

BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



N°37 JUILLET - AOUT 1991

A PROPOS DU CHOLERA

A - LE CHOLERA EN 1991 EN AMERIQUE DU SUD : TOUJOURS UNE QUESTION D'HYGIENE.

Depuis le mois de janvier 1991, le choléra a fait brutalement son apparition en Amérique latine, d'abord au Pérou, puis en Equateur et en Colombie. Déjà, plus de 1200 personnes sont décédées et son actuelle extension menace un potentiel de 120 millions d'êtres humains jusqu'au Chili et au Brésil. Il s'agit d'une nouvelle poussée de la septième pandémie qui a débuté en 1961 à partir de la souche endémique des îles Célèbes en Indonésie : *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor, déjà responsable d'épidémies tristement célèbres en Asie du sud est, en Afrique mais aussi dans le sud de l'Europe et au Japon. Globalement cette année, 177 000 nouveaux cas ont déjà été recensés, les 3/4 en Amérique du sud, ce qui nous place au plus haut niveau de cette pandémie depuis 1971.

Rappelons qu'il s'agit d'une infection digestive liée à la multiplication dans la lumière de l'intestin grêle, là où le pH est le plus alcalin, d'un germe mobile de portage exclusivement humain : *Vibrio Cholerae* dont il existe plusieurs variétés. La pénétration en quantité considérable de celui-ci à travers le mucus digestif jusqu'à la bordure en brosse des entérocytes permet l'apparition à ce niveau d'une exotoxine protéique qui a le pouvoir, à la fois de se fixer à un récepteur particulier de la membrane cytoplasmique : le ganglioside GM1, et d'activer l'adénylcyclase membranaire, provoquant ainsi une accumulation d'AMPc qui, par le biais d'une cascade biochimique, provoque une fuite brutale d'ions chlorures entraînant avec lui d'autres électrolytes (Na⁺, K⁺) et de l'eau. Il apparaît alors une diarrhée incoercible aiguë qui peut s'avérer mortelle dans 25 à 75% des cas sans traitement dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire et d'insuffisance rénale aiguë. Il est important de signaler que le portage sain reste néanmoins le cas le plus fréquent (jusqu'à 75% des individus infectés avec le biotype "El Tor"). Ces personnes sont cependant hautement infectieuses pendant cinq jours suivant l'infection et sont en partie responsables de la dissémination de la maladie. Notons par ailleurs que ce biotype El tor provoque un syndrome atténué par rapport au choléra "classique" bien que tout aussi redoutable surtout chez les sujets les plus fragilisés (enfants, vieillards, ...).

La contamination interindividuelle est liée au péril fécal. Le choléra est typiquement la maladie de la misère et de la pauvreté. Elle ne peut se développer que dans un environnement où l'hygiène tant individuelle que collective est particulièrement désastreuse, le vibriion cholérique étant très fragile dans le milieu extérieur. C'est l'eau ainsi que les aliments qui lui sont liés (poissons, végétaux arrosés par de l'eau souillée) qui en est le vecteur principal après contamination par les déjections humaines. D'autre part, la malnutrition est un facteur d'aggravation de la maladie (les individus malnutris ont en effet un pH gastrique moins acide, favorable à l'invasion par le vibriion cholérique). Les conditions de vie particulièrement misérables qu'offrent certains "pueblos jovenes" ou autres "shanty towns" du Pérou, de l'Equateur ou de Colombie sont de ce point de vue tout à fait propices au développement d'une telle maladie.

L'une de nos compatriotes, qui rentre d'un séjour de 18 ans au Pérou, nous apporte un témoignage qui résume ce contexte :

Une sociologue péruvienne en tournée de conférences auprès des O.N.G en Europe disait il y a peu de temps : "Le choléra n'est qu'une manifestation de plus de la misère qui sévit au Pérou." En effet , dans le contexte de désastre que connaît ce pays depuis plusieurs années, de graves épidémies comme le choléra sont, disons-le, dans la logique des choses.(...) Il est vrai que c'est un pays qui affronte une inflation annuelle de 20 000 %, 2 200 000 % en cumul depuis 5 ans. En mai 87, 1 dollar valait 30 intis ; en octobre 90, il représente 450 000 intis.(...) Ajoutez à cela la constante destruction de toute l'infrastructure du pays par "Sentier Lumineux", les trafiquants de drogue, les caprices de la nature passant de la sécheresse dans certaines zones aux inondations dans d'autres, d'éruptions de volcans et de tremblements de terre, vous comprendrez qu'un tel chaos explique ces images désespérantes d'hommes et d'enfants vivant au-dessus de tonnes de déchets, de poubelles accumulées ces dernières années, et n'ayant d'autre objectif que d'apprendre à survivre.(...)

La lutte contre cette nouvelle poussée du choléra passe donc par l'apport d'une aide financière d'urgence visant à améliorer le traitement des eaux usées, la qualité de l'alimentation et de l'habitat, l'hygiène individuelle ; ainsi bien sûr que le développement du contrôle sanitaire de l'extension de cette maladie tant par la vaccination encore actuellement bien imparfaite (activité protectrice de 50% pour trois mois de couverture avec le vaccin actuel !) que par la pratique du traitement curatif de réhydratation qui lui, par contre, s'il est bien mené, est très efficace.

B - LE TRAITEMENT DU CHOLERA :

Le choléra doit sa gravité à l'intense perte d'eau et de sel qu'il provoque ; les diarrhées s'installent de façon très brutale, pouvant atteindre 20 litres le premier jour. Son traitement consiste donc essentiellement en une réhydratation intense et rapide, destinée à corriger l'hypovolémie, l'acidose métabolique et les désordres hydroélectrolytiques. La thérapeutique médicamenteuse, par antibiotiques, constitue un bon complément, destiné surtout à abrégé la maladie et réduire les énormes besoins liquidiens.

1 - LA REHYDRATATION INTRAVEINEUSE :

Les bases de ce concept furent posées lors de la deuxième pandémie, apparue en Inde en 1829, et qui frappa l'Angleterre en 1831. Ce fut l'occasion pour un jeune médecin Irlandais, William O'Shaughnessy, de remarquer la similitude entre le contenu des selles et les déficiences profondes observées dans la composition du sang des malades. Outre le progrès dès lors envisagé quant à l'aspect diagnostique de ce mal encore inconnu (l'agent causal n'étant pas identifié), cette découverte initia l'ébauche du traitement qui a toujours cours actuellement : en 1832, dans le Lancet du 2 juin, était décrite la première expérience de réhydratation intraveineuse effectuée par le docteur Latta, montrant la spectaculaire amélioration clinique d'une patiente à la dernière extrémité de la maladie, de même que la survenue presque immédiate de son décès à l'arrêt de la perfusion.

Le mélange alors utilisé par ce médecin se composait de 58 mEq/l de sodium, 49 mEq/l de potassium, et de 9 mEq/l de bicarbonates. Malgré l'effet remarquable de ce traitement, les conditions imparfaites de sa réalisation en entravèrent longtemps le développement : des notions telles que l'osmolarité des solutions, leur stérilité, la quantité requise, ou le fait que ces perfusions n'étaient osées que sur les derniers stades de cas n'ayant plus rien à perdre limitèrent tant les tentatives que les succès.

Aujourd'hui, la perfusion intraveineuse demeure l'unique remède aux diarrhées aiguës avec collapsus ou perte de conscience.

Les solutions préconisées, bien que présentant de faibles variations, s'inspirent toutes des mêmes critères :

- une forte teneur en sodium, exigence caractéristique des diarrhées cholériques (90 à 140 mEq/l),
- un apport en composés basiques (bicarbonate ou lactate : 20 à 50 mEq/l),
- une recharge, adaptée aux besoins, en potassium et glucose.

Cette réhydratation doit être rapide et intense, pouvant atteindre 10 litres le 1^{er} jour, jusqu'à normalisation du pouls ; un relais oral peut ensuite être entrepris.

Exemples de compositions : (en mMol/l)

| solution | Na+ | K+ | Cl- | lactate/bicarbonate |
|--|-----|----|-----|---------------------|
| ringer lactate | 130 | 4 | 109 | 28 |
| solution 2/1 NaCl 0,9%-lactate Na 0,17M | 160 | - | 103 | 56 |
| solution type DARROW | 120 | 35 | 105 | 50 |

2- LA REHYDRATATION ORALE :

De plus en plus préconisée, cette voie peut s'utiliser seule, dans la mesure où l'absorption d'eau et d'électrolytes est conservée lors des diarrhées sécrétoires ; son indication doit même s'imposer en première intention chez tout sujet capable d'avaler, quitte, en cas de troubles digestifs ou de vomissements, à faire ingérer progressivement le liquide à la petite cuillère. En outre, le traitement du choléra se doit d'être réaliste et pragmatique, compte tenu, comme il fut mentionné plus haut, des conditions sanitaires et socio-économiques précaires dans lesquelles la maladie survient généralement.

Cette méthode est susceptible de guérir une grande majorité des cas, et présente l'énorme avantage de n'exiger aucun appareillage, technique ou personnel spécialisé.

La formulation typiquement indiquée est celle proposée par l'O.M.S, et qui se présente en sachets de poudre à diluer dans un litre d'eau : NaCl 3,5 g/l, KCl 1,5 g/l, NaHCO₃ 2,5 g/l (ou 2,9 g/l de citrate trisodique), glucose 20 g/l (en mEq : Na=90, K=20, Cl=80, HCO₃=30).

Il existe également des préparations pour réhydratation très employées en pédiatrie (Adiaril°, Milupa°).

ANALYSE TOXICOLOGIQUE EN URGENCE : INTERETS ET LIMITES

L'intérêt de la recherche des toxiques en urgence reste un sujet de débat : doit-elle être un examen de routine, ou doit-elle être réservée à des situations où elle est susceptible d'apporter un réel bénéfice ?

Demander en urgence une analyse toxicologique, c'est essayer de répondre à 3 ordres de préoccupations : diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques, tout en tenant compte des difficultés ou impératifs de l'analyse : de quel type d'analyse et de quel résultat a-t-on besoin, qualitatif, semi-quantitatif, ou quantitatif ? Quel est le milieu biologique qui apportera au clinicien l'indication la plus pertinente ? Quel est le délai de réponse, et de ce fait l'analyse présente-t-elle un intérêt réel en urgence ?

LES PREOCCUPATIONS DIAGNOSTIQUES :

Lorsque l'intoxication est certaine, que le ou les toxiques sont connus, que la symptomatologie est concordante avec ceux-ci, l'analyse toxicologique n'est pas indispensable si elle n'a pas une implication pronostique ou thérapeutique.

L'analyse toxicologique demandée en urgence apparaît intéressante : lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes observés et les produits évoqués, lorsque le contexte et la symptomatologie évoquent une étiologie toxique mais que les produits en cause ne sont pas connus, sur des terrains particuliers où l'interrogatoire est difficile (enfant) ou en raison de la fréquence des problèmes de diagnostic différentiel (vieillard).

Mais il faut bien concevoir que l'examen clinique bien conduit est primordial, car en définitive, c'est le clinicien qui pourra, en fonction de l'enquête toxicologique ou d'une symptomatologie évocatrice, cibler la recherche de toxique. En urgence, d'autres critères que l'analyse toxicologique permettent d'orienter le diagnostic ; c'est le cas de certaines anomalies biologiques : acidose métabolique avec augmentation du trou anionique pour le méthanol, hypokaliémie pour la chloroquine, méthémoglobinémie pour les chlorates. A l'admission, ce sont les effets du toxique plus que le toxique lui-même dont la mesure est primordiale.

Et il convient par ailleurs de ne pas oublier qu'il est toujours utile de prélever à l'admission un échantillon de sang hépariné, d'urines et de liquide de lavage gastrique sans conservateur dans des récipients uniquement lavés et rincés à l'eau distillée en vue d'une analyse différée si celle-ci s'avère nécessaire.

LES PREOCCUPATIONS PRONOSTIQUES :

Dans deux cas, l'analyse toxicologique est une aide fondamentale à l'appréciation du pronostic. Il s'agit de l'intoxication par le paracétamol où les concentrations plasmatiques sont un bon indice du risque d'hépatite, et de l'intoxication par le paraquat, où les concentrations sont un bon indice du risque d'évolution mortelle. Néanmoins, l'interprétation des concentrations plasmatiques pour ces deux toxiques nécessite de connaître précisément le délai séparant l'ingestion du prélèvement.

Pour la plupart des autres toxiques, l'appréciation de la gravité de l'intoxication aiguë ne se fait pas sur un taux mais sur des critères cliniques, électrocardiographiques, et biologiques simples ; c'est le cas pour les cardiotropes : digitaliques, chloroquine, antidépresseurs tricycliques.

LES PREOCCUPATIONS THERAPEUTIQUES :

Le traitement immédiat d'une intoxication ne dépend pas de l'analyse toxicologique, et le traitement symptomatique initial est réalisé en fonction des perturbations des fonctions vitales et des anomalies biologiques.

L'analyse toxicologique peut cependant être utile pour guider la thérapeutique ultérieure : réaliser un second lavage gastrique, adapter le traitement (ex : par l'éthanol ou le 4-méthyl pyrazole au cours des intoxications par le méthanol ou l'éthylène glycol), mettre en oeuvre ou continuer un traitement chélateur. Elle est nécessaire pour poser l'indication toxicologique d'une épuration extra-rénale, eu égard à la lourdeur de cette méthode et aux risques qu'elle peut faire courir aux patients.

LES PREOCCUPATIONS MEDICO-LEGALES :(rares)

L'analyse toxicologique peut, dans un nombre de cas limité, être justifiée en raison d'implications médico-légales : intoxication criminelle, intoxication survenant sur le lieu de travail, intoxication avec agression ou accident, intoxication par le monoxyde de carbone.

CONCLUSION :

L'analyse toxicologique systématique est illusoire, coûteuse, et d'un intérêt pratique limité. Elle doit être initiée par le clinicien et il convient de privilégier une analyse quantitative permettant de répondre aux impératifs diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques.