres de leur équipage). C'est l'augmentation des échanges commerciaux et les progrès de la navigation qui vont permettre la dissémination mondiale du vibron dès 1817. Celui-ci va ravager le monde en sept pandémies : on parle en effet de "pandémie" tant l'extension de la maladie est grande géographiquement.

Ces sept pandémies ont des points communs :

- leur point de départ fût le Delta du Gange.
- la marche du vibron s'est faite de l'Ouest vers l'Est.
- elles suivent l'économie des peuples.

En 1831, l'Europe est touchée : la réputation de fléau s'installe. C'est au tour de l'Afrique d'être frappée en 1961 par la 7e pandémie, extrêmement meurtrière et qui devra laisser "à jamais" (?) un fond d'endémie permanente.

La perception de cette maladie va évoluer au cours du temps : longtemps confondu avec d'autres maladies "pestilentiellles" le choléra n'a acquis sa véritable identité qu'au début du XIXe siècle :

- en 1832, le scientifique Moreau de Jones prouva que le choléra était contagieux et qu'il suivait le cours des fleuves.
- en 1884, Robert Koch isola le vibron à partir de selles.

Jusqu'à la fin du XIXe siècle, on distinguait le "choléra nostras", forme atténuée et bénigne du choléra, du véritable "choléra asiatique" encore appelé "choléra-morbus" ou "trousse-galant".

La panique s'emparait des populations : en 1837, un médecin de l'Académie de Médecine avait demandé que l'on changeât le nom de "Choléra Morbus" en celui de "Volupturia" pour parer aux effrois que déclenchait le mot et qui tuait moralement avant la mort. Pendant cette période, alors que l'Europe était touchée, la mortalité était effrayante : en France, il y eut 250 000 cas dont 94 000 morts (25 000 à Paris). De longues queues se formaient devant l'hôpital Pasteur pour recevoir le vaccin, et le Baron Larey proposait que "l'on tirât du canon dans les rues de Paris pour en chasser les miasmes..."

L'horrible rejoignait le grotesque : les ouvriers jetaient à la Seine les cadavres de leurs proches, morts du choléra, pour ne pas perdre leur emploi.

L'invasion de ce "Choléra Morbus" à Paris, fût apparaitre une "Gazette Médicale" tous les deux jours appelée "Journal spécial du Choléra Morbus" (du 3/04/1832 au 11/10/1832).

Les caricatures à cette époque étaient variées : toutes aussi ironiques et effrayantes. Il y eut aussi une chanson d'Aristide Bruand "vl'a l'choléra qu'arrive" et un poème du docteur Gilbert-Pierre Eyoume : cf page suivante

"L'apparition ou la réapparition de tels fléaux frappaient les imaginations : punition des Dieux, phénomènes cycliques aussi imprévisibles que les tremblements de terre...?" (Dodin A.) (30)

Au XIXe siècle, beaucoup de progrès sont réalisés, mais il faudra attendre plus de 150 années pour démythifier la maladie et seulement une dizaine d'années pour en donner une explication physiopathologique.

"Le choléra, affection pestilentielle, maladie de la peur, compagnon des séismes, des inondations, des famines, paraissait appartenir à l'histoire.... Mais depuis 1975, il réalise une véritable pandémie et se situe dans les premiers rangs de préoccupation de la santé publique : cas isolés, petits foyers et flambées épidémiques apparaissent dans le monde entier." (Gentilini) (41)

Le vibron s'est "embourgeoisé", créant des foyers nouveaux, et ceci grâce aux moyens mis à sa disposition par l'homme : avions supersoniques ou pas lents des caravanes. Le vibron ne connaît ni les frontières ni les régimes politiques.

"Depuis son apparition dans les pays tempérés, le choléra a perdu peu à peu son caractère terrifiant qui faisait en partie sa force." (Dodin A.) (33)

Il est complètement démythifié... pour les pays à hygiène correcte alors que plus d'1/3 de la population mondiale vit encore dans l'angoisse de la maladie cholérique.

Avec cette explosive épidémie de choléra au Pérou, que nous allons traiter, c'est une nouvelle fois l'image des hécatombes et des cordons sanitaires que les pays riches avaient réussis à "oublier".

Le choléra est un fléau ancestral toujours à nos portes.....



Un journal satirique de 1884 : la première représentation — monstrueuse — du microbe du choléra, dont est rendu responsable Jules Ferry pour l'expédition du Tonkin. (Document extrait de « Visages du choléra », du Pr André Dodin et de Patrice Bourdelais, CNRS, éditions Belin.)

Fig. 2

Gazette Médicale de France



Caricature populaire présentant le choléra comme un démon, 1832, Milan. Coll. Bertarelli, voir éditorial.

Fig. 3 d'ap. Dodin (9)





LE CHOLÉRA

Fig.4 d'ap. Dodin (10)



Fig.5 d'ap. Dodin (22)

V'LA L'CHOLÉRA QU'ARRIVE.

CHANSONNETTE COMIQUE

Paroles et Musique de Aristide BRUANT.

V. Complet, Tempo.

Pe - cul' qu'on a sous le chold, re, la chold est pu - si.

Il - re. On n'sait pas quand il ar - ri -

v'ra Mais on sait qu'il ar - ri -

Refrain, Allé.

V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra qu'ar -

ri - sel De l'au - tre ri - sel Tout le monde

en - cre - sel V'la l'cho - lé - ra!

V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra qu'ar - ri - sel De

l'au - tre ri - sel Tout le monde en - cre - sel

Les pharmaciens sont épuisés
Il n'y a plus de chose est s'obé
Au lieu de nous de dévotion...
On a l'été du choléra.

Refrain.
V'la l'choléra qu'arrive!
V'la l'choléra qu'arrive!

Les marchands et les abbés
Répètent des cantiques
Pour attirer les macholés
Dans leurs sacristies bouillies.

Refrain.
V'la l'choléra qu'arrive!
V'la l'choléra qu'arrive!

On rassemble des capitans
Pour fabriquer des bâtons
On recule des crochets, engons
A la port' des rim' bâtons.

Refrain.
V'la l'choléra qu'arrive!
V'la l'choléra qu'arrive!

Tous les matins, avant midi,
Haut sur l'ombrage l'assé,
On apporte les rétrovidés
Qu'on empile par grosses.

Refrain.
V'la l'choléra qu'arrive!
V'la l'choléra qu'arrive!

Un jour, du haut de l'air d'Écosse,
Chantant et tout en ligne,
Et les regards tournés en chœur
Vers la République.

(Grand) Lent.

Ar - re, ho - mi - ne, ho - re - pa - ju - tu -

tu - re. Ne sa - vez - vous pas, et - té -

Refrain, Allé.

ris, V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra qu'ar -

ri - sel De l'au - tre ri - sel Tout le monde en - cre - sel.

ris V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra! V'la l'cho - lé - ra qu'ar -

ri - sel De l'au - tre ri - sel Tout le monde en - cre - sel

V'la l'choléra qu'arrive (chanson d'Aristide Bruant, parue dans *Le Mirliton* en 1893).

LE CHOLERA EN AFRIQUE

Le soleil très chaud ne décoléra
Jamais en Afrique, grand champ épique.
Mais nul ne pensait, au Sud du tropique,
Qu'on y mourrait un jour de choléra.
Les Indes, longtemps, en ont souffert,
Débordées parfois par des pandémies.
Notre Afrique Noire, encore endormie,
Ne s'en doutait pas sous ses arbres verts.
Mais en l'an mil neuf cent soixante et onze,
Venu de Guinée, le mal déferia.
Sous les apatams*, chacun en parla,
Et le Noir mourut plutôt que le bonze.
Et sa diarrhée coulant sans arrêt,
Fade, en eau de riz, comme d'un clystère,
Mouille le malade et souille la terre
Plus vite que nul ne vous le dirait.
Après Conakry ou après Le Caire,
Après Bamako, après Abidjan,
Lomé, Cotonou, meurent tant de gens,
Que jusqu'à Douala, la vie est précaire.
Les attroupements et cérémonies,
Au Nord à Niamey, au Sud à Lagos,
Même pour les enfants, aident Thanatos
Par le choléra, ce méchant génie
Qui a traversé le Nord-Nigéria
Et qui, à Goulfey, endeuille la fête.
Pour nous terrifier dans notre défaite,
Il vit dans nos eaux où on le charria.

Gilbert-Pierre EYOUME

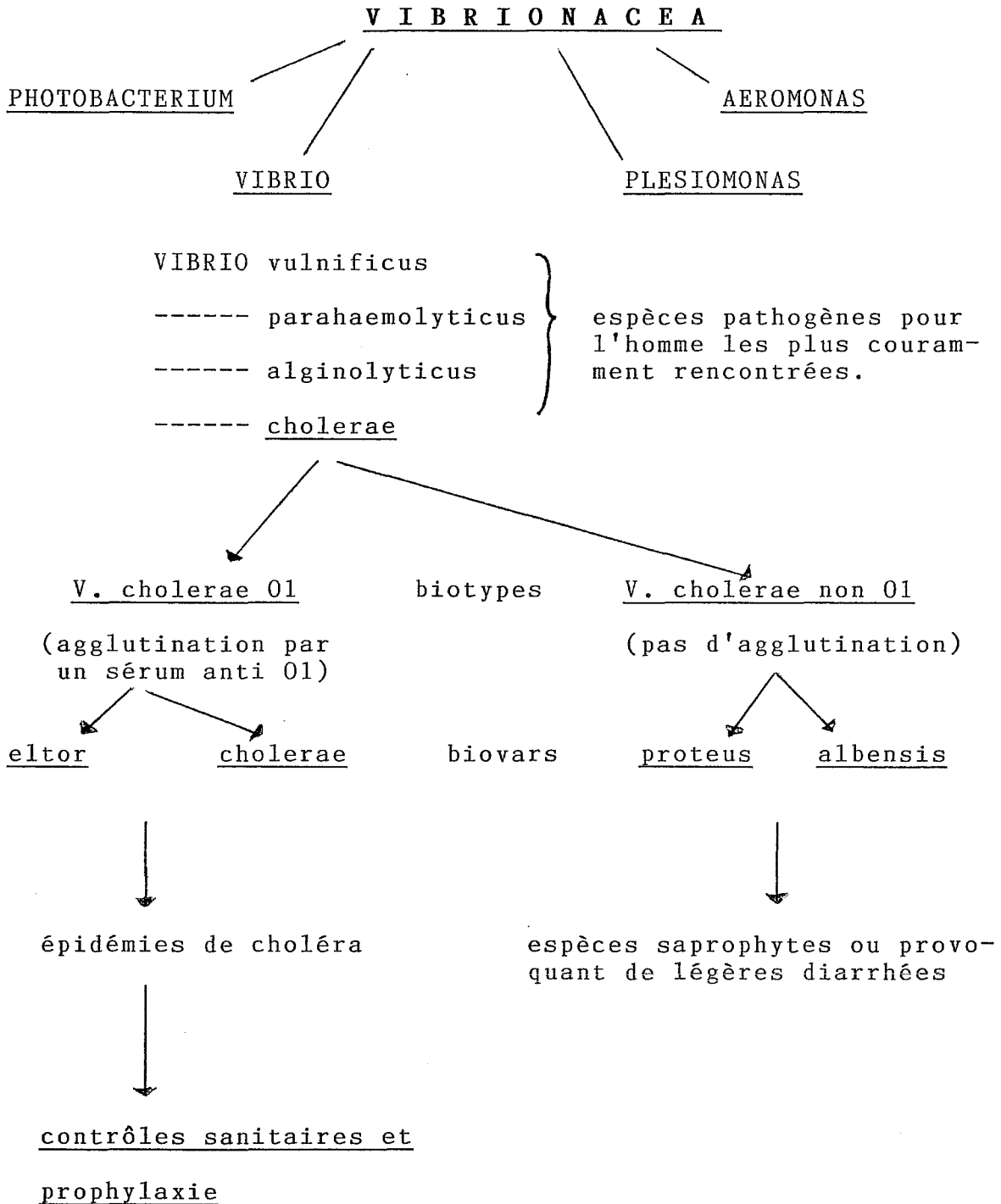
Fig.6 (6)

2. RAPPELS BACTERIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC

2.1 LE GERME RESPONSABLE

2.1.1 classification

Le vibrion cholérique appartient à la famille des Vibrionaceae qui comprend 4 genres :



Les caractéristiques biochimiques de cette famille sont :

- oxydase (+)
- aérobiose - anaérobiose
- fermentation des glucides sans gaz

Elle se distingue donc des :

- Entérobactéries : oxydases (-)
- Pseudomonadaceae : aérobies stricts et dégradation des glucides par métabolisme oxydatif.

Il existe deux types de caractère :

- Halotolérance : une substance halotolérante ou "non halophile" est caractérisée par une croissance facile sans addition de NaCl et qui est optimale avec des traces seulement de NaCl (5-15mM de Na).
ex : genres Plesiomonas, Aeromonas
Vibrio.
- Halophilie : ces substances sont exigeantes en NaCl ; leur croissance est optimale avec 20-70mM de Na .
ex : genre Photobacterium.

2.1.2 morphologie de Vibrio cholerae

Le vibron cholérique fut cultivé pour la première fois par Robert Koch en 1884; il s'agit :

- d'un bacille gram (-) en forme de bâtonnet incurvé, assez court, mobile par une ciliature polaire en frétilant (VIBRIO = "vibrer" en latin).

- le métabolisme est aérobie préférentiel et anaérobie facultatif.

- ce bacille est peu exigeant en culture :

- * t° optimale de 30-40°C
- * 7,6 < pH < 9,6
- * halotolérant (0,5 à 7% NaCl)
- * il résiste aux sels biliaires, et aux tensioactifs .

2.1.3 caractères biochimiques et cultureux

- Les caractéristiques biochimiques de Vibrio cholerae

	OXYDASE	NO ₃ -NO ₂	CROISSANCE		HALOPHILIE % NaCl				(1) ADH	(1) LDC	(1) ODC	ONPG	(1) VP	INDOLE
			sur TCBS	à 37 °C	0	3	6	10						
<i>V. cholerae</i> O1 et non O1	+	+	J	+	+	+	d	-	-	+	+	+	d	+
<i>V. parahaemolyticus</i>	+	+	V	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>V. alginolyticus</i>	+	+	J	+	-	+	+	+	-	+	d	-	+	+
<i>V. vulnificus</i> (lactose +)	+	+	V	+	-	+	+	-	-	+	d	+	-	+
<i>V. metschnikovii</i>	-	-	J ou -	+	d	+	+	-	d	d	-	+	d	d
<i>V. fluvialis</i>	+	+	J	+	d	+	+	-	+	-	-	+	-	-
<i>V. anguillarum</i>	+	+	J	d	d	+	d	-	+	-	-	+	+	+
<i>V. mimicus</i>	+	+	V	+	+	+	d	-	-	+	+	+	-	+

(1) Les milieux de Møller et de Clark-Lubs doivent être supplémentés à 3 % de NaCl pour les espèces halophiles.

(2) Non déterminé.

□ Caractères essentiels

J = colonies jaunes = acidification du saccharose

V = colonies vertes = pas d'acidification du saccharose

S = sensible R = résistant d = variable.

Tab.I Caractères différentiels des espèces de Vibrio. (44)

sont résumées dans le tableau I

- Les caractères culturels sont :

- * métabolisme aérobie , anaérobie facultatif.
- * ce vibron exige des traces seulement de NaCl (1-3%).
- * en milieu peptoné simple : ondes moirées et voile blanc très fragile.
- * sur gélose nutritive : colonies "smooth" lisses, transparentes, plates et oxydases (+).
- * la croissance de Vibrio cholerae est inhibée si : $t^{\circ} = 43^{\circ}\text{C}$
 $\text{pH} < 6$ et $(\text{NaCl}) = 7\%$

- Caractères différentiels des autres Vibrio :

- * différences entre genres : cf tab II
- * différences entre espèces : cf tab I
- * différence entre Vibrio cholerae classique et V. cholerae eltor : cf tab III

2.1.4 Habitat de V. cholerae

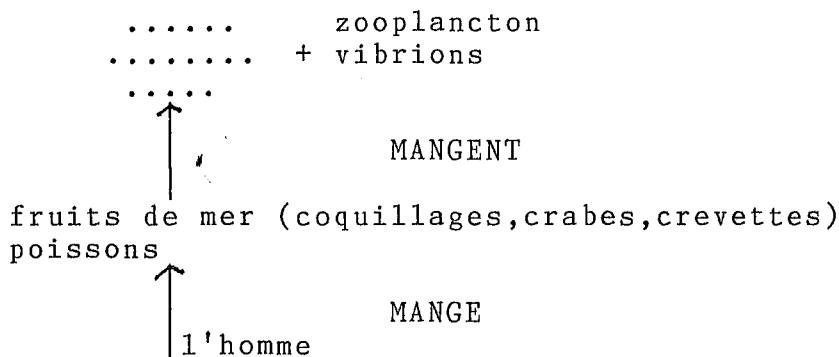
Vibrio cholerae peut exister dans différents milieux :

- Concentration dans les estuaires

Il est plus fréquent dans les eaux d'estuaires et dans les sédiments, moins dans les eaux douces ou eaux de mer.

- Les copépodes

Le vibron peut s'attacher aux carapaces ou aux cellules du tube digestif de petits crustacés marins appelés "copépodes" (zooplancton marin). Par cette relation commensale, ces copépodes constitueraient le réservoir naturel, ceci lorsque les conditions de vie ne sont pas satisfaites.



Caractères	<i>Vibrio</i>	<i>Photobacterium</i>	<i>Plesiomonas</i>	<i>Aeromonas</i>
G + C p. 100	38-51	40-44	51	57-63
Halophilie	D (c)	+	-	-
Flagelles polaires avec gaine	+	-	-	-
Ciliature mixte (d)	D	-	-	-
Oxydase	+ (e)	D	+	+
Gaz en glucose	- (f)	D	-	D
Lysine-décarboxylase (g)	+	+	+	D
Ornithine-décarboxylase (g)	D	-	+	-
Arginine-dihydrolase (g)	-	+	+	+
Luminescence	D	+ (h)	-	-
Sensibilité à O/129 (150 µg/ml)	+	+	+	-

(a) D'après Sebald et Véron (1963), Shewan et Véron (1974), Lee et coll. (1979), Baumann et Schubert (1984), West et Colwell (1984).

(b) Toutes les bactéries sont des bacilles à Gram négatif, ayant un métabolisme fermentatif des sucres.

(c) D = résultat différent selon les espèces, + = résultat positif, - = résultat négatif.

(d) Sur milieux solides.

(e) *V. matschnikovii* et *V. gazogenes* sont oxydase-négatifs.

(f) *V. furnissii* et *V. gazogenes* produisent du gaz.

(g) Selon la méthode de Møller (1955), avec la Base Decarboxylase (Difco). *P. angustum* n'est pas luminescent.

(h) *P. angustum* n'est pas luminescent.

Tab. II Caractères différentiels des genres de la famille des Vibrionaceae. (44)

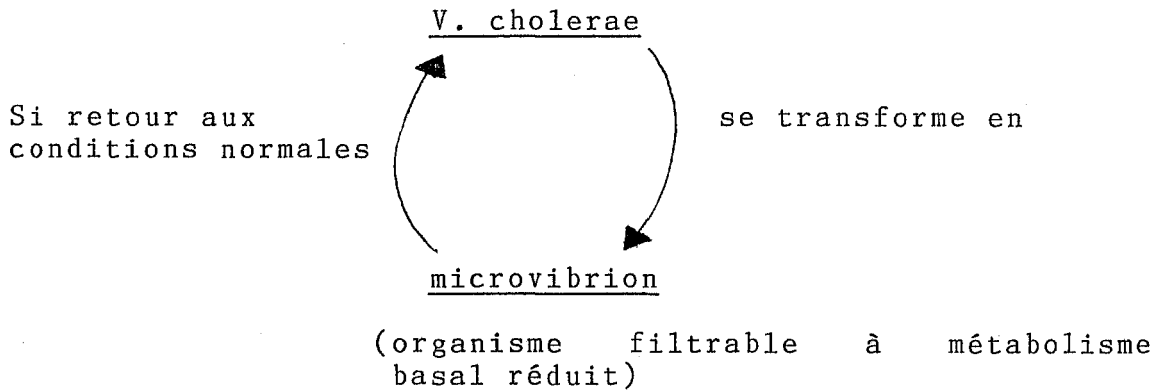
Caractères différentiels des biovars de *Vibrio cholerae* sérovar O:1

Propriété	Biovar	
	Classique	El Tor
Hémolysine soluble, active sur les hématies de mouton	-	d
Hémagglutinine active sur les hématies de poulet	-	+
Production d'acétoïne	-	+
Sensibilité à :		
polymyxine B (50 U.I.)	+	-
phage IV de Mukerjee	+	-

Tab. III (44)

- Autre forme de survie

Si l'environnement est défavorable :



Il existe donc un habitat aquatique naturel permanent dans des eaux moyennement salées et assez chaudes (pays tropicaux et pays tempérés) et ceci en dehors de toute contamination récente par des fécès de patients cholériques ou de porteurs sains.

D'autre part, le sérovar 01 (eltor et cholerae) existe plus rarement dans les eaux d'estuaires mais plus fréquemment adhèrent aux copépodes d'où contamination des crustacées donnant lieu à des cas sporadiques de choléra. Le sérovar non 01 (proteus et albensis) au contraire, est plus fréquent dans les eaux d'estuaire.

2.1.5 Caractères antigéniques de V. cholerae

V. cholerae est constitué de trois antigènes principaux :

- Ag H : Ag flagellaire thermolabile et protéique.
 - * propriétés agglutinogènes (inhibées en quelques minutes).
 - * il possède beaucoup de déterminants antigéniques dont un commun à tous les sérovars de V. cholerae ; des communautés existent donc avec d'autres vibrions d'où un défaut de spécificité de cet Ag et la sérotypie ne sera pas utilisable en pratique.
- Ag O somatique : thermostable, glucidolipido-protéique.

* il se trouve dans la partie extérieure.

* on dénombre plus de 100 sérogroupes O. eltor et cholerae appartiennent au séro-groupe O1; celui-ci a 3 spécificités antigéniques que voici :

Ag	A B C		
COMBINAISONS	AB	ABC	AC
SEROTYPES	OGAWA	HIKOJIMA	INABA

Ogawa et Inaba sont les plus fréquents.

Du fait des communautés antigéniques, il existe des réactions croisées entre O1 et des espèces bactériennes autres.

- Ag M : thermolabile.

* Ag de surface, inconstant qui peut former une capsule et rendre alors la bactérie O inagglutinable.

2.1.6 Substances élaborées

- Enzymes

Le vibron cholérique produit différentes enzymes extracellulaires, diffusibles :
- mucinases
- neuraminidases
- protéases

Elles auraient un rôle important en permettant au vibron de pénétrer dans la bordure en brosse des cellules intestinales

- Ag O1

Il permettrait la fixation et l'adhésion de la bactérie à l'entérocyte.
Cette souche O1 produit 3 hémolysines à propriété d' "adhésines".

- Souches non O1

Elles produisent aussi des hémagglutinines, des protéases, des neuraminidases, des entérotoxines (mais sans augmentation de la production d'AMPC cyclique (AMPC)).
Certaines produisent la toxine cholérique.

- Toxine cholérique

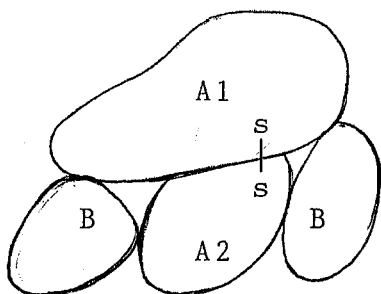
Le principal facteur de virulence est une toxine qui a été isolée et purifiée en 1969 par Mrs Finkelstein et Lo Spalluto. Dès lors, lorsque sa composition chimique fut définie, cela permit de mieux comprendre toute la physiopathologie de la diarrhée cholérique.

Il s'agit d'une toxine protéique, thermolabile, appartenant au groupe des entérotoxines, et dont la synthèse est codée par les chromosomes.

Cette toxine est le prototype des entérotoxines provoquant une diarrhée par activation de l'"adénylcyclase" des cellules de l'intestin grêle.

Son mécanisme d'action est donc semblable à celui de la toxine d'Escherichia coli (responsable de nombreuses diarrhées dans le monde).

Sa structure est la suivante :



2 sous-unités : A et B : - poids total = 84 000 daltons

- 1 ss unité A : poids = 20 000 d.

- 5 ou 6 ss unités B de 10 000 d.
chacune

* A est la partie active de la toxine par activation de l'adénylcyclase de l'entérocyte.

* B permet la fixation aux microvillosités de l'entérocyte.

NB : la sous-unité A est peu immunogène contrairement à B qui est la plus immunogène.

Ainsi, avec un anticorps antiB, on pourrait neutraliser la toxine cholérique, mais un sérum antitoxine cholérique précipite et neutralise la toxine d'E. coli d'où une réaction croisée.

2.1.7 Génétique

La toxine cholérique comprend :

- des gènes de structure

Ils se trouvent sur les chromosomes.

- des gènes régulateurs

Ils commandent la synthèse de la toxine, par conséquent, la quantité de toxine élaborée varie d'une souche à l'autre.

NB : les caractères déterminant l'hémagglutination, la résistance à la polymyxine (polypeptide cyclique)... sont aussi gouvernés par les chromosomes.
Ainsi, la parfaite connaissance de la toxine cholérique va permettre d'expliquer et de comprendre la physiopathologie du choléra.

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

Deux grandes dates jalonnent l'histoire du choléra, et ont permis d'expliquer la physiopathologie :

- 1883 : Robert Koch découvre le vibrion.
- 1969 : Mr Finkelstein isole la toxine responsable.

Le choléra est une toxiinfection intestinale, strictement adaptée à l'espèce humaine, qui entraîne une vidange hydrique, et, à un moindre degré, électrolytique avec déshydratation massive extracellulaire.

Les vibrions franchissent la barrière de l'acidité gastrique, colonisent la lumière duodénale en 7 à 9 heures mais la particularité est que l'infection reste intraluminaire : il n'y a pas de pénétration des cellules ni de lésions histologiques de la muqueuse intestinale.

2.2.1 Schéma général de la physiopathologie

La quantité de germes absorbés nécessaire pour provoquer une pathologie, est réduite en pleine épidémie et elle est plus importante par les contacts que par les porteurs sains ce qui fait la rareté de la diffusion hors épidémie.

La contamination se fait toujours par voie digestive (par l'eau ou les aliments souillés) :

- Les vibrions doivent franchir la barrière gastrique : nous verrons qu'il s'agit d'un premier obstacle à surmonter.

Ils trouvent ensuite un milieu favorable dans le duodénum et le jéjunum où ils se multiplient rapidement.

Les vibrions montrent une attirance chimiotactique remarquable vers la muqueuse intestinale.

Le passage à travers la couche de mucus est facilité par une vive mobilité du germe ainsi que par l'action hydrolytique des protéases et mucinases produites par les bactéries.

- Arrivés au contact de la muqueuse digestive, les vibrions adhèrent fortement aux entérocytes, ceci leur permettra d'échapper au peristaltisme intestinal (franchissement d'un 2e obstacle).

Ils tapissent régulièrement la muqueuse intestinale, surtout dans les cryptes villeuses mais sans l'envahir : c'est la raison pour laquelle les hémocultures sont toujours négatives. L'adhésion est maximale 9h après la contamination et semble définitive pour la plupart des entérocytes dont la $\frac{1}{2}$ vie est de 48h.

- Puis une lyse totale des vibrions se produit avec libération de la toxine cholérique, qui pénètre alors dans les entérocytes. Tout le processus pathologique s'installe.

D'ailleurs, les formes cliniques et épidémiologiques classiques du choléra semblent étroitement liées à la production de la toxine cholérique (CT+) par les souches du sérovar 01 (cholerae et eltor).

Quelques souches non 01 sont capables toutefois de produire une toxine identique ou très proche, mais les diarrhées qui en découlent, n'auraient pas la même gravité ni le même caractère épidémique.

Avant de développer le mécanisme d'action de cette toxine et la pathologie qui en découle, nous allons traiter les différents obstacles que doivent surmonter les vibrions.

2.2.2 Les différents obstacles

L'homme est capable de se défendre contre la colonisation bactérienne par des moyens classiques :

- pH gastrique
- flore intestinale
- paroi intestinale
- peristaltisme intestinal

** Acidité gastrique

La plupart des vibrions sont détruits par cette acidité. En effet, expérimentalement, il est très difficile d'infecter des volontaires sains avec une souche de CT+ de Vibrio cholerae, sauf si les germes sont ingérés avec une solution de bicarbonate de soude qui neutralise l'acidité gastrique.

Les résultats de l'expérience ont été les suivants :

- des volontaires à muqueuse intestinale intacte, ont ingéré 10^{10} vibrions : il n'y a pas eu de malades. Rappelons que la dose infestante est de 10^8 vibrions.

- d'autres volontaires ont ingéré 10^8 vibrions dilués dans une solution de bicarbonate de soude : 50 % d'entre-eux ont déclaré une diarrhée sévère.

Ainsi, la faible acidité gastrique des sujets dénutris, gastrectomisés ou traités par des pansements antiacides (pansements gastriques alcalins) expliquerait leur sensibilité particulière au choléra.

** La flore intestinale

Elle est formée de bactéries aérobies (surtout de Colibacilles) et de bactéries anaérobies (essentiellement les Bacteroides), qui empêchent l'implantation digestive de germes étrangers.

** La paroi intestinale

La Lamina Propia (chorion) du grêle est riche en immunoglobulines (IgG, IgM, IgA sécrétoires) qui empêchent les vibrions d'adhérer à la muqueuse intestinale. Ainsi, les personnes dénutries, à réponse immunitaire déficiente sont beaucoup plus sensibles à la contagion.

** Le peristaltisme intestinal

Il s'oppose à la fixation des germes en les expulsant : il s'agit de mouvements réflexes dus à la distension produite par le bol alimentaire; ce dernier pouvant alors progresser de haut en bas.

Ainsi, si le vibrion est ingéré au milieu d'une masse alimentaire, il devra subir l'obstacle peristaltique et aura donc moins de " chance " d'arriver à son but .

Il existe donc de nombreux obstacles, qui semblent tout à fait dérisoires pour un sujet " civilisé " mangeant à sa faim et dont l'équilibre digestif est correct. Au contraire, les individus souffrant de malnutrition donc d'hypochlorhydrie et de déficit immunitaire, vont être la proie du vibrion, ce qui est malheureusement le cas des pays en voie de développement.

2.2.3 Mécanismes d'action de la toxine cholérique

Lorsque les bactéries adhèrent aux entérocytes, elles produisent la toxine cholérique dans l'espace périplasmique où se produit l'assemblage des sous unités A et B.

La toxine est alors sécrétée par translocation à travers la membrane externe, et est activée directement par cisaillement protéolytique.

Les différentes étapes en sont les suivantes :

- Fixation de la toxine aux entérocytes grâce à ses sous unités B qui reconnaissent leurs récepteurs (gangliosides GMI).

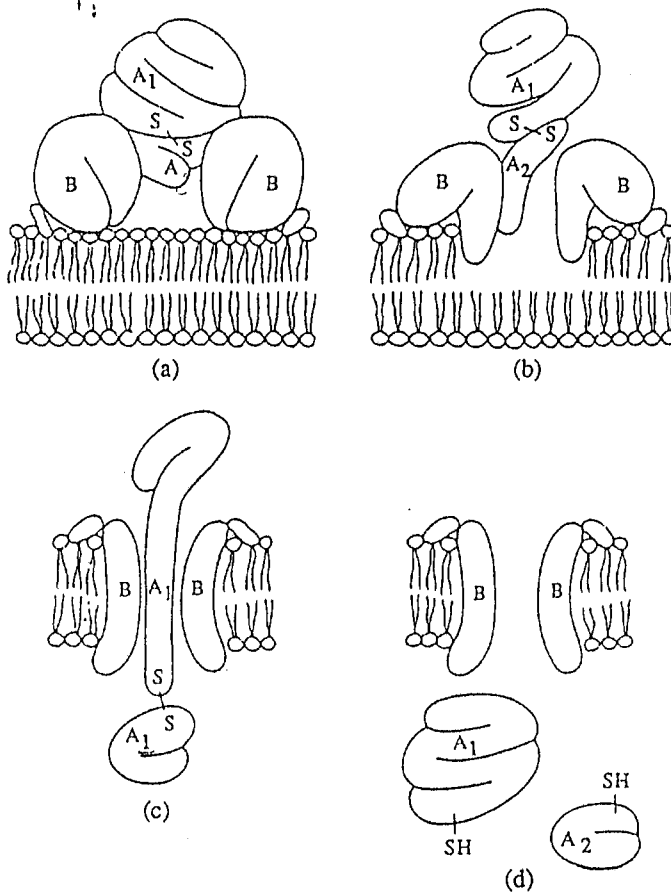


Fig.8 Schéma proposé par DM Gill pour expliquer le mécanisme d'entrée du fragment A de la toxine cholérique. (2)

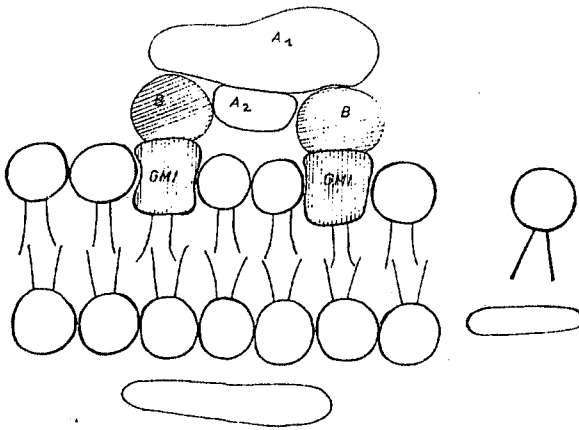


Fig.7 Fixation de la toxine aux entérocytes.(17)

- Puis ces sous unités induisent une modification de la conformation de la paroi et s'insèrent dans la membrane de l'entérocyte : figure 8 (b).

- Un canal hydrophile se trouve ainsi créé et permet le passage intracellulaire de la sous unité A : figure c

- Le pont disulfure qui reliait A1 et A2 se rompt et le fragment A1 peut alors activer l'"adénylcyclase" dans le cytoplasme de l'entérocyte : figure d

- A1 possédant une activité ADP ribosyltransférase permet l'ADP ribosylation de la protéine régulatrice GS, à partir du NAD avec libération de nicotinamide : figure 9
Il y a alors modification de l'activité GTPasique, soit par :

- * inhibition de la GTPase
- * augmentation du relargage de GTP

Tout ceci va bloquer l'adénylcyclase dans sa conformation active d'où une augmentation du taux d'AMPC (taux multiplié par 15 !).

L'accumulation d'AMPC entraîne une ouverture des canaux calciques par le système protéine kinase/ protéine phosphatase.

- Il y a alors libération de Ca^{+} par la calmoduline et fuite du chlore par stimulation d'une pompe à eau. Figure 10

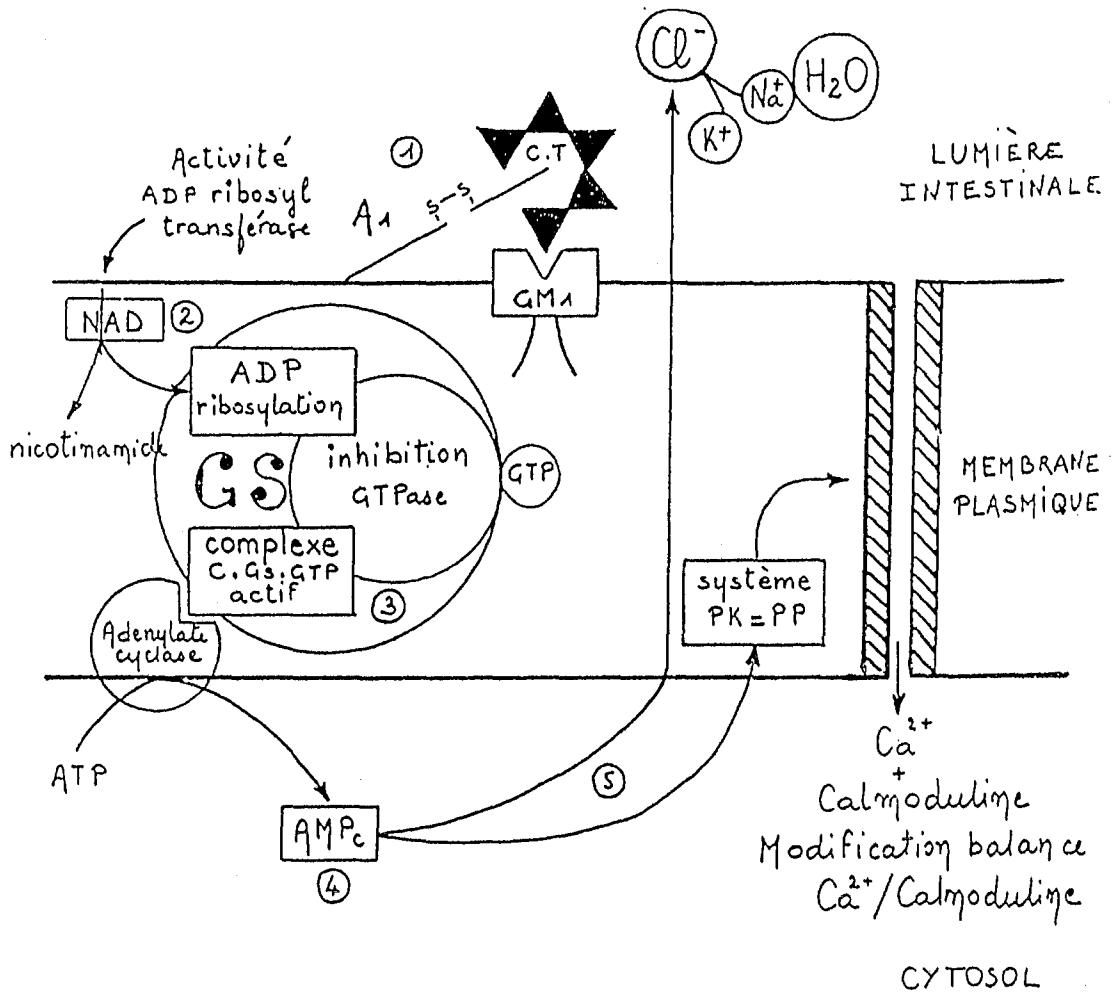
Le taux d'AMPC étant multiplié par 15, l'émission liquidienne sera aussi multipliée par 15!

Ces énormes quantités d'eau ne pourront pas être réabsorbées, et de ce trouble brutal mais passager, sans lésions du système enzymatique, cellulaire ou tissulaire, va naître toute la symptomatologie du choléra.

L'épithélium des villosités est peu modifié dans les 9 premières heures mais des altérations peuvent être observées vers la 12e heure, allant de paire avec la réduction du nombre de vibrions attachés. Les bactéries qui se détachent des entérocytes altérés ont deux possibilités :

- * se fixer sur des entérocytes jeunes.

Fig.9 Mode d'action de la toxine cholérique. (17)



C. T. : Toxine cholérique.
GM1 : Ganglioside (récepteur).
Gs : Protéine régulatrice.
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.
PK : Protéine kinase.
PP : Protéine phosphatase.

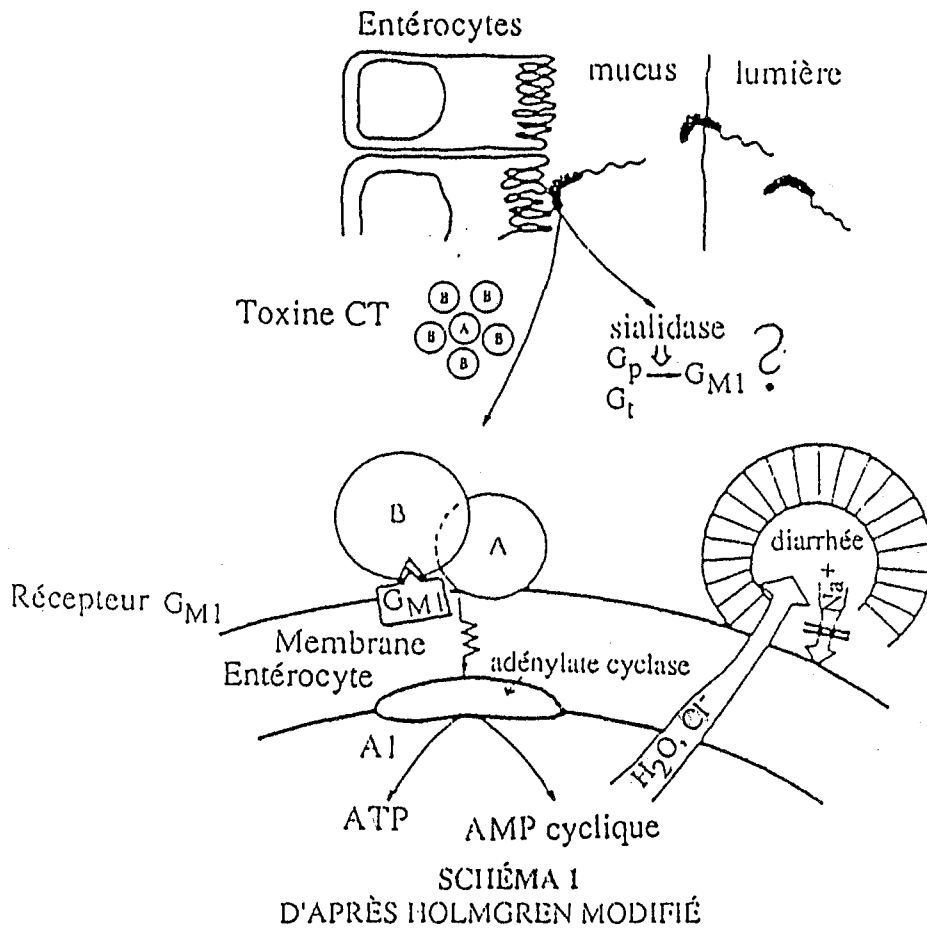


Fig.10 Mode d'action de la toxine cholérique (2)

* être éliminées dans la lumière du tube digestif.

Elles contribuent alors à la transmission de la maladie et à la conservation de l'espèce sous sa forme adhérente et pathogène.

Le choléra n'est donc pas une maladie infectieuse mais une activation d'un système régulateur normal, qui dure 2h et cesse s'il n'y a pas de nouvelle stimulation. Le système enzymatique est de retour à son état d'équilibre en 2 à 3h.

Nous allons traiter la symptomatologie du choléra qui se caractérise par une déshydratation cellulaire et par des perturbations physiologiques.

2.2.4 Manifestations cliniques du choléra

L'incubation varie de quelques heures à cinq jours : la durée étant d'autant plus courte que l'inoculum est important. Les manifestations cliniques varient en fonction de :

- la quantité d'inoculum reçu.
- l'état immunitaire de l'hôte.
- la virulence de la souche.

Les formes les plus fréquentes sont :

- la forme clinique classique sévère.
- la forme diarrhéique simple correspondant le plus souvent à la souche eltor : en fait, on rencontre beaucoup plus de cas asymptomatiques que de malades et ceci dans les proportions de : 40 / 1 pour eltor
4-5 / 1 pour cholerae

* La forme typique

Le début est brutal, sans prodroms. Le sujet souffre de douleurs épigastriques, de gargouillements, d'angoisse, immédiatement suivis d'une évacuation intestinale abondante qui devient rapidement une diarrhée massive. Celle-ci s'accompagne de vomissements en fusée. Tout ceci évolue rapidement en 1 ou 2h.

A la phase d'état, les diarrhées aqueuses incolores sont incoherçibles : elles s'écoulent d'elles même par le sphincter relâché du malade épuisé. Il en est de même pour les vomissements, au départ en fusée, incoherçibles, puis qui s'écoulent spontanément. Le liquide intestinal est blanchâtre, d'aspect louche, en " eau de riz " avec des débris de mucus, de cellules intestinales et une grande quantité de vibrions. L'abondance de ces pertes digestives, pouvant atteindre plus de 10 litres / heure, entraîne une importante déshydratation,

une soif évidente que le malade n'arrive pas à satisfaire, et des crampes musculaires extrêmement douloureuses.

La déshydratation provoque la perte de liquide interstitiel (signe du pli cutané), et une cyanose d'où un faciès caractéristique du malade : couvert de sueurs visqueuses, parfaite lucidité, mais une voix cassée, des yeux vitreux, cernés profondément enfoncés dans les orbites.

Le pouls est rapide, les bruits du coeur lointains, la tension artérielle chute, l'oligurie conduit à l'anurie.

Lorsque la déshydratation atteint 10 % du poids corporel, le malade est en état de choc hypovolémique, et il mourra par collapsus cardiovasculaire avec acidose et insuffisance rénale.

En fait, les formes hypertoxiques du choléra sont rares (<5 %).

Dans 10-20% des cas, la fuite liquidienne modérée ne donne lieu qu'à une diarrhée banale avec ou sans déshydratation. Dans la majorité des cas, l'infection cholérique ne se traduit par aucune manifestation pathologique : la multiplication des germes dans l'intestin est alors limitée, et l'action cholérigène ne peut s'exprimer. La durée de l'infection cholérique est de 7 jours, l'effet de la toxine cholérique au niveau du grêle étant bref (environ 36 h) car il y a renouvellement des cellules muqueuses par des cellules indemnes issues des cryptes.

Outre ce cas classique de choléra, on peut rencontrer différentes formes :

* Formes graves habituelles pouvant guérir spontanément

Les vomissements cèdent les premiers, le malade peut boire, et s'alimenter seul. La diarrhée persiste quelques jours mais l'état général s'améliore. L'apparition d'une fièvre à 38°C et de sueurs chaudes est de bon pronostic.

* Le choléra "sec"

Il débute par un collapsus cardiovasculaire profond avant même l'apparition des diarrhées, la déshydratation n'étant pas encore amorcée. Ce cas est relativement fréquent et grave car il entraîne la mort subite.

* Forme bénigne

Fréquente, elle se limite à un syndrome gastroentérique aigu non fébrile, ou à une diarrhée banale, mais son diagnostic est difficile.

Mais quelles que soient les formes, les plus sensibles sont les enfants (ils sont surtout atteints en phase endémique ou en fin de poussées épidémiques), les vieillards qui meurent souvent de troubles cardiaques ou d'insuffisance rénale secondaires. Chez la femme enceinte, l'avortement est habituel. Mais toutes ces conséquences cliniques ne s'observent qu'en pays en voie de développement, pour les autres, le choléra est tout à fait bénin puisque les conditions sanitaires sont

correctes.

Dans le cas de décès, l'autopsie montre la non invasion du vibrion qui, nous l'avons vu reste dans la lumière intestinale.

Ainsi, différentes formes cliniques du choléra existent, mais le plus souvent, la manifestation est une simple diarrhée avec ou sans déshydratation. Par contre, l'état immunitaire de la victime avant la maladie mais aussi l'immunité acquise jouent un rôle fondamental dans l'évolution de la maladie.

2.3 IMMUNITE ACQUISE

L'étude épidémiologique a révélé une faible fréquence de réinfection dans les zones endémiques, et une chute de l'incidence avec l'âge. Tout ceci indique que le vibrion induit une réponse immunitaire qui permet au malade infesté de devenir résistant à toute autre contamination cholérique récente.

Cette réponse immunitaire doit se faire obligatoirement à la surface de la muqueuse ou de la lumière intestinale, et avoir comme effet principal d'inhiber la colonisation et/ou d'agir sur la toxine cholérique.

Ce sont 2 types d'anticorps (AC) qui interviennent :

- des AC antitoxiques contre la toxine.
- des AC vibriocides contre la paroi bactérienne. Ces derniers sont dits "protecteurs" puisqu'ils protègent la paroi en inhibant l'adhésion des vibrions à la muqueuse intestinale, d'où augmentation de l'expulsion de ces bactéries par le péristaltisme. La sécrétion locale de toxine sera alors diminuée (obstacle à la fixation de la CT+ sur son récepteur membranaire).

Ces AC sont sécrétés dans la circulation (surtout les IgG) et localement dans la lumière intestinale (surtout les IgA et moins les IgM).

Ainsi, on a observé que :

- En zone endémique

Au delà de 15 ans, 80% de la population possède des AC vibriocides protecteurs, et surtout les femmes qui manipulent plus souvent des aliments frais avant la cuisson.

- En zone non endémique

Il n'y a pas d'immunité naturelle, donc en cas d'infection on observe une brusque augmentation des AC mais qui disparaîtront rapidement.

Les IgG antitoxiques seront plus des indicateurs de choléra récent que des protecteurs. Les AC vibriocides, eux, auront un rôle protecteur.

L'immunité est acquise en 3 à 7 jours, maximale en 8 à 20 jours, mais disparaît en 3 mois, d'où le risque de réinfestation.

L'immunité est donc suffisante pour limiter sur le plan collectif une vague épidémique, mais non pour en éviter une nouvelle.

2.4 DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

C'est une étape obligatoire, primordiale, qui aura des conséquences sanitaires et sociales.

" Une diarrhée sévère suivie de vomissements, qui tue les adultes en quelques heures, est presque toujours un choléra " (Lapeyssonie).

Peu d'affections donnent en effet un tel tableau clinique mais il serait dangereux d'en rester là, au risque de méconnaître une shigellose, une salmonellose, des toxiinfections alimentaires, un accès palustre, ou une quelconque affection bactérienne avec troubles digestifs.

La confirmation bactériologique doit toujours être faite, ne serait-ce que pour prendre les mesures sanitaires qui s'imposent.

Le diagnostic du choléra et des infections dues à Vibrio cholerae repose surtout sur l'isolement de la bactérie à partir d'un échantillon biologique; la recherche du germe dans l'environnement et du taux d'AC de la population ne sont utiles que pour l'épidémiologie.

Les techniques utilisées sont identiques (sauf exception) pour les sérovars 01 et les non 01.

Les prélèvements peuvent être faits à partir de selles, d'écouvillon rectal, de vomissements, du contenu intestinal, mais aussi à partir d'eau ou de produits alimentaires.

Il est vivement recommandé de recueillir les selles rapidement, au cours des 24 premières heures qui suivent la symptomatologie et surtout avant tout traitement antibiotique. Si l'échantillon prélevé ne peut être ensemencé dans l'heure qui suit, il est souhaitable de le mettre dans de l'eau peptonée alcaline à pH:8,6, ce qui permettra à la fois son enrichissement et son transport. Pour les envois d'échantillon à distance, on peut utiliser du papier filtre imbibé des selles à examiner que l'on met avec quelques gouttes d'eau physiologique dans un sachet en plastique qui sera ensuite scellé.

Les aliments seront mélangés avec de l'eau peptonée alcaline, les eaux seront recueillies dans des flacons stériles contenant du chlorure de sodium (10-20g/l).

L'examen bactériologique des selles comprend les étapes suivantes : cf figure 11

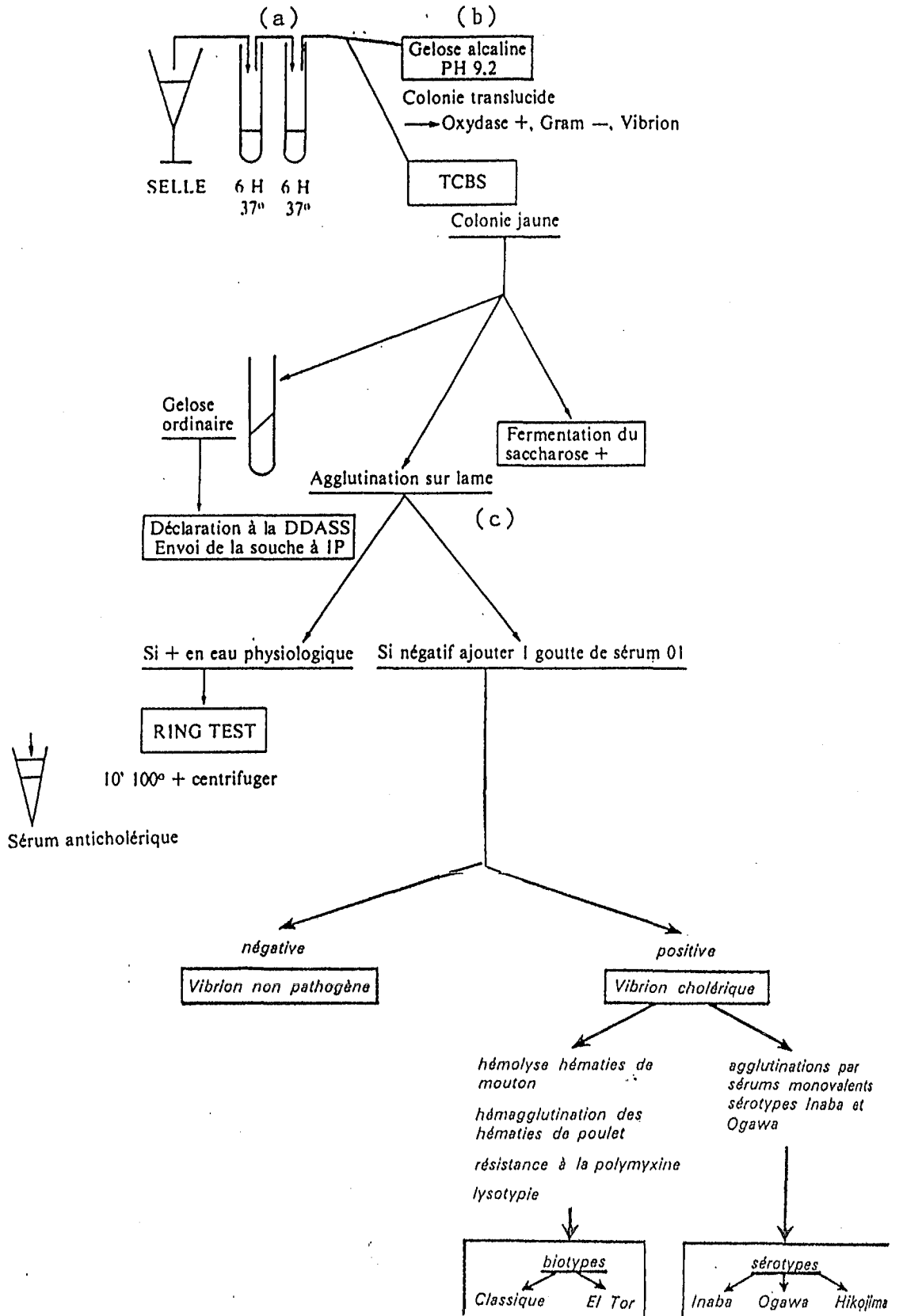


Fig.11 Diagnostic du choléra (4) et (44)

- Examen macroscopique

Les selles sont fécaloïdes puis liquidiennes (eau claire avec des grains de "riz") jamais sanguinolentes (sauf association).

- Ensemencement : cf page suivante.

- Enrichissement : cf schéma (a) fig.11

Il se fait avec de l'eau peptonée alcaline hypersalée : 2 tubes sont ensemencés et incubés à 37°C pendant 6h.

- Isolement : cf schéma (b)

Différents milieux sont utilisés :

* peu sélectif : une gélose alcaline ordinaire nutritive qui révélera des colonies translucides plates, oxydases (+), gram (-) et mobiles. Ou encore une gélose nutritive additionnée de 5% d'amidon permettant de repérer des colonies suspectes entourées d'une zone d'hydrolyse de ce polysaccharide après révélation au lugol.

* très sélectif : TCBS (thiosulfate + citrate + bile + saccharose....) sur lequel la grande majorité des entérobactéries ne se développe pas. On obtient des colonies jaunes (saccharoses +).

- Agglutination : cf schéma (c)

L'agglutination sur lame par le sérum O1 permet d'affirmer le diagnostic du vibron cholérique, c'est donc le temps capital qui décidera des mesures sanitaires à prendre et de la déclaration internationale.

L'agglutination se fait d'abord avec un sérum polyvalent anti-O1, la détermination des sérotypes Inaba, Ogawa et Hikojima sera effectuée avec des sérums monovalents spécifiques.

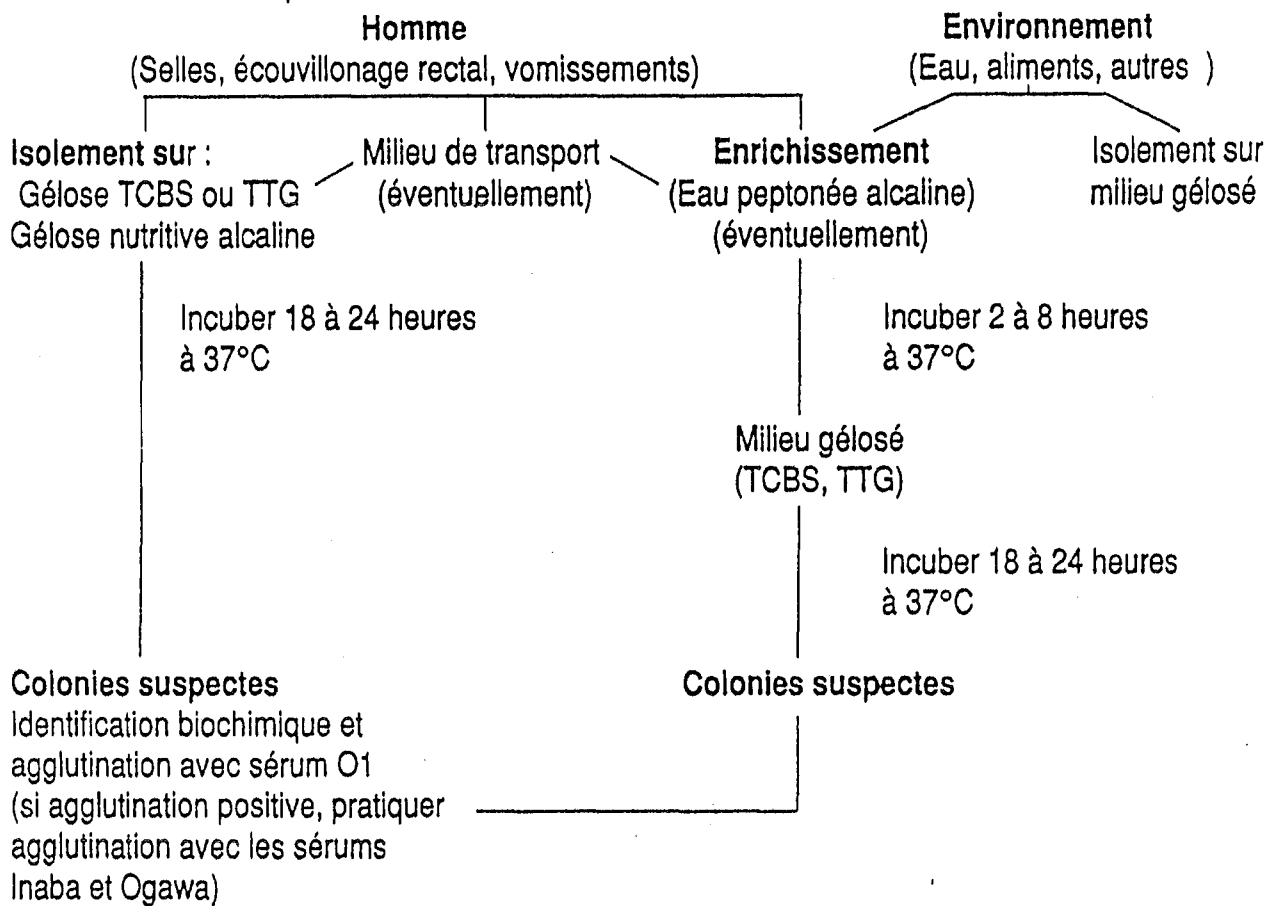
Si la souche est autoagglutinable (agglutination avec de l'eau physiologique), l'identification est tentée par une technique d'immunofluorescence directe ou l'immunoprécipitation en tube capillaire : le RING TEST : On racle des colonies de la gélose d'un des tubes ensemencés depuis 24h, et on les mélange à un sérum spécifique anticholérique. S'il se forme un anneau blanchâtre à l'interface, on est en présence du vibron cholérique.

- Identification

Elle sera différente suivant les cas :

* si le choléra était cliniquement évident

L'examen microscopique direct des fécès suffit, avec utilisation d'un sérum antivibron cholérique O1 qui immobilise les vibrions ou donne une immunofluorescence sur un frottis. On peut augmenter les performances de cette technique en



TCBS : Gélose Thiosulfate-Citrate-Bile-Saccharose
TTG : Gélose Taurocholate-Tellurite-Gélatine

Fig.12 Modalités d'ensemencement pour l'isolement de *Vibrio* (40)

utilisant un sérum monoclonal à action plus spécifique sur l'antigène O1.

* Diagnostic d'orientation

- oxydase (+).
- caractéristiques morphologiques au microscope.
- agglutination par un sérum polyvalent.

Ce diagnostic est suffisant en période épidémique.

* Diagnostic de certitude

Il est nécessaire face à un cas isolé de choléra. Il faut alors, en plus de tout ce qui a été cité, faire une identification complète de la souche par une étude biochimique : différentes galeries sont à ensemercer.

* Autres méthodes de diagnostic

Une méthode immunologique d'isolement et d'identification de V. cholerae a été proposée par Mr Dodin. Elle consiste à piéger le vibron cholérique directement dans les selles ou les eaux contaminées, à l'aide de billes magnétiques en polyacrylamide enrobées d'anticorps spécifiques des antigènes de membrane CH1+2 de V. cholerae. Ces billes sont ensuite mises en culture sur une boîte de gélose nutritive. Après incubation de 18 à 24h à 37°C, la culture est traitée par une goutte de toluène et testée vis à vis du sérum anti-CH1+2 à l'aide d'une technique d'immunodiffusion radiale. Egaleme nt à l'essai, des sondes nucléiques ont été développées surtout dans un but épidémiologique. Elles semblent être une voie très prometteuse.

- Sensibilité aux antibiotiques

Il est vivement conseillé de déterminer la sensibilité aux antibiotiques de toute souche isolée. Actuellement, il faut signaler que des souches de V. cholerae sont résistantes aux tétracyclines parfois au triméthoprime; des multirésistances ont même été rapportées. Les Vibrio demeurent en général sensibles aux aminosides, au chloramphénicol et aux quinolones; l'ampicilline étant généralement inactives vis à vis de la majorité des vibrions.

Si l'on obtient un résultat positif, on doit en informer la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS), d'une suspicion de Vibrio cholerae et ceci dans le département où a eu lieu l'isolement. Il faut aussi adresser, par les voies les plus rapides, la souche au Centre National de Référence des Vibrions (CNRV), au professeur Alain Dodin de l'institut Pasteur.

Ce centre de référence a été créé en 1970 dès l'apparition

de la 7e pandémie en Europe : il fait suite aux nombreux travaux de laboratoire de messieurs Metchnikoff, Salimbeni, Haffkine...et Gallut qui en fût le premier directeur.

L'action de ce centre est triple :

- diagnostic des vibrions isolés à l'intérieur des frontières, et étude des vibrions des eaux douces, des eaux littorales ou des eaux de mer en rapport avec l'alimentation.

- action prospective au niveau des différents foyers, source de vibrions de demain.

- action rétrospective de la maladie par l'étude des sérums des malades : recherche du pouvoir vibriocide de ces sérums vis à vis des souches Inaba et Ogawa. Ainsi, un taux élevé ($\frac{1}{640}$) confirme la maladie cholérique, alors qu'un taux inférieur ne suggère qu'une présomption en l'absence d'injection vaccinnante.

Le pouvoir vibriocide des sérums d'une population permet d'avoir une idée de la circulation du vibrion, et est un bon indice qui précède toujours l'apparition de cas cliniques.

Ce centre confirme donc ou infirme le diagnostic dans les délais les plus brefs possibles et avise le ministère de la santé, qui en cas de diagnostic confirmé de Vibrio cholerae prescrit immédiatement l'enquête épidémiologique et prend les mesures de prévention nécessaires.

Ce centre a ainsi répertorié plus de 3000 souches lors des épidémies sévissant dans le monde. De plus, il se préoccupe d'étudier la sensibilité de ces souches aux antibiotiques et aux sulfamides : actuellement, il s'avère que celles provenant du Zaïre deviennent résistantes au Bactrim* et celles du Vietnam aux tétracyclines.

Ce centre a donc un rôle fondamental en tant que "gestionnaire" de toutes les données relatives au choléra, mais aussi pour faire appliquer au mieux et au plus vite les démarches sanitaires.

Après avoir rappelé les origines et les caractéristiques du germe, nous allons nous intéresser, à partir d'un exemple concret de cas d'épidémie au Pérou, à l'épidémiologie puis aux traitements et prophylaxie proposés.

3. LE PEROU : EPIDEMIE EN JANVIER 1991

3.1 EPIDEMIOLOGIE GENERALE

L'épidémiologie est une science nécessaire permettant de mieux connaître la maladie cholérique, ses mécanismes d'action et de transmission, les raisons de sa propagation et les facteurs de risque.

Nous pouvons penser à Moreau de Jones, le célèbre scientifique, qui, dès 1810, avait vu et prévu beaucoup de modalités de la maladie avant même que Robert Koch ait découvert le vibrion. Dans sa note à l'Académie des Sciences du 16/04/1821, il avait qualifié le choléra de "pestilentiel". Il mourût à 92 ans, ayant connu trois pandémies, mais sans avoir eu la chance de voir toutes ses études confirmées par l'institut Pasteur.

Depuis 1817, sept pandémies se sont succédées : la 7e, qui débuta en 1961, fût provoquée par une souche méconnue, Vibrio cholerae eltor remarquable du fait de la sécrétion d'une hémolysine. Pendant longtemps ce biotype a été considéré comme peu ou pas pathogène, mais l'histoire a prouvé le contraire notamment dans la zone endémique des Iles Célèbes. Actuellement, il continue de provoquer de nombreux cas sporadiques dans différents pays.

Cependant, en 1982, au Bangladesh, c'est la souche classique V. cholerae cholerae qui a resurgi et qui prédomine dans ce pays. Ce biotype classique est plus virulent que le biotype eltor donnant des infections plus sévères : le rapport du nombre de malades par rapport au nombre de porteurs sains est de : - 1/2-4 pour cholerae
- 1/25-100 pour eltor

Cependant la durée de portage est plus courte pour le biotype classique.

Mais que ce soient les biotypes cholerae ou eltor, le choléra évolue par poussées épidémiques à partir de foyers permanents en Asie du Sud Est.

Ainsi, l'épidémiologie permet de modifier les impératifs et la stratégie de lutte contre le choléra actuel. Elle se préoccupe de plusieurs points :

- des sources de contamination.
- des modalités épidémiologiques.
- du mode de propagation du vibrion.
- des facteurs favorisants.

3.1.1 Sources de contamination

Deux grandes sources de contamination sont à considérer :

- * l'homme
- * le milieu extérieur

- l'homme

Il est le principal réservoir de vibrions cholériques, et ceci dans différents cas :

** qu'il soit malade et donc élimine plus de $10^6 - 10^8$ vibrions/ml de selles ou de vomissements.

** qu'il souffre de syndromes entériques mineurs.



Eau potable et eaux usées : l'eau est le principal véhicule de l'épidémie : les enfants de la rue puisent de l'eau dans un égout.

Fig.13 (6)



La propagation du choléra est favorisée par les défaillances ou l'absence de réseaux sanitaires corrects.

** qu'il soit au stade de l'incubation ou de la convalescence.

** qu'il soit porteur asymptomatique : le vibron se retrouve durant 6-10 jours chez un porteur, parfois même plus (porteur chronique).

** qu'il soit un cadavre transporté dans des conditions propices à la contamination.

La transmission et la dissémination du vibron s'effectuent principalement d'homme à homme (par les vomissements, matières fécales, sueur contenant les bactéries) mais aussi par les matières alimentaires interposées (repas pris en commun où chacun puise avec les doigts dans le même plat).

- L'eau et les aliments

Le choléra a longtemps été "étiqueté" comme une maladie hydrique, mais l'histoire a prouvé que c'était plutôt "la maladie des mains sales et du manque d'hygiène". Ainsi, l'eau et les aliments sont des sources de contamination accessoires : en effet, le vibron disparaît spontanément en quelques jours de l'eau et des aliments ; fait contrastant avec son extraordinaire capacité de multiplication. V. cholerae est relativement fragile, supportant mal les conditions ambiantes défavorables comme la dessiccation, l'exposition au soleil ou la concurrence microbienne.

Ainsi, la survie du vibron dans le milieu extérieur est de :

- quelques jours * dans l'eau salée.
 - * sur des aliments.
 - * dans les excréta des malades et des porteurs.
- des années dans les eaux profondes, dans la vase, les algues ou le plancton.

La contamination par les aliments est limitée à la consommation de mets directement souillés par des sujets contacts, par des porteurs ou par des eaux (celles-ci pouvant être polluées par des fécès).

- Poissons et fruits de mer

Ce sont d'excellents réservoirs de germes : les moules et les huîtres par exemple, filtrent plus de 300 litres d'eau par jour!

Les poissons sont trop souvent lavés à même le sol, avec de l'eau souillée.

- Mouches et insectes

Ils n'interviennent qu'à de courtes distances en transportant passivement les vibrions.

- Le chameau

Son rôle vecteur a été prouvé puisqu'il peut conserver des vibrions pendant 21 jours.

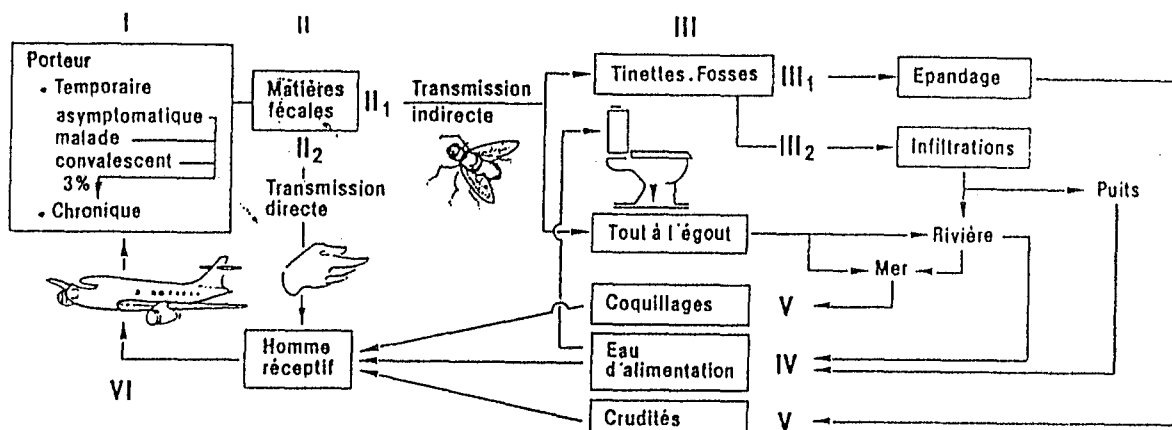
- La sueur

Celle-ci intervient dans la transmission et la conservation du vibrion : la température de la sueur est en effet compatible avec la survie du vibrion, alors que le milieu extérieur ne l'est pas.

Ainsi, les linges imbibés et souillés de sueur comme de matières fécales ou de vomissements, et simplement rincés à l'eau, peuvent être à l'origine de l'ensemencement du milieu extérieur; et ceci même après un délai de plusieurs semaines sans précautions spéciales.

Par contre, des expériences ont prouvé qu'une chimioprophylaxie stérilisait la sueur vis à vis du vibrion, argument favorable pour la chimioprévention du choléra. Un rafraîchissement de la température et la prise d'une chimioprophylaxie pourraient-ils arrêter soudain une épidémie?

Nous pouvons résumer "l'engrenage" de la contamination par le diagramme de Brisou : Fig.14 (22)



3.1.2 Modalités de transmission

Il existe deux cycles de contamination :

- cycle long

Il correspond à la transmission hydrique : l'eau légèrement salée et les sédiments sont un réservoir naturel principal.

- cycle court

Il correspond au contact direct de la main sale à une main propre ou à une poignée de porte ou de chasse d'eau.

En cas d'épidémie, on a observé que le cycle court prédomine

sur le cycle long.

D'autre part, le choléra persiste à l'état endémoépidémique selon 2 formes :

- Epidémie trainante

Une endémie s'observe peu avant et longtemps après une flambée épidémique : ceci en zone humide, lagunaire, côtière où environ 1% de la population peut être touchée au cours des poussées épidémiques, ceci pendant 2 mois environ et laissant une endémie faible. L'incidence est maximale pour les 2-15 ans, puis diminue avec l'âge sauf pour la femme en âge de procréer. Dans ce cas, la mortalité et la morbidité restent faibles (1-3%); les infections asymptomatiques sont fréquentes (prévalence élevée des AC chez les jeunes de 20 ans). Contage interhumain et milieu hydrique se partagent la responsabilité de la diffusion. L'exemple type étant l'ouest africain.

- Epidémie explosive

Ceci s'observe en zone sèche. la population peut être touchée à 30-70% : en effet, en cas d'épidémie frappant une zone antérieurement indemne et où les populations sont séronégatives, toutes les classes d'âge sont frappées et le mode de propagation est souvent unique (contage interhumain) alors qu'il n'y a pas ordinairement de réservoir lié à l'environnement. Dans ce cas, les infections asymptomatiques sont peu nombreuses, la mortalité est alors importante. Ce mode épidémique est beaucoup plus meurtrier, imprévisible et difficile à contrôler : nous en avons malheureusement un exemple concret au Pérou.

3.1.3 Dissémination d'un pays à l'autre

Nous sommes amenés à nous demander comment le vibron a voyagé depuis le début de ses déplacements à travers les immensités désertiques que sont les déserts indiens, iraniens ou africains.

En fait, le choléra a existé de tout temps et a toujours voyagé plus ou moins loin en s'adaptant à tous les moyens de déplacement mis à sa disposition par l'homme.

En effet, si l'on revient aux 7 pandémies, chacune correspond à un moyen ou à une ère de transport nouveaux :

- 1ere pandémie (1817-1823) :
périodes napoléoniennes et début de l'expansion des voyages.

- 2e pandémie (1826-1837) :
"pandémie des routes et de la machine à voile".

- 3e pandémie (1841-1859) :
"pandémie de la machine à vapeur, des bateaux et des chemins de fer".

- 4e pandémie (1863-1875) :
"pandémie du canal de Suez".

- 5e pandémie (1881-1896) :
démocratisation du voyage, de son prix et rapidité des transports.

- 6e pandémie (1900-1923) :
ère des transports aériens.

- 7e pandémie (1970-1976) :
"pandémie du kérosène" : c'est l'ère des moteurs à réaction, des déplacements incessants par des jets intercontinentaux, d'où la "mondialisation des germes" (Dodin A.).

Le professeur, Mr Dodin A., conclue alors très justement que "les anus cholériques de Calcutta, de Tanzanie sont seulement à quelques kilomètres de la bouche des parisiens ou londoniens." et que "la transmission du vibrion est comparable à un relai entre athlètes : quand il n'y a plus de relayeur, le témoin tombe à terre."

Ainsi, "le génie épidémique du vibrion est en fait le génie que l'homme a mis pour accélérer ses déplacements." (Dodin A.)
"10 000 km parcourus pour 70 cm d'aventure (intestin humain), telle est la destinée du vibrion en Europe..." (DODIN) (31)

3.1.4 Facteurs de risque

Outre les multitudes voies épidémiques, il existe des facteurs de risque indéniables :

- Les principaux

- * Le niveau socioéconomique du pays.
- * Les conditions de peuplement (bidonvilles, rassemblements, fêtes, relai de piroguiers...).
- * La concentration humaine.

Tout ceci est extrêmement révélateur du risque de chaque pays. Ainsi, pour l'instant, le vibrion n'a pas trouvé de "failles" dans le système de protection des pays développés, alors qu'il est "roi" dans des pays dépourvus, où les règles d'hygiène élémentaires ne sont pas respectées (Inde, Afrique, et le Pérou).

- Les facteurs climatiques

Ils ne sont pas essentiels, mais peuvent toutefois être considérés.

Ainsi, ce sont les pays chauds et tempérés qui sont menacés : l'incidence des saisons est maximale en Inde et au Bangladesh (saison des pluies, crues des fleuves et inondations qui dispersent les bactéries).

- Les facteurs liés à l'hôte

Ils sont d'une grande importance. En effet, dans les pays en voie de développement, une majorité de la population souffre d'un état chronique de malnutrition qui engendre souvent une hypochlorhydrie gastrique et une réponse immunitaire déficiente.

De surcroît, ces populations socioéconomiquement défavorisées sont victimes de très mauvaises conditions d'hygiène, soit par ignorance, soit par défaut de système correct de gestion de l'eau potable.

L'immunité acquise a aussi un rôle important dans les risques de réinfestation. cf chap 3

La connaissance des données épidémiologiques de cette maladie a permis de mieux la cerner, d'agir sur ses "faiblesses", et de là, d'adapter des mesures prophylactiques et des traitements adéquats.

"Mais actuellement, les guerres, la multiplication des échanges internationaux, le relâchement dans certains pays des règles d'hygiène, la stagnation de la croissance, sont autant de faits qui permettent au vibrion de retrouver des conditions écologiques lui permettant d'exercer à nouveau son activité." (Dodin A.)

Il n'est malheureusement pas surprenant de constater qu'un pays comme le Pérou encore "vierge" de cas cholériques, remplissait toutes ces conditions de survie du vibrion, d'où une épidémie explosive en janvier 1991, que nous allons traiter.

S'agit-il d'une nouvelle pandémie (la 8e !) qui apparait comme un véritable défi pour les aides humanitaires et les gouvernements concernés ? Le risque majeur est que le choléra peut persister à l'état endémique dans toute l'Amérique Latine.

3.2 LE PEROU

3.2.1 La vie au Perou

Un seul continent avait été épargné par le choléra lors de la 7e pandémie : L'Amérique du Sud (quelques cas sporadiques aux Etats Unis). Mais un article de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1981 faisait part de ses craintes d'extension du choléra : "Après l'épidémie en Afrique, si le choléra doit atteindre un quelconque pays d'Amérique Latine, qui est considérée comme réceptive, on peut craindre une nouvelle augmentation spectaculaire du nombre de pays infectés." (53)

10 ans plus tard....

Fin janvier 1991, une épidémie de choléra s'est déclarée au Pérou, frappant initialement une ville côtière proche de la capitale. Cette épidémie va surprendre par la rapidité de sa propagation et par l'intensité de son attaque. C'est une augmentation anormale d'un nombre de patients souffrant

de diarrhées aiguës qui est rapportée dans la ville de Chancay, à 60km de la capitale Lima. Le lendemain, une épidémie de diarrhées aiguës est signalée à Chimbote, port de mer situé à 400 km au nord de Chancay. cf carte p 53

Le 31/01, les premiers cas de choléra sont confirmés simultanément dans ces deux villes.

Connaissant les moyens de contamination et de propagation du vibrion, il n'est pas difficile de comprendre pourquoi le Pérou vient subitement d'être frappé.

Ce pays cumulait les facteurs de risque : en effet, le sous-développement est tel que 70% de la population vit dans un état d'extrême pauvreté, et 75% n'a pas de travail fixe. L'économie est catastrophique : l'inflation a été de 2000% en un an (entre 1990 et 1991)!

Un journaliste, envoyé dans ce pays témoigne du marasme économique : "La grande majorité de la population est démunie, n'a ni eau potable ni hygiène et vit dans des bidonvilles surpeuplés. Dans les quartiers marginaux et misérables, le taux de dénutrition avoisine les 60% ." (Dubois) (39). La contamination interhumaine peut alors fonctionner à son plein.

"Les pauvres sont plus pauvres qu'ailleurs, la pourriture plus pourrie, la violence plus violente : hommes et bêtes s'y disputent le désespoir; les mouches grouillent sur les cadavres ou sur les boudins, les mangues et la viande sont exposés à même le sol par des marchands ambulants". (39)

Un test prouvera que 100% de ces aliments exposés à l'air sont contaminés.

De plus, l'eau sert de lavoir, de latrines et de boisson !

Comment s'étonner alors que le vibrion s'attaque plus particulièrement aux faibles et aux pauvres, qu'il sévit là où l'hygiène manque, là où il n'y a pas de contact entre riches et pauvres. Au Pérou, "le sous-développement est le meilleur allié du choléra..." (39)

Mais outre cette vie misérable, l'état doit faire face à un problème : le droit à la santé passe en fait par la protection de l'état, or celui-ci ne fait pas ou ne peut pas réaliser son action pour deux raisons :

- raison économique

Le Pérou est non seulement endetté mais la répartition du budget de l'état est complètement disproportionnée : 40 à 45% sont réservés à l'armée et à la police, 30% pour les dettes et seulement 3% pour la santé!

- raison politique

Le pays est assiégé par une armée débordée et par le terrorisme. En effet, l'armée est responsable d'un délit sur cinq! La guérilla ou "Sentier Lumineux" est composée de 3 à 5000 personnes et attire 10% de la population; son but se rapproche de celui des Kmers Rouges : "on rase tout et on refait tout..." Mais elle est responsable de 25000 morts dont cette femme qui voulait simplement aider les populations défavorisées : elle a été assassinée et son corps dynamité le 15/02/92!

Cette guérilla dont le siège se trouve justement dans les bidonvilles entrave donc la protection de la population par l'état.

Ainsi, pour ce peuple misérable et démuné, partagé entre deux violences, "le choléra est un drame de plus, inévitable et fatal dans ce tragique opéra : il n'est qu'un fléau de plus s'ajoutant au long cortège de misères : peste bubonique, fièvre jaune, malaria, rage, dengue, tuberculose, leishmaniose..." Dubois (39).

3.2.2 L'épidémie

En janvier 1991, un cargo venu d'Asie aurait introduit en Amérique Latine le vibrion dans le port de Chimbote. Il aurait été apporté par un marin japonais, qui, ayant accosté, a bu, mangé, touché des mains et celles-ci en ont touché d'autres. Quand le biologiste du CDC d'Atlanta a identifié le vibrion, le germe avait déjà commencé sa dissémination.

Il s'agit de Vibrio cholerae O1 biotype eltor sérotype Inaba, sensible aux sulfamides, aux tétracyclines, au chloramphénicol et au triméthoprime.

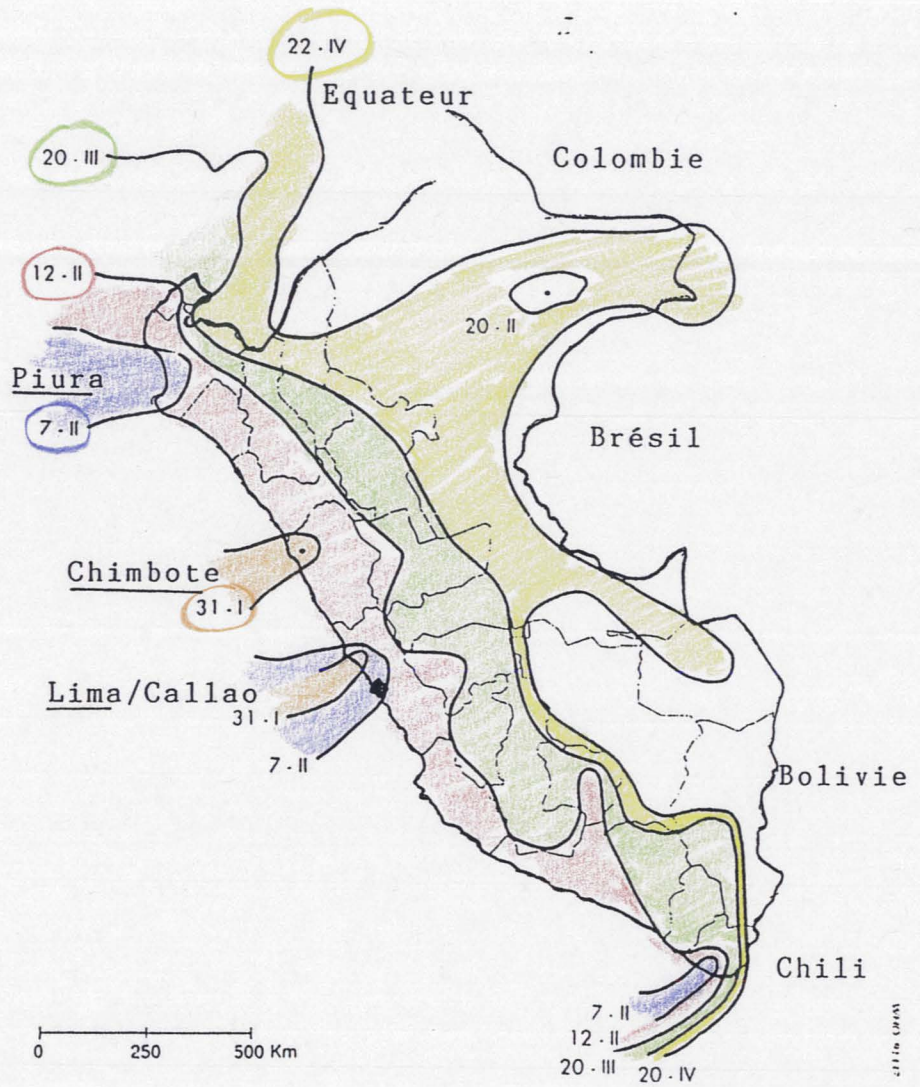
L'extension de l'épidémie est très rapide : en deux semaines, elle se répand sur 2000 km en bordure du littoral péruvien.

L'intensité de l'épidémie est très élevée : plus de 12 000 cas sont recensés pendant cette courte période. Au cours de la 4e semaine, les départements montagneux du centre, jusque là indemnes, commencent à être frappés.

70 550 cas seront recensés en 1 mois (du 17/02 au 20/03) soit 2250 cas par jour pour ce pays comptant 22 millions d'habitants.

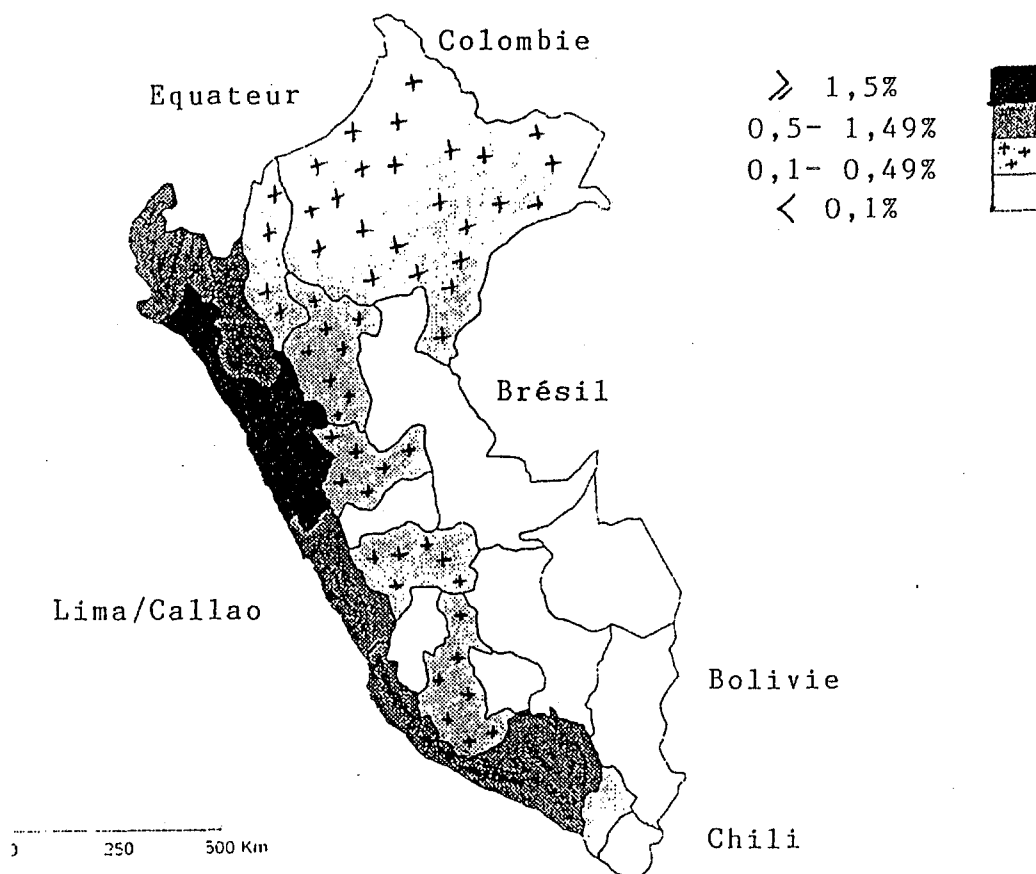
Des cartes extraites de Relevés Epidémiologiques Hebdomadaires (REH) concrétisent l'extension, les taux d'attaque et de létalité, puis l'incidence du vibrion :

Fig.15 L'extension du choléra au Perou, 1991
REH n°20



L'extension du choléra est progressive : ayant débuté le long des côtes pacifiques en 3 points principaux (les ports de Lima, Chimbote et Piura), le choléra s'étend par vagues successives et parallèles à l'intérieur du pays. En 3 mois, celui-ci est entièrement touché.

Fig.1 6 Epidémie de choléra au Perou, taux d'attaque
au 2 mai 1991
REH n°20

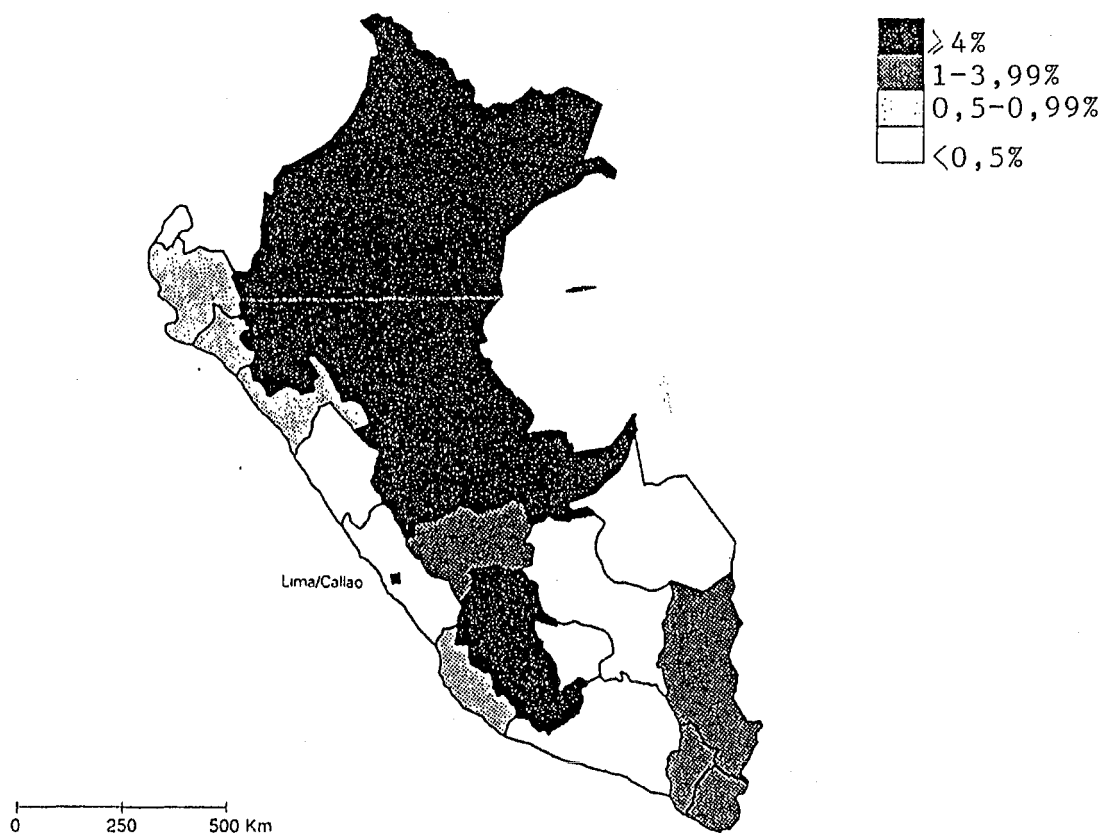


Le taux d'attaque correspond au pourcentage de gens touchés par rapport à la population totale.

3 mois après l'épidémie, il est plus important dans les zones côtières (0,5 à 1,5 % voire > 1,5 %), alors que les territoires intérieurs sont moins touchés (entre 0,1 % et 0,5 % dans le nord et < 0,1 % dans le sud du pays) : ceci s'explique par le délai nécessaire à la propagation du vibrion depuis les zones côtières vers l'intérieur du pays.

Fig.17 Epidémie de choléra au Perou, taux de létalité global au 2 mai 1991

REH n°20



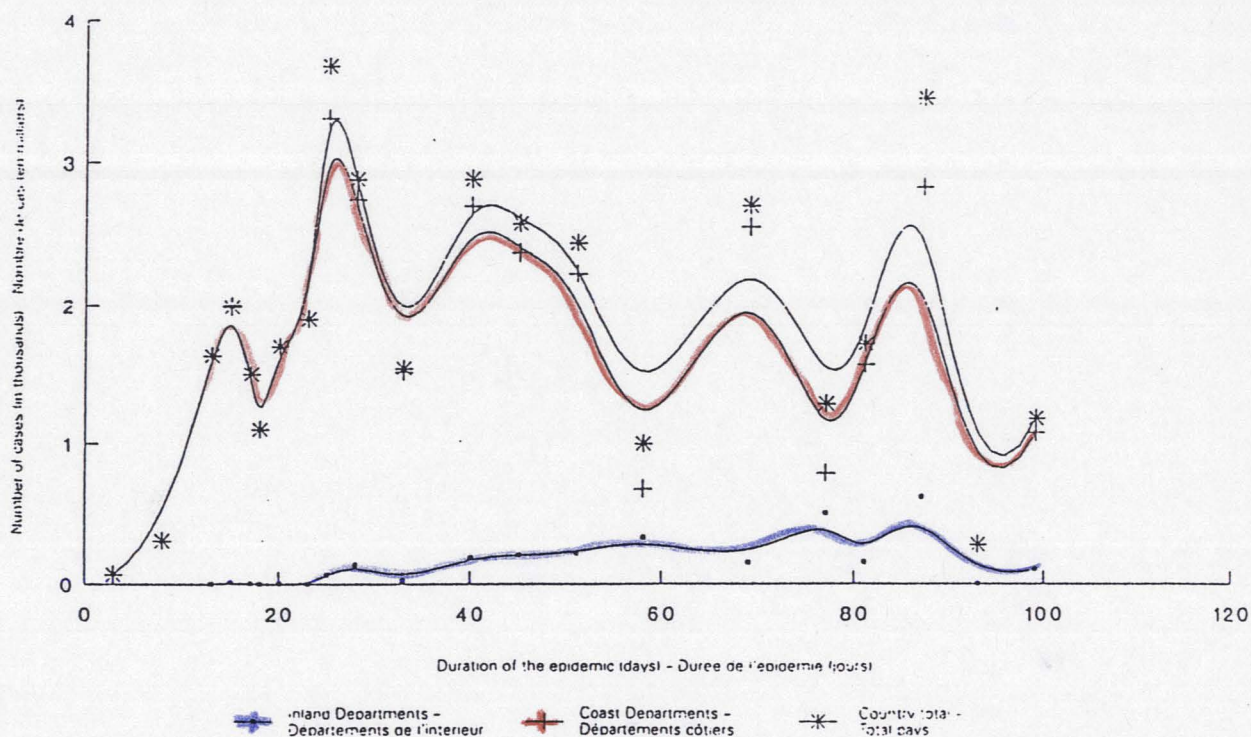
Le taux de létalité global est le risque de mortalité que peut entraîner le choléra.

Les données observées sont tout à fait contraires au taux d'attaque : la létalité est plus importante dans les zones intérieures (de 1 à 4%) par rapport aux zones côtières (1%). cela peut s'expliquer par la mise en place rapide des secours, tout d'abord en bordure cotière, et seulement après à l'intérieur du pays.

Globalement, le taux d'attaque après 3 mois est de 0,8% (177000 cas sur 22 millions d'habitants), et le taux de létalité de 0,7% .

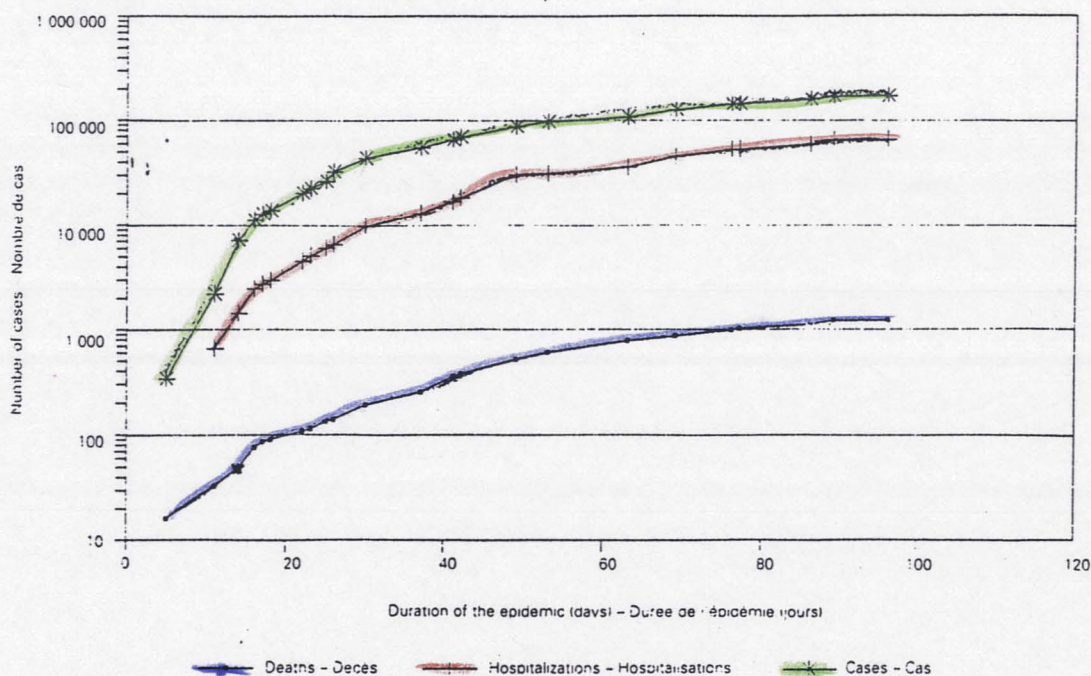
Fig.1 8 Epidémie de choléra au Pérou, incidence
quotidienne moyenne, 27 janvier-7 mai 1991

REH n°20



L'incidence quotidienne moyenne correspond à la moyenne du nombre de nouveaux cas qui apparaissent chaque jour. Elle reste faible dans les zones intérieures et ceci correspond au temps de propagation du vibriion, mais elle tend à augmenter progressivement. Dans les zones côtières, on observe un pic 25 jours après l'épidémie (le 25/02) qui, correspond à la contamination de la totalité de celles-ci (cf carte 1). Puis l'incidence semble stagner mais évolue ensuite par vagues successives de pics ou de chutes.

Fig.19 Epidemie de cholera au Perou, incidence cumulée
au 2 mai 1991 REH n° 20



L'incidence cumulée est le nombre total de décès, de cas ou d'hospitalisations sur une période donnée.

- le nombre de cas : la courbe augmente rapidement les 30 premiers jours puis tend vers un plateau; ceci correspond au temps nécessaire à la mise en place des traitements et de la prophylaxie.

- l'hospitalisation : la courbe reste parallèle à celle du nombre de cas. Les hospitalisations sont relativement importantes : environ 85% .

- les décès : si l'hospitalisation est importante, les décès sont rares :

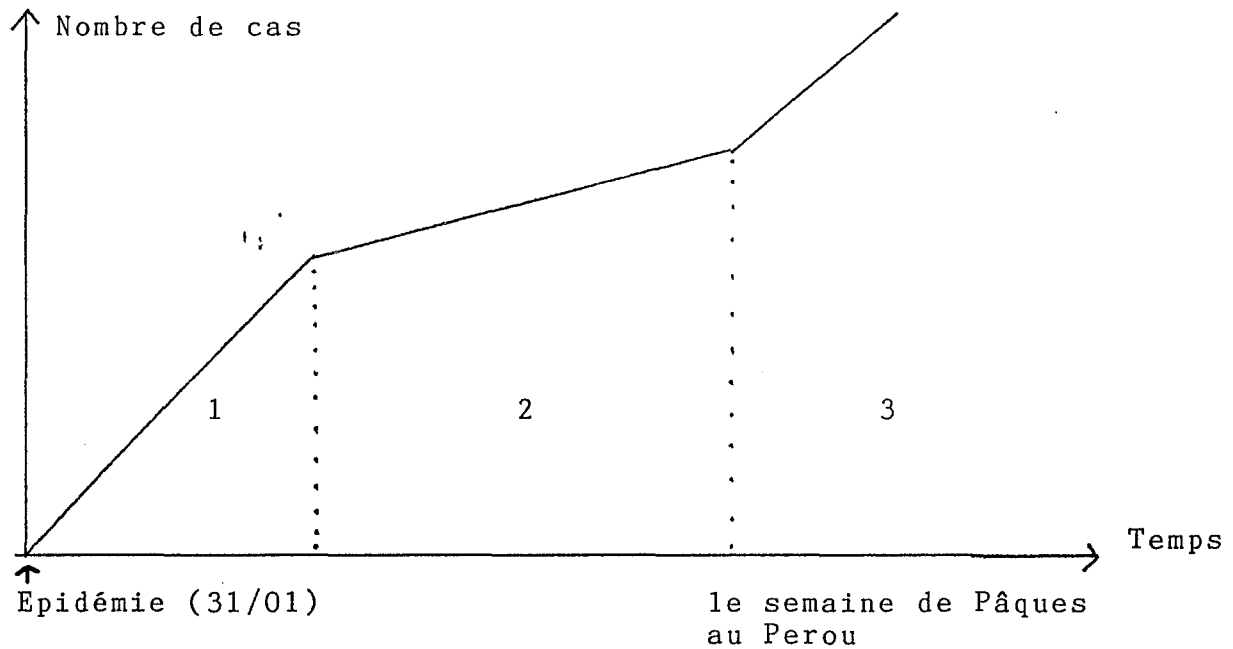
* en début d'épidémie : 1,25 %

* en phase d'extension : 6,25 %

A ce moment là, le nombre de nouveaux cas était élevé et les traitements encore inexistantes.

* puis chute des décès à 1 % : cette valeur se stabilise à ce taux; fait expliqué par la mise en place rapide des moyens thérapeutiques.

Il est possible d'extrapoler la suite de cette courbe, car comme toute épidémie, le choléra évolue par poussées successives.



(1) - Phase d'extension :

Le nombre de nouveaux cas est important car le pays a été "surpris" par l'épidémie.

(2) - Phase de calme relatif :

diminution du nombre de nouveaux cas, fait correspondant à la mise en place des traitements et de la prophylaxie.

(3) - Phase de recrudescence :

dans le cas du Perou, elle est apparue la 1re semaine de Pâques et persiste dans sa croissance pendant toute cette fête. Cette recrudescence est liée aux habitudes alimentaires des péruviens : consommation de poissons dont le plat traditionnel le "céviche"; or celui-ci est très consommé en cette fête de Pâques.

Les trois phases d'une épidémie

Outre les conditions socioéconomiques misérables du pays, l'extension peut s'expliquer par différents facteurs de risque :

- Le système municipal de distribution d'eau

Il se révèle être une voie importante de transmission dans les principales villes de la côte; ex : à Piura, 7 puits sur 18 sont contaminés, ainsi que 2 réservoirs dans 2 institutions et 3 robinets publiques.

- Boissons et fruits vendus dans la rue

Melons, pastèques...cultivés localement et irrigués par des eaux usées non traitées, sont coupés en tranches et exposés à la vente pendant des heures. Les boissons sont rafraîchies avec de la glace. Faits favorisant la reproduction et la transmission des microbes fécaux.

- La mer et ses produits

A Chancay, l'eau est contaminée jusqu'à 500m au large du collecteur et des prélèvements ont prouvé que le phytoplancton, les moules et la peau du poisson "pejerrez" le sont aussi. De plus, cette eau est utilisée pour laver les poissons sur la jetée avant d'être vendus.

Par contre, les usines traitant le poisson aux fins d'exportation, ont été contrôlées par la "Food and Drug Administration" (FAD) des Etats Unis : aucune contamination n'a été décelée.

- Les coutumes ancestrales

Elles contribuent aussi à la propagation du choléra : en effet, le plat traditionnel péruvien, le "ceviche" est du poisson cru qui a macéré quelques heures dans du citron; le risque de contamination est donc extrêmement important.

Devant l'étendue de cette catastrophe, les gouvernements concernés vont devoir réagir rapidement mais se heurter aux difficultés économiques de leur pays. Doivent-ils d'autre part remettre en question toutes les coutumes ancestrales et le mode de vie des habitants ?

3.2.3 Réaction des gouvernements

Immédiatement, les autorités ont multiplié les avertissements à la population pour qu'elle applique des mesures d'hygiène essentielles (faire bouillir l'eau, cuire les aliments et surtout le poisson, ne plus se baigner dans les eaux polluées...).

le journaliste qui a été envoyé a Lima, verra scander quatre fois par jour l'alerte biologique sur toutes les chaînes de radio et de télévision.(39)

Mais on peut tout à fait imaginer la difficulté de réussir

à sensibiliser la population quand on déplore les conditions socioéconomiques de ce pays : tous ces gens pour qui le concept de la maladie n'a aucun sens, qu'il n'y a ni eau, ni combustible ou électricité, que les nouvelles n'arrivent pas et que l'on communique avec la "ville" qu'à travers le va et vient des bennes à ordures.

Lorsque le ministre de la santé s'est opposé au plat traditionnel le "céviche", considéré comme vecteur de la maladie, il a subi la colère des pêcheurs qui manifestent chaque jour sur le port.

Les mesures sont simples en effet...pour les privilégiés. Comment faire bouillir l'eau quand on n'a pas de combustibles, cuire tous les aliments quand l'unique plat quotidien est le "céviche", se laver les mains quand l'eau même est rarissime et qu'il faut aller la chercher "au diable"?

Nous verrons ultérieurement les moyens mis en oeuvre pour réussir cette campagne de prévention.

3.2.4 Aide internationale

Rapidement, le Pérou fait appel à l'aide internationale : le gouvernement péruvien peut fournir un montant de 4 millions de dollars, le bureau de coordination des Nations Unies pour le secours en cas de catastrophe, a lancé un appel international pour un montant de 3,9 millions de dollars :

Quelques exemples d'aides : extraits du REH du 8/03/91 (51)

- Brésil : sérums et antibiotiques.
- Canada : achats local et régional de sachets de réhydratation orale (SRO).
- Chili et Japon : aide médicale d'urgence.
- Espagne : transport aérien de médicaments (3 tonnes)
- OMS et OPS (organisation pandaméricaine de la santé) : une équipe médicale, des épidémiologistes et plus de 100 000 sachets (SRO).
- UNICEF : plus de 15 000 sachets de lactate (RINGER).

Sans compter toutes les organisations non gouvernementales : Médecins du Monde, Médecins sans Frontières, Pharmaciens sans Frontières...

Mais, problème majeur, le choléra gagne du terrain à pas de géant, et il y a un risque d'extension aux pays voisins : en effet, le Pérou a des frontières communes avec cinq pays! Ainsi, les gouvernements de l'Equateur, de la Colombie, du



Fig.20 Les pays frontaliers du Perou

Brésil, de la Bolivie et du Chili ont rapidement et vivement réagi alors que, bien souvent, le réflexe "habituel" des gouvernements au cours des épidémies de choléra est de minimiser voire de nier les risques de contagion.

- La Colombie

Elle a décrété l'état d'alerte dès notification officielle de l'arrivée du choléra au Pérou. Ainsi, des campagnes d'information, d'éducation sanitaire ont été mises en place, et des stocks de médicaments, de matériels pour la réhydratation ont été distribués dans le sud du pays (zone la plus exposée au risque de contagion).

De plus, elle a suspendu toutes les exportations de produits alimentaires en provenance du Pérou.

Mais le 8 mars 1991, le premier cas de choléra est signalé : le vibron va alors progresser lentement au rythme des pirogues et dans les terres en suivant les "rios".

- L'Equateur

Il a aussi rapidement fermé ses frontières et mis en place des contrôles sanitaires. Tout aussi impuissant, il devra déplorer un premier cas le 28 février dans un groupe de travailleurs saisonniers, qui de retour chez eux, ont contaminé leurs familles. Le réseau routier de ce pays est en effet bien développé, favorisant la marche du choléra.

Mais les conséquences néfastes sur les économies de ces deux pays, fondées sur l'exportation de produits alimentaires, risquent d'aggraver la situation précaire de ces populations.

- La Bolivie

Elle contrôle étroitement les 1000 km de frontières communes, ainsi que le Brésil. Le canal de Panama a été "verrouillé" sanitaire par les américains.

Mais l'ampleur de l'extension est telle que l'Amérique du Sud entière risque d'être touchée de port à port ou par la transamazonienne vers l'Argentine. Et de la Guyane, pourquoi le vibron ne prendrait-il pas l'avion pour Paris?

Le danger essentiel provient du trafic clandestin de drogues dérivées de la coca, produites au Pérou (environ 110 000 tonnes par an). Les trafiquants peuvent alors transmettre la maladie à toute les populations voisines.

Le soutien de l'étranger est fondamental, mais va de paire avec un arrêt, parfois total, d'achat de produits alimentaires péruviens par les pays limitrophes. C'est en effet une véritable psychose qui règne, et l'OMS essaie de lutter contre cet embargo irrationnel et qui ne peut qu'aggraver le marasme économique du Pérou.

La culture et la pêche sont, après la cocaïne, les principaux revenus du pays; or les exportations sont bloquées et la consommation intérieure a chuté de 70%. L'arrêt des exportations de poissons, de coquillages, de fruits et légumes a coûté 350 millions de dollars au Pérou, ceci un mois et

deuxième après l'épidémie. Le déficit atteint plus de 700 millions un mois plus tard.

Nous verrons quelles sont les mesures nécessaires pour les aliments exportés afin de stopper cet embargo inutile et catastrophique pour le Pérou. D'ailleurs l'OMS n'a eu connaissance d'aucun cas de contamination par des produits alimentaires importés de ce pays. Par ailleurs, l'Afrique et l'Asie ne continuent-elles pas d'exporter alors qu'il y règne une endémie permanente cholérique?

Le bilan de l'action humanitaire au Pérou est plutôt positif : Un médecin, Mr D. Binet, envoyé sur place par Médecins sans Frontières, rend compte de la situation trois mois après l'épidémie : "Les principaux hôpitaux sont relativement bien équipés mais cette chance risque d'être compromise si l'épidémie se stabilise. Le problème crucial est la distribution d'eau en général : même l'eau distribuée en camion citerne, par la capitale Lima, et que les familles doivent acheter (encore faut-il qu'elles le puissent!) ne semble pas présenter les garanties de potabilité. Le stockage pendant plusieurs jours dans des bidons ne fait qu'augmenter la multiplication du vibrion. Le problème majeur est l'absence totale d'évacuation des eaux usées, celles-ci servant à la toilette, au lavage du linge et parfois même de repas ou de boisson quotidienne!". (2)

Par ailleurs, dans l'ensemble des hôpitaux visités, il n'y a pas de problème majeur d'approvisionnement en savons et en antibiotiques; les aides internationales s'étant bien mobilisées. On a toutefois noté quelques problèmes dans la distribution, rapporte l'OMS.

D'autre part, nous sommes "obligés" d'évoquer le coût d'une telle épidémie : au mois d'avril, on dénombrait 150 000 cas (sans compter tous les sujets asymptomatiques et ceux qui n'ont pas été déclarés). Environ 30 à 40% d'entre eux ont dû être hospitalisés pour obtenir une réhydratation veineuse. On évalue le coût d'un traitement cholérique à 57 dollars par jour, et la durée nécessaire d'hospitalisation à 4 jours : le calcul est alors vite fait et peut nous donner un ordre d'idée :

sur 150 000 cas : 40% hospitalisés soit 60 000 personnes
coût : $60\,000 \times 57 \times 4 = 13,8$ millions de dollars.

Et ceci sans compter tous ceux qui bénéficient de la réhydratation orale, certes moins onéreuse.

Or seulement 30% des péruviens bénéficient d'une protection sociale...

Heureusement, les médicaments sont délivrés gratuitement mais les malades doivent apporter leurs draps, leurs couvertures, leurs effets personnels et ...leur papier hygiénique.

Le coût d'une telle épidémie est donc considérable, mais le problème crucial qui se pose est moins un problème d'approvisionnement en médicaments mais plutôt le moyen de réussir l'assainissement. Les mesures curatives et préventives font l'objet de la 3e partie de notre travail.

3.3 TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

La thérapeutique du choléra doit associer, comme pour de nombreuses autres maladies, une action curative et préventive afin de limiter voire d'enrayer la propagation du germe.

3.3.1 Traitement curatif

Le traitement du choléra est une urgence thérapeutique reposant sur la réhydratation du malade : il nécessite en premier lieu de disposer de moyens sanitaires efficaces permettant un diagnostic précoce.

En effet, le traitement idéal est facilement concevable et réalisable en milieu hospitalier et avec un petit nombre de malades; dans ce cas, le choléra entraîne moins de 1% de décès. Mais quand il survient dans des zones défavorisées où plusieurs centaines de cas apparaissent en même temps, les structures sanitaires mises en place sont rapidement débordées. La mortalité peut alors atteindre 50% et tout se joue dans la rapidité des soins, dans la quantité et la qualité du personnel soignant.

On imagine alors le véritable défi qui est lancé dans cette épidémie péruvienne, où aucune structure médicale ne semble suffisante.

La thérapeutique est avant tout symptomatique; le traitement antiinfectieux est accessoire : il est utile seulement comme adjuvant pour réduire l'émission de selles donc le besoin de liquide de réhydratation.

Le diagnostic devra être rapidement fait et seule la coproculture reste efficace.

En période épidémique, notamment au Pérou, 10-20% des malades sont hospitalisés en état de choc et de déshydratation intense (perte de plus de 8% de leur poids corporel). Le traitement principal est basé sur le remplacement de l'eau et des électrolytes perdus dans les selles. Deux cas sont à envisager :

- déshydratation grave (plus de 10% du poids corporel).

Elle exige un traitement d'urgence par réhydratation rapide intraveineuse (IV)

- déshydratation modérée (entre 5 et 8%) ou légère (moins de 5%).

Elle n'exige qu'une réhydratation orale, beaucoup plus facile à instaurer pour le personnel soignant

** La réhydratation intraveineuse

- chez l'adulte

Elle est réalisée avec un sérum salé isotonique et bicarbonaté à raison de 100ml/kg dont 1ℓ administré dans les 15 premières

Tab. IV Pertes comparées dans les fèces d'après Carpentier (46)

	<u>Sujet normal</u>	<u>Sujet cholérique</u>
Eau	100-200ml/24h	1-10ℓ/24h
Na ⁺	5mEq/24h	126mEq/1
K ⁺	10-20mEq/24h	19mEq/1
Cl ⁻	2mEq/24h	95mEq/1

Tab. V Composition ionique des selles cholériques (46)

	<u>Adulte</u>	<u>Enfant 5ans</u>
Na ⁺	140mEq/1	101mEq/1
K ⁺	13mEq/1	27mEq/1
HCO ₃ ⁻	44mEq/1	32mEq/1
Cl ⁻	104mEq/1	92mEq/1

Chez l'enfant, les pertes sont plus faibles en Na⁺ et Cl⁻ et plus fortes en K⁺ et en HCO₃⁻.

Tab. VI Composition ionique du plasma et des sels de réhydratation orale (SRO) (46)

	<u>Plasma normal</u>	<u>SRO</u>
Na ⁺	142mEq/1	90mEq/1
K ⁺	4,5mEq/1	20mEq/1
HCO ₃ ⁻	25mEq/1	30mEq/1
Cl ⁻	105mEq/1	80mEq/1
Glucose		111mEq/1

COMPOSITION DE LA SOLUTION DE RINGER LACTATE

- Na^+ = 130 mEq/l
- K^+ = 4 mEq/l
- Ca^{2+} = 2,7 mEq/l
- Cl^- = 109 mEq/l
- lactate = 27,7 mEq/l

COMPOSITION DES SACHETS DE REHYDRATATION ORALE (SRO)

solution isotonique au plasma. Pour 1l d'eau potable :

- NaCl = 3,5g
- citrate de Na = 2,9g
- KCl = 1,5g
- glucose = 20g

minutes et le reste (5 à 6^l) en 3 à 4h. cf figure 21

En moins d'une heure, le pouls devient perceptible, le collapsus, les vomissements et les crampes cessent en 5 - 6h, mais la diarrhée persiste : on continue alors les perfusions pendant 36 à 48h à un rythme plus faible en fonction de la diarrhée.

Le malade est placé sur un "lit de cholérique" qui est percé au centre afin de recueillir quantitativement les selles et les urines et d'adapter en fonction, la quantité à perfuser.

- chez l'enfant

La voie épicroténienne peut être utilisée et la réhydratation est de 8 à 12% du poids corporel de l'enfant.

- chez le vieillard

S'il est cardiaque, le rythme de perfusion sera moins important par rapport à l'adulte.

Les liquides de perfusion sont soit :

- un sérum salé isotonique et bicarbonaté soit 2 volumes de sérum physiologique pour un de soluté bicarbonaté isotonique (Na⁺, K⁺, HCO₃⁻, Cl⁻). Ce sérum est donné en cas d'acidose (dont une des manifestations essentielles est l'importance des crampes).

- le liquide de Ringer au lactate (cf composition).

Il doit être enrichi en glucose si on le donne aux enfants (il favorise et accélère l'absorption du soluté à travers la muqueuse de l'intestin grêle) mais on peut lui reprocher d'être trop riche en sodium pour eux.

Lorsque les diarrhées ont cessé (environ 3 jours), et que le malade peut s'alimenter, on peut passer à la voie orale.




** Réhydratation orale

La majorité des gens souffre d'une déshydratation modérée : le traitement oral est alors suffisant et recommandé par l'OMS. C'est aussi la voie de relai de la forme intraveineuse. Il s'agit de sachets de réhydratation orale (SRO) isotoniques au plasma; cf composition.

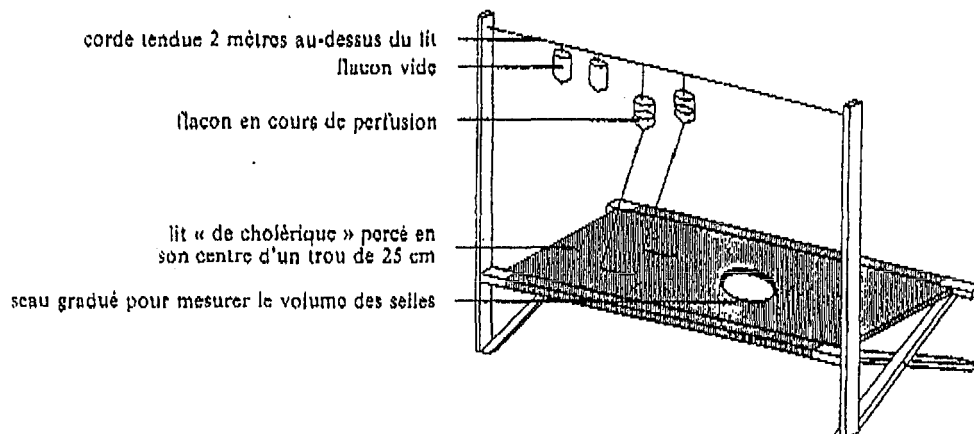
NB : - il faut une fonction rénale intacte pour éliminer l'excès de sels et d'eau.
- attention, ces sachets ne diminuent ni la durée ni l'intensité des diarrhées.

Le volume à administrer doit répondre aux exigences suivantes :

- l'idéal est que le malade boive jusqu'à refus.
- le minimum pour un adulte est de 50 - 120ml/kg.

		15 premières minutes	première heure	24 heures	Jours suivants	
ANTIBIOTHÉRAPIE		 FANASIL : 2 g en une seule injection i.m. ou TETRACYCLINE : 500 mg per os toutes les 6 heures pendant 4 jours			TÉTACYCLINE 2 g	
REHYDRATION	VOIE	INTRAVEINEUSE  <ul style="list-style-type: none"> - Ringer au lactate - mélange 3/1 : 3 l salé isotonique 1 l bicarbonate 2 p. 100 - mélange 2/1 : 2 l salé isotonique 1 l bicarbonate 1,3 p. 100 - mélange 5/4/1 : 1 l eau 5 g ClNa 4 g CO₂HNa 1 g ClK 			ORALE  ou + { glucose 20 g/l Cl Na 4,2 g/l CO ₂ HNa 4 g/l ClK 1,8 g/l	
	RYTHME	70 ml/minute 1 l/15 minutes	25 ml/minute 1 l/45 minutes	3 à 10 ml/minute		
	VOLUME	10 à 12 p. 100 du poids d'entrée ou 4 x (densité plasma-1025) ml/kg		volume diarrhée + vomissements + 2 litres par jour		
Pression artérielle		0	normale			
Pouls		0	+	100		
Pli cutané		+++	0			
Diurèse		0	+	1 ml/kg/heure		
Densité plasmatique		↗	normale			
Diarrhée		+++	≠ 0			
Vomissements		+++	≠ 0			

. - Schéma thérapeutique du choléra chez un adulte.



. Lit pour cholérique.

Fig. 21 d'ap. Gentilini (41)

- la durée totale de réhydratation est de 4 à 6 jours.
- si le malade se fatigue de boire, on peut mettre en place une sonde nasogastrique en continu.
- pour l'enfant : 1ℓ à donner en 8 à 24h en fonction de l'âge.

Ces sachets seront dilués dans 1ℓ d'eau potable, ne devront pas être bouillis, et doivent être conservés au frais et à l'abri de l'humidité. La préparation sera refaite chaque jour. Cette réhydratation orale, nécessaire au retour et au maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, sera poursuivie jusqu'à l'arrêt des diarrhées et jusqu'à la reprise de la diurèse qui doit dépasser 1ml/kg/h. Un ionogramme sera nécessaire afin de s'assurer du retour à l'équilibre normal.

La reprise d'une alimentation et de boissons est très importante afin de réduire le risque de malnutrition. Ainsi, la personne peut tout à fait reprendre une alimentation complète et bien cuite avant même que les diarrhées aient cessé. Chez l'enfant, on déconseillera l'ingestion de lait (surtout le lait de vache) pendant 2 ou 3 jours, car il est riche en lactose donc mal digéré en période diarrhéique : ceci s'explique par une altération et une diminution des lactases dégradant le lactose. Une nourriture énergétique sera profitable surtout aux enfants.

Ces deux voies, parentérale et orale, présentent des avantages et des inconvénients :

- La voie orale : elle est évidemment plus pratique, plus accessible à tous mais aussi plus efficace et moins onéreuse; ce dernier critère étant fondamental dans un cas d'épidémie comme le Pérou où plus de 100 000 cas sont recensés. La famille peut prendre en charge le malade donc les frais d'hospitalisation sont réduits. De plus, celui-ci n'étant pas obligé de se rendre à l'hôpital, limitera la propagation.

- La voie parentérale : elle nécessite un personnel important, qualifié, des structures médicales plus conséquentes, elle est donc plus coûteuse. Elle est cependant indispensable dans certains cas :

- état de choc
- anurie ou oligurie
- le malade est incapable de boire
- vomissements prolongés et graves : dans ce cas, on note des troubles d'absorption du glucose donc incapacité d'utilisation des sachets de réhydratation orale (aggravation de la déshydratation).

Ce traitement de réhydratation devra être bien conduit, adapté au taux de déshydratation de la personne. Mais parfois, il peut s'avérer insuffisant ou au contraire excessif :

- S'il est insuffisant

La déshydratation réapparaît ou l'état de choc devient

	ENFANTS	ADULTES
	(per os)	
<u>ANTIBIOTIQUES DE CHOIX</u>		
tétracycline	12,5 mg/kg 4 fois par jour pendant 3 jours	500 mg
doxycycline	A éviter	300 mg en prise unique
<u>SI RESISTANCE AUX TETRACYCLINES</u>		
Furoxane*	1,25 mg/kg 4 fois par jour pendant 3 jours	100 mg
Bactrim* (triméthoprime TMP + sulfaméthoxazole SMX)	TMP : 5 mg/kg SMX : 25 mg/kg 2 fois par jour pendant 3 jours	160 mg 800 mg
Intetrix* (tibroquinol + tiliquinol)	4 gélules/jour en 4 prises par jour	8 gel/jour
Fanasil* (sulforméthoxine)	10 mois à 5 ans : 0,5g 5 à 10 ans : 1,0g 10 à 15 ans : 1,5g une injection unique en IM	2g

Tableau VII "Antibiothérapie du choléra" REH du 6/03/91

irréversible; une insuffisance rénale aigue peut s'installer.
Ou bien ce sont les troubles métaboliques qui persistent :

* l'hypokaliémie, qui pourra être corrigée par ajout de KCl dans le liquide de perfusion.

* l'acidose métabolique, qui entraîne des crampes et des nausées permanentes. Il faudra alors augmenter les bicarbonates ou les lactates.

- S'il est excessif

On peut observer un oedème aigu du poumon ou des convulsions chez l'enfant : ceci par augmentation du liquide perfusé et du sodium.

Si le traitement a été bien géré, il permet à lui seul de guérir du choléra : la stérilisation des selles étant physiologique en 5 jours et l'immunité capable d'éliminer complètement le germe en quelques jours.

Cependant, l'antibiothérapie utilisée comme adjuvant et dont l'interêt est souvent mis en doute, est utile pour réduire l'importance et la durée des diarrhées mais aussi pour raccourcir la durée de portage. Mais comme elle risque de faire apparaître des souches résistantes, la chimioprophylaxie de masse n'est pas du tout recommandée.

La sensibilité de la souche ayant été vérifiée, le choix de l'antibiotique portera sur 2 classes médicamenteuses :

- les tétracyclines
- 2 sulfamides (Bactrim*)
(Fanasil*)

Si ces antibiotiques recommandés ne sont pas utilisables, il est possible d'employer un macrolide (erythromycine) ou du chloramphénicol.

L'antibiothérapie est résumée dans le tableau extrait du REH n°6 (6/03/91) :

- NB :
- L'Intetrix * est très utilisé dans les pays en voie de développement pour son prix économique.
 - le Fanasil * en injection unique est aussi pratique en cas d'endémie.

Ce traitement antiinfectieux est mis en route dès l'arrêt des vomissements, pour les formes orales, ou dans les 15 premières minutes pour le Fanasil *.

Cela permet de réduire la durée d'excrétion de 40 à 60% (elle est de 2 jours au lieu de 3 à 6 jours chez les témoins).

Ainsi, l'antibiothérapie présente des avantages :

- diminution des pertes liquidiennes (5 à 6ℓ au lieu de 15ℓ chez les témoins) donc de la durée de perfusion et de la quantité de liquide nécessaire pour réhydrater. Le temps d'hospitalisation est donc réduit.

- la stérilisation des selles est plus rapide (3 jours contre 5 par le mécanisme physiologique).

- diminution du temps d'élimination des vibrions par les selles, donc le risque de dissémination est réduit ainsi que le portage.

Cependant, l'antibiothérapie est contestable puisqu'elle prolonge l'action de la toxine en lysant plus de vibrions, et favorise l'émergence de souches résistantes.

Quant aux traitements adjuvants tels que les antispasmodiques, les antidiarrhéiques, les cardiotoniques ou les corticoïdes, ils ne sont pas nécessaires puisque la pathologie cholérique est simplement une fuite d'eau sans envahissement de l'organisme.

En fait, le problème du choléra et des diarrhées cholériformes est moins un problème de traitement qu'un problème de logistique : en effet, nous venons de voir que le traitement est tout à fait standardisé, mais en période épidémique, les capacités d'hospitalisation sont rapidement dépassées et tout les lits sont occupés.

C'est pourquoi l'OMS a mis au point un programme de lutte contre l'ensemble des maladies diarrhéiques, à visée beaucoup plus pratique et rationnelle, nous en verrons le contenu ultérieurement.

La thérapeutique du choléra est donc efficace lorsqu'elle est mise en oeuvre rapidement et qu'elle n'est pas dépassée par un nombre trop important de malades. Mais l'arme la plus efficace dans la lutte contre le choléra reste la prévention.

3.3.2 prophylaxie

Le moyen de lutter contre le choléra est d'élaborer et de mettre en oeuvre un programme national d'action contre l'ensemble des maladies diarrhéiques; la prévention joue un rôle fondamental dans ce programme.

La prophylaxie du choléra est basée sur deux points :

- contrôle de la dissémination du germe.
- diminution de l'état de réceptivité des sujets sains, principalement par la vaccination.

En pratique, la prévention est axée sur 3 points :

- mesures d'hygiène et amélioration des conditions sanitaires.
- chimioprévention.
- vaccination.

** mesures d'hygiène

Elles sont essentielles et indispensables, tant au plan individuel que collectif.

Nous avons noté la primauté de la transmission interhumaine sur la transmission hydrique ou alimentaire. Il faudra alors axer la prévention, en premier lieu, sur l'individu et ensuite sur l'environnement.

Ainsi, il faut informer et éduquer activement la population des sources de contamination et les moyens de prévenir l'infection. Pour cela, les messages doivent être clairs et succincts pour faciliter la compréhension :

a) se laver soigneusement, et le plus souvent possible, les mains au savon, surtout après être allé à la selle ou avoir été en contact avec des matières fécales.

b) respecter quelques règles alimentaires :

- * bien cuire les aliments et les manger alors qu'ils sont encore chauds.

- * éviter le contact d'aliments cuits avec des surfaces contaminées ou avec des mouches.

- * éviter les aliments végétaux crus sauf s'ils sont pelés ou épluchés.

- * faire bouillir l'eau.

- * avoir l'habitude et le réflexe de désinfecter les produits alimentaires avec de l'eau de javel diluée ou du permanganate à 3% . Ceci si les règles citées ci dessus ne peuvent être respectées.

- * attention aux poissons, aux fruits de mer pêchés dans des eaux contaminées, et mangés crus.

- * éviter de manger tous dans la même assiette, avec les doigts : cette coutume étant malheureusement fréquente.

Mais avec un peu de recul, tout ceci semble bien utopique dans ce pays dépourvu d'éducation sanitaire et hygiénique.

Le Pérou, où plus du 1/3 de la population vit dans des bidonvilles, dort, mange à même le sol, et dans lesquels ni l'eau ni l'électricité n'ont pu parvenir.

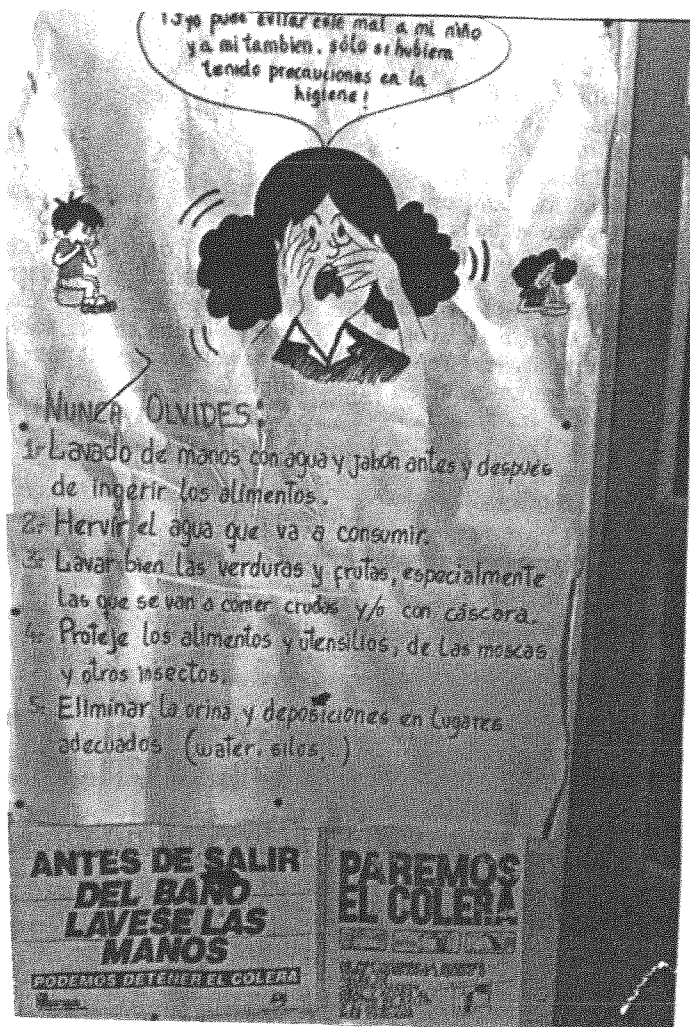
Comment faire comprendre alors à ces populations la nécessité de la cuisson! Et même si l'électricité existe, cela coûte moins cher de manger cru!

D'autre part, comment réussir la campagne d'information dans de telles zones? Aucune communication n'existe entre les bidonvilles et les villes.

Ainsi, il faut désigner de véritables "messagers" tels des médecins, des pharmaciens, des hygiénistes ou simplement l'instituteur du village qui feront passer l'information par "le porte à porte".

Dans les zones urbanisées, il sera plus facile d'éduquer par des affichages (encore faut-il que tous sachent lire et écrire!) ou en organisant des réunions d'information. Les slogans télévisés auront aussi leur rôle à jouer : à Lima par exemple, l'un scande 4 fois par heure "Paremos coléra" (arrêtons le choléra) face à un homme assis allant à la selle et se tordant de douleurs puis vomissant dans un spasme douloureux. Ou bien encore cette femme affolée qui découvre les simples précautions qu'il fallait prendre pour éviter le choléra : figure page suivante.

L'hygiène passera aussi par la désinfection des linges souillés par les excréta ou par les vomissements (ajouter de l'eau de javel à l'eau de lavage), ainsi que les literies et les



Urgence de l'éducation sanitaire : enseigner les rudiments de l'hygiène est un moyen de combattre l'épidémie : « Je pouvais éviter la maladie à mon enfant et à moi-même, en prenant seulement des précautions d'hygiène ! »

" Ne jamais oublier :

- * de se laver les mains avec de l'eau et du savon avant et après les repas.
- * de faire bouillir l'eau avant de la consommer.
- * de bien laver les légumes et les fruits, surtout ceux que l'on doit manger crus et/ou avec la peau.
- * de protéger les aliments et les ustensiles des mouches et autres insectes.
- * d'éliminer les urines et de les déposer dans des lieux appropriés (wc...).

Fig.22 Campagne d'information et de prévention sur le choléra (6)

vêtements.

** L'assainissement

L'assainissement est absolument indispensable en matière de prévention : il permet d'éliminer les déchets humains et d'approvisionner la population en eau saine.

- élimination des déchets

Les selles extrêmement riches en vibrions s'évacuent soit :

- (en milieu rural).
 - directement dans les eaux des rivières
 - avec l'eau épurée des chasses d'eau vers le tout à l'égout.
 - vers des tinettes d'avions et donc transportées à des milliers de kilomètres.
 - dans les fosses septiques.
 - dans des puits perdus, par infiltration.

Citons comme exemple le Pérou : "la municipalité de Lima a annoncé que l'océan était infesté; c'est une litote : sans avoir été traitées, toutes les eaux usées de Lima se déversent ici et ceci par deux ans intercontinentaux qui vident au rythme de 27000m³/h! Et ceci se répète partout." Dubois J.P (39)

Ainsi, le long de la Costanera, l'avenue qui borde le Pacifique, toutes les plages sont vides : les patrouilles de l'armée interdisent l'accès à la mer aux éventuels baigneurs.

Donc la mise en place d'installations sanitaires paraît essentielle :

- installation de latrines dans les zones isolées et dans les bidonvilles : elles devront être éloignées des puits avoisinants pour ne pas les contaminer par infiltration et ruissellement.

- lorsque les puits existent, il faut les aménager par des abords, des margelles et des systèmes de puisage. Après contrôle des eaux, s'ils sont souillés par des matières fécales, ils seront nettoyés, réparés et chlorés.

- installation de systèmes de recueil des excréta en les désinfectant par du chlorure de chaux, de l'eau de javel ou du crésylol sodique à 6% .

Les coutumes ancestrales veulent qu'à partir des tinettes ou des fosses septiques, l'on réalise des épandages (engrais humains) contaminant alors le sol et les légumes. La cuisson suffira à détruire les vibrions ou les légumes seront désinfectés par de l'eau de javel ou du permanganate.

- approvisionnement en eau saine

Comme l'eau est un vecteur important dans la propagation du choléra, tout doit être fait pour approvisionner la population

en eau saine pour la toilette, l'alimentation et la boisson.

- en zone urbaine

L'eau de rivière utilisée pour l'alimentation doit être épurée soigneusement et cela permet de réduire notablement le taux de gastroentérites. Différents moyens d'épuration existent :

* moyens physiques : systèmes de filtration simples à travers des membranes, des substances ou appareils plus conséquents adaptés aux collectivités : lampes à ultraviolet, ébullition pendant 15mn, filtres Chamberland...

* moyens chimiques : 3 gouttes d'eau de javel par litre d'eau suffisent à détruire les vibrions présents dans des boissons. En effet, une étude a mis en évidence l'activité bactériostatique et bactériolytique de l'eau de javel sur une suspension de vibrions :

** action bactériostatique obtenue en 45s pour une dilution de 1/1024.

** vibriolyse obtenue en 90s pour la même dilution.

- en zone rurale

L'eau n'étant pas traitée, et provient souvent de puits non couverts, il faut apprendre aux gens à la désinfecter en la faisant bouillir (pratiquement impossible dans un pays en voie développement!) ou mieux en ajoutant, nous venons de le voir, une préparation libérant du chlore.

Ainsi, l'assainissement est primordial, à longue échéance, dans la lutte contre le choléra mais aussi la protection immédiate de l'individu ou des collectivités.

- mesures collectives

a) C'est une des maladies quaranténaires à déclaration obligatoire (la n° 8). Nous pouvons dès lors, soulever un problème : le nombre de cas déclarés est parfois volontairement faussé par les gouvernements concernés, ceci par crainte de voir chûter le tourisme, mais aussi pour prévenir l'embargo "réflexe" décidé par les pays limitrophes ou importateurs. Il sera donc difficile pour l'épidémiologie d'être la plus objective possible, et pour les aides internationales d'évaluer au mieux la quantité de soins nécessaire.

b) Repérer le plus rapidement possible les malades, les porteurs sains (qui seront traités par chimioprévention).

c) Isoler ces malades, désinfecter soigneusement leur excréta, leurs vomissements et objets contaminés.

d) Désinfecter les lieux publics cibles : portes des toilettes et poignées de chasse d'eau, par du chlorure de chaux ou du crésol à 5% .

- e) Eviter les rassemblements, facteurs favorisants.
- f) Surveiller les enterrements et inciter à l'incinération.
- g) Mise en place de cordons sanitaires.

Toutes ces mesures permettent d'"isoler" les zones touchées et aux frontières avoisinantes de mettre en place rapidement une prévention. Mais tout ceci est contestable car il est pratiquement impossible de contrôler efficacement les mouvements de population; ces cordons sanitaires ne peuvent donc pas faire obstacle à la propagation du choléra.

Ne vaut-il pas mieux alors mobiliser plus de personnes dans les zones frappées et avoir donc un rôle très actif, plutôt que de les placer aux frontières et découvrir que cela les rend impuissantes face à la propagation ?

D'autre part, ces cordons ont tendance à impliquer un embargo vis à vis des pays concernés : il faut bien évidemment contrôler tout ce qui sera transporté par camion, voie fluviale ou avion (fruits et légumes, eaux d'emballage, poissons...), mais de simples précautions suffisent à inhiber la dissémination du choléra. C'est ainsi que l'OMS énumère les différentes catégories d'aliments susceptibles d'être contaminées : extrait du REH n°8 du 22/02/91

* Aliments secs, acides ou marinés, jus de fruits

Le germe du choléra étant sensible à la dessiccation et à l'acidité (pH 4,5), ces aliments et ces jus ne risquent guère de transmettre la maladie.

* Café et céréales

Même remarque que ci-dessus.

* Aliments congelés

La congélation en dessous de -20° C réduit le nombre de germes du choléra dans les aliments mais ne les élimine pas complètement.

* Aliments en conserve

Les conserves préparées conformément aux normes pertinentes du Codex sont exemptes de germes du choléra même si elles ont été faites à partir de denrées contaminées.

* Aliments irradiés

Les aliments irradiés conformément aux normes pertinentes du Codex et ayant reçu une dose d'au moins 1 kGy sont exempts de germes du choléra même s'ils ont été préparés à partir de denrées contaminées.

* Poissons et fruits de mer

Les poissons et fruits de mer (crevettes et crustacés) provenant des eaux littorales peu profondes peuvent être contaminés. Ils doivent donc être bien cuits. Pour ce qui est des poissons pêchés en pleine mer, le risque d'infection dans leur habitat est faible, mais ils peuvent être contaminés au cours de manipulations ultérieures.

* Fruits et légumes frais

Ils peuvent être contaminés en surface et peuvent le rester jusqu'à 10 jours maximum.

* Aliments pour animaux

Etant donné qu'il n'existe pas de réservoir connu du choléra chez la volaille et le bétail servant à l'alimentation pour animaux, et particulièrement la farine de poisson, les aliments pour animaux ont peu de risque d'être contaminés.

NB : le risque de transmission du choléra par les aliments peut être éliminé si ceux-ci sont bien cuits (température à coeur de 70°C) et s'ils sont protégés de toute contamination par des aliments crus ou des manipulateurs porteurs de l'infection. La réfrigération empêche la multiplication des germes du choléra mais peut prolonger leur survie. Les fruits pouvant être pelés ne devraient pas présenter de risque.

Ainsi, l'ensemble de ces mesures préventives, mises en place le plus souvent par les aides internationales, permet de réduire le taux de mortalité à moins de 1%, et de limiter l'extension de l'épidémie. Mais pour pérenniser cette action, il est impératif que les gouvernements concernés suivent et sachent axer leur budget là et quand il le faut réellement. Malheureusement, le choléra est une plaie parmi les nombreuses autres qui sévissent au Pérou mais aussi en Afrique (fièvre jaune, dengue, leishmaniose...) Le choléra ne peut donc pas être prioritaire dans le budget de l'état, d'autant que quand il est endémique, il est la cause de moins de 5% de tous les cas de diarrhées aiguës.

Le défi lancé dans cette véritable "pandémie" n'est pas un manque de traitement ni d'aide internationale, mais est de réussir ou plutôt de tenter de sensibiliser ces populations par une éducation sanitaire et hygiénique. En effet, les projets d'adduction d'eau, du tout à l'égout, sont enthousiasmants mais difficiles à réaliser : ainsi, à plus longue échéance, il sera bénéfique de mettre au point un programme socio-éducatif, parfois peu coûteux, et qui permettra surtout d'éduquer, avec leur participation active, les populations défavorisées. C'est ainsi que le Secours Populaire Français (SPF) et l'organisation "Problamar" ont en projet de créer de petits restaurants "ambulants" contrôlés sanitaire et permettant d'aller au coeur des villages les plus défavorisés, et de distribuer une nourriture saine; ce qui, de plus, crée des emplois à un prix modique.

Le programme éducatif nécessitera malheureusement des années voire des générations...Faut-il alors craindre la pérennisation

du choléra dans tous ces pays en voie de développement?
Peut-on alors compter sur une prévention par chimiothérapie
et vaccination?

** La chimioprévention

La chimioprophylaxie fait partie des moyens de lutte contre le choléra. Mais elle ne doit s'appliquer que sur des foyers limités et être ponctuelle pour en permettre l'éradication : on peut en effet l'utiliser immédiatement au cours d'une épidémie, mais de façon "modulée et raisonnable" (Dodin A.), afin d'éviter l'apparition de résistances. La prévention de masse n'est donc pas indiquée mais s'adresse surtout aux sujets à haut risque et à leur entourage, aux touristes et au personnel soignant.

C'est ainsi qu'en 1972, le professeur A. Dodin de l'Institut Pasteur et son équipe, ont réalisé une étude forte intéressante : ils ont évalué la concentration minimale inhibitrice (CMI) de 248 souches de V.cholerae classique et eltor vis à vis de trois produits antimicrobiens, non pas pour les comparer entre eux mais pour ajuster au mieux les posologies nécessaires : (29)

- sulforméthoxine ou sulfadoxine (Fanasil*)
CMI= 12,8 mcg/ml
durée d'efficacité chez l'homme : 8j environ
- sulfaméthoxazole + triméthoprime (Bactrim*)
CMI= 0,2 mcg/ml

cette molécule s'est avérée avoir une grande rapidité d'action et une très grande efficacité :

- * pouvoir vibriostatique obtenu en 10mn.
- * pouvoir vibriolytique obtenu en moins de 30 mn.

On n'a pas noté de résistance.

- methyl5-oxine (Intétrix*)
4 < CMI < 8 mcg/ml

les taux nécessaires pour obtenir la vibriolyse sont facilement atteints dans la lumière intestinale. Sa non absorption évite tout phénomène de sensibilisation, d'accumulation et de toxicité.

C'est à partir de ces résultats que l'équipe pasteurienne a montré le bien fondé d'une chimioprévention "modulée et raisonnable" dans différents cas :

- Sujets cholériques, contact de cholériques, porteurs de germes :

Il faut un antibactérien d'action rapide et rapidement stérilisant : Bactrim* : 4 à 6 comprimés par jour en 2 prises pendant 2 à 3 jours.

- Sujets provenant d'une zone d'endémie dont la surveillance et les traitements répétés sont impossibles :

Fanasil* : 1 prise unique non renouvelable dans un délai d'au moins 1 mois. Associer la vaccination.

- Sujets sains se rendant en zone d'endémie cholérique :

Intetrix* : 2 gelules par jour pendant tout le séjour ou 3 à 4 gélules par jour les 3 derniers jours du séjour. Associer la vaccination.

- Le personnel hospitalier en contact permanent avec des cholériques :

Bactrim* ou Intetrix* : 2 gelules par jour pendant une longue durée.

Par contre les tétracyclines qui sont tout à fait indiquées dans le traitement du choléra, sont à proscrire en terme de prophylaxie : en effet, on risquerait de masquer ou d'entraîner une résistance à certaines maladies (blennorragie, staphylococcie, streptococcie ou décapitement d'une syphilis). Donc cette chimioprévention doit suppléer sans les remplacer, toutes les mesures d'hygiène, d'assainissement et de quarantaine que nous avons traitées.

De plus, elle va devoir compléter la vaccination, qui nous allons le voir, se révèle bien trop insuffisante dans cette lutte.

** La vaccination

Il y a plus de 100 ans que Ferran de Barcelonne imaginait de protéger la population contre le choléra par un vaccin, ceci deux ans après la découverte du vibrion par Mr Koch à Alexandrie. Or pendant ces 100 années, la disparition du choléra dans les pays à hygiène avancée a impliqué un manque d'intérêt pour le choléra "morbus asiatique".

Mais c'est au cours de la 7e pandémie (1970), qu'une menace importante pesait alors sur tout le globe, d'où des recherches amplifiées en matière de vaccination. Mais les progrès sont lents car seul l'homme est sensible au germe pathogène et l'expérimentation ne peut donc s'appliquer qu'en cas d'épidémie.

La vaccination, associée à une chimioprévention, permet de réduire l'état de réceptivité de la population et protège l'individu contre les formes cliniques sévères du choléra. Elle sera utile dans un territoire à haut risque avant une épidémie et pour les voyageurs se rendant en zone endémique. Seulement la vaccination actuelle est l'objet de vives critiques tout à fait justifiées puisque :

- elle n'est efficace qu'à 50% après une injection ou 60% après 2 injections, et ceci pendant 3 - 4 mois seulement (6 mois théoriquement...).

- elle ne réduit pas la durée de portage et n'empêche pas la dissémination du germe.

C'est pourquoi, l'exigence d'un certificat international de vaccination contre le choléra a été supprimé du règlement sanitaire international en 1973.

Toutefois, le fait de pouvoir réduire de 50% le nombre de cholériques en période épidémique et de permettre une couverture vaccinale, aussi faible soit-elle, n'est pas négligeable : cela permettra de donner un coup d'arrêt net à une nouvelle poussée (dans les 6 mois), de réduire le nombre d'hospitalisations, mais en aucun cas la vaccination ne permet de limiter la propagation du vibrion.

Le vaccin actuel disponible est le "vaccin cholérique Pasteur" dont les caractéristiques sont les suivantes : (1)

-il est fabriqué à partir de vibrions inactivés par le formol et appartient aux sérotypes Inaba et Ogawa. Il contient $8 - 10^9$ vibrions/ml.

-l'administration se fait par voie sous cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) : en IM, on peut utiliser un Ped-O-Jet très pratique en prophylaxie de masse. De plus, cette voie est mieux tolérée par rapport à la voie sous cutanée.

-la vaccination est contre-indiquée avant l'âge de 6 mois.

-nombre d'injections : normalement, une injection de 0,5 ml suffit pour l'adulte, mais parfois il est nécessaire de faire des rappels tous les 6 mois. Pour les enfants le schéma thérapeutique est le suivant :

	Primovaccination	Rappels
avant 10 ans	2 doses de 0,25 ml	1 dose de 0,25 ml
après 10 ans	2 doses de 0,50 ml	1 dose de 0,5 ml

L'intervalle entre les 2 injections est de 5 jours minimum et 11 maximum.

-efficacité sérologique : elle est définie par le titrage en AC vibriocides (le vaccin n'induit pas d'AC antitoxiques) : le pourcentage de séroconversion n'est que de 50 - 60% !

-effets secondaires : des réactions locales importantes et parfois générales peuvent être observées (élévation de la t°).

-indications : prévention du choléra mais non systématique : elle est réservée aux sujets se rendant en zone d'endémie et en cas de menace d'épidémie.

-contre-indications :

* forte réaction à la première injection.

* vaccination amarile datant de moins de 3 demaines.

-associations : * possibles : DT, BCG
* contre-indiquées : Polio, Fièvre
jaune, Rougeole, vaccins viraux.

Ce vaccin se révèle donc insuffisant en matière de pourcentage de séroconversion, mais en fait aucun vaccin injectable contre les infections à entérobactéries n'est pleinement satisfaisant : - efficacité incertaine.
- immunité insuffisante et de courte durée.

D'autre part, le vibron n'étant jamais en contact avec le milieu interieur, les injections parentérales du vaccin paraissent donc ne pas répondre aux données physiopathologiques.

Ainsi, une vaccination orale semblait tout à fait nécessaire pour Mr A. Dodin de l'Institut Pasteur : dès 1974, il avait mis en plan une ébauche de vaccination orale, facile à préparer et à administrer : 2 comprimés en une prise puis une 2e prise 8 jours plus tard. Il vérifia l'efficacité de ce vaccin en 1983 lors de l'épidémie au Zaïre.

Ce vaccin était composé du facteur d'attachement de la bactérie sur les cellules duodénales et d'un fragment antigénique de la membrane (lipoprotéine) du vibron : le tout était extrait par chromatographie ou par procédé physicochimique en un fragment CH1+2. Le mécanisme d'action fut expérimenté : dans un premier temps, il y a saturation des sites de fixation du vibron aux entérocytes par le facteur d'attachement. La suppression de la fixation entraîne alors une inhibition de la multiplication et de la production de toxine cholérique : ceci dure 15 jours puis un 2e relai intervient : une immunisation active.

Les résultats furent encourageants : tab VIII (20)

	Pas de vaccin	vaccin oral	vaccin injectable	total
cas de choléra observés	216 <u>1,17%</u>	6 <u>0,05%</u>	57 <u>0,91%</u>	279
sujet indemnes	18 161	12 008	6 192	36 631
total	18 377	12 014	6 249	36 910

Mais à l'époque, cette formidable ébauche d'expérimentation n'avait suscité aucun intérêt vif de la part des organismes humanitaires ou autres... Était-ce pour un problème de rentabilité du vaccin, ou simplement du mauvais esprit...? alors que la vaccination injectable de masse était plus difficile à rentabiliser, plus onéreuse et de moindre

protection!

En effet, pour qu'une vaccination soit possible, il faudrait un vaccin efficace et gratuit, d'utilisation facile, parce que le choléra est une maladie du pauvre, et le pauvre n'a pas les moyens de s'offrir un vaccin! Or "le problème essentiel le plus grave dans la vaccination orale contre le choléra, est un problème économique : le choléra sévit hélas parmi les populations les plus pauvres du globe. Tout progrès de purification de l'antigène va automatiquement en accroître le coût et en limiter les utilisateurs..." (Dodin A.)

Cette même personne s'indigne : "doit-on alors se contenter d'un extrait de vibrions, injecté pendant plus de 100 années, avec la totalité de ses antigènes, sans protection d'aucune sorte, à un prix de revient abordable!"

Prenons un peu de recul! Une vaccination orale offrirait une efficacité bien supérieure (plus de 80% de protection) et une meilleure tolérance, comment hésiter encore!

Ainsi, depuis les années 80, différents travaux sont en cours pour mettre au point des vaccins buccaux efficaces, soit à partir de germes tués, soit d'AG ou de souches vivantes atténuées de Vibrio cholerae 01, puisque la protection naturelle est due à des AC intestinaux antitoxiques et antibactériens. Voici les principaux :

- un vaccin fait d'anatoxine

Il s'agit d'une transformation de la toxine cholérique, par du formol, du glutaraldéhyde ou de la chaleur, ceci pour stimuler l'immunité antitoxique négligée par le vaccin classique.

Il y a donc production d'AC antitoxiques mais malheureusement pas d'AC vibriocides, nécessaires. De plus, la protection s'est avérée insuffisante : 6 à 8 semaines.

- La fraction purifiée CH1+2
(traitée précédemment)

Elle s'avèrera encourageante :

- * amélioration du pouvoir vibriocide
- * protection d'un an
- * efficacité certaine sur les porteurs sains
- * association favorable au vaccin amarile

- Sous unité B purifiée

Il s'agit de bactéries entières inactivées et associées à la sous-unité B purifiée dite "procholérageñoide".

Cette bivalence induit une réponse immunitaire antitoxique et antibactérienne. Ainsi, une étude a été réalisée sur le terrain au Bangladesh en 1985, sur 63 000 enfants de 2 à 15 ans et sur de jeunes adultes : la protection évaluée a été de 85% dans les 6 mois, alors que le vaccin constitué de bactéries entières tuées n'offrait que 58% de protection. Toutefois, cette différence a disparu la 2e année mais a permis de réduire le nombre d'hospitalisations (52% au lieu de 67%). Ce vaccin protège donc mieux contre le choléra, mais aussi

contre les diarrhées à E.coli entérotoxigène et ce dans 37% des cas au moins (posologie de 3 doses orales espacées de 6 semaines).

- germes vivants non pathogènes atténués par mutagénèse

C'est la voie d'avenir la plus prometteuse et idéale.

Il s'agit, en effet, d'un essai de mise au point de mutants atténués de V.cholerae 01 non toxigènes, de phénotype A-B-, ou produisant seulement la sous-unité B (A- B+).

Plusieurs souches ont été testées immunogènes et protectrices mais provoquaient une diarrhée légère chez 25 à 40% des volontaires, donc non utilisables telles comme vaccin.

Actuellement, la plus prometteuse est la souche CVD103 de V.cholerae 01 : il s'agit d'un mutant type A- B+, obtenu par génie génétique par recombinaison de l'ADN. Ceci provoque une délétion des gènes régissant la production de la sous unité A de la toxine CT d'Inaba, mais conservant la production de la sous unité B non toxigène et immunogène. Ce mutant ne produit pas la toxine "Shiga like" élaborée par un grand nombre de souches de V.cholerae 01 et responsable en partie de la diarrhée.

Ainsi, une étude a été réalisée sur des volontaires sains américains et thaïlandais :

sur 12 adultes ayant reçu 5×10^8 germes de cette souche, 11 ont eu une augmentation importante des AC sériques vibriocides et 9, une forte augmentation des titres sériques antitoxiques. Ces résultats encore précaires sont très encourageants.

- Bactérie hybride

Dans la même optique, des équipes essaient de mettre au point une bactérie hybride, puisqu'un AG bactérien serait plus immunogène quand il est élaboré par un organisme vecteur à l'intérieur de l'intestin (sous forme orale non vivante).

L'hybride Ty21a est une souche vaccinale antityphoïde buccale vivante atténuée de Salmonella thyphi, qui porte les gènes de V.cholerae 01 codant pour la synthèse et l'assemblage du LPS cholérique. Elle a été testée sur 5000 volontaires :

avec 3 doses de 2×10^{10} bactéries vivantes, on a obtenu une réponse sérique en AC contre le LPS cholérique dans 50% des cas, et en AC vibriocides dans 35% des cas. De plus, dans 90 -100% des cas, il y a eu une réponse contre le LPS de Salmonella thyphi.

Ce vaccin offrirait donc une protection générale mineure contre le choléra clinique (25%) mais la gravité de la diarrhée serait considérablement diminuée par rapport à des témoins.

Cette expérience plaide ainsi en faveur d'un vaccin anticholérique hybride, mais on essaie de mettre au point une souche Ty21a améliorée qui exprimerait davantage le LPS de V.cholerae.

Le projet lancé par l'OMS, de vaccination orale, est donc tout à fait justifié, et semble très prometteur dans cette lutte contre le choléra.

3.3.3 Conseils aux voyageurs

Au moment où le choléra sévit au Pérou, où il est endémique dans certaines régions d'Afrique mais aussi dans son foyer originel l'Inde, quels conseils faut-il donner aux voyageurs qui se rendent dans de telles zones à risque? Rappelons que le choléra est "la maladie des mains sales" : il circule de mains en mains entre les sources de germes et la bouche. Ainsi quelques mesures élémentaires sont indispensables :

-Ne manier, qu'à travers une feuille de papier les poignées de chasse d'eau, portes de toilette et robinets des lavabos attenants. S'il y a eu contact avec ces sources, se désinfecter les mains à l'alcool ou mieux, à l'eau de javel diluée.

-Prévoir un désinfectant rapide comme l'eau de javel, pour stériliser les objets suspects et pour en ajouter 3 à 4 gouttes par litre d'eau de boisson (en agitant et en attendant 1mn avant de se laver les mains, les dents ou de boire cette eau).

-Prévoir un désinfectant intestinal type Intetrix* si besoin, prendre 3 gélules par jour pendant 3 jours dès qu'une diarrhée survient. Les antibiotiques sont à proscrire car ils peuvent entraîner une résistance des différentes souches de vibrions, mais aussi masquer certaines maladies graves.

-Éviter de consommer des crudités, facilement polluées, de même que les fruits de mer ou crustacés.

Donc le voyageur doit avoir comme principal souci l'application simple de ces mesures d'hygiène, qui finalement s'appliquent à tous les pays où sévissent des maladies à transmission hydrique ou alimentaire : salmonellose, giardase, shigellose, hépatite A, amibiase....

La vaccination est possible, nous l'avons vu, mais n'est pas recommandée par l'OMS : jusqu'à aujourd'hui, il fallait se renseigner auprès des ambassades ou d'un centre spécialisé, quant à l'obligation ou non de fournir un certificat de vaccination. Or une circulaire, extraite du REH du 14/06/91, fait part de la suppression de ce certificat qui n'est désormais exigé d'aucun territoire.

4. SITUATION DANS LE MONDE

4.1 SITUATION MONDIALE DU CHOLERA

Ce cas d'épidémie au Pérou a suscité beaucoup d'attention, mais n'oublions pas que le choléra frappe encore et toujours

les pays défavorisés à hygiène médiocre.

Ainsi, le professeur Mr Dodin s'insurge des faits qui se sont déroulés il y a quelques années : "Pourquoi a t'on laissé mourir du choléra depuis 1970, les gens du continent africain ?" (56). Cette cruelle question embarrasse, certes, et pourtant elle est réelle.

En effet, si le choléra a fait de nombreuses incursions dans des pays industrialisés pendant les années 70, mais n'a pas pu s'y installer grâce aux services de santé et aux activités de surveillance efficaces, il a été "roi" dans un pays comme l'Afrique. L'ensemble des organisations gouvernementales et des services d'assistance sanitaire contestent le relatif silence pesant sur les épidémies, autres que celle du Pérou, notamment en Zambie, Malawi, Mozambique où le nombre de victimes est plus important. Est-ce à cause du manque de touristes, du désintérêt de certains gouvernements...?

Le choléra, en Afrique, est actuellement la principale endémie. Personne ne s'en est affligé! "Tout à coup, le Pérou vaudrait-il plus cher ?" et "Y aurait-il une normalité de la mort, acceptable en Afrique, qui deviendrait scandaleuse au Pérou ? Est-ce la proximité du continent nord de l'Amérique qui inquiète ?" s'insurge Mr Dodin (56).

Le choléra intéressait si peu de monde, qu'en 1970, quand l'explosion cholérique réapparut, la seule infrastructure au monde existait à Paris : en effet, les laboratoires spécialisés avaient été supprimés (notamment aux Etats Unis), et ont dû être recréés en conséquence.

Actuellement, on peut dire avec certitude que "l'Afrique est devenue le berceau écologique du choléra, rôle qu'avait joué l'Inde et le Delta du Gange." Dodin (56)

Depuis 1972, la 7e pandémie continue de s'étendre à travers les continents sous forme de brèves flambées épidémiques (Espagne, Portugal, Italie, Comores) ou de cas isolés (France, Etats Unis, Australie, Brésil, Grande Bretagne), ou encore un fond d'endémie permanente en Afrique, en Inde, et en Asie du Sud-Est. Une carte concrétise les localisations du choléra dans le monde de 1960 à nos jours (cf page suivante).

Dans le monde, les cas de choléra sont estimés à 5,5 millions par an, et sont responsables d'environ 20 000 décès en Afrique et 100 000 en Asie. 1/3 des décès concerne les enfants de moins de 5 ans, 1/4 les 5 - 14 ans, et le reste les adultes.

Dans les années 80, le nombre de cas signalés est retombé au niveau de 1970, mais en revanche, le nombre de pays qui le notifient a triplé par rapport à la période antérieure (33 pays en 1983, 37 en 1991) : fait expliqué par l'augmentation des échanges internationaux. cf diagramme de l'OMS fig.23

NB : En France, on dénombre une dizaine de cas par an, c'est une maladie bénigne non remboursée par la sécurité sociale car le traitement passe par ...de l'eau salée.

Cette maladie qui voyage, se comporte de façon ambiguë : "combattue par l'amélioration de l'hygiène et de la prophylaxie, elle est favorisée par le développement et la rapidité croissante des moyens de transport et des échanges

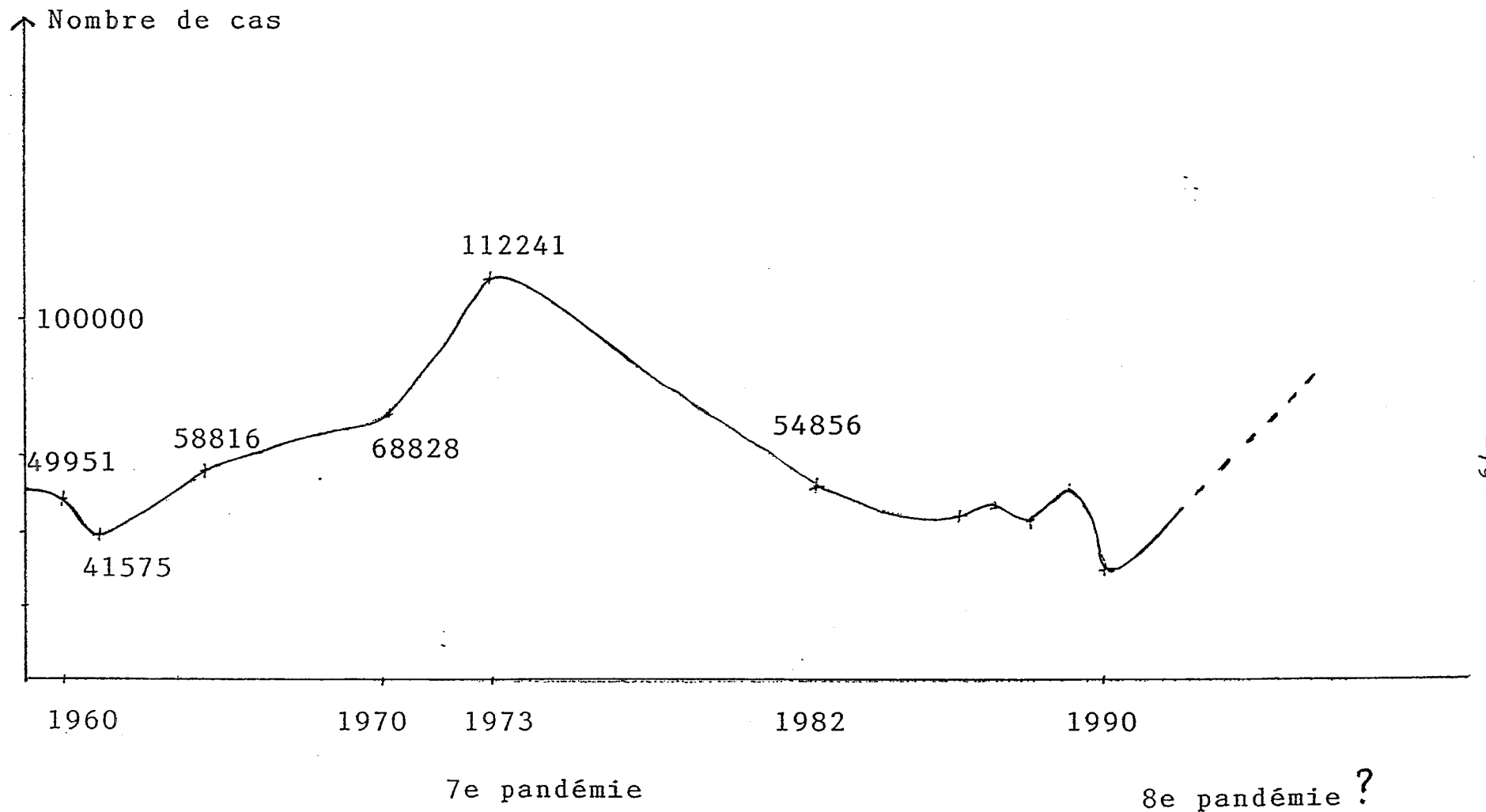


Fig.23 Nombre de cas de choléra notifiés dans le monde
entre 1961 et 1990. Chronique de l'OMS (55)

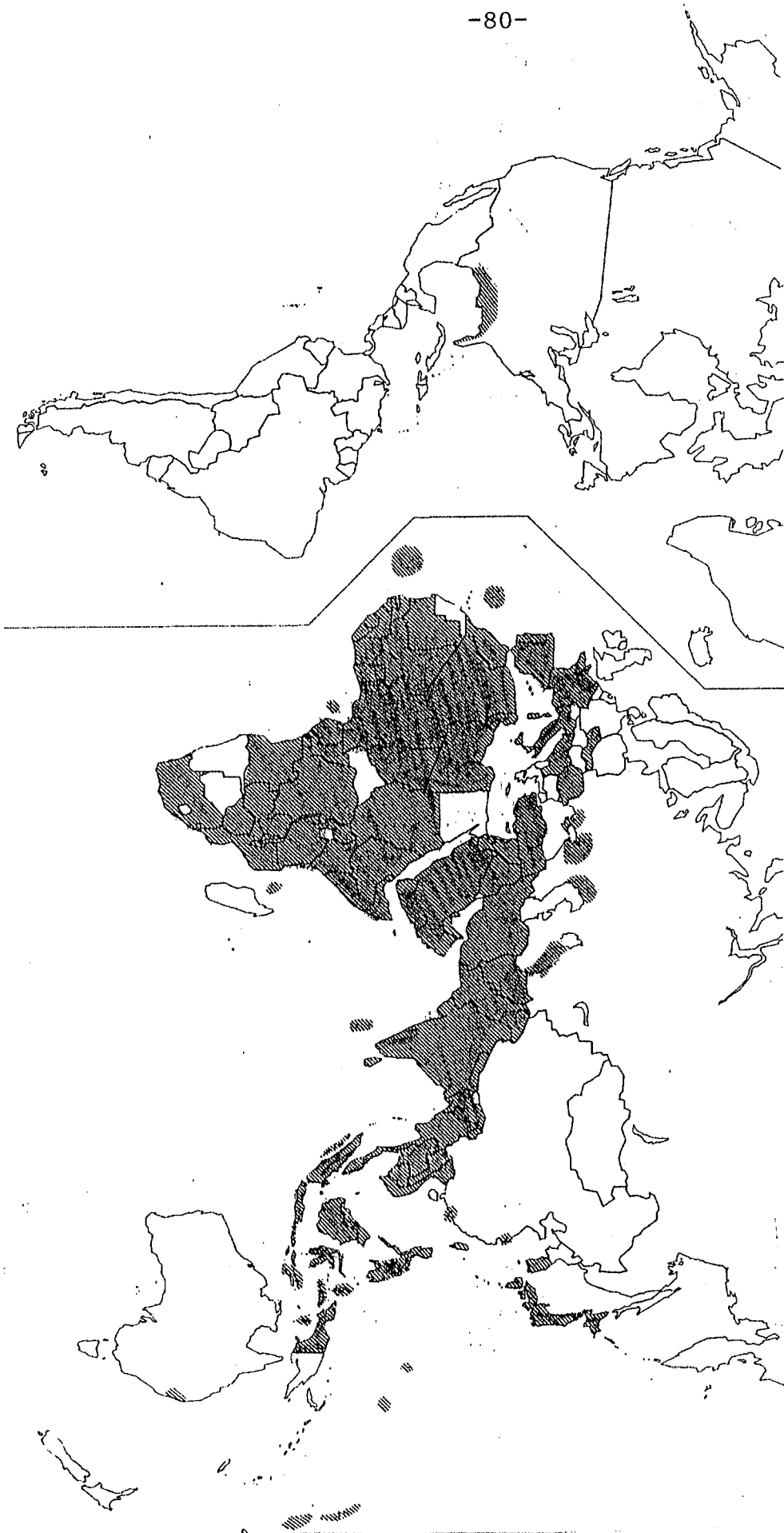


Fig. 24 "Pays ou régions signalant le choléra, 1961-1990"

REH n° 10

internationaux. Nordau (49)

"La mondialisation du germe est certainement l'élément le plus frappant de l'écologie microbienne du XXe siècle : le choléra a maintenant fait le tour du monde..." Dodin (36)

Mais face à ce véritable défi qu'est l'épidémie péruvienne, "saura-t'on alors sauver en Amérique Latine ceux qu'on a laissés mourir en Afrique ?" (55)

Mais ce problème de maladie cholérique nous rappelle que chaque jour, 8000 enfants meurent de diarrhées dans le monde; d'ailleurs au Pérou, les diarrhées non cholériques tuent beaucoup plus d'enfants que le choléra.

4.2 AUTRES MALADIES DIARRHEIQUES A CONSIDERER

A travers ce cas d'épidémie actuelle au Pérou, nous avons pu montrer la difficulté à enrayer une telle maladie; et si elle a attiré l'attention dans tout le monde par son caractère explosif, elle ne doit pas devenir "prioritaire" en matière de lutte, mais être "réintégrée" dans l'ensemble des maladies diarrhéiques. En effet, celles-ci sont préoccupantes : "Il y a tous les jours, 400 millions de gastroentérites dans le monde, et chaque jour le volume des diarrhées est l'équivalent d'1mn du débit des chutes Victoria sur le Zambeze (40 à 60 m³/s !)" Dodin (25).

Les gastroentérites infectieuses sont le premier problème de santé dans le monde.

Ainsi, dès 1989, l'OMS a mis au point un programme de lutte contre les maladies diarrhéiques (LMD) : nous avons pu en extraire les principes dans le REH du 12/07/91 (51).

Le principal objectif du programme est de réduire de 50% la mortalité associée à la diarrhée, et ceci d'ici l'an 2000. Voici les différents objectifs en matière de service de santé et de recherche :

A) Services de santé

** Planification et mise en oeuvre du programme

Différents pays ont mis en oeuvre des plans et des politiques de lutte.

** Formation : étape indispensable

Il s'agit de cours de formation sur la prise en charge des cas de diarrhées, destinés aux administrateurs de programme : personnel soignant surtout.

** Elargissement de l'accès au traitement par réhydratation orale (SRO)

Le principal objectif est que tous les pays bénéficient de

des SRO en quantité suffisante, plutôt que d'encourager la production des ces SRO dans un petit nombre de pays.

** Promotion de l'usage rationnel des médicaments

Un livre "usage rationnel des médicaments dans le traitement de la diarrhée aigue chez l'enfant" a été publié par l'OMS : cette organisation a cherché à analyser au mieux l'efficacité et l'inocuité des médicaments couramment utilisés.

** Evaluation

Il s'agit de s'autoévaluer à partir des programmes mis en place. On compare ce qui existe réellement sur le terrain par rapport aux objectifs de ceux-ci : ainsi, la stratégie de lutte sera corrigée en conséquence.

** Intervention concernant la prévention de la diarrhée

L'impact le plus recherché est la promotion de l'allaitement au sein.

B) Recherche

La priorité a été faite à la prise en charge des cas, à l'épidémiologie et la prévention, et à l'évaluation des vaccins.

** Prise en charge des cas

- Une comparaison entre les SRO standards de l'OMS et les SRO à base de riz (50 à 80g/l de riz en poudre) n'a montré aucune différence significative, alors que des SRO enrichis en glucose et en L alanine ont permis de réduire plus notablement les diarrhées par rapport à des SRO standards. Ces résultats permettent donc d'optimiser les traitements.

- Un autre essai a prouvé qu'une alimentation poursuivie pendant l'épisode diarrhéique et un plus grand apport énergétique pendant la convalescence peuvent prévenir les effets négatifs de la diarrhée sur la croissance, même chez des enfants ne souffrant pas de malnutrition grave.

** Epidémiologie et prévention de la maladie

Ce programme a pour but de mettre en place des interventions destinées à promouvoir l'allaitement au sein, et une meilleure pratique du sevrage.

Les facteurs de risque que nous avons traités, ont été mis en évidence et prouvés par des enquêtes : mauvaises pratiques

d'hygiène, malnutrition donc immunodéficiences, favorisant la diarrhée persistante.

** Evaluation des vaccins

Tester ou améliorer de nouveaux ou d'anciens vaccins, est un objectif du programme. Ainsi, on essaie d'améliorer l'efficacité du vaccin anticholérique buccal préparé à partir de germes entiers tués, et de mettre au point une forme galénique plus pratique.

L'ambition de ce programme est donc très grande et très vaste, mais cela est indispensable si l'on ne veut pas craindre une pérennisation mondiale de l'ensemble des maladies diarrhéiques.

4.3 CONCLUSION

"L'hygiène a manifestement divisé le monde en deux : les zones où le vibron peut s'y multiplier et provoquer la maladie, et celles où le vibron se heurte à des barrières convenues d'appeler la "civilisation". Ainsi, la grande leçon de l'histoire du choléra est que le nombre de cholériques est fonction inverse de l'hygiène".(Dodin -8)

Ainsi, dans un pays qui n'y était pas préparé, l'arrivée du choléra s'est traduite par une épidémie foudroyante. La faible couverture de la population en eau potable et la pollution fécale de l'environnement risquent de favoriser le caractère prolongé, et il faut redouter à long terme le passage du choléra à l'état endémique, d'où une menace pour l'ensemble des pays d'Amérique Latine et les Caraïbes. Ce fléau risque de s'enflammer tant que les structures ne seront pas modifiées en profondeur.

En effet, nous venons de voir que si la vaccination actuelle est insuffisante, les traitements existent et sont faciles à instaurer, la prévention est élémentaire, mais curieusement, alors que la faim est une maladie bien connue que l'on n'arrive pas à enrayer, le choléra, qui lui nécessite simplement de l'eau potable et bouillie, constitue un défi insurmontable pour les gouvernements concernés.

L'hygiène de l'eau est en effet le premier problème de santé publique dans le monde, et malgré l'urgence spécifique, il faut penser au développement à long terme de tels pays.

C'est ainsi que le rôle de l'état est primordial : les limites pour les facteurs de développement sont la capacité de l'état à "gérer" le niveau économique et de santé de son pays. Pour de nombreux pays en voie de développement, les solutions techniques existent, il faut une volonté politique pour pérenniser ce qui a été fait par les aides internationales.

La difficulté pour l'état est de reconsidérer la répartition de son budget; la santé devrait figurer dans les priorités. Mais dans ces pays démunis, ce n'est pas l'aide internationale qui peut tout régler mais une action locale, active, de sensibilisation : les quelques règles élémentaires d'hygiène

que nous avons suggérées devraient pouvoir être appliquées; toutefois, la remise en question des moeurs et coutumes ne va pas sans protestation ni violence : cela prendra des années voire des générations mais là est certainement la clef de la réussite...

R E F E R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

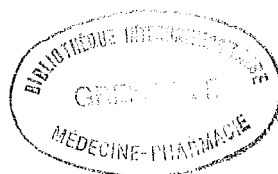
- (1) Ajjan N.
La vaccination.
Institut Merieux, 5e édition, 1990.
- (2) Avril J.L., Dabernat H., Denis F., Monteil H.
Le genre Vibrio.
Bacteriologie clinique, Ed. Ellipses, Paris, 1992,
chap XVII : 200-214
- (3) Bazerji F.
Epidémiologie, pathologie et traitement du choléra.
Thèse de Pharmacie, Paris II, 1983
- (4) Berche P., Gaillard J.L., Simonet M.
Le vibriion cholérique et les espèces proches.
Bacteriologie, chap 12 : 138-148
- (5) Binet D.
Le choléra : maladie du pauvre.
Converg (Secours Pop Fr), 1991, 106 : 12
- (6) Delpoux L.
Dans le port de Chimbote, au Perou, d'où est partie
l'épidémie, Consuela est morte à midi.
France soir Actualités, 19/02/91
- (7) Dieng T.
l'entérotoxine cholérique.
Thèse de Pharmacie, Bordeaux 2, 1983
- (8) Dodin
Actualités du choléra d'importation en France.
Med Hyg, 1975, 45 : 670-674
- (9) A propos du choléra.
Gaz Med France, 1975, 82 : 99-101
- (10) Ces quinze dernières années de choléra.
Med Mal Infect, 1988, spécial novembre : 611-619
- (11) Chimiothérapie ou vaccination dans la lutte contre
le choléra.
Entret Bichat Pitié Salpêtrière, Med, 1975
- (12) Choléra.
Encycl Med Chir, 1971, 1 : 8026F
- (13) Choléra : un vaccin.
Concours Med, 1985, 107
- (14) Dodin A., Goud B.
Diagnostic du vibriion cholérique au laboratoire.
Bull Soc Path Exot, 1983, 76 : 644-651

- (15) Dodin A., Lazau
Diarrhées cholériques.
Cahiers techniques du biologiste, 1987, 2 : 215-223
- (16) Dodin A., Felix
Du rôle de la sueur dans l'épidémie de choléra en
pays sec.
Bull Acad Med, 1972, 156 : 845-852
- (17) Dodin A., Siffert O., Dosso F., Bougoudogo, Guillou M
Entérotoxines et gastroentérites infectieuses.
Bull Soc Path Exot, 1985, 78 : 915-920
- (18) Dodin A., Chamoiseau G., Lepers JP., Chartier C.
Epidémiologie et hygiène.
CR Acad Sc Paris, 1986, 303 : 557-559
- (19) Dodin A.
La mondialisation des germes.
Rev Fr Lab, 1984, 125 : 86-88
- (20) Dodin A.
La vaccination anticholérique par voie orale.
Concours Med, 1985, 107 : 3717-3719
- (21) Le choléra.
Bull de la Section de Géographie, 1978, 83 : 11-18
Encycl Med Chir, 1980, 10 : 25036G 1-4
- (22) Le choléra en 1989 : une pandémie non maîtrisée.
Ann Inst Pasteur, Actualités, 1990 : 151-157
- (23) Le choléra est à nos portes.
J Jeun Prat, 1988, 80 : 19
- (24) Le choléra : maladie tracante.
Gaz Med France, 1981, 88 : 1471-1476
- (25) Le choléra et les diarrhées cholériques de l'adulte.
Rev Prat, 1982, 32 : 1023-1029
- (26) Le Centre National de Référence des Vibrions.
Bull Liaison Assoc Anc Elèves Inst Pasteur Paris,
1984, 102 : 35-37
- (27) Moreau de Jones et le choléra.
Association amicale Santé Navale et d'Outre Mer,
1988, 72 : 32-34
- (28) Dodin A., Nicolle P.
Naissance et expansion du choléra à biotype El Tor;
éclipse et resurgence du choléra à biotype classique;
perspective d'avenir."
Bull Acad Natl Med, 161 : 580-583

- (29) Dodin A., Wiart J., Adida C.
Pour une chimioprévention raisonnable en matière de choléra.
Med Mal Infect, 1972, 2 : 259-262
- (30) Dodin A.
Pourquoi les pandémies cholériques ?
Bull Soc Path Exot, 1984, 77 : 127-134
- (31) Prévention du choléra.
Encycl Med Chir, instantanés médicaux, 1987 : 13-16
- (32) Problèmes posés par la vaccination orale.
Immunol Med, 1985, 10 : 17-19
- (33) Réflexions...amères sur le choléra.
Lyon Med/Editorial, 1976, 235 : 675-676
- (34) Dodin A., Nicolle P.
Singularités du choléra.
Rev Prat, 1978, 28 : 1069-1072
- (35) Dodin A., Chamoiseau G., Lepers JP., Chartier C.
Transport du vibron cholérique : rôle éventuel du chameau.
CR Acad SC Paris, 1986, 303 : 557-559
- (36) Dodin A.
Une maladie qui voyage : le choléra.
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1984, 16 : 2313-2318
- (37) Un vaccin oral contre le choléra.
La Recherche, 1980, 11 : 468-469
- (38) Virulence et toxicogénèse du vibron cholérique :
conception d'un vaccin
Trav Scient, 1987, 8 : SSA
- (39) Dubois JP.
Lima au temps du Perou.
Le Nouvel Observateur, 7-13/03/91 : 12-18
- (40) Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C.
Vibrio
Manuel de Bacteriologie Clinique, vol 2, ed. Elsevier,
Paris, 1992, p857-871
- (41) Gentilini M., Duffo B.
Le choléra.
Medecine Tropicale, ed. Flammarion Médecine - Science,
Paris, 1986, 4e ed., p303-311
- (42) Giroud JP., Mathé G., Meyniel G.
Vaccin contre le choléra.
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique
2e édition Expansion Scientifique Française, Paris,

1988 : 1632-1635

- (43) Hautin D., Guiraut
L'épidémie de choléra menace de s'étendre à tout le continent sud américain.
Le Monde, 26/02/91 : 13
- (44) Perou : les "sept" plaies de Lima la sinistrée.
Le Monde, 27/02/91 : 10
- (45) Lazare J.
Diarrhées cholériformes.
Cahiers techniques du biologiste, 1987, 2 : 215-223
- (46) Le Minor L., Veron M.
Vibrio cholerae
Bacteriologie médicale, chap 18 : 473-497
- (47) Mollaret H.
Choléra.
Encyclopédie Universalis, 4
- (48) N Guyen Thi Bich THU
Physiopathologie du choléra : traitement et prophylaxie
Thèse de Pharmacie, Paris III, 1984
- (49) Nordeau CG.
Une maladie qui voyage.
Le Moniteur des Pharmacies et des laboratoires, 1984,
1613 : 2313-2318
- (50) Choléra se prémunir : conseils aux voyageurs.
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1991,
1930
- (51) Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
REH de février à août 1991
- (52) Le choléra en 1984.
BEH, 1985, 29
- (53) Choléra et autres diarrhées associées à des vibrions.
Bull Org Mond Santé, 1981, 59 : 27-52
- (54) Mise au point de vaccins contre le choléra et la diarrhée à E.Coli entérotoxigène : memorandum d'une réunion de l'OMS.
Bull Org Mond Santé, 1980, 68 : 549-559
- (55) Situation mondiale du choléra de 1977 à 1983.
Chron OMS, 1984, 3 : 146-147
- (56) Pechere JC., Acar J.
Reconnaitre, comprendre et traiter les infections.
Les infections, 2e ed. Maloine, Paris, 1983, 260-261



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

ET D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est :

EPIDEMIE DE CHOLERA AU PEROU : Epidémiologie - Physiopathologie et traitement.

CANDIDAT : M ademoiselle CHASSEUR Marie-Agnès

VU

GRENOBLE, le

16/12/91

Le Président du Jury


M. CHILLOT

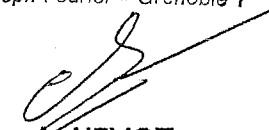
VU

GRENOBLE, le

8.01.1992

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble 1


A. NEMOZ

