

ANNEE: 2017

THESE N°: 11

LE CHOLERA

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Nadia DAOUDI

Née le 30 Novembre 1991 à Taounate

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : *Vibrio cholerae* – Epidémie – Réhydratation – Eau potable.

JURY

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

PRESIDENTE

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES


Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie cette thèse

A ma très chère mère

Samira HAMDOUNI

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre
courage sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et
nous montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne
manquions de rien.*

Vous êtes une mère formidable.

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le
bonheur.*

A mon très cher père

Abdelkrim DAOUDI

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre
éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et
moraux à notre égard.*

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur
nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père
Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une
bonne santé et une vie heureuse.*

A mon très cher mari

L'ingénieur d'Etat Hicham CHAOUQI

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide, ton soutien, ta compréhension et ton amour ; tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller puisses tu trouver dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.

À mon grand-père maternel et son épouse

Ali HAMDOUNI et Fatima GUENOUNI

À ma grand-mère paternelle

Sefia HAMDOUNI

Que dieu vous prête santé et longue vie.

À mes oncles, tantes, cousins (es)

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A ma très chère sœur Abir

Tu as toujours été une amie fidèle.

*Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours
impressionnée*

*Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes
études.*

Mon amour pour toi est si profond.

A mes beaux parents

Mr. Driss CHAOUQI

Mme Amina JEFFAR

*Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenus et
aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon
estime et mon profond respect.*

A mes belles sœurs Lamiae, Soukaina et Salma

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A toute la famille DAOUDI, HAMDOUNI

GUENOUNI, CHAOUQI et JEFFAR

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



Remerciements

A notre Maître et Président de jury

Madame S.EL-HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes
qualités morales, humaines et professionnelles.*

*Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail,
l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse
admiration.*

A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Y.SEKHSOKH
Professeur Agrégé en Microbiologie

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité et votre immense gentillesse.

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame S.TELLAL

Professeur Agrégé en Biochimie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur R. NEJJARI
Professeur de Pharmacognosie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

TCP : Toxin-Coregulated Pilus

CT : Cholera toxin

MSHA: Mannose-sensitive hemagglutinin

RTX : Repeats in toxin

LPS : Lipopolysaccharides

EPS : Exopolysaccharides

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

ZOT : Zonula occludens toxin

ACE : Accessory cholera enterotoxin

EPSA : Eau peptonée hypersalée alcaline

EPA : Eau peptonée alcaline

GNA : Gélose nutritive alcaline

TCBS : Gélose sélective thiosulfate-citrate-bile-saccharose

NCCLS : Comité national des normes pour laboratoires cliniques

TDR : Test de diagnostic rapide

WC/rBS : Whole cell/recombinant B subunit

ETEC : *Escherichia coli* enterotoxinogène.

SRO : Solution de réhydratation orale

Liste des figures

Figure 1: Pays/territoires ayant déclarés des cas de choléra et nombre de cas déclarés par année, 2000-2015	11
Figure 2: <i>Vibrio cholerae</i> observé en microscopie électronique à balayage 22371x agrandie	16
Figure 3: Espèce de <i>Vibrio cholerae</i> , souches, sérotypes, biotypes	17
Figure 4: Forme bacillaire, longueur 1,2 μ , diamètre 0,3 μ , flagelle 2,2 μ	18
Figure 5: Formes coccobacillaires.....	18
Figure 6: Implantation de flagelle.	19
Figure 7: Forme coccoïde, diamètre 0,8 μ	19
Figure 8: Structure des phages RS1, CTX et de l'opéron RTX chez <i>V. cholerae</i>	24
Figure 9: Toxine cholérique CT, expression, assemblage, excrétion.....	24
Figure 10: Cycle naturel et mode de transmission du choléra	31
Figure 11: Représentation simplifiée de différentes étapes de la pathogénicité du choléra ...	40
Figure 12: Toxine cholérique et son mécanisme d'action	41
Figure 13: Photographie d'un patient atteint de choléra	44
Figure 14: Dessin qui illustre une personne cholérique	44
Figure 15: Dispositif MSF utilisé pour le transport au laboratoire des échantillons de selles en vue de la recherche de vibron cholérique	47
Figure 16: Milieu de Cary-Blair pour le recueil des selles.....	47
Figure 17: Emballage des matières infectieuses	49
Figure 18: Aspect de colonies sur un milieu GNA	51
Figure 19: Aspect de colonies sur un milieu sélectif TCBS, 24H	51
Figure 20: Procédure d'enrichissement et d'isolement du vibron cholérique	52
Figure 21: Test de l'oxydase	55
Figure 22: Réaction d'agglutination avec les sérums	55
Figure 23: Figure 23: Galeries API System 20E.....	56
Figure 24: Schéma d'un test d'immunochromatographie	61
Figure 25: Figure 25: Test de diagnostic rapide Bandelettes.....	61

Figure 26: Lavage des mains	81
Figure 27: Solution de réhydratation orale.	82
Figure 28: Aquatabs®.....	84
Figure 29: Dlo Lavi.....	84
Figure 30: PuR ®	85

Liste des tableaux

Tableau I: Les six premières pandémies du choléra	8
Tableau II: Nombre de cas de choléra et de décès signalés à l’OMS en 2015	12
Tableau III: Principaux caractères différentiels entre les biotypes Classique et El Tor de Vibrio cholerae.....	16
Tableau IV: Tableau de lecture de la galerie miniaturisée API 20 E.....	57
Tableau V: Les différents vaccins de choléra	77
Tableau VI: La dose de aquatabs® utilisée pour rendre une quantité d’eau potable.....	83



Sommaire

Introduction	1
Historique	5
1. Approche classique	6
2. Pandémies du choléra	7
3. Situation entre 2000 et 2015.....	10
Epidémiologie	13
1. Agent pathogène	14
1.1. Classification et nomenclature	14
1.2. Caractères morphologiques	17
1.3. Caractères biochimiques	20
1.4. Caractères culturels.....	21
1.5. Caractères physicochimiques	21
1.6. Facteurs de virulence	22
1.1.1. Facteurs de virulence « majeurs » chez <i>V. cholerae</i>	22
1.2.1. Facteurs de virulence « accessoires » chez <i>V. cholerae</i>	25
2. Réservoir	27
2.1. Réservoir environnemental	27
2.2. Réservoir humain.....	29
3. Modes de contamination	30
3.1. Transmission hydrique.....	30
3.2. Transmission interhumaine	30
4. Facteurs favorisants	31
4.1. Facteurs humains	31
4.2. Facteurs environnementaux.....	32
4.3. Facteurs liés à l'organisation de services de santé.....	34
5. Réceptivité.....	35
Mécanisme physiopathologique	36
Clinique	42

Diagnostic bactériologique du choléra	45
1. Prélèvements.....	46
2. Conditionnement, conservation et transport des prélèvements.....	46
3. Examen direct.....	49
3.1. Examen à l'état frais	49
3.2. Coloration de Gram	49
4. Enrichissement et isolement.....	50
5. Identification présomptive d'un vibron cholérique	53
5.1. Test de l'oxydase	53
5.2. Agglutination avec les sérums anti-O1 et anti-O139	53
5.3. Autres tests biochimiques de détection	55
6. Détermination du profil de sensibilité aux agents antimicrobiens.....	58
7. Test de diagnostic rapide	60
8. Typage moléculaire des souches de vibrions cholériques	62
Traitement	64
Prévention	67
1. Application des mesures d'hygiène.....	68
1.1. Améliorer l'accès aux ressources en eau potable	68
1.1.1. Traitement et stockage de l'eau au point d'utilisation.....	68
1.2.1. Améliorer la sécurité et l'hygiène alimentaire	69
1.2. Améliorer l'accès à l'élimination hygiénique des excréments.....	69
1.2.1. L'élimination des excréments en zone urbaine	69
1.2.2. L'élimination des excréments en zone rurale.....	70
1.3. Améliorer les pratiques de lavage des mains	71
1.4. Désinfection des vomissures et excréments.....	71
1.5. Les règles de sécurité en matière de manipulation des cadavres.....	72
1.6. Respect des règles de santé environnementale sur les marchés et dans les lieux publics.....	73
2. Les vaccins et la vaccination anticholérique	74

Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du choléra	78
1. Lavage des mains.....	80
2. La Préparation de la solution de réhydratation orale (SRO).....	81
3. Préparer de l'eau potable avec Aquatabs®	82
4. Préparer de l'eau potable avec Dlo Lavi.....	84
5. Préparation de l'eau potable avec PuR ®.....	85
6. Préparer de l'eau potable avec l'eau de Javel	85
7. Préparation sûre de la nourriture	86
Conclusion	87

Résumés

Références



Le choléra est une maladie diarrhéique très contagieuse constituant une urgence en santé publique due à un bacille à Gram négatif, *Vibrio cholerae*. C'est une maladie du péril fécal par excellence, il est incurvé en forme de virgule avec un flagelle qui lui permet de se déplacer dans le milieu liquide, sa taille est d'environ 1,3 microns.

Le vibron cholérique est une bactérie appartenant à la famille des Vibrionaceae, au genre *Vibrio* et à l'espèce *Vibrio cholerae*.

L'espèce du *Vibrio cholerae* possède à sa surface l'antigène somatique O constitué par le lipopolysaccharide. La nature de cet antigène permet de décrire actuellement plus de 206 sérogroupes, pouvant être identifiés dans les centres de référence à l'aide d'anticorps spécifiques sur la base de la nature des glucides, seuls les sérogroupes O1 et O139 sont associés aux épidémies et pandémies du choléra.

Cette bactérie vit à l'état saprophyte dans l'eau des estuaires ou il parasite le zooplancton. Il existe deux biotypes de *Vibrio cholerae* O 1, classique et El Tor. On les distingue par leur sensibilité (biotype classique) ou leur résistance (biotype El Tor) aux polymyxines B. Il y a deux types généraux de *Vibrio cholerae* :

1. Le *Vibrio cholerae* séro groupe O1et O139, c'est la bactérie qui provoque plus souvent le choléra.
2. Le *Vibrio cholerae* séro groupe non-O1et non-O139, il y a environ 70 espèces qui causent rarement la diarrhée.

Le groupe O1 se divise lui-même en trois sérotypes dénommés Inaba, Ogawa et Hikojima, ces trois sérotypes sont dus à la présence à leur surface de

proportions variables de déterminants nommés A, B et C (Ogawa possède surtout B, Inaba C). Lors d'épidémies, la transformation d'une même souche, surtout du sérotype Ogawa vers Inaba, a été observée à plusieurs reprises. L'homme peut être infecté par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, et par contact interhumain direct.

Le choléra se traduit par un syndrome clinique associant une diarrhée et une déshydratation d'une importance due à l'infection de l'intestin par cette bactérie qui peut atteindre tant les enfants que les adultes. La perte massive de liquide diarrhéique riche en électrolytes entraîne une déshydratation importante pouvant provoquer un état de choc.

Le choléra est une maladie de la misère, de la malnutrition et de la surpopulation. Il se manifeste sous forme d'épidémies touchant les pays en développement et dans ces pays, les populations les plus pauvres et les plus vulnérables existe une étonnante plasticité du génome de *Vibrio cholerae*, illustrée par l'apparition de nouvelles souches épidémiques de sérogroupes O1 et O139, probablement favorisée par l'environnement (pollution, changements climatiques...) et par les incessants passages interhumains dans les zones surpeuplées d'endémie.

L'émergence des épidémies de choléra est donc la résultante complexe des interactions entre un agent pathogène, une population sensible et l'environnement.

En l'absence de traitement, le choléra est mortel dans 25 à 50 % des cas, mais le traitement réduit le taux de mortalité à moins de 1 %.

Le rôle du laboratoire de bactériologie est très important pour le diagnostic de cas isolés- cas dits « d'importation » – ou pour le diagnostic des premiers cas d'un nouveau foyer épidémique. Le diagnostic bactériologique est relativement aisé du fait de l'abondance du vibron cholérique dans les selles.

Les dernières années ont aussi vu la mise au point de vaccins oraux de nouvelle génération. La protection qu'ils confèrent est encore imparfaite et la lutte contre le choléra repose toujours sur des mesures simples et classiques : prise en charge précoce et réhydratation des cas, accès à l'eau potable, hygiène alimentaire et hygiène des excréta.

Les pharmaciens jouent un rôle très important dans la diminution des souffrances causé par l'épidémie de choléra en donnant des conseils et des informations aux patients et aux sujets sains dans le but d'empêcher la maladie de s'étendre dans d'autre région.

Les objectifs du travail :

- Donner la répartition géographique du choléra
- Décrire les méthodes de diagnostic surtout en cas d'épidémie
- Citer les moyens de la prise en charge thérapeutique et préventive
- Le rôle de pharmacien pour lutter contre le choléra.



1. Approche classique

1831 : Alexandre Moreau de Jonnès, après avoir examiné une longue série d'observations sur les manifestations du choléra en Inde et au Moyen-Orient, publie son rapport au conseil supérieur de santé sur le choléra-morbus pestilentiel (il avait fait connaître ses opinions depuis 1820) [1].

1832 : Joseph Marc Limouzin-Lamothe, pharmacien à Albi, voit la « cause essentielle et primitive » du choléra morbus dans des «animalcules ou atomes cholériques » [2].

1849 : une série d'articles du Times passait en revue les différentes théories expliquant la propagation de la maladie parmi lesquelles la théorie tellurique défendue par Max von Pettenkofer, la théorie électrique, la théorie ozonique et aussi la théorie zymotique qui s'appuie sur les travaux de Justus von Liebig. C'est en cette même année 1849 qu'un médecin londonien John Snow fait connaître son opinion dans la première édition de son ouvrage intitulé *On the Mode of Communication of Cholera* où il désigne l'eau comme unique voie de transmission de la maladie [3].

1852 : Le parlement britannique exigea par le Metropolis Water Act que toute l'eau de Londres fut passée avant distribution au travers de filtres de sable lents [3].

1854 : Snow, s'appuyant sur l'exemple de la variole et de la syphilis, émet l'hypothèse d'une sorte d'animalcule qui, ingérée, se développerait dans les intestins avant d'être évacuée par les selles [4].

1883 : Alertés par la nouvelle d'une épidémie de choléra en Égypte et craignant que celle-ci n'atteigne ultérieurement l'Europe, les gouvernements

français et allemand y envoient chacun une mission d'étude. La commission française composée de Roux, Nocard, Strauss et Thullier – la « mission Pasteur» – s'efforça de reproduire la maladie chez l'animal – ce qui est impossible, les animaux étant naturellement réfractaires à la maladie [4]. C'est à l'équipe dirigée par Robert Koch et Gaffky qu'il reviendra d'identifier le bacille. Avant Koch, en plus de Pacini, d'autres savants avaient déjà probablement observé l'agent du choléra, comme Arthur Hassal (1854), ou Pouchet, Leyden (1866), Bruberger (1867) ou bien encore Julius M. Klob (1867).

1885 : Nicati et Rietsch publièrent une note sur l'atténuation du bacille cholérique ; c'est cependant le Catalan Jaime Ferrán qui eut l'initiative du premier vaccin anticholérique en 1885 [5].

2. Pandémies du choléra

Le choléra est une maladie infectieuse diarrhéique d'origine bactérienne, à caractère épidémique, est connu depuis le 19^{ème} siècle. Le développement du commerce maritime, les échanges intercontinentaux marquent le début des approches classiques du choléra caractérisé par les six premières pandémies présentées dans le tableau I.

Tableau I: Les six premières pandémies du choléra [6]

	Durée	Zone affectée	Voie de transport
1^{ère} pandémie	1817- 1823	Asie, Moyen-Orient, l'Est de l'Afrique	
2^{ème} pandémie	1829 -1851	Asie, Moyen-Orient, l'Est de l'Afrique + Europe et Amérique du nord	Maritime
3^{ème} pandémie	1852-1859	Idem + Amérique du sud	Maritime bateaux à vapeur
4^{ème} pandémie	1863-1879	Idem	Ouverture de canal de Suez
5^{ème} pandémie	1881-1896	Tous les continents sauf l'Australie	Maritime
6^{ème} pandémie	1899-1923	Tous les continents sauf Europe de l'Ouest et Amérique du Nord	Maritime

La septième pandémie cholérique, due à *Vibrio cholerae* O1, biotype El Tor. Les souches appartenant à ce biotype, défini sur la base de quelques caractères phénotypiques, ont été isolées pour la première fois en 1905 au lazaret de El Tor, dans la presqu'île du Sinaï. Il fallut cependant attendre 1961 pour qu'elles soient reconnues comme responsables du choléra. C'est pourquoi la septième pandémie cholérique n'a commencé officiellement qu'en 1961, avec la dissémination en Asie de *Vibrio cholerae* O1, biotype El Tor. Cette septième pandémie a atteint l'Afrique en 1971, l'Amérique latine et l'Amérique Centrale en 1991 et Madagascar en 1999, alors que cette île avait été épargnée par ce fléau pendant un siècle.

Alors que la septième pandémie cholérique est loin d'être terminée, la huitième pandémie ait déjà commencé. En effet, fin 1992, en Inde et au Bangladesh, sont apparues des épidémies de choléra provoquées par une souche différente de la souche responsable de la septième pandémie, et appartenant à un nouveau sérotype de l'espèce *Vibrio cholerae*, le sérotype O139 en 1994, 11 pays asiatiques sont touchés et en 1998 la réapparition d'épidémies importantes dans plusieurs pays d'Asie.

La situation mondiale du choléra s'est encore aggravée. De nouveaux pays d'Afrique, comme Madagascar en 1999 et l'Afrique du Sud en 2000, ont été atteints par des épidémies de choléra. Dans d'autres pays, comme la République démocratique du Congo, le Libéria, le Mozambique et la Somalie, des épidémies très importantes ont éclaté. Une épidémie particulièrement dramatique est survenue en juillet 1994 dans une population de 500 000 à 800 000 Rwandais réfugiés à la frontière du Rwanda et de l'ex-Zaïre (actuelle République démocratique du Congo), avec 58 000 à 80 000 cas de choléra ayant entraîné 23 800 décès en quelques semaines.

Le choléra continue à provoquer régulièrement des épidémies en Amérique latine et en Amérique Centrale depuis son arrivée en 1991. En Asie et plus particulièrement dans le sous-continent indien, berceau du choléra, ce fléau est toujours aussi présent [7].

3. Situation entre 2000 et 2015

Il y a une augmentation progressive de nombre de cas de choléra déclarés par OMS entre l'année 2000 et 2015.

en 2011, il arrive à son pic, il a été signalé dans toutes les régions du monde, au total, 58 pays ont notifié un total cumulé de 589 854 cas, dont 7816 mortels, soit un taux de létalité (TL) de 1,3%, ce qui représente une augmentation de 85% du nombre de cas par rapport à l'année 2010 (317 534), alors qu'il y a une diminution de nombre de cas de 2011 vers 2015 [8].

En 2015, 42 pays ont notifié un total de 172 454 cas de choléra, dont 1304 décès 937 sont survenus en Afrique, 30 en Asie et 337 dans les Amériques. Tous les décès signalés dans les Amériques provenaient de l'île d'Hispaniola, soit un taux de létalité global de 0,8%.

Cela représente une baisse de 9% du nombre de cas par rapport à l'année 2014 (190 549 cas). Des cas ont été signalés dans toutes les régions, notamment dans 16 pays d'Afrique, 13 pays d'Asie, 6 pays d'Europe, 6 pays des Amériques et 1 pays d'Océanie. L'Afghanistan, Haïti, le Kenya, la République démocratique du Congo (RDC) et la République-Unie de Tanzanie ont représenté 80% du total des cas. Sur l'ensemble de ceux notifiés à l'échelle mondiale, 41% provenaient d'Afrique, 37% d'Asie et 21% de l'île d'Hispaniola. Des cas importés ont été signalés dans 13 pays (Figure 1, Tableau II) [9].

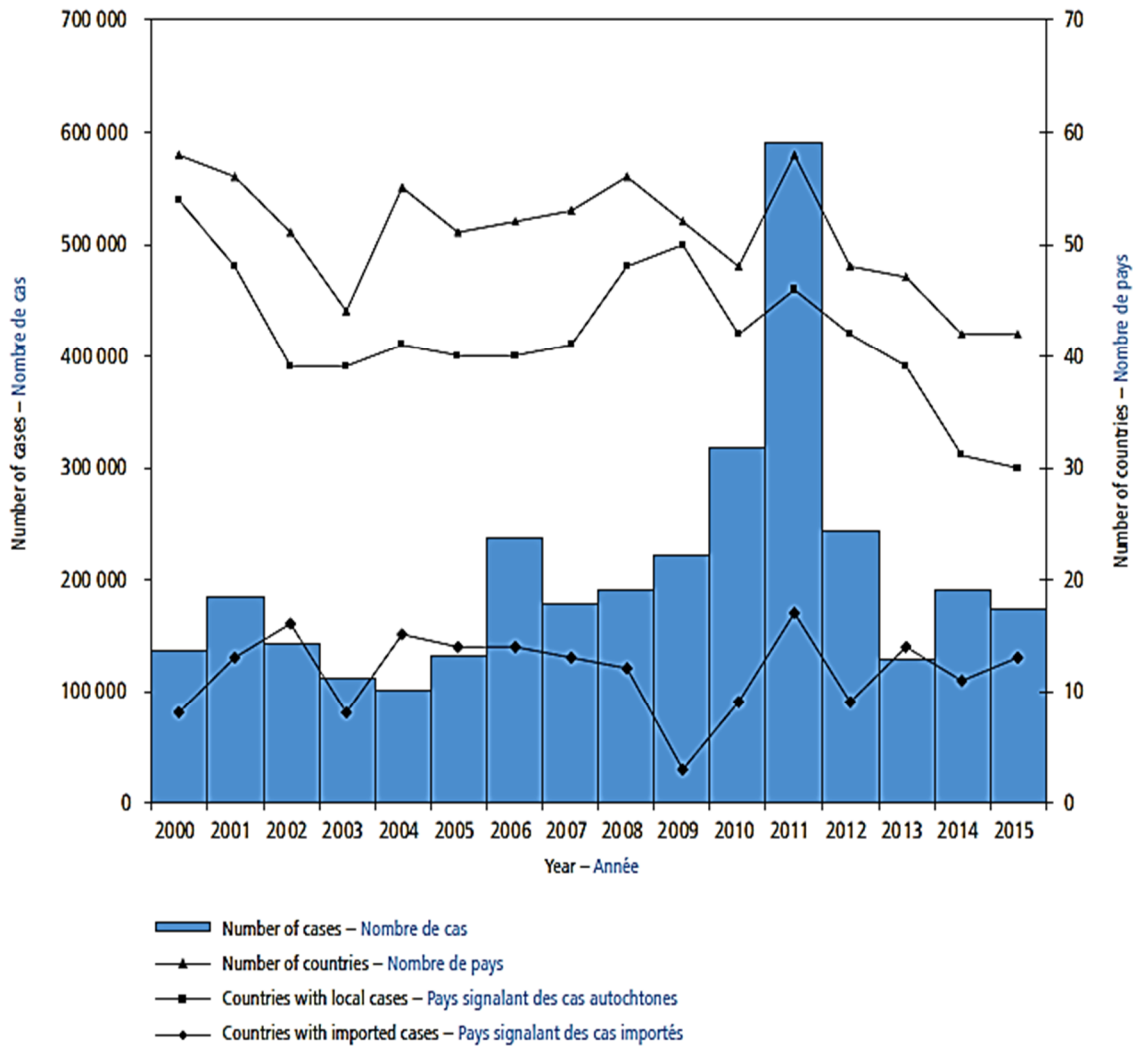


Figure 1: Pays/territoires ayant déclarés des cas de choléra et nombre de cas déclarés par année, 2000-2015 [9]

Tableau II: Nombre de cas de choléra et de décès signalés à l'OMS en 2015 [9]

Region – Région	Country – Pays	Total No. of cases including imported cases/deaths – Nombre total de cas (incluant cas importés et décès)	Imported – Importés	Deaths – Décès	CFR % – TL (%)
Africa – Afrique	Burundi	442		0	0.0
	Cameroon – Cameroun	124		6	4.8
	Côte d'Ivoire	199		6	3.0
	Democratic Republic of the Congo – République Démocratique du Congo	19 182		276	1.4
	Ghana	692		8	1.2
	Kenya	13 291		67	0.5
	Malawi	693		11	1.6
	Mozambique	8 739		64	0.7
	Niger	51		4	7.8
	Nigeria – Nigéria	5 290		186	3.5
	Somalia – Somalie	7 536	0	84	1.1
	South Sudan – Soudan du Sud	1 818		47	2.6
	Tanzania	11 563		144	1.2
	Togo	35		1	2.9
Uganda – Ouganda	1 461		33	2.3	
Zimbabwe	60		0	0.0	
Total		71 176		937	1.3
Asia – Asie	Afghanistan	58 064		8	0.01
	Bahrain – Bahreïn	8	8	0	0.0
	China – Chine	13		0	0.0
	India – Inde	889		4	0.4
	Iran (Islamic Republic of) – Iran (République islamique d')	86	36	1	1.2
	Iraq	4 965		2	0.04
	Japan – Japon	7	7	0	0.0
	Kuwait – Koweït	5	5	0	0.0
	Malaysia – Malaisie	244		2	0.8
	Myanmar	103		12	11.7
	Nepal – Népal	80		0	0.0
	Oman	1	1	0	0.0
	Thailand – Thaïlande	125		1	0.8
	Total		64 590	57	30
Europe	France	1	1	0	0.0
	Norway – Norvège	1	1	0	0.0
	Spain – Espagne	2	2	0	0.0
	Sweden – Suède	1	1	0	0.0
	Switzerland – Suisse	2	2	0	0.0
	United Kingdom – Royaume-Uni	15	15	0	0.0
	Total		22	22	0
America – Amérique	Canada	3	3	0	0.0
	Cuba	65		0	0.0
	Dominican Republic – République Dominicaine	546		15	2.7
	Haiti – Haïti	36 045		322	0.9
	Mexico – Mexique	1		0	0.0
	United States of America – Etats Unis d'Amérique	4	3	0	0.0
Total		36 664	6	337	0.9
Oceania – Océanie	Australia – Australie	2			
	Total	2			
Grand total		172 454	85	1 304	0.8



L'épidémiologie des infections bactériennes estivales est étroitement liée à l'environnement et aux variations climatiques qui sont responsables à la survenue de catastrophes naturelles, et par conséquent, entraînent des déplacements de populations, la perte des moyens de subsistance, la destruction d'infrastructures, une surpopulation et une insalubrité, ce qui favorisent l'apparition des maladies à potentiel épidémique à savoir : le Choléra.

1. Agent pathogène

1.1. Classification et nomenclature

Le vibron cholérique est une bactérie appartenant à la famille des Vibrionaceae, au genre *Vibrio* et à l'espèce *Vibrio cholerae*.

L'espèce du *V.cholerae* possède à sa surface l'antigène somatique O constitué par le lipopolysaccharide [10]. La nature de cet antigène permet de décrire actuellement plus de 206 sérogroupes, pouvant être identifiés dans les centres de référence à l'aide d'anticorps spécifiques sur la base de la nature des glucides, seuls les sérogroupes O1 et O139 sont associés aux épidémies et pandémies du choléra [11].

Les vibrions non cholériques, appartenant d'une part aux sérogroupes de l'espèce *V. cholerae* autres que O1 ou O139 (*V. cholerae* non-O1/non-O139), à l'intérieur du groupe O1, deux biotypes ont été décrits : le biotype « classique » responsable des six premières pandémies et le biotype « El Tor » trouvé au cours de la septième pandémie. Ce dernier se différencie en particulier par une réaction de Voges Proskauer positive et par sa résistance à la polymyxine B (Tableau III) [12].

Le groupe O1 se divise lui-même en trois sérotypes dénommés Inaba, Ogawa et Hikojima, ces trois sérotypes sont dus à la présence à leur surface de proportions variables de déterminants nommés A, B et C (Ogawa possède surtout B, Inaba C). Lors d'épidémies, la transformation d'une même souche, surtout du sérotype Ogawa vers Inaba, a été observée à plusieurs reprises. Ce phénomène est reproductible *in vitro*. Il réduit l'intérêt épidémiologique de la détermination du sérotype.

V. cholerae O1 a été le seul agent connu du choléra pendant plus d'un siècle, entre 1883 et 1992. L'apparition d'une nouvelle souche de vibron cholérique appartenant à un nouveau séro groupe O139 de l'espèce *V. cholerae* représente donc un événement considérable dans l'histoire du choléra. Cette nouvelle souche est identique à *V. cholerae* O1 par les formes cliniques de choléra qu'elle entraîne, par ses caractères biochimiques et par ses facteurs de virulence, dont le principal est la toxine cholérique.

Cependant, l'immunité induite à la suite d'un contact avec *V. cholerae* O1 ne protège pas contre *V. cholerae* O139, ce qui montre que les anticorps dirigés contre la toxine cholérique ne sont pas protecteurs et ce qui apporte un argument en faveur du rôle protecteur des anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide.

Des travaux de génétique bactérienne ont montré que *V. cholerae* O139 résulte d'un transfert de matériel génétique d'une souche de *V. cholerae* non-O1, ne produisant pas la toxine cholérique [13, 14], à une souche de *V. cholerae* O1, produisant la toxine cholérique. Ce transfert a provoqué la modification de la structure chimique du lipopolysaccharide de la souche réceptrice, et donc la conversion du séro groupe O1 en séro groupe O139, alors que cette souche gardait sa capacité à produire la toxine cholérique et donc à provoquer le

choléra. *V. cholerae* O139 possède de plus une capsule polysaccharidique, dont la structure de base est identique à celle de la partie polysaccharidique spécifique du lipopolysaccharide O139.

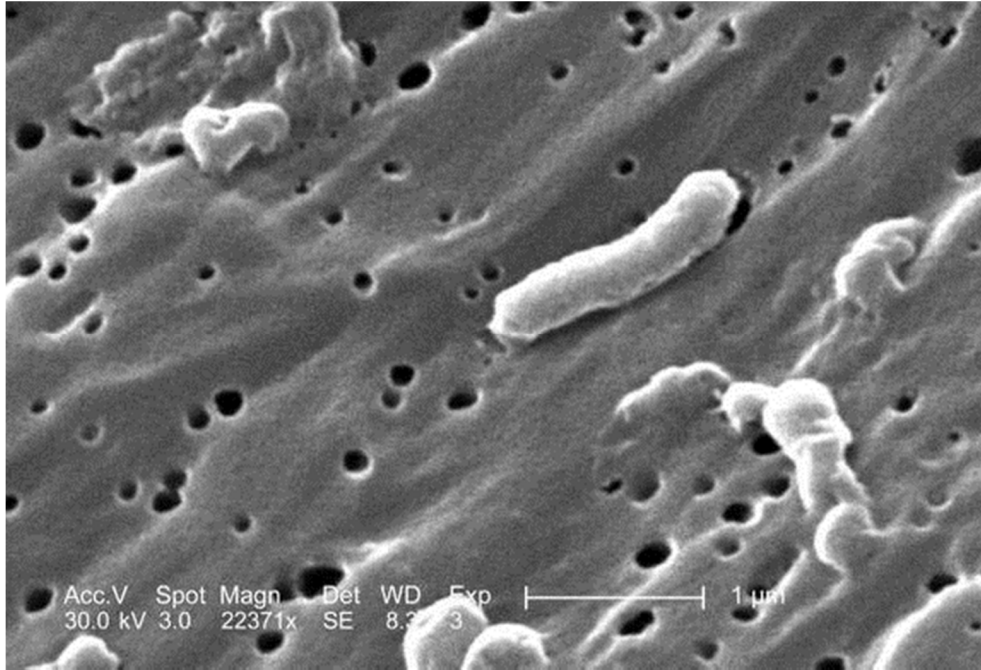


Figure 2: *Vibrio cholerae* observé en microscopie électronique à balayage 22371x agrandie [15].

Tableau III : Principaux caractères différentiels entre les biotypes Classique et El Tor de *Vibrio cholerae*.

Caractères	Biotypes	
	Classique	El Tor
Voges Proskauer	(-)	(+)
Hémolyse	(-)	(+)
Polymyxine B	Sensible	Résistant

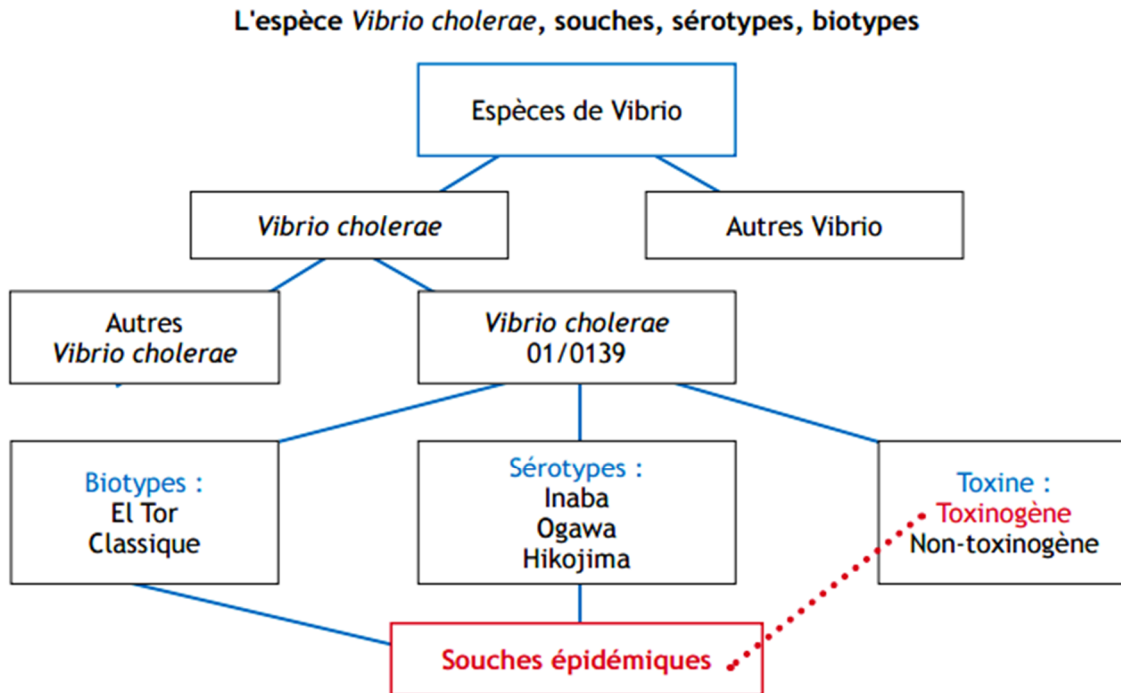


Figure 3: Espèce de *Vibrio cholerae*, souches, sérotypes, biotypes [16].

1.2. Caractères morphologiques [17]

Sur les micrographies électroniques, le vibrion cholérique, cultivé quelques heures en milieux usuels, apparait sous la forme bacillaire, droite ou légèrement incurvée, de 1,0 à 1,5 μ de long sur 0,3 μ de diamètre en moyenne (figure 4), soit sous la forme coccobacillaire de 0,6 à 0,9 μ de long sur 0,5 μ de diamètre (figure 5), soit sous la forme sphérique atteignant généralement 0,8 μ de diamètre (figure 6). On peut observer sur ces images une différence d'opacité dans le corps du vibrion ou le cytoplasme apparait en clair et la paroi en sombre sur les négatifs.

Le flagelle unique à implantation polaire, plus long que le corps, peut atteindre le double de celui-ci, soit 3 μ . Il s'implante directement dans le cytoplasme en traversant la paroi. Cette implantation est particulièrement visible sur certains clichés où le cytoplasme s'est rétracté à la partie médiane du corps en laissant une sphère cytoplasmique à la base du flagelle (figure 7).

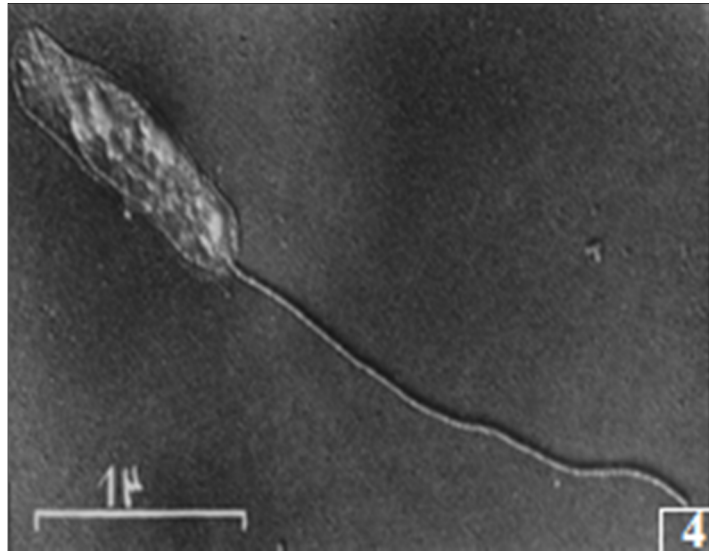


Figure 4: Forme bacillaire, longueur 1,2 μ , diamètre 0,3 μ , flagelle 2,2 μ .

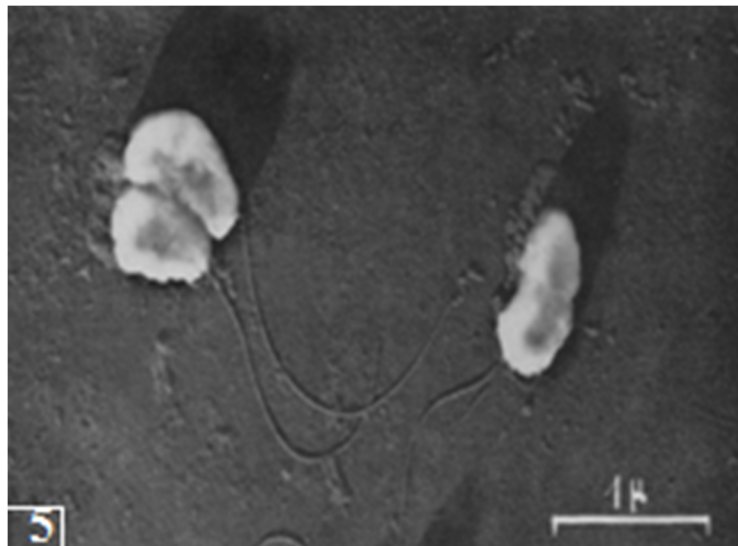


Figure 5: Formes coccobacillaires.

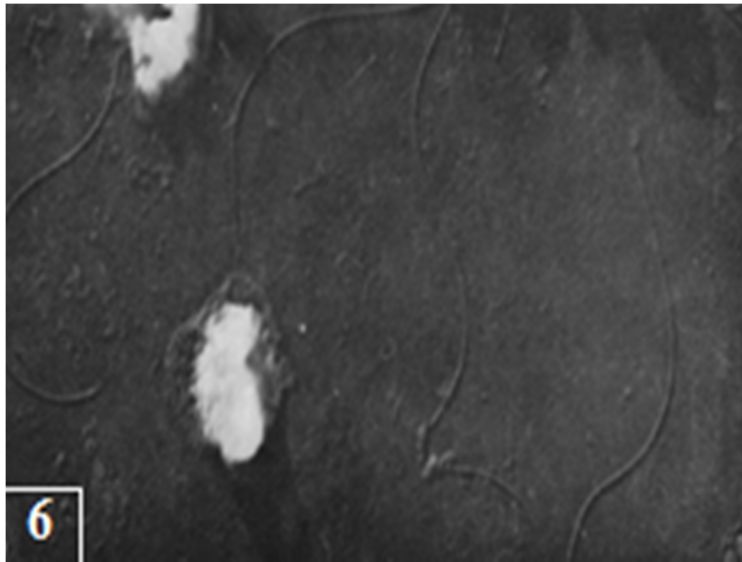


Figure 6:Forme coccoïde, diamètre 0,8 μ .

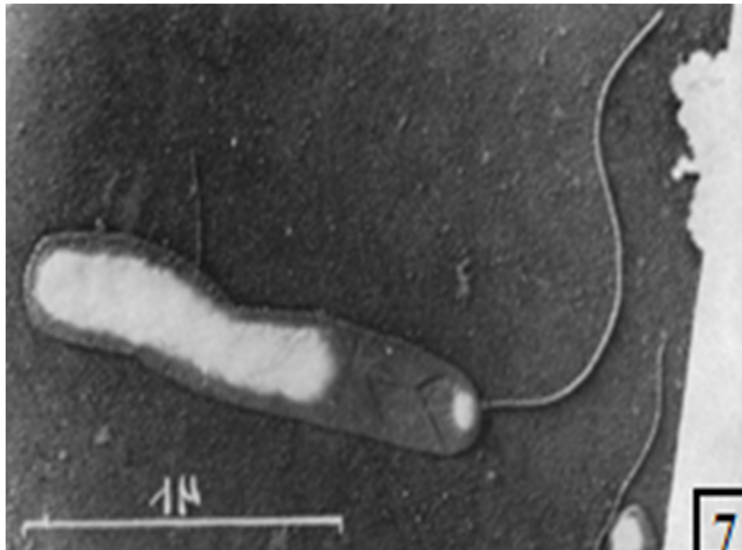


Figure 7:Implantation de flagelle.

1.3. Caractères biochimiques

Sur le plan biochimique, les caractères minimaux à connaître pour identifier les *V.cholerae* O1 et O139 sont :

- L'aspect sur TSI (gélose aux trois sucres et au fer) : (pente acide/culot acide), pas de production de gaz , ni de H₂S.
- Oxydase : réaction positive
- Milieu de Hugh-Leifson : réaction positive d'oxydation et de fermentation du glucose.
- Nitrate réductase : réaction positive.
- Lysine décarboxylase : réaction positive.
- Lipase : réaction positive.
- Arginine dihydrolase : réaction négative.
- la croissance en présence NaCl à différentes concentrations (0%, 3 %).
- ONPG : réaction positif, Indole positif, citrate positif .

Cependant de petites différences, entre certains caractères biochimiques, ont été constatées au niveau de biotype. Ce dernier se différencie en particulier par une réaction de Voges Proskauer variable pour *Vibrio cholerae* « El Tor » et *Vibrio cholerae* « Classique » (Tableau III).

1.4. Caractères cultureux

L'espèce *Vibrio cholerae* est halotolérante, résiste à la bile et aux sels biliaires, elles poussent sur le milieu Marine Agar, sur des milieux sélectifs comme le thiosulfate citrate bile saccharose (TCBS) et abondamment en milieux peptonés simples contenant 1% de NaCl. Les *V.cholerae* cultivent à des pH compris entre 6 et 11 (pH optimal de 7,5 et 8), la plupart des espèces cultivent à 30°C à 40°C, souches de *Vibrio* possèdent un temps de génération très court, qui peut être de 8 à 9 minutes, après 18 à 24 heures d'incubation, les colonies obtenues sur une gélose cœur-cervelle ont un diamètre de 2 à 4 mm, elles sont convexes, lisses, circulaires, à contour régulier. Les souches produisant beaucoup de polysaccharides capsulaires donnent des colonies opaques [18].

1.5. Caractères physicochimiques [19]

- **Durée de survie :**

- Quelques heures sur surfaces sèches
- 1 à 35 jours à 2-4°C (température de glacière)
- 1 à 14 jours à température ambiante
- 5 à 24 jours dans l'eau de puits
- 1 à 2 ans dans les eaux côtières chaudes, les estuaires
- 28 à 35 jours dans des glaçons dans une glacière
- 1 à 2 jours sur des ustensiles métalliques
- Peut-être plus de 6 mois dans les fruits de mer surgelés.

- **Limites de survie :**

- A 65°C, presque tous les pathogènes meurent en 12 secondes, même si certaines bactéries cholériques meurent des 48°C (remarque : l’OMS recommande de faire bouillir l’eau afin de s’assurer que toutes les bactéries sont tuées).

- La bactérie *V. cholerae* survit très bien dans les eaux alcalines et moins bien dans les environnements acides (elle survit à un pH compris entre 6 et 9,6).

1.6. Facteurs de virulence

Le degré de virulence est très variable dans les différents sérogroupes de *V. cholerae*, ainsi que le potentiel de certains sérogroupes à engendrer une véritable épidémie, va dépendre de la présence d’un certain nombre de facteurs de virulence. Parmi ces facteurs, on distingue des facteurs de virulence majeurs et des facteurs accessoires.

Les facteurs de virulence majeurs sont retrouvés spécifiquement dans les sérogroupes O1 et O139 et principalement responsables du caractère hautement pathogène de ces sérogroupes, capables de provoquer une épidémie.

Les facteurs de virulence accessoires vont caractériser la variabilité des statuts de virulence des différents sérogroupes de *V. cholerae*, aussi bien O1 et O139, que d’autres sérogroupes responsables localement d’infections plus ou moins graves, mais non létales.

1.1.1. Facteurs de virulence « majeurs » chez *V. cholerae*

- ❖ La toxine cholérique CT (Cholera toxin) de *V. cholerae*

La toxine cholérique CT est une exotoxine, une protéine toxique excrétée dans le milieu extérieur. La toxine est codée par le phage filamenteux CTXΦ,

intégré au chromosome I de *V. cholerae*. On distingue deux parties dans CTX Φ [20] : la région RS2 (codant des protéines impliquées dans l'intégration, la réplication et la régulation de CTX Φ) et la partie centrale ou «core», qui porte les gènes *ctxA* et *ctxB* codant les deux modules A (deux domaines A1 et A2) et B de la toxine CT, ainsi que d'autres gènes codant notamment des protéines structurales du phage (Figures 8 et 9).

La sous-unité B de la toxine CT se fixe à un récepteur spécifique, le GM1 ganglioside, présent à la surface des entérocytes. La sous-unité A2 est reliée à la sous-unité B de façon non covalente, la sous-unité A1 est impliquée dans l'activité enzymatique toxique induisant une perte de contrôle du flux ionique qui provoque une perte d'eau par les cellules (principal symptôme du choléra), menant une diminution du volume intravasculaire, à une hypotension, à une hypoperfusion des organes et dans les cas les plus sévères à la mort du patient infecté.

❖ Le Toxin-Coregulated Pilus (TCP) chez *V. cholerae* [21-23].

Le Toxin-Coregulated Pilus (TCP) est un facteur de virulence clé dans le processus infectieux de *V. cholerae* à deux titres : il s'agit d'un pilus de type IV, indispensable à la colonisation du tractus intestinal de l'homme [24], par ailleurs, le TCP sert de récepteur au bactériophage filamenteux CTX Φ , codant pour la toxine cholérique. La biosynthèse de ce pilus requiert l'activité de quinze gènes regroupés dans l'opéron TCP, localisé sur le chromosome I. Cet opéron fait partie intégrante d'un îlot de pathogénicité appelé VPI (39,5 kpb) caractéristique des souches de *V. cholerae* à l'origine d'épidémies et de pandémies.

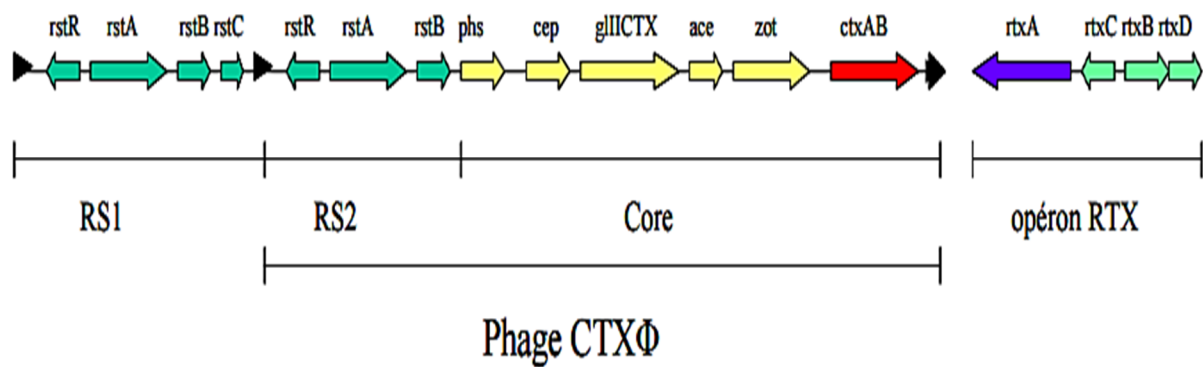


Figure 8: Structure des phages RS1, CTX et de l'opéron RTX chez *V.cholerae*.

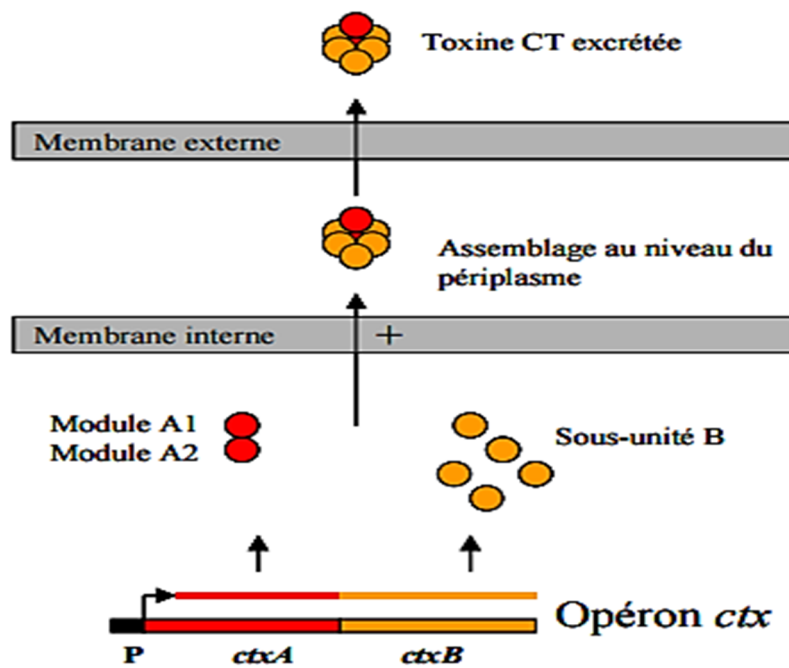


Figure 9: Toxine cholérique CT, expression, assemblage, excrétion.

Les flèches indiquent le sens de la transcription.

1.2.1. Facteurs de virulence « accessoires » chez *V. cholerae*

Différents facteurs secondaires ont été décrits chez *V. cholerae*, à la fois dans les sérogroupes O1 et O139, mais également dans les sérogroupes non-O1 et non-O139, responsables d'infections intestinales plus ou moins sévères et du caractère plus ou moins virulent des souches considérées.

❖ Autre pilus

Le pilus mannose-sensitive hemagglutinin (MSHA) semble également jouer un rôle dans la pathogénèse de *V. cholerae* O1 El Tor [25]. Par ailleurs, le pilus MSHA peut participer à une voie d'entrée TCP-indépendante du phage CTX Φ et du phage satellite RS1 en servant de récepteur au phage filamenteux VGJ Φ [26]: il s'agit d'une nouvelle voie de transduction spécialisée consistant en une co-intégration spécifique de VGJ Φ avec CTX Φ ou RS1, sous des formes hybrides nommées respectivement HybP et HybRS. Cette transduction paraît tout aussi efficace que la voie TCP-dépendante.

❖ Les toxines de la famille RTX chez *V. cholerae*

La plupart des *V. cholerae* O1 El Tor et O139 portent des gènes codant une autre toxine qui appartient à la famille des RTX (repeats in toxin) hémolysine et leukotoxine [27-28]. L'opéron rtx code pour la toxine RTX (rtxA), pour un activateur (rtxC) et un transporteur (rtxB et D) (Figure 8). La production de RTX est associée chez *V. cholerae* O1 El Tor et O139, à un effet cytopathogène lié à un arrondissement des cellules épithéliales humaines par dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette. Il a été proposé que l'acquisition de l'opéron rtx dans ces deux sérogroupes O1 et O139, pourrait avoir participé à leur émergence.

❖ Toxine cytolysine/hémolysine

V. cholerae biotype El Tor, ainsi que la plupart des souches non-O1, produisent une toxine cytolytique sécrétée dans le milieu extérieur : la toxine El Tor cytolysine/hémolysine [29]. Cette toxine présente une activité entérotoxique et apparaît contribuer à la pathogénèse de gastroentérites causées par les souches de *V. cholerae* ne synthétisant pas la toxine cholérique. Cette entérotoxine est codée par le gène HlyA, sous forme d'un précurseur prepro-HlyA (de 79 kDa) mûri en mature-HlyA (de 65 kDa), la cytolysine active. La maturation de cette toxine peut être opérée par différentes protéases types hémagglutinine/protéase, trypsine, subtilisine, thermolysine [30].

❖ Les endotoxines ou LPS et la capsule chez *V. cholerae*

Par opposition aux exotoxines, les endotoxines regroupent les composés toxiques structuraux de la paroi des bactéries Gram-négatives, appelés lipopolysaccharides (LPS). Les LPS servent notamment de barrière pour protéger les bactéries des stress extérieurs. La toxicité du LPS survient après avoir été libéré par la lyse cellulaire de la bactérie, provoquée par la réponse immunitaire de l'hôte ou par un traitement antibiotique. Cette toxicité repose sur la capacité du LPS à induire l'apoptose de la cellule hôte [31], ou sur une sur-stimulation du système immunitaire entraînant un choc septique. Trois parties peuvent être distinguées dans la structure du LPS [32-33] : la partie proximale insérée dans la membrane externe, appelée le lipide A, est responsable de la toxicité du LPS et de ses capacités immunomodulatrices ; la partie centrale, le « core » ou cœur oligosaccharidique intervient dans le maintien de la membrane externe; la partie distale antigénique O est hydrophile, exposée au milieu extérieur et présente une grande variabilité à l'origine de la spécificité sérologique, permettant la classification d'une espèce bactérienne en différents sérogroupes.

❖ Le biofilm bactérien chez *V. cholerae*

Le biofilm se définit comme une population de bactéries adhérant à une surface et enrobée d'une matrice d'exopolysaccharides (EPS). La première étape de la formation du biofilm passe par la synthèse d'EPS qui apportera plasticité au biofilm, résistance aux agents antimicrobiens, à la phagocytose, aux espèces oxygénées réactives et à des conditions nutritives limitantes. Chez *V. cholerae*, il a été montré que le flagelle agissait comme un capteur mécanosenseur contrôlant la synthèse d'EPS : une étude réalisée par Lauriano et al en 2004 a montré qu'un mutant non flagellé produisait des EPS de façon non contrôlée et présentait in vivo une capacité de colonisation réduite, mais également une diminution significative de la toxine CT et de TCP in vitro. Il semblerait donc que la régulation du biofilm chez *V. cholerae* participe activement à la pathogénèse [34].

2. Réservoir

2.1. Réservoir environnemental

Le choléra fait partie dans la nature d'un écosystème retrouvé dans les eaux saumâtres telles que celles des estuaires de grands fleuves d'Asie. La bactérie est adaptée à des teneurs en sel allant de 5 pour mille à 30 pour mille et croît lorsque la température de l'eau et l'apport en matières organiques sont suffisants.

Une forte concentration en matières organiques peut compenser une salinité insuffisante. Les bactéries peuvent alors se présenter sous différentes formes :

- une forme libre mobile
- une forme symbiote du phytoplancton
- une forme commensale du zooplancton
- une petite forme sphérique viable non cultivable (qui a fait longtemps sous-estimer ce réservoir hydrique)
- Et enfin une population liée au biofilm, lui-même attaché à des surfaces inertes ou chitineuses [35,36].

Ainsi, un seul copépode peut porter jusqu'à 10^4 de *V. cholerae* [37], quantité proche de la dose infectante. Cette fixation est possible grâce aux pili de type IV et à la chitinase qui permettent aussi à la bactérie de coloniser crustacés et poissons. Des populations de vibrions peuvent ainsi se faire porter le long des côtes dans l'axe des courants marins.

D'autres produits bactériens comme la mélanine peuvent contribuer au développement des colonies d'invertébrés dans le milieu. Même la toxine cholérique pourrait jouer un rôle osmorégulateur au profit des hôtes environnementaux de la bactérie. *V. cholerae* peut aussi vivre en association avec des plantes aquatiques comme les jacinthes d'eau ou la microflore, en particulier des algues bleues du genre *Anabena*. En combinant ces modes de vie et notamment grâce aux stades viables non cultivables, *V. cholerae* persiste et voyage dans le milieu marin pendant des mois, voire des années et peut parcourir des milliers de kilomètres. La coexistence de plusieurs sérotypes intégrés dans ces écosystèmes favorise les échanges génétiques et l'émergence de nouveaux variants [38]. Le milieu hydrique serait donc bien un réservoir de vibrions pathogènes.

2.2. Réservoir humain

Le réservoir humain est le principal réservoir, il permet la dissémination rapide au sein d'un territoire. Ce réservoir comprend les malades qui produisent des selles riches en vibrons cholériques, les cadavres de ceux qui sont morts du choléra et les porteurs asymptomatiques. Chez les malades, la toxine qui aboutit à l'émission massive de selles contribue à répandre les vibrons dans l'environnement [39].

Le passage de *V. cholerae* par l'intestin humain aboutissait à un état d'hyperinfectivité sous contrôle génétique. Les bactéries isolées de selles de malades sont ainsi 700 fois plus infectantes pour la souris que celles qui proviennent de l'environnement. Cet état est transitoire et disparaît en 18 heures. Ceci concerne donc aussi les bactéries contenues dans l'intestin des cadavres et explique le risque de contamination majeur lié aux rites funéraires. [40].

Le rôle des porteurs asymptomatiques et des convalescents dans la circulation des vibrons et dans leur persistance entre deux épidémies a longtemps été le sujet de controverses. La détection de ces porteurs est d'autant plus difficile que les bactéries, en petites quantités cette fois, doivent passer par le milieu acide du côlon et risquent de ne plus être viables en culture [41].

Il semble que les vibrons actuellement les plus répandus, qu'il s'agisse de O1 biotype El Tor ou de O139, soient à l'origine d'un plus grand nombre d'infections infracliniques et de porteurs asymptomatiques que le biotype classique [42- 44] (Figure 10).

3. Modes de contamination

Le choléra est une maladie caractéristique du péril oro-fécal mais aussi d'origine environnementale et les voies de contamination de choléra sont généralement classés comme suit :

- La contamination hydrique (la contamination de l'eau par fèces ou des vomissures ou de pérennité de l'agent pathogène environnementale).
- La contamination interhumaine (maladie des mains sales).

3.1. Transmission hydrique

Cette contamination peut être une ingestion directe par l'ingestion d'eau de boisson contaminée à l'origine de la démonstration de John Snow [45] est toujours possible, qu'il s'agisse d'eau douce ou d'eau saumâtre, et nous retrouvons ici le choléra des estuaires. Chaque fois que l'eau devient rare, les populations se concentrent autour des points d'eau et le risque de contamination est accru [46,40].

Elle peut être indirecte par l'ingestion de produits marins (poissons, crustacés) est à l'origine de cas aussi bien sur place [47] qu'à distance, réalisant alors des cas d'importation isolés d'origine alimentaire [48-50]. La pratique commerciale consistant à arroser les légumes à l'étalage pour en améliorer la présentation peut être un mode de contamination. Des études récentes mettent aussi en cause l'eau de baignade [51].

3.2. Transmission interhumaine

La transmission interhumaine oro-fécale apparaît évidente dans les communautés humaines à promiscuité importante. Les mains sales sont à incriminer lors de toxi-infections alimentaires collectives à *V. cholerae* [52] et même lors de la transmission nosocomiale. [53,54].

Elles sont également en cause lors des grands repas qui accompagnent les rites funéraires et qui rassemblent les personnes ayant participé à la toilette des cadavres dans certaines régions [40] (figure 10).

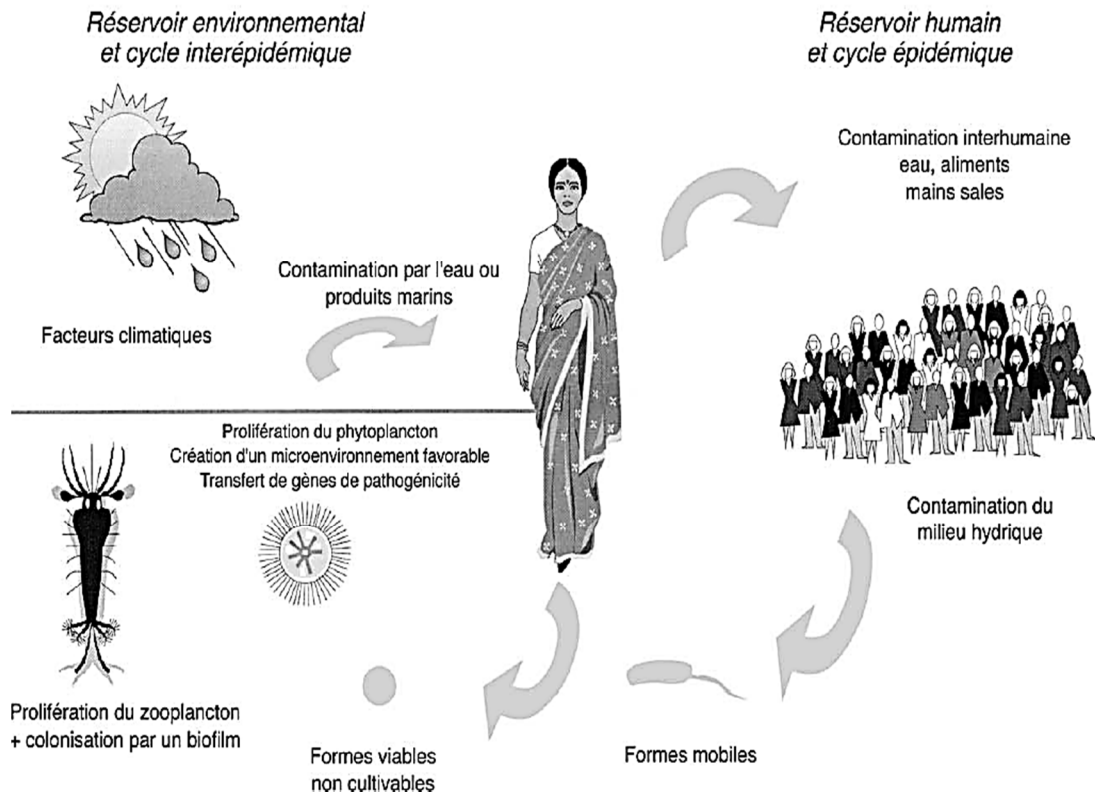


Figure 10: Cycle naturel et mode de transmission du choléra [55]

4. Facteurs favorisants [6, 56, 57]

Les facteurs favorisants le maintien et la transmission du choléra sont à la fois humains, climatiques et des facteurs liés à l'organisation de services de santé.

4.1. Facteurs humains

Les grandes épidémies de choléra arrivent toujours dans les pays pauvres du monde, cumulant plusieurs facteurs de risque :

- Densité de la population
- Promiscuité
- Dégradation des conditions d'hygiène
- Problèmes d'assainissement et d'accès à l'eau potable.

- **L'augmentation de la population** : surtout dans les grandes villes, associée à une paupérisation et une urbanisation sauvage, constitue un facteur essentiel dans l'apparition présente et future des épidémies de choléra.

- **Les mouvements de population** : déplacements de population à la suite de guerres, de catastrophes naturelles, de famine favorisant l'émergence des épidémies de choléra en zone d'endémie (la malnutrition, le stress, l'épuisement, la promiscuité favorisent la contamination).

- **Les grands rassemblements** (pèlerinages, fêtes, rites, coutumes) favorisant la promiscuité et le manque d'hygiène constituent des déterminants habituels et connus d'une flambée épidémique. Il suffit d'un cas importé par avion et l'épidémie se propage vite. Les axes de communication de l'épidémie de choléra sont toujours terrestres, maritimes, fluviaux mais de plus en plus aériens.

4.2. Facteurs environnementaux

Des variations climatiques peuvent aggraver la situation et le nombre de cas de choléra. A l'état naturel, *V. cholerae* se développe dans les eaux saumâtres (à la fois salées et alcalines), chargées de matières organiques et de plancton.

Climat : Le choléra se recrute le plus souvent en zone humide, intertropicale, pendant la saison des pluies .C'est le cas de la région des Grands Lacs en Afrique Subsaharienne et du delta du Gange qui sont, des régions endémiques bien connues. Mais on peut aussi avoir des épidémies de choléra en

région semi-désertique pendant la saison sèche. C'est le cas des épidémies dans le Sahel, en Afrique, de 1970 à 1980, puis en 1983.

Pluviométrie : L'arrivée de la saison des pluies ou de cyclones peut favoriser l'émergence ou la recrudescence d'une épidémie de choléra en région endémique humide. Toutefois, en région sèche ou semi-désertique, l'arrivée de la pluie peut arrêter l'épidémie de choléra en dispersant la population, jusque là concentrée sur les rares points d'eau et en permettant une meilleure hygiène.

Température de l'eau : Le vibrion se développe bien dans les eaux saumâtres plutôt chaudes, mais survit aussi des années dans les eaux profondes.

Température de l'air : Le vibrion cholérique est plus fragile à l'air ambiant que dans son milieu aquatique habituel. Il peut toutefois survivre quelques jours à la surface des fruits, légumes, poissons et crustacés contaminés.

Topographie : Les épidémies de choléra débutent habituellement par les zones côtières des pays, parfois autour des lacs. Les estuaires, les deltas, les marigots et les mangroves, avec la présence d'eau saumâtre et de végétation aquatique, sont les principales zones à risques. A partir de ces zones, les épidémies diffusent vers tous les terrains : plaines, plateaux, en zone montagneuse, et même en haute altitude à des hauteurs de 2000 à 4000 mètres.

Nature du sol : Le terrain argileux toujours humide est un facteur aggravant : l'eau stagne, les latrines débordent. Paradoxalement, un sol volcanique constitué de lave qui favorise le ruissellement et l'infiltration dans les nappes souterraines, peut être un facteur aggravant ; en effet, il peut y avoir contamination de la nappe, donc des puits, en cas d'épidémie de choléra.

Ecologie - Environnement : Le changement des écosystèmes dû au réchauffement de la planète, la pollution atmosphérique, la déforestation entraînant des inondations, les sécheresses ou autres catastrophes climatiques pourrait être à l'origine de la recrudescence épidémique du choléra. Ces facteurs environnementaux pourraient aussi favoriser l'émergence de nouvelles souches de *Vibrio cholerae*. De ce qui précède, il importe de stigmatiser le fait qu'il n'existe pas de profil type climatique ou géographique pour une épidémie de choléra. On peut voir des épidémies de choléra sous de nombreux types de climats, en montagne ou en zone désertique, etc.

4.3. Facteurs liés à l'organisation de services de santé

Les déterminants sanitaires sont liés [6,56]

- Au manque de ressources sanitaires du pays ;
- Insuffisance de structures de santé, de personnel soignant par ailleurs bien formé et de financement ;
- A la désorganisation des services de santé et d'accès aux soins en cas d'épidémie de choléra ;
- Au manque de politique de santé bien définie ;
- A l'état de santé précaire de certaines populations.

Le niveau sanitaire d'un pays est un déterminant essentiel dans le contrôle d'une épidémie de choléra et dans son extension. Elle est très facilement stoppée dans les pays développés où les ressources sanitaires sont suffisantes.

5. Réceptivité

S'il n'y a pas d'immunité naturelle, il y a bien une inégalité devant la maladie puisque seulement une minorité des sujets contaminés présente des signes cliniques.

Une surreprésentation des individus de groupes érythrocytaires O parmi les malades [58] suggère des facteurs de prédisposition génétique. Ainsi le polymorphisme génétique pour certains récepteurs des entérocytes comme le cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) a-t-il pu être évoqué [59]. L'acidité gastrique réalise quant à elle un véritable effet de barrière lors de l'ingestion de la bactérie. Les patients gastrectomisés, dénutris, sont donc plus vulnérables. Les perturbations induites par l'infection chronique par *Helicobacter pylori* sont associées de façon significative à un risque supplémentaire d'apparition de la maladie [58].

L'infection est immunisante et les anticorps sériques jouent un rôle protecteur. Ces anticorps peuvent diffuser dans la lumière intestinale et favoriser l'élimination des bactéries. En revanche, l'infection naturelle n'aboutit pas à la production d'anticorps dirigés contre la toxine. Ainsi, lors de la première apparition du choléra dans une région ou lors de sa réapparition après plusieurs dizaines d'années, l'épidémie revêt un caractère explosif. Les répliques moins importantes qui peuvent survenir quelques mois plus tard sont le fait de l'atteinte des sujets qui n'ont pas été touchés par la première vague. Mais cette immunité est éphémère et peut être raccourcie par la malnutrition [60].

Dans les régions où le choléra est devenu endémique, des bouffées épidémiques peuvent ainsi ressurgir suivant un rythme de plusieurs années en fonction du renouvellement de la population [61].



*Mécanisme
physiopathologique*

Le choléra résulte de l'absorption, par voie orale, du vibron cholérique contaminant l'eau ou les aliments. La dose infectante est la quantité de bactéries requise pour que la maladie se développe, est liée à l'état de santé de la personne et au métabolisme de son estomac, elle est déterminée au cours d'expérimentations sur des volontaires, est relativement élevée, de l'ordre de 10^8 à 10^{11} bactéries, du fait de la sensibilité du vibron cholérique à l'acidité gastrique, cela explique qu'une faible dose suffira à infecter une personne dont l'estomac sécrète peu d'acide gastrique (dont le pH est donc plus élevé) et cette personne n'est donc pas en mesure d'éliminer *V. cholerae* (les bactéries ne peuvent pas survivre dans les environnements acides).

La dose à laquelle 50 pour cent des personnes sont infectées est d'environ 10^6 bactéries *V. cholerae*. Un seul organisme infecté, par exemple un copépode ou un plancton dans les eaux de surface, peut porter 10^4 - 10^6 bactéries *V. cholerae* et la diarrhée d'apparence « eau de riz » d'une personne contaminée peut contenir 10^7 - 10^9 de *V. cholerae* par millilitre. La dose infectieuse soit beaucoup plus faible lorsque les vibrions cholériques sont inclus dans les aliments [62].

Il est très important de comprendre que la bactérie cholérique n'est pas directement responsable de la maladie. Elle ne colonise pas les cellules de la paroi intestinale et la toxine cholérique ne provoque pas de lésions cellulaires ce qui explique que la muqueuse intestinale ne présente pas de lésions macroscopiques et que le malade, bien réhydraté, guérisse sans séquelle. Son comportement diffère de celui de la bactérie à l'origine de la shigellose, qui traverse l'intestin, envahit les cellules intestinales et provoque une réponse inflammatoire, laquelle entraîne une diarrhée sanglante distincte de la diarrhée aqueuse caractéristique du choléra [63].

Après un passage dans l'estomac, les bactéries survivantes se fixent au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, se multiplient et traversent la couche de mucus et adhèrent aux entérocytes grâce à leurs pili notamment la toxin coregulated pilus [64].

La toxine cholérique, responsable du syndrome cholériforme, est produite, au cours d'infections intestinales dues à *Vibrio cholerae*, germe qui se développe chez l'homme dans l'intestin grêle. Elle est responsable de diarrhées très importantes. Cette maladie jadis tant redoutée n'est aujourd'hui mortelle que dans les zones du globe sous-médicalisées.

Son traitement consiste principalement en une réhydratation pour compenser la perte hydroélectrique due à l'épisode diarrhéique, elle est aujourd'hui bien connue et caractérisée aussi bien au niveau de son mode d'action que de sa structure [65-67]. Cette molécule de 84 kDa est constituée de 2 entités séparément non toxiques: l'une d'elles (le composant B) est constituée de 5 sous-unités de 11,6 kDa chacune, et porte le site de fixation de la toxine sur son récepteur membranaire. L'autre (le composant A) comporte 2 sous-unités de 24 et 5,4 kDa (A1 et A2) reliés par un pont disulfure le composant A est responsable de l'activité toxique de la molécule.

La toxine cholérique exerce son activité toxique en se fixant, par l'intermédiaire de ses sous-unités B, sur un récepteur membranaire spécifique (le ganglioside GM1), à la surface de l'entérocyte [68,69], mais également sur de nombreuses autres lignées cellulaires [70].

Cette fixation induit la translocation rapide de la sous-unité enzymatique A de la toxine à travers la membrane. La sous-unité A1 catalyse l'hydrolyse du NAD et le transfert d'une partie de cette molécule (ADP-ribose) sur la sous-

unité régulatrice Gs de l'adénylate cyclase qui est située à la face interne de la membrane plasmique.

L'ADP-ribosylation de cette protéine régulatrice conduit à l'activation permanente de l'adénylate cyclase, et à la conversion non contrôlée de l'ATP en AMPc. L'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc provoque le dérèglement des fonctions cellulaires ionique et entraîne une perte massive d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale qui inverse le flux hydro sodé au niveau de l'épithélium, cette inversion entraîne la production dans la lumière intestinale d'un liquide très abondant isotonique au plasma, particulièrement riche en potassium et en bicarbonates [71].

Ce mécanisme, non létal pour la cellule, conduit à une sortie passive d'eau, origine de la diarrhée. Le mode d'action de cette toxine résume en fait son activité biologique [72-74].

Les schémas si dessous résument les différentes étapes de la pathogénicité du choléra (Figure 11,12) :

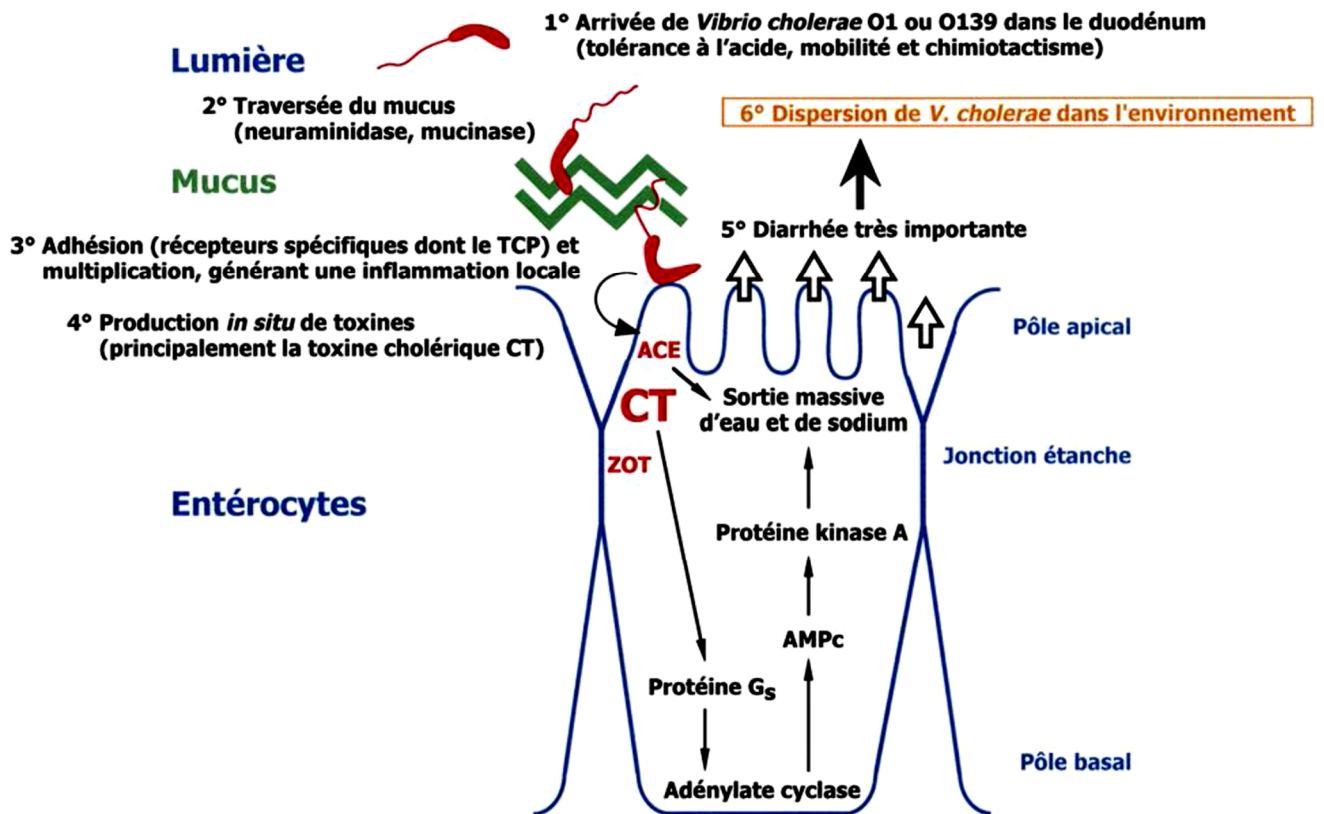


Figure 11: Représentation simplifiée de différentes étapes de la pathogénicité du choléra [63].

ZOT: zonula occludens toxin

ACE: accessory cholera enterotoxin

TCP: toxin co regulated pilus

CT : toxine cholérique.

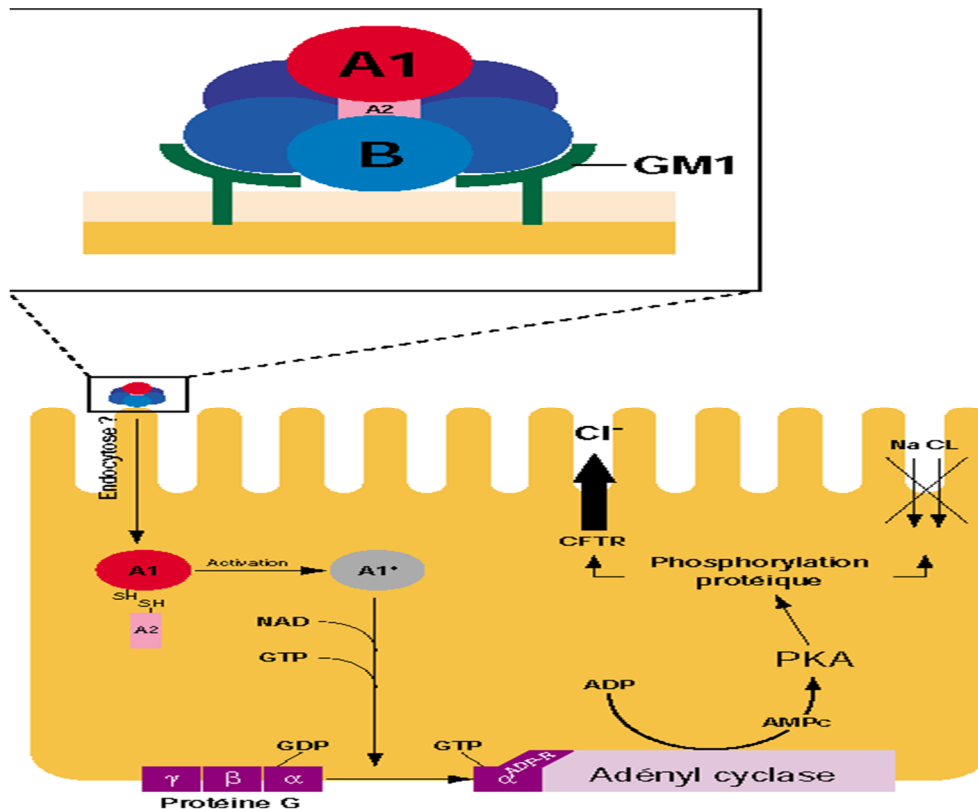


Figure 12: Toxine cholérique et son mécanisme d'action [77]

Le volume d'eau éliminé peut atteindre 15 L par jour, ce qui explique la gravité de la déshydratation. Le compartiment extracellulaire est d'abord touché par cette déshydratation, avec une diminution des volumes intravasculaires. Ensuite, l'atteinte du compartiment intracellulaire affecte les fonctions cellulaires. Lorsque le volume intravasculaire diminue de plus de 20 %, l'hypotension et le manque de perfusion des organes vitaux entraînent la mort.

Jusqu'à 50% des personnes infectées sont susceptibles de développer une déshydratation sévère présentant un risque élevé de mortalité en l'absence de traitement. Le vibron disparaît des selles spontanément en 7 à 14 jours [75,76].



Le syndrome «cholérique» est caractérisé par plusieurs signes, le début est brutal, sans signes annonciateurs. Avec ou sans douleur abdominale, l'incubation - de quelques heures à quelques jours - est suivie de violentes diarrhées et de vomissements, sans fièvre, la mortalité est plus élevée chez les enfants, les personnes âgées et chez les individus fragilisés.

Les diarrhées apparaissent fécaloïdes au début, deviennent rapidement aqueuses, elles sont incolores, en « eau-de-riz » avec des flocons blanchâtres, grains riziformes qui sédimentent et se remettent facilement en suspension, d'odeur fade, et extrêmement abondante (jusqu'à 1 litre par heure) [78]. Elles ne sont jamais sanglantes sauf si association avec d'autres pathologies, elles sont émises par jets successifs sans pour autant calmer les douleurs abdominales.

Ces diarrhées incessantes épuisent le malade, elles s'accompagnent de vomissements qui sont émis d'abord en jet puis s'écoulent sans effort. Au début ils sont bilieux puis ils deviennent aqueux [79]. Un état d'acidose métabolique lié aux pertes diarrhéiques, une asthénie intense ou grande torpeur, une soif majeure que le malade ne peut satisfaire (à cause des vomissements), des crampes musculaires très douloureuses, d'abord des extrémités et des membres, puis de l'abdomen et du thorax.

Le malade reste conscient, mais ses yeux sont vitreux, les globes oculaires sont enfoncés dans les orbites cernées et sa voix inaudible, le visage est émacié, la langue est rôtie, la peau garde un pli cutané très marqué et durable, le corps est cyanosé et couvert de sueurs froides, le pouls est rapide et imprenable, la pression artérielle est effondrée, la température cutanée basse (36° C). L'évolution sans traitement se fait vers la mort par collapsus cardio-vasculaire en moins de 3 jours, quand la déshydratation atteint ou dépasse 12 à 15 % du poids corporel [80].



Figure 13: Photographie d'un patient atteint de choléra [81].



Figure 14: Dessin qui illustre une personne cholérique [82].



*Diagnostic bactériologique
du choléra [83]*

L'identification du vibron cholérique dans les prélèvements de selles diarrhéiques est essentielle pour affirmer la présence du choléra. Le rôle du laboratoire de bactériologie est donc très important soit pour le diagnostic de cas isolés – cas dits « d'importation » – soit pour le diagnostic des premiers cas d'un nouveau foyer épidémique.

Le diagnostic du vibron cholérique est qu'il doit être réalisé à la fois avec rigueur et rapidité. La rigueur permettra d'éviter les fausses alertes au choléra que les retards dans la détection d'un nouveau foyer cholérique et la rapidité du diagnostic permettra la mise en œuvre rapide de mesures sanitaires pour limiter la progression de l'épidémie [84,85].

La nécessité de rigueur et de rapidité pour l'identification du vibron cholérique est à l'origine d'une démarche diagnostique différente de celle qui est habituellement utilisée en bactériologie.

1. Prélèvements

Le prélèvement des vibrions se fera dans les selles et les vomissements et avant la mise en route de toute antibiothérapie. Les selles sont fécaloïdes durant les premières heures de la maladie puis liquidiennes. Le malade peut émettre jusqu'à 15 litres de selles par jour.

2. Conditionnement, conservation et transport des prélèvements

La première méthode pour envoyer les selles suspectes au laboratoire consiste à imbiber un petit morceau de papier absorbant stérile, et à le placer dans un tube stérile en matière plastique à fermeture étanche, contenant quelques gouttes d'eau physiologique stérile (Figure 15).

D'autres moyens de conditionnement peuvent être utilisés :

- Un milieu liquide eau peptonée hypersalée alcaline (milieu de transport et d'enrichissement pour vibrions)
- le milieu semi-solide de Cary-Blair pour la conservation des selles (Figure 16).



Figure 15: Dispositif MSF utilisé pour le transport au laboratoire des échantillons de selles en vue de la recherche de vibron cholérique [63].



Figure 16: Milieu de Cary-Blair pour le recueil des selles [86].

Il faut éviter les solutés salins glycérolés, qui ne sont pas favorables à la conservation des vibrions. Les échantillons conditionnés peuvent contenir des vibrions viables jusqu'à 4 ou 5 semaines après la date de conditionnement. Ils doivent être envoyés au laboratoire à température ambiante sans réfrigération, dans la mesure où ils sont traités rapidement.

Le transport doit être soumis à la réglementation locale ou internationale concernant le transport des substances infectieuses. Et aussi en ce qui concerne l'emballage de tels échantillons.

On doit fermer les tubes/récipients pour éviter les fuites ; les placer dans des récipients hermétiques pour les protéger de la glace humide ou sèche. Les envoyer dans des boîtes étanches contenant de la glace (sèche ou humide) par service postal rapide.

Il est impératif d'utiliser un système à triple emballage, et comprenant :

- Un récipient primaire étanche contenant la culture ou le matériel biologique
- Une boîte secondaire étanche, résistant aux chocs, avec un matériau absorbant en quantité suffisante, dans laquelle est inséré le récipient primaire
- Un emballage tertiaire résistant dans lequel est placé l'ensemble, dont la plus petite dimension soit supérieure 10 cm, afin de porter le marquage spécifique et l'étiquetage réglementaire obligatoire. Cet étiquetage, permettant l'identification de la classe de danger, est placé sur la paroi externe de l'emballage tertiaire (utiliser les étiquettes de danger normalisées en losange de 10 x 10 cm) (Figure 17).

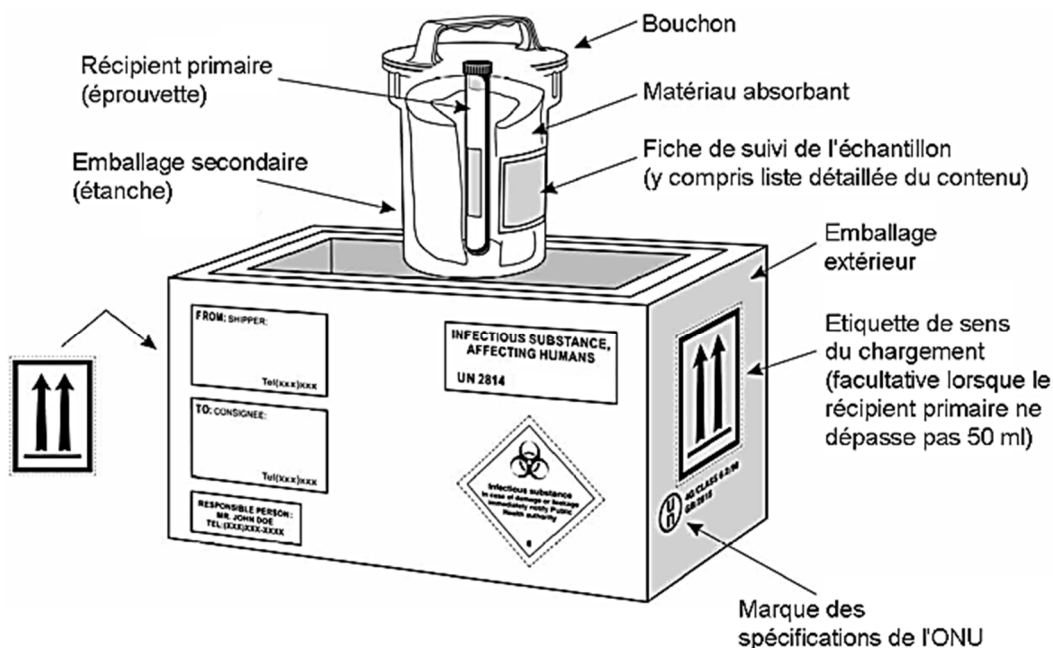


Figure 17: Emballage des matières infectieuses [87].

3. Examen direct

3.1. Examen à l'état frais

Cette étape consiste à observer les selles à l'état frais entre lame et lamelle et de noter la présence petits bâtonnets recourbés avec mobilité en flèche.

3.2. Coloration de Gram [88]

La coloration de Gram est un examen très important et ne doit jamais être omis. Une coloration de gram permet de détecter la présence de micro-organismes, surtout de bactéries, dans un échantillon prélevé d'un site que l'on suspecte d'être infecté. Cette coloration utilise les propriétés de la paroi bactérienne et donne une information rapide sur la forme et le type des bactéries éventuellement présentes dans l'échantillon.

Elle est fondée sur l'action successive d'un colorant, le cristal violet, d'iode puis d'un mélange d'alcool et d'acétone.

D'après cette coloration de Gram, on observe des bâtonnets droits ou incurvés colorés en rose « Gram négatifs », asporogènes.

4. Enrichissement et isolement

Cette étape consiste en une succession de culture en eau peptonée hypersalée alcaline (EPSA) ou en eau peptonée alcaline (EPA), qui ont pour objectif de sélectionner le vibrion cholérique par son aptitude à se développer très rapidement dans EPA et sera présent au bout de 6 à 8 heures à une température comprise entre 35 et 37°C.

Dès qu'un tube d'EPSA ou d'EPA est trouble, la culture est isolée sur une gélose nutritive alcaline (GNA) en parallèle avec le milieu TCBS (une gélose sélective thiosulfate-citrate-bile-saccharose) (Figure 19). Cela peut permettre de gagner de 16 à 18 heures pour la réaction d'agglutination sur lame.

Pour le repiquage et l'isolement à partir des tubes d'enrichissement, il faut prélever délicatement sous la surface de l'eau peptonée, sans agiter le tube car les vibrions ont tendance à se développer dans la partie supérieure du milieu. Si le bouillon ne peut pas être repiqué sur gélose après 6 à 8 heures d'incubation, repiquer quelques gouttes après 18 heures dans un tube d'EPA. Repiquer ce second tube sur un milieu solide au bout de 6 à 8 heures d'incubation :

- Sur GNA, les colonies de vibrion cholérique sont rondes, de taille moyenne, environ 2 mm de diamètre après 18 heures de culture, translucides bleutées, à bord régulier. Si nécessaire, ré-isoler au moins 5 colonies suspectes sur GNA (Figure 18).

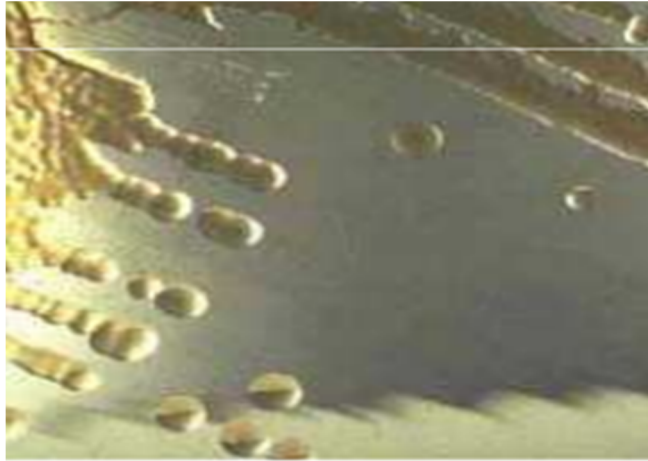


Figure 18: Aspect de colonies sur un milieu GNA [89].

• Sur TCBS, les colonies de vibrion cholérique sont arrondies, bombées et habituellement jaunes (saccharose +) (Figure 19).

Reprendre au moins cinq colonies suspectes isolées sur TCBS et les ensemercer sur GNA, si les colonies sont bien isolées sur GNA et si la culture est en quantité suffisante, l'identification présomptive, associant l'étude de quelques caractères et l'agglutination avec les sérums anti-O1 et anti-O139, peut souvent être pratiquée à ce stade.



Figure 19: Aspect de colonies sur un milieu sélectif TCBS, 24H [89].

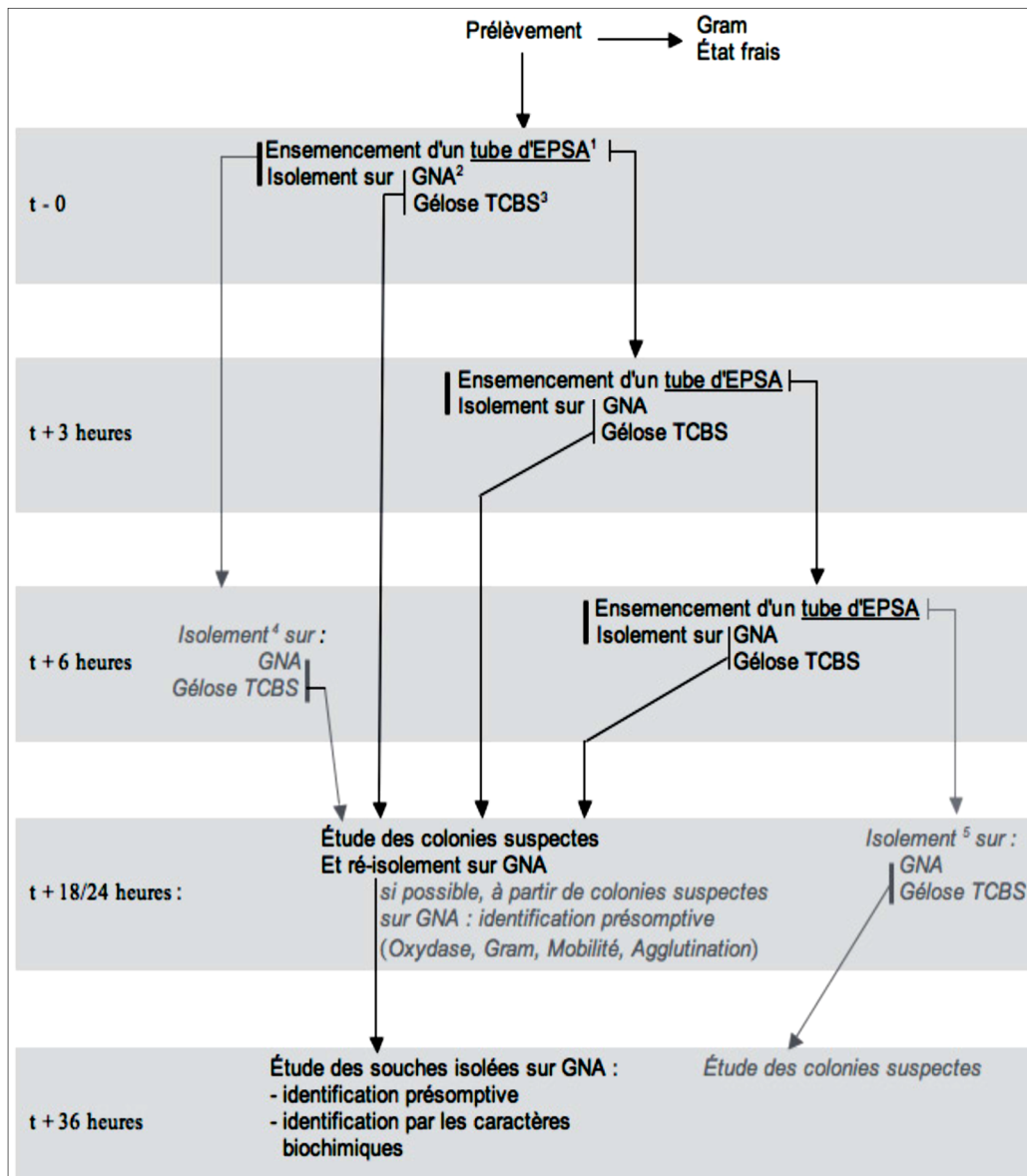


Figure 20: Procédure d'enrichissement et d'isolement du vibriion cholérique [83].

1 : EPSA : Eau peptonée hypersalée alcaline

2 : GNA : Gélose nutritive alcaline

3 : TCBS : Thiosulfate-citrate-bile-saccharose

4: Isolement à faire uniquement si la culture en EPSA à t+3 heures est négative

5: Isolement à faire uniquement si les isolements effectués à t+3 heures et à t+6 heures sont négatifs

5. Identification présomptive d'un vibrion cholérique

5.1. Test de l'oxydase [90]

Le test de l'oxydase se fait sur une culture fraîche issue d'une gélose ou milieu de culture ne contenant pas d'hydrate de carbone. La réaction d'oxydase ne doit pas être faite à partir d'une culture sur TCBS, la composition du milieu pouvant induire de faux résultats. L'utilisation d'une anse métallique peut entraîner une réaction faussement positive pour le test de l'oxydase.

Mettre 2 à 3 gouttes de réactif d'oxydase (1% de tétraméthyl-p-phénylénédiamine) sur un morceau de papier filtre placé dans une boîte de pétri. Etaler la culture sur le papier filtre imbibé avec une anse en platine (pas de nichrome), un applicateur en bois ou un cure-dent stérile.

Dans le cas d'une réaction positive, la culture bactérienne devient immédiatement violet foncé. Les organismes négatifs à l'oxydase resteront incolores ou deviendront violets après 10 secondes. Il ne faut pas tenir compte des colorations apparaissant au-delà de ce temps (Figure 21).

- Si le germe est un bacille mobile (nombreux germes à mobilité de type polaire, qui se déplacent en vols de moucheron), à Gram négatif (flore monomorphe, faite de bacilles fins isolés, incurvés ou non) positif pour le test de l'oxydase, l'identification d'un vibrion cholérique doit être poursuivie par la réaction d'agglutination.

5.2. Agglutination avec les sérums anti-O1 et anti-O139 [83]

L'agglutination avec les sérums anti-O1 et anti-O139 constitue l'étape capitale du diagnostic du vibrion cholérique qui entraînera la prise de mesures sanitaires et la déclaration aux autorités de santé.

- Déposer sur une première lame une goutte d'eau physiologique stérile et à côté une goutte de sérum anti-O1.

- Prélever à l'anse de platine quelques colonies et les déposer sur la lame à côté de chacune des gouttes d'eau physiologique et de sérum anti-O1.

- Avec l'anse de platine, mélanger doucement et progressivement les bactéries dans chacune des gouttes. Commencer par la goutte d'eau physiologique, continuer par le sérum anti-O1. La suspension doit être bien homogène. Agiter doucement par un mouvement tournant.

- Lire à l'œil nu, ou mieux avec une loupe d'horloger, au-dessus d'une surface sombre. L'agglutination doit apparaître rapidement - en moins de 2 min. - et être fine et régulière.

- Si la souche n'est pas auto-agglutinable et n'agglutine pas avec le sérum anti-O1, rechercher l'agglutination avec le sérum anti-O139 en déposant sur une seconde lame une goutte de sérum anti-O139 (Figure 22).

L'ensemble de ces éléments justifie d'une part la déclaration aux autorités sanitaires qui prendront les mesures nécessaires, et d'autre part l'envoi de la souche à un laboratoire national de référence pour confirmation du diagnostic bactériologique. Une souche de vibron cholérique doit obligatoirement agglutiner avec le sérum anti-O1 ou le sérum anti-O139.

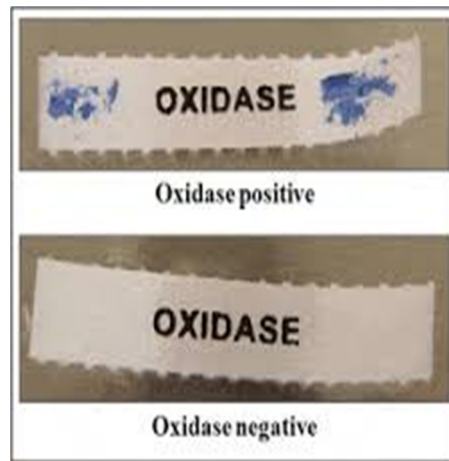


Figure 21: Test de l'oxydase [91].

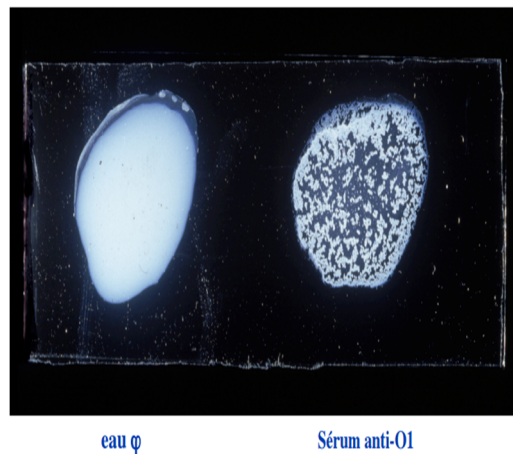


Figure 22: Réaction d'agglutination avec les sérums [92].

5.3. Autres tests biochimiques de détection [93]

Les essais biochimiques ont été réalisés à l'aide des galeries Api 20E qui permettent un gain en temps et en efficacité par rapport aux galeries classiques (Figure24). *V.cholerae* est une bactérie oxydase(+), Nitrate réductase (+), aéro-anaérobie facultatif, capable de fermenter les glucides.

En eau peptonée, on peut réaliser la réaction dite du choléra-Roth, mettant en évidence la production d'indole-nitrite avec l'acide sulfurique.

Les conditions de croissance de *V. cholerae* sont:

- Une température optimale entre 30-37°C;
- Une tolérance au NaCl (halotolérance: 1-3%), inhibition à 7% de NaCl;
- Un pH de croissance de 7 à 10, la multiplication étant inhibée à pH acide (pH < 6) *V. cholerae* sécrète de nombreuses enzymes (lécithinase, lipase, amylase) et produit certains enzymes métaboliques (ornithine décarboxylase ODC+) (Figure 23, Tableau IV).

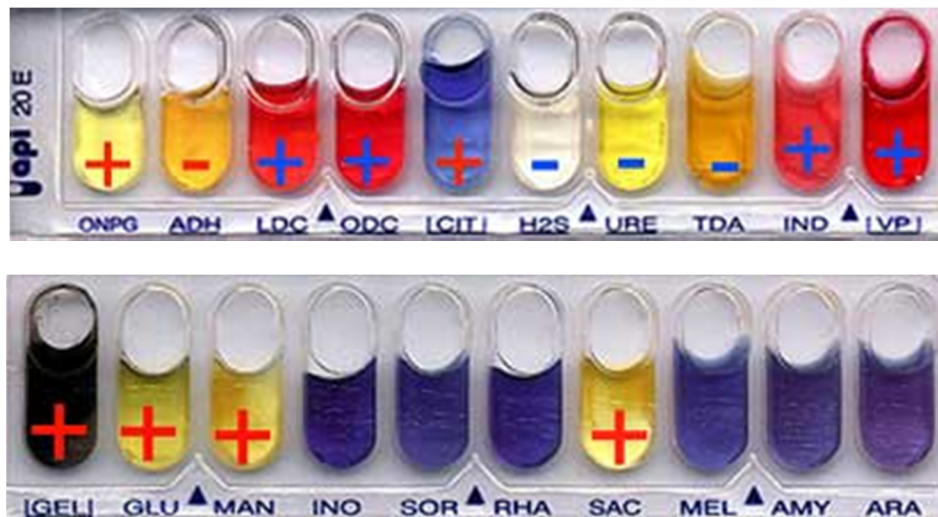















Figure 23:Figure 23: Galeries API System 20E [94].

Tableau IV: Tableau de lecture de la galerie miniaturisée API 20 E [95].

Microtube	Substrat	Caractère recherché	Lecture directe ou indirecte (Test si nécessaire)	Résultat +	Résultat -
ONPG	Ortho-Nitro-Phényl-Galactoside	β -galactosidase	Lecture directe		
ADH LDC ODH	Arginine Lysine Ornithine	Arginine dihydrolase Lysine décarboxylase Ornithine décarboxylase	Lecture directe		
CIT	Citrate	Utilisation du citrate	Lecture directe		
H ₂ S	Thiosulfate de sodium	Production d'H ₂ S	Lecture directe		
URE	Urée	Uréase	Lecture directe		
TDA	Tryptophane	Tryptophane désaminase	Lecture indirecte Test : ajouter 1 goutte de Perchlorure de Fer		
IND	Tryptophane	Production d'indole	Lecture indirecte Test : ajouter 1 goutte de réactif de Kovacs		
VP	Pyruvate de sodium	Production d'acétoïne	Lecture indirecte (Attendre 10 minutes) Test : ajouter 1 goutte de KOH et d' α -naphthol		
GEL	Gélatine emprisonnant des particules de charbon	Gélatinase	Lecture directe		
GLU à ARA	Substrat carboné	Utilisation de substrat carboné	Lecture directe		
NO ₂ / N ₂	Nitrates (NO ₃)	Nitrate réductase	Lecture indirecte dans la cupule GLU Test : ajouter 1 goutte de réactif de Griess Ajouter de la poudre zinc en cas de résultat négatif		

6. Détermination du profil de sensibilité aux agents antimicrobiens

La résistance des souches de vibrions cholériques aux antibiotiques amène à revoir l'indication de l'antibiothérapie sous 2 angles : l'intérêt de cette antibiothérapie et le choix de l'antibiotique.

L'étude de la sensibilité aux agents antimicrobiens est réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé (méthode des disques). Les diamètres d'inhibition pour les vibrions ont été établis pour un nombre limité d'antibiotiques par le comité national des normes pour laboratoires cliniques (NCCLS). L'interprétation est faite dans ce cas à partir des abaques de lecture basés sur le diamètre des zones d'inhibition des entérobactéries [96].

Les antibiotiques habituellement testés sont les aminopénicillines (ampicilline), les quinolones et fluoroquinolones (acide nalidixique, ofloxacine, ciprofloxacine, pefloxacine), la tétracycline, les sulfamides et associations (triméthoprime-sulfaméthoxazole), le chloramphénicol, les nitrofuranes, les macrolides (érythromycine, azithromycine), les polymyxines (polymyxine B, colistine), les céphalosporines de 1^{ère} et 3^{ème} générations : céfalotine, céfotaxime.

Quand les souches étaient sensibles aux sulfamides ou aux cyclines, il était intéressant d'utiliser ces produits parce qu'ils étaient actifs en une seule prise. Maintenant que les souches de vibrions cholériques sont de plus en plus souvent résistantes à ces substances, il faut utiliser d'autres antibiotiques à administrer toutes les 6 ou 12 heures pendant 3 jours.

La lecture interprétative de la sensibilité à la tétracycline est également valable pour prédire la sensibilité possible des souches à la doxycycline, cet antibiotique étant souvent prescrit du fait de son administration en une seule dose.

Tout changement dans les profils de sensibilité doit être communiqué aux services d'épidémiologie et de santé publique.

Pour les spécialistes de la médecine d'urgence, l'administration répétée d'antibiotiques dans ces conditions occupe du temps qui serait plus utilement consacré à la réhydratation.

Hors des situations d'urgence, se pose alors le problème du choix de l'antibiotique. Actuellement, de nombreuses souches de *Vibrio cholerae* O1 sont résistantes au triméthoprim- sulfaméthoxazole et aux cyclines. Il ne reste donc qu'une catégorie d'agents antibactériens encore actifs sur toutes les souches de vibrions cholériques : les fluoroquinolones. Mais ces molécules devraient être réservées au traitement d'autres infections entériques. En outre, si leur emploi était généralisé, des souches résistantes apparaîtraient rapidement. Finalement, comme le recommande l'OMS, les antibiotiques doivent être réservés au traitement des déshydratations graves. Une autre indication de l'antibiothérapie est pratiquée au Bangladesh, dans l'hôpital spécialisé dans le traitement du choléra : les antibiotiques n'y sont utilisés que chez les patients qui, pour des raisons socio-économiques, ne peuvent pas rester hospitalisés plus de 24 heures. Enfin, un macrolide autre que celui habituellement recommandé par l'OMS [63].

7. Test de diagnostic rapide [97, 98]

Le diagnostic bactériologique du choléra par le test de diagnostic rapide bandelettes (TDR) est simple et rapide à partir du moment où les prélèvements de selles sont arrivés dans un laboratoire. Il est basé sur le principe de l'immunochromatographie utilisant des anticorps monoclonaux, les lipopolysaccharides O1 ou O139 de *Vibrio cholerae*.

Deux bandelettes ont été mises au point pour la mise en évidence des antigènes des vibrions cholériques O1/O139 dans les selles ou dans un écouvillonnage rectal et pour le diagnostic du sérotype universel O1 et du sérotype émergent O139.

Ce test a été évalué à Madagascar et au Bangladesh. Grâce à lui le diagnostic individuel des cas suspects permet de conforter le diagnostic clinique. Son utilisation sur le terrain permet d'améliorer considérablement la surveillance du choléra dans les régions les plus reculées et de surveiller l'extension du sérotype O139. L'utilisation de ce test au niveau de l'environnement (eaux, aliments souillés) peut contribuer à prévenir les épidémies. Un autre intérêt de ce test est de pouvoir faire le diagnostic de choléra 2 à 3 jours après le début du traitement. Cependant, les TDR du choléra doivent être utilisés avec prudence, il s'est avéré moins souvent positif et rarement confirmé par culture depuis 2014 (Figure 24,25).

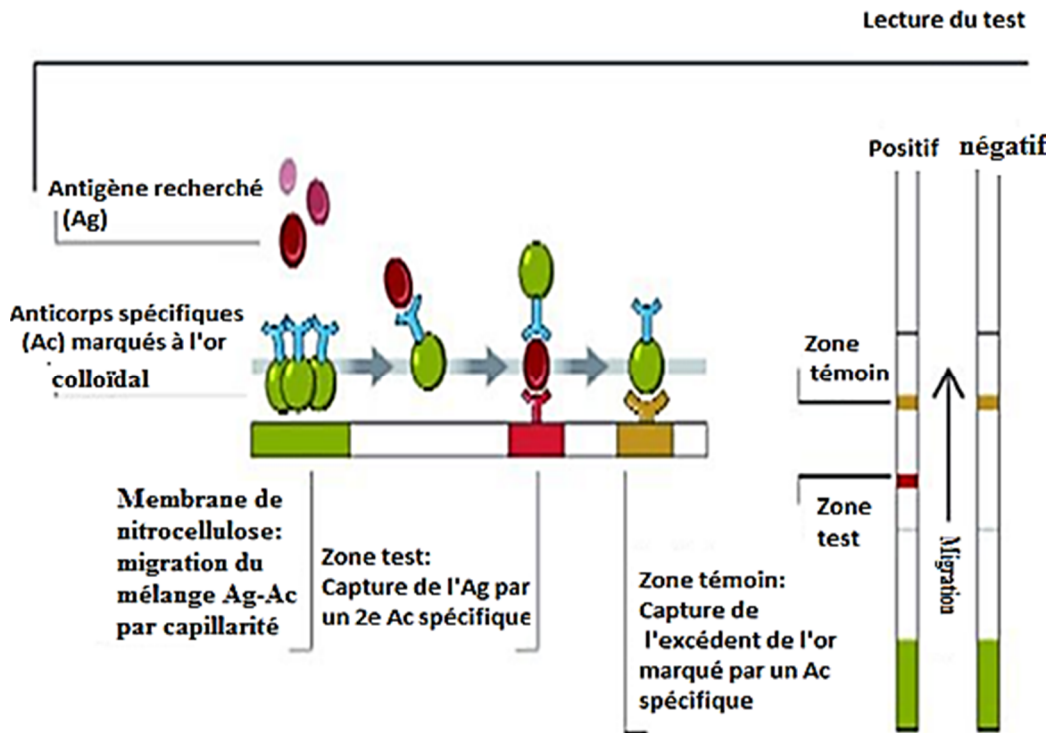


Figure 24: Schéma d'un test d'immunochromatographie [99].

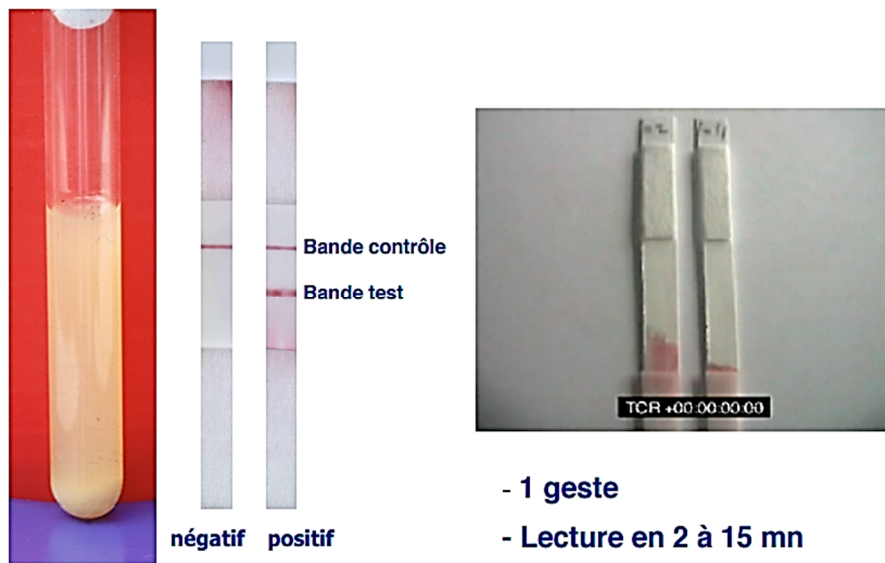


Figure 25: Test de diagnostic rapide Bandelettes [100].

- Apparition de 2 traits rouges: test (+)
- Apparition d'un seul trait: tests (-)

8. Typage moléculaire des souches de vibrions cholériques

Les marqueurs disponibles ne sont pas tous d'égal intérêt. Les lysotypes ne sont plus utilisés. La détermination du sérotype, Inaba, Ogawa ou Hikojima, est encore souvent considérée à tort comme utile, voire indispensable.

Cette détermination n'a en fait qu'un intérêt très limité puisque l'étude de la génétique du lipopolysaccharide de *Vibrio cholerae* O1 a montré qu'une souche pouvait fréquemment muter d'un sérotype à l'autre et donc qu'un changement de sérotype au cours d'une épidémie ne signifiait pas obligatoirement l'arrivée d'une nouvelle souche.

Plus récemment, des marqueurs moléculaires ont été caractérisés : il s'agit principalement des profils de restriction des gènes codant pour les ARN ribosomiques (ribotypes), des profils d'électrophorèse en champs pulsés des fragments d'ADN obtenus après coupure par une enzyme de restriction (pulsotypes) et de l'étude des isoenzymes en électrophorèse.

L'étude de ces marqueurs a montré, par exemple, que l'épidémie de choléra qui a envahi l'Amérique latine en 1991 représente probablement une extension de la 7^{ème} pandémie [101]. Il a aussi été montré que les vibrions cholériques qui ont envahi l'île de Madagascar en 1999 provenaient de la côte Est de l'Afrique.

Un autre marqueur, qui n'a pu être corrélé à aucune des méthodes de typage moléculaire précédemment citées, est représenté par la perte de la production d'indole par des souches de *V. cholerae* O1 isolées depuis 1993 dans le centre de l'Afrique [102].

Le séquençage du gène *ctxB*, codant pour la sous unité B de la toxine cholérique, est utile comme marqueur épidémiologique permettant de différencier les biotypes de *V. cholerae* O1. De nouveaux variants pathogènes de *V. cholerae*, souches hybrides possédant le gène *ctxB* de la toxine des souches du biotype classique, ont ainsi été mis en évidence, en Asie et dans certains pays d'Afrique [103]. De même la séquence des gènes *tcpA* peut être utilisée comme outil de suivi et de caractérisation des souches car elle diffère entre les souches des biotypes classiques et El Tor [104].



Le traitement du choléra consiste essentiellement à compenser les pertes d'eau et d'électrolytes par réhydratation orale ou intraveineuse selon la gravité de la déshydratation. Cette gravité est classé en nulle, modérée ou sévère .Cette réhydratation d'urgence entraîne une amélioration clinique rapide.

Elle s'effectue en deux phases :

- l'apport de liquides pour remplacer le volume déjà perdu
- le maintien de l'hydratation pour remplacer les pertes de fluides en cours.

Ce traitement seul suffit à guérir du choléra car les défenses immunitaires sont capables d'éliminer complètement le germe en quelques jours. Cependant, il est évident que la destruction des vibrions dans l'intestin hâtera la guérison, le traitement d'appoint est basé sur l'administration d'une antibiothérapie. Les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les antispasmodiques ne doivent jamais être utilisés pour le traitement du choléra.

La prise en charge du malade se fait en 5 étapes :

- Faire le bilan de la déshydratation fondé sur l'examen clinique (état général, yeux, larmes, bouche et langue, soif, pli cutané), qui permet d'établir le degré de la déshydratation (nulle, modérée ou sévère).
- Réhydrater le malade. En cas de déshydratation sévère, réhydrater par voie veineuse avec une solution de Ringer au lactate est préféré à une solution de chlorure de sodium isotonique parce que le soluté comprend une base (lactate) pour corriger l'acidose métabolique ainsi que les pertes de potassium pendant le cholera. Ou, à défaut, de sérum physiologique.

Dès que le malade peut boire, donner une solution de sels de réhydratation orale (SRO). Le malade doit être surveillé très fréquemment et un bilan de la déshydratation doit être effectué au bout de 3 heures.

En cas de déshydratation modérée, donner une solution (SRO) , surveiller le malade fréquemment et refaire le bilan au bout de 4 heures.

- Maintenir l'hydratation en compensant les pertes liquidiennes jusqu'à l'arrêt de la diarrhée par l'administration d'une solution de SRO. Le but recherché est de compenser exactement les pertes d'eau et d'électrolytes.

- Administrer un antibiotique par voie orale en cas de déshydratation. Ce traitement doit être mis en route dès que le malade est réhydraté (en général au bout de 4-6 heures) et que les vomissements ont cessé. Doxycycline : 300 mg en prise unique, ou tétracycline : 12,5 mg/kg, 4 fois/jour, pendant 3 jours (Tableau V).

- Terminer le traitement par la reprise d'une alimentation normale dès que les vomissements cessent.

Deux complications peuvent survenir au cours du traitement selon que ce dernier est insuffisant ou excessif : l'insuffisance rénale ou l'œdème pulmonaire.

Tableau V: Le traitement de choléra déclaré par l'OMS [106]

Choléra			
Doxycycline monodose	300 mg		
ou tétracycline	12,5 mg/kg	4 fois/jour	pendant 3 jours
Jeune enfant : érythromycine en solution	12,5 mg/kg	4 fois/jour	pendant 3 jours

Note : *il y a une résistance croissante à la doxycycline, à la tétracycline et au TMP-SMX.*

© Organisation mondiale de la Santé 2004 OMS • GROUPE SPÉCIAL MONDIAL DE LUTTE CONTRE LE CHOLÉRA



Les actions sur la prévention devront porter essentiellement sur la promotion de la santé, l'assainissement de l'environnement ainsi que les mesures d'hygiène individuelles et collectives.

Les mesures d'assainissement et hygiène devront se baser sur l'évacuation des égouts et des eaux usées. Un accent particulier sera mis sur le lavage des mains, la salubrité des aliments et l'élimination sans risque des excréta. Il sera possible d'envisager des campagnes de vaccination comme moyen complémentaire de prévention.

1. Application des mesures d'hygiène

1.1. Améliorer l'accès aux ressources en eau potable

L'accès à des ressources en eau potable en quantité suffisante est primordial pour l'efficacité de la riposte au choléra, les interventions permettant d'améliorer et de garantir ces approvisionnements sont souvent de nature urgente et temporaire, d'où l'importance de mettre en place des stratégies précises communiquées avec clarté dès le départ.

1.1.1. Traitement et stockage de l'eau au point d'utilisation

Ce dispositif confié aux ménages, le contrôle de la sécurité, de leur approvisionnement en eau et peut garantir des ressources en eau potable à un grand nombre de foyers, les aidant ainsi à se protéger contre le choléra pendant une épidémie.

Les options de traitement de l'eau dans les ménages comprennent : l'ébullition et le filtrage de l'eau (filtre céramique, jarre en céramique, charbon actif), la chloration (liquide ou en pastilles), les combinaisons de coagulation/désinfection et la désinfection solaire.

A l'échelle communautaire, la diversité des méthodes et des produits peut entraîner la confusion : il est donc important de sélectionner les plus appropriés au contexte et de diffuser des messages clairs sur les procédures et leur utilisation.

1.2.1. Améliorer la sécurité et l'hygiène alimentaire

L'alimentation peut être une source majeure de transmission de la bactérie du choléra. L'absence de lavage des mains avant la préparation des aliments, les aliments mal cuits, mal réchauffés et les restes de nourriture, les plats lavés dans de l'eau contaminée et la présence d'un grand nombre de mouches peuvent accroître le risque d'ingestion de la bactérie du choléra et donc de contamination.

Il est donc primordial de préparer, cuisiner, stocker et servir les aliments en respectant certaines règles d'hygiène.

La formation des personnes qui manipulent les aliments dans les points de vente alimentaires et sur les marchés ainsi que le contrôle de la qualité des aliments vis-à-vis des normes minimales d'hygiène sont des éléments critiques de la riposte au choléra.

La sensibilisation du grand public aux normes élémentaires de sécurité alimentaire permet d'encourager efficacement ceux qui manipulent les denrées alimentaires à améliorer leurs pratiques.

1.2. Améliorer l'accès à l'élimination hygiénique des excréments

1.2.1. L'élimination des excréments en zone urbaine

Dans les zones urbaines l'élimination des excréments pose un certain nombre de problèmes. La mise à disposition de latrines communales temporaires

dans les lieux publics ou les institutions pendant la phase de riposte peut être la seule solution possible, compte tenu des financements disponibles.

1.2.2. L'élimination des excréments en zone rurale

Pendant une épidémie de choléra, les efforts doivent se concentrer sur la réduction des pratiques de défécation à l'air libre et les autres habitudes sanitaires dangereuses, principalement par le biais de communications incitant à une évolution des comportements et à la mobilisation de la communauté.

Les messages doivent se concentrer sur les actions que les populations doivent mettre en place immédiatement : dans les zones rurales et même en périphérie urbaine, l'enfouissement des excréments (parfois appelée la « méthode du chat ») est souvent possible. Certains contextes spécifiques appellent parfois des actions supplémentaires comme la construction de latrines en cas d'épidémie dans un camp de personnes déplacées à l'intérieur du pays.

Les contraintes de temps sont souvent un obstacle à un approvisionnement adéquat et à l'utilisation de nouvelles latrines pendant une épidémie de choléra, d'où la nécessité fréquente de faire appel à d'autres méthodes d'élimination des excréments.

On peut obtenir des résultats très satisfaisants par l'intermédiaire des groupes communautaires, des écoles et des établissements religieux, afin d'encourager la mise en place d'actions à l'échelle communautaire ou pilotées par les communautés visant à éliminer les pratiques de défécation à l'air libre et à promouvoir l'élimination sûre des excréments.

Entretien, nettoyage et lavage des mains – Si des latrines existent, il faut veiller plus particulièrement à ce qu'elles soient utilisées, nettoyées

régulièrement et équipées de lave-mains. En l'absence de latrines, il faut promouvoir d'autres formes d'élimination sûre des excréments : installation de lave-mains dans les foyers, lavage des mains au savon et à l'eau après défécation et/ou élimination des excréments pour les individus.

1.3. Améliorer les pratiques de lavage des mains

Faciliter le lavage des mains au savon aux moments critiques grâce à des lave-mains installés à proximité des latrines, cuisines ou cantines fait partie des actions pratiques que peut soutenir l'ensemble des communautés (comme la construction de postes de lavage des mains à bas coût, également appelés « tippy-taps »).

Les cendres sont également une solution alternative quand il n'y a pas de savon mais la encore, il sera nécessaire de discuter avec les membres de la communauté pour vérifier si cela est acceptable.

1.4. Désinfection des vomissures et excréments

Désinfection des vomissures et excréments dans les foyers et les véhicules de transport pendant les épidémies de choléra, la literie, les vêtements et les autres surfaces, tels que les véhicules utilisés pour transporter les patients cholériques vers les établissements de santé, sont souvent souillés d'excréments et de vomissures. Leur désinfection est donc d'une importance capitale pour maintenir de bonnes conditions sanitaires.

De précédentes recommandations préconisaient des opérations de pulvérisation de chlore sous pression dans les habitations ou les véhicules.

Toutefois, ces procédés ne sont plus recommandés, car :

- Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de ces pulvérisations pratiquées de manière exceptionnelle.
- De manière générale, l'équipe chargée des pulvérisations ne se rendra pas dans un foyer contaminé avant plusieurs jours après le début du choléra. Or, pendant ce laps de temps, les autres membres de la famille auront déjà été infectés.
- Les membres asymptomatiques ou convalescents d'un foyer peuvent être à l'origine de contaminations répétées des autres membres.
- Le procédé de pulvérisation peut stigmatiser une famille et endommager les biens du ménage. Ces deux inconvénients peuvent être très dissuasifs pour les ménages qui tarderont à recourir à un traitement pour les membres de la famille.
- Le procédé de pulvérisation d'un foyer nécessite des ressources considérables et le temps du personnel pourrait être mis à profit pour des actions plus efficaces.

1.5. Les règles de sécurité en matière de manipulation des cadavres

Les rites funéraires relèvent de pratiques culturelles et religieuses importantes qui aident les familles endeuillées à supporter la perte d'un être cher. Lors des épidémies de choléra, il est parfois nécessaire de suspendre temporairement ou d'adapter ces pratiques traditionnelles et locales afin de minimiser les risques de transmission lors des cérémonies :

- Les dépouilles de personnes décédées des suites du choléra présentent un risque de transmission dû principalement aux pertes de liquides corporels qui contiennent des concentrations importantes de la bactérie du choléra.

- Les membres de la famille qui préparent le corps avant sa présentation et son inhumation peuvent également participer à la préparation du repas à l'occasion des obsèques.
- Lors de ces rassemblements communautaires, de la nourriture est souvent proposée à un grand nombre de personnes et il arrive que les mesures d'hygiène alimentaire appropriées ne soient pas respectées.
- Les aliments préparés peuvent fournir un milieu de culture pour la bactérie du choléra.
- Certaines pratiques funéraires courantes qui consistent à toucher ou embrasser la personne décédée facilitent la transmission.
- Les personnes qui parcourent de grandes distances pour assister à des obsèques peuvent contracter la maladie et transmettre le choléra à d'autres régions du pays une fois de retour chez elles.

Une approche sociale participative est nécessaire pour permettre aux proches de faire leur deuil en toute sécurité, mais l'interdiction des rassemblements funéraires exacerberait la stigmatisation associée au choléra. Il convient donc de consulter les responsables communautaires et religieux afin d'identifier les risques et de les atténuer en encourageant l'adoption de pratiques sûres.

1.6. Respect des règles de santé environnementale sur les marchés et dans les lieux publics

Les déchets solides peuvent présenter un risque significatif pour la santé à proximité des marchés et des boutiques du fait qu'ils attirent les mouches et les animaux nuisibles et obstruent les systèmes d'évacuation.

Les autorités municipales doivent donner la priorité aux périodes où le risque de choléra est le plus important, en assurant l'élimination des déchets et en maintenant la propreté des systèmes d'évacuation.

Des campagnes communautaires de nettoyage ciblant les places de marché et les évacuations à proximité des points de vente alimentaires peuvent également être lancées avec l'aide de responsables communautaires motivés. Une attention particulière doit être portée à l'élimination des déchets solides qui pourraient contenir des sacs d'excréments (appelés « toilettes volantes »).

2. Les vaccins et la vaccination anticholérique [108]

Selon leur nature et leur composition, les vaccins cherchent à diriger la réaction immunitaire contre deux cibles : l'antigène majeur de surface O pour lequel les anticorps vibriocides sont reconnus comme étant efficaces, et la toxine, principalement sa sous-unité B.

L'ancien vaccin Pasteur, inactivé et injectable, contenait 8 milliards de corps bactériens par dose. Peu efficace, il n'entraînait une protection que chez 50 % des vaccinés et ce pendant 3 à 4 mois. Il n'est plus recommandé par l'OMS et n'est plus fabriqué ni commercialisé en France.

Il existe 2 types de vaccin anticholérique oral: (1) **Dukoral**, ainsi que (2) **Shanchol** et **mORCVAX**. Les deux derniers sont identiques du point de vue des souches mais ils sont formulés par les fabricants selon différentes méthodes.

- DUKORAL WC/rBS est un vaccin oral inactivé monovalent préparé à partir de germes entiers tués par la chaleur de *V. cholerae* O1 (classique et El Tor, Inaba et Ogawa) et de formol associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique. Le vaccin Dukoral, mis au point en Suède, a été homologué

pour la première fois en 1991. Il est homologué dans > 60 pays, principalement pour la vaccination des voyageurs qui se rendent dans des zones où le choléra est endémique.

Il doit être administré en deux prises orales à ≥ 7 jours d'intervalle pour les adultes et les enfants de ≥ 6 ans accompagnées d'une solution de bicarbonate (granules effervescents en sachet) à 2,5 % pour éviter la dénaturation de la sous-unité B par l'acidité gastrique.

Le vaccin et le tampon sont mélangés dans 150 ml d'eau (chlorée ou non) pour les sujets de > 5 ans et dans 75 ml d'eau pour les enfants de 2 à 5 ans. Il a une durée de vie de 3 ans à 2-8°C, il ne doit pas être congelé et reste stable pendant 1 mois à 37°C. Une fois les granulés effervescents dissous dans l'eau et le vaccin en suspension ajouté, le mélange doit être bu dans les deux heures qui suivent.

La protection intervient 7 jours après l'ingestion de la deuxième dose. Les anticorps développés contre la sous-unité B protègent aussi contre les diarrhées dues à *Escherichia coli* entérotoxigènes. Les essais faits au Bangladesh montrent que 86 % des sujets étaient encore protégés contre le choléra six mois après la vaccination et que ce chiffre était de 50 % à 3 ans.

L'efficacité du vaccin entre un et 6 mois après la vaccination était de 84% parmi les sujets ayant reçu 2 doses; elle était de 78% parmi ceux qui avaient reçu 1 ou 2 doses, de 82% parmi les enfants de 2 à 4 ans ayant reçu 1 ou 2 doses, 21 et de 67% parmi les sujets de ≥ 5 ans ayant reçu 1 ou 2 doses. Elle est moins bonne pour les enfants de moins de 5 ans. Il n'est pas homologué pour les enfants de < 2 ans.

- Shanchol et mORCVAX Sont des vaccins anticholériques oraux bivalents, étroitement associés, sont préparés à partir des sérogroupes O1 et O139, ils ne contiennent pas la sous-unité B de la toxine cholérique et ne protègent donc pas contre l'infection à *Escherichia coli* enterotoxinogène (ETEC).

Le vaccin mORCVAX est actuellement destiné à un usage intérieur au Viet Nam tandis que Shanchol sera fabriqué pour le marché indien et le marché international. Le vaccin Shanchol est administré par voie orale en 2 doses liquides à 14 jours d'intervalle pour les sujets de ≥ 1 an. Une dose de rappel est recommandée au bout de 2 ans. Il est fourni en flacons à dose unique tandis que le vaccin mORCVAX est fourni en flacons à dose unique et à 5 doses. Le vaccin a une durée de vie de 2 ans à 2-8°C.

Les vaccins Shanchol et mORCVAX ont montré qu'ils conféraient une protection à plus long terme chez les enfants âgés de < 5 ans et ne nécessitent pas de dose de rappel tous les 6 mois. Contrairement au vaccin Dukoral, le vaccin Shanchol ne nécessite ni tampon ni eau pour être administré, même si on peut donner de l'eau. Cependant, au Bangladesh, le vaccin Dukoral s'est avéré conférer une protection à court terme efficace après 4 à 6 mois de suivi; il confère également une nette protection à court terme contre l'infection à ETEC.


L'efficacité protectrice du vaccin pour tous les âges après 2 doses était de 66%, l'efficacité globale de ce vaccin 3 à 5 ans après la vaccination était de 50%.

En termes de logistique et de manutention, les 2 vaccins comportent un schéma d'administration en 2 doses (3 doses pour le vaccin Dukoral chez les enfants de 2 à 5 ans) et nécessitent une chaîne du froid. Toutefois, par rapport au

vaccin Dukoral, les vaccins Shanchol et mORCVAX demandent moins d'espace d'entreposage; de plus, l'absence de la sous-unité B fait que les vaccins Shanchol et mORCVAX sont moins coûteux à produire.

Tableau V: Les différents vaccins de choléra

Les vaccins	Types de vaccination	Administration	La durée de vie	conservation	Intervalle entre deux doses	Efficacité
Dukoral	vaccin inactivé monovalent	Voie orale	3 ans	2-8°C	7 jours	>50%
Shanchol et mORCVAX	Deux vaccins bivalents	Voie orale	2 ans	2-8°C	14 jours Une dose de rappel au bout de 2 ans	>50%



*Rôle du pharmacien
d'officine dans
la prévention du choléra [109]*

Les pharmaciens jouent un rôle très important dans la diminution des souffrances causées par l'épidémie de choléra en donnant des conseils et des informations aux patients et aux sujets sains dans le but d'empêcher la maladie de s'étendre dans d'autre région.

Pour faire face à cette épidémie les pharmaciens ont appliqué une stratégie pour contrôler non seulement l'épidémie mais également de la diminuer. La lutte devra également passer par :

- la préparation et la surveillance de l'épidémie.
- la réponse de première urgence aux populations affectées.
- la sensibilisation pour les populations à risque.
- suivre des démarches pour traiter et orienter des personnes atteintes de diarrhée aqueuse.
- enseigner les pratiques de prévention du choléra.
- informer les personnes sur les actions appropriées à prendre si elles pensent qu'elles ont le choléra.
- conseiller aux personnes de partager les comportements de prévention et traitement du choléra avec leurs familles, amis et voisins.
- fournir des services et produits de base pour garantir la salubrité de l'eau (distribution d'aquatabs par exemple), l'hygiène (savon) et l'assainissement.
- soutenir la mise en place et la gestion des services des points de réhydratation orale, surveiller et rendre compte des activités liées au choléra.

1. Lavage des mains

Le lavage des mains reste un outil primordial pour la lutte contre la transmission manu-porté, l'importance de cet acte a été soulignée par le médecin autrichien *Ignace-Philippe SEMMELWEIS* qui a constaté une diminution considérable dans le taux de mortalité de ses parturientes après qu'il a imposé à ses collaborateurs de se laver les mains avant tout contact avec les patients.

Le lavage des mains avec de l'eau salubre (une eau qui a été mise en bouteille dont le sceau est toujours intact, une eau a été bouillie, ou une eau qui a été traitée avec un produit chloré) et du savon constitue une façon de prévenir la propagation du choléra. Le savon contribue à éliminer la saleté et les germes du choléra des mains, les personnes peuvent faire un geste de protection contre le choléra pour elles-mêmes et leurs familles en se lavant les mains fréquemment, par contre les mains non lavées (ou mal lavées) peuvent transmettre les germes aux aliments, à l'eau et aux surfaces domestiques, le lavage des mains doit être répété très souvent dans la journée :

- Avant de manger et de préparer le repas
- Avant de nourrir vos enfants
- Avant et après d'utiliser les latrines ou des toilettes
- Après avoir nettoyé le postérieur de votre enfant
- Après avoir pris soin de quelqu'un souffrant de diarrhée.

Il doit impérativement se conformer à un certain nombre de prescriptions :

- Mouiller les mains en utilisant de l'eau salubre.
- Faire bien mousser avec du savon , en absence de savon frotter les mains avec du cendre ou du sable.
- Couvrir toutes les surfaces, y compris sous les ongles.

- Rincer bien les mains avec de l'eau salubre.
- Sécher les mains complètement avec une serviette propre ou à l'air.



Figure 26: Lavage des mains

2. La Préparation de la solution de réhydratation orale (SRO)

Une solution de réhydratation orale est une boisson qui sauve la vie des gens atteints de diarrhée liquide causé par le choléra en remplaçant l'eau et les sels corporels perdus (déshydratation).

1. Laver les mains avec de l'eau potable et du savon avant de préparer la solution.
2. Dans un contenant propre, ajouter 1 litre (1/4 gallon) d'eau propre.
3. Vider le sachet de SRO dans de l'eau potable et remuer avec un ustensile propre jusqu'à ce que la poudre blanche disparaisse.
4. Pour boire la SRO, utiliser une tasse ou une cuillère (pour les enfants) propre. Boire la SRO par gorgées fréquentes. Les adultes et les enfants plus âgés devraient continuer à s'alimenter fréquemment. Les nourrissons et les jeunes enfants devraient continuer d'être allaités au sein fréquemment.

Les personnes qui ont la diarrhée doivent préparer et boire des petites gorgées de sel de réhydratation orale fréquemment et d'aller immédiatement à l'installation sanitaire ou au centre de traitement du choléra le plus près, ou consulter un agent de santé communautaire. Les adultes et les enfants plus âgés doivent continuer à manger fréquemment et les mamans doivent continuer à allaiter leur bébé si le bébé a la diarrhée, même pendant le déplacement pour obtenir un traitement.



Figure 27: Solution de réhydratation orale.

3. Préparer de l'eau potable avec Aquatabs®

Les Aquatabs® sont des petits comprimés de chlore qui peuvent être utilisés pour rendre potable l'eau insalubre. Aquatabs® tue les germes qui propagent le choléra, ils se présentent sous la forme d'une bande de comprimés faciles à utiliser.

- 1- Retirer le comprimé de la bande d'Aquatabs® .
- 2- Le plonger dans un contenant propre comprenant la quantité d'eau appropriée,

- 3- remuer l'eau avec un ustensile propre.
- 4- Couvrir le contenant.
- 5- Attendre 30 minutes avant de boire l'eau ou de l'utiliser
- 6- Boire ou utiliser l'eau potable dans les 24 heures qui suivent.

Tableau VI: La dose de aquatabs® utilisée pour rendre une quantité d'eau potable.

Comprimés Aquatabs®		Nombre de comprimés à utiliser		Pour rendre cette quantité d'eau potable	
Dosage	Couleur du paquet	Eau claire	Eau trouble	Litre	Gallon
8,5 mg	Paquet jaune	1	2	2,5 litres	½ gallon
17 mg	Paquet vert	1	2	5 litres	1 gallon
33 mg	Paquet vert	1	2	10 litres	2 ½ gallons
67 mg	Paquet bleu	1	2	20 litres	5 gallons
167 mg	Paquet rouge	1	2	40 litres	10 gallons



Figure 28: Aquatabs®

4. Préparer de l'eau potable avec Dlo Lavi

Dlo Lavi est un liquide à base de chlore contenu dans une petite bouteille et qui est fabriqué en Haïti, utilisé pour rendre l'eau potable il tue les germes qui propagent le choléra et rendent les gens malades. Un bouchon plein de Dlo Lavi permet de préparer 20 litres (5 gallons) d'eau potable.

Attendre 30 minutes avant de boire.



Figure 29: Dlo Lavi

5. Préparation de l'eau potable avec PuR ®

PuR® est un produit de traitement de l'eau, il tue les germes du choléra qui sont présents dans l'eau et qui rendent les gens malades. C'est une solution idéale pour traiter l'eau trouble, il rend l'eau claire, les autres produits de traitement de l'eau tuent les germes, mais l'eau demeure trouble, il se présente dans un petit sachet de poudre blanche à verser dans l'eau trouble.

- Verser le sachet de poudre PuR® dans 10 litres d'eau.
- Agiter, filtrer et attendre 20 minutes avant de boire.



Figure 30: PuR ®

6. Préparer de l'eau potable avec l'eau de Javel :

L'eau de Javel est un produit au chlore qui peut être utilisé dans l'eau pour la rendre potable, elle tue les germes cholériques présents dans l'eau. Cette opération est effectuée en versant 8 gouttes d'eau de Javel dans un contenant propre avec 4 litres d'eau, après 30 minutes l'eau est prête à être consommée.

7. Préparation sûre de la nourriture

- Lavage des mains avec du savon et de l'eau potable.
- L'utilisation de l'eau potable pour préparer la nourriture.
- La bonne cuisson des aliments (particulièrement les poissons et les fruits de mer).
- La consommation de la nourriture cuite chaude.
- La conservation de la nourriture cuite dans des contenants couverts.
- Le bon réchauffement de la nourriture.
- Nettoyez l'endroit où vous préparez la nourriture et les ustensiles de cuisine avec du savon et de l'eau potable.



Le bacille *Vibrio cholerae* est l'agent épidémique du choléra, il est d'origine marine et estuarienne constituant une urgence en santé publique.

Vibrio cholerae O1 et O139 se sont vite adaptés à l'homme, c'est une infection intestinale sévère caractérisée par une diarrhée aigüe pouvant aboutir sans thérapie de réhydratation adéquate, à une déshydratation mortelle en quelques jours.

Le choléra provoquait déjà des mortalités il y a 1000 ans et a causé huit pandémies depuis 1817.

Actuellement en 2015, 42 pays ont notifié un total de 172 454 cas de choléra, dont 1304 décès 937 sont survenus en Afrique, 30 en Asie et 337 dans les Amériques.

Les facteurs de risques pour les épidémies de grande ampleur sont principalement les déficits d'accès à l'eau, à l'assainissement et à l'hygiène. C'est une maladie de la misère, de la malnutrition et de la surpopulation.

Le diagnostic bactériologique est relativement aisé du fait de l'abondance du vibron cholérique dans les selles.

Les dernières années ont aussi vu la mise au point de vaccins oraux de nouvelle génération. La protection qu'ils confèrent est encore imparfaite et la lutte contre le choléra repose toujours sur des mesures simples et classiques : prise en charge précoce et réhydratation des cas, accès à l'eau potable, hygiène alimentaire et hygiène des excréta.



Résumés

Résumé

Titre : Le choléra

Auteur : Daoudi Nadia

Mots clés : *Vibrio cholerae* - Epidémie - Réhydratation - Eau potable.

Le choléra est une diarrhée sécrétoire aiguë à caractère épidémique causée par une bactérie Gram-négative, *Vibrio cholerae* de l'O1 ou O139 sérotype. Depuis 1817, huit pandémies, ayant comme point de départ l'Asie, ont sévi dans le monde.

L'homme peut être infecté par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, et par contact interhumain direct. C'est une maladie de la misère, de la malnutrition et de la surpopulation.

Le choléra se traduit par un syndrome clinique associant une diarrhée et une déshydratation d'une importance due à l'infection de l'intestin par cette bactérie, la perte massive de liquide diarrhéique riche en électrolytes entraîne une déshydratation importante pouvant provoquer un état de choc.

Un diagnostic rapide et précis du choléra est essentiel pour le traitement et le confinement de l'épidémie. Il est basé sur une technique immunochromatographique.

Le taux de mortalité est compris entre 25 et 50%, mais le traitement le réduit à moins de 1%, celui-ci consiste en une réhydratation orale ou intraveineuse associée, dans les cas sévères, à une antibiothérapie.

La prévention du choléra consiste en l'application des mesures d'hygiène et en la pratique de la vaccination. Jusqu'à présent, Deux vaccins oraux ont montré une bonne protection (plus de 50%) à court terme.

Summary

Title: Cholera

Author: Daoudi Nadia

Key words: *Vibrio cholerae* - Epidemic - Rehydration - Drinking water.

Cholera is an acute secretory diarrhea having epidemic character caused by a Gram-negative bacterium, *Vibrio cholerae* of O1 or O139 serogroup. Since 1817, eight pandemics, having as a start point of Asia, have gripped in the world.

The Human can be infected by ingestion of contaminated water or food, and by human-to-human contact. It is a disease of misery, malnutrition and overpopulation.

The cholera results in a clinical syndrome associating diarrhea and an important dehydration due to the infection of the intestine by this bacterium, the massive loss of electrolyte-rich diarrheal fluid causes significant dehydration which can cause a situation of shock.

A rapid and accurate diagnosis of cholera is essential for the treatment and containment of the epidemic. It is based on an immunochromatographic technique.

Without treatment, the mortality rate is between 25 and 50%, whereas it is less than 1% when treatment is instituted. It consists on oral or intravenous rehydration associated, in extreme situation, with antibiotic therapy.

The prevention of cholera involves of hygiene measures and vaccination. There is two oral vaccines gives good results (protection over 50%) in the short term.

ملخص

العنوان: الكوليرا

الكاتب : نادية الداودي

الكلمات الأساسية: فبريو كوليرا ، وباء ، الإماهة ، ماء صالح للشرب.

الكوليرا هو مرض إسهالي إفرازي حاد ذو طابع وبائي، تسببها بكتيريا سلبية الغرام، فبريو كوليريا من فصيلة O1 أو O139. منذ 1817، ثمان جائحات، انطلقت من آسيا و اجتاحت العالم .

تنتقل العدوى للإنسان عبر استهلاك المياه أو الأطعمة الحاملة للعدوى، وبالارتباط المباشر بين الأشخاص، إنه مرض البؤس و سوء التغذية و الإكتظاظ البشري.

تظهر الكوليرا على شكل أعراض سريرية و التي هي عبارة عن إسهال و فقدان كبير للماء بسبب إصابة الأمعاء بهذه البكتيريا، و فقدان الغزير للسائل الإسهالي الغني بالأملاح المعدنية يتسبب في فقدان شديد للماء و الذي يتسبب في صدمة قوية.

ويعد الكشف السريع و الدقيق للكوليرا ضروريا للعلاج و لمحاصرة الوباء. وهو يتركز على تقنية الإمينوكروماتوغرافيا .

يتراوح معدل الوفيات ما بين 25 و 50 في المئة ولكن لا يتجاوز هذا المعدل نسبة 1 في المئة ، عند توفر العلاج. ويتركز هذا الأخير على الإماهة عن طريق الفم أو عن طريق الأدوية الدموية ، و يضاف إليها مضادا حيويا في الحالات الصعبة.

تتم الوقاية من الكوليرا عبر تطبيق تدابير النظافة و التلقيح، من أبرزها لقاحين فمويين أظهر فعالية أكثر من 50 في المئة على المدى القصير .



Références

- [1]. « Choléra » [archive], organisation mondiale de la santé.
- [2]. Lucie CD. La France et le choléra. *Revue d'histoire de la pharmacie* 1988;76(276):101-3.
- [3]. Lansing M, Prescott, John P, Harley et Donald A. Klein. *Microbiologie*, Bruxelles, De Boeck et Lancier 2003;2-8041- 4256-6:653.
- [4]. Halliday S, Commentary: Dr John S. *Vibrio cholerae* and predisposing causes. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31(5):912-4.
- [5]. The Berlin M, Cholera Conference of 1884 and 1885 .*Current Science* 1990; 59 (13-14) .
- [6]. Janny T. Epidémies de cholera en Afrique : Analyse d'une étiologie multifactorielle. Mémoire de l'école de santé publique.CPE-LYON 2004; p 59.
- [7]. Fournier J.M .Unité du choléra et des vibrions, Centre national de référence des vibrions et du choléra, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15.
- [8]. OMS. Choléra, 2011. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2012 ; 87 : 289–304.
- [9]. OMS. Choléra, 2015. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2016 ; 91:433– 40.
- [10]. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA.Updated global burden of cholera in endemic countries.*PLoS neglected tropical diseases* 2015; 9: 32-8.
- [11]. Koeck JL. Diarrhées dues aux Vibrionaceae. *Diarrhées infectieuses aiguës*. Paris: Elsevier 2003. p. 99–117.
- [12]. Lipp EK, Huq A, Colwell RR. Effects of global climate change on infectious disease: the cholera model. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:757–70.

- [13]. Berche P, Poyart C, Abachin E, et al. The novel epidemic strain O139 is closely related to the pandemic strain O1 of *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 1994 ;170 :701- 4.
- [14]. Ramamurthy T, Yamasaki S, Takeda Y, Nair GB. *Vibrio cholerae* O139 Bengal:odyssey of a fortuitous variant. *Microbes Infect* 2003;5: 329- 44.
- [15]. <http://pictures.doccheck.com/fr/photo/17662-vibrio-cholerae>.
- [16]. Jessica Dunoyer, Secteur eau assainissement hygiène, direction Scientifique et Technique Action contre la Faim-France Septembre 2013.
- [17]. Gallut J. Giuntini J. Etude de *Vibrio cholerae* au microscope électronique et relation entre l'aspect morphologique et l'agglutination «O». *Bulletin of the World Health Organization* 1963 ; 29 : 767.
- [18]. Quilici M.L. and Robert-Pillot A. Infections à vibrions non cholériques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris).*Maladies Infectieuses* 2011 ; 8-026-F-15.
- [19]. UNICEF - Guide pratique de lutte contre le choléra– 2013.
- [20]. Faruque, SM & Mekalanos JJ.Pathogenicity islands and phages in *Vibrio cholerae* evolution *Trends Microbiol* 2003; 11: 505-10.
- [21]. Kovach M E, Shaffer MD & Peterson K M. A putative integrase gene defines the distal end of a large cluster of ToxR-regulated colonization genes in *Vibrio cholerae* *Microbiology* 1996; 142: 2165-74.
- [22]. Karaolis D K, Johnson JA, Bailey CC, Boedeker EC, Kaper JB & Reeves PR. A *Vibrio cholerae* pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains *PNAS* 1998; 95: 3134-9.
- [23]. Heidelberg J F et al. C. M. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae* *Nature* 2000;406:477-83.

- [24]. Tacket CO, Taylor R K, Losonsky G, Lim Y, Nataro JP, Kaper JB & Levine MM. Investigation of the roles of Toxin-Coregulated Pili and Mannose-Sensitive Hemagglutinin Pili in the pathogenesis of *Vibrio cholerae* O139 infection *Infect Immun* 1998;66: 692-95.
- [25]. Osek J, Svennerholm AM & Holmgren J. Protection against *Vibrio cholerae* El Tor infection by specific antibodies against mannose-binding hemagglutinin pili *Infect Immun* 1992;60:4961-4.
- [26]. Campos J, Martinez E, Marrero K, Silva Y, Rodriguez BL, Suzarte E, Ledon T & Fando R. Novel type of specialized transduction for CTXphi or its satellite phage RS1 mediated by filamentous phage VGJphi in *Vibrio cholerae* *J Bacteriol* 2003;185:7231-40.
- [27]. Lin W, Fullner KJ et al. Identification of a *Vibrio cholerae* RTX toxin gene cluster that is tightly linked to the cholera toxin prophage *PNAS* 1999;96:1071-6.
- [28]. Fullner KJ, Boucher J C, Hanes MA, Haines I, Meehan, BM, Walchle, C, Sansonetti P J. & Mekalanos, JJ. The contribution of accessory Toxins of *Vibrio cholerae* O1 El Tor to the proinflammatory response in a murine pulmonary Cholera model *J Exp Med* 2002;195:1455-62.
- [29]. Ichinose Y, Yamamoto K, Nakasone N, Tanabe MJ, Takeda T, Miwatani T & Iwanaga M. Enterotoxicity of El Tor-like hemolysin of non-O1 *Vibrio cholerae* *Infect Immun* 1987;55:1090-3.
- [30]. Nagamune K et al . In vitro proteolytic processing and activation of the recombinant precursor of El Tor cytolysin/hemolysin (proHlyA) of *Vibrio cholerae* by soluble hemagglutinin/protease of *V. cholerae*, trypsin, and other proteases *Infect Immun* 1996; 64:4655-8.

- [31]. Foster JS, Apicella MA & McFall-Ngai MJ. *Vibrio fischeri* lipopolysaccharide induces developmental apoptosis, but not complete morphogenesis, of the *Euprymna scolopes* symbiotic light organ *Dev Biol* 2000; 226: 242-54.
- [32]. Reidl J & Klose KE. *Vibrio cholerae* and cholera: out of the water and into the host *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 125-39.
- [33]. Caroff M & Karibian D. Structure of bacterial lipopolysaccharides *Carbohydrate Res* 2003;338:2431-47.
- [34]. Lauriano CM, Ghosh C, Correa NE & Klose KE. The sodium-driven flagellar motor controls exopolysaccharide expression in *Vibrio cholerae* *J Bacteriol* 2004; 186: 4864-74.
- [35]. Islam MS, Drasar BS, Sack RB. The aquatic flora and fauna as reservoir of *Vibrio cholerae* : a review *J Diarrhoeal Dis Res* 1994; 12:87–96.
- [36]. Schoolnik GK, Yildiz FH. The complete genome sequence of *Vibrio cholerae*: a tale of two chromosomes and of two lifestyles. *Genome Biol* 2000; 1:1016.
- [37]. Colwell RR. Global climate change and infectious diseases: the cholera paradigm. *Science* 1996; 274:2025–31.
- [38]. Nyamagoba HD, Obala AA, Kakai R. Combating cholera epidemics by targeting reservoirs of infection and transmission routes: a review. *East Afr Med J* 2002 ;79:150–5.
- [39]. Merrell DS, Butler SM, Qadri F, Dolganov NA, Alam A, Cohen MB, et al. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature* 2002; 417:642–5.
- [40]. Piarroux R. Le cholera : épidémiologie et transmission. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 95:345–50.

- [41]. Greenough WB. *Vibrio cholerae* and cholera Principles and practice of infectious diseases. London: Churchill Livingstone 1995. p.1934 - 45.
- [42]. Glass RI, Black R. The epidemiology of cholera. In: Barua D, Greenough WB 3rd, editors. Topics in infectious diseases: Cholera. New York: Plenum Press 1992. p. 129–54.
- [43]. Kaper JB, Morris JG, Levine MM. Cholera. Clin Microbiol Rev 1995;8:48–86.
- [44]. Ramamurthy T, Yamasaki S, Takeda Y, Nair GB. *Vibrio cholerae* O139 Bengal: odyssey of a fortuitous variant. Microbes Infect 2003; 5:329-44.
- [45]. Snow J. The cholera near Golden-square, and at Deptford. Med Times Gaz 1854;9:321-2.
- [46]. Morillon M, De Pina JJ, Husser JA, Baudet JM, Bertherat E, Martet G. Djibouti : histoire de deux épidémies de choléra. Bull Soc Pathol Exot 1998; 91:407–11.
- [47]. St Louis ME, Porter JD, Helal A, Drame K, Hargrett-Bean N, Wells JG, et al. Epidemic cholera in West Africa: the role of food handling and high-risk foods. Am J Epidemiol 1990; 131:719–28.
- [48]. Iwanaga M, Honman Y, Enami M. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O1 isolated from sporadic cholera cases in Okinawa, Japan. Microbiol Immunol 1997; 41:841–61.
- [49]. Shürmann D, Ebert N, Kampf D, Baumann B, Frei U, Suttorp N. Domestic cholera in Germany associated with fresh fish importated from Nigeria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:827–8.
- [50]. Steinberg EB, Greene KD, Bopp CA, Cameron DN, Wells JG, Mintz ED. Cholera in the United States 1995-2000: trends at the end of the twentieth century. J Infect Dis 2001;184: 799–802.

- [51]. Sack RB, Siddique AK, Longini IM, Nizam A, Yunus, Islam MS. A 4-year study of the epidemiology of *Vibrio cholerae* in four rural areas of Bangladesh. *J Infect Dis* 2003;187:96–101.
- [52]. Obengui A, Mbika-Cardorelle JR, Moyen G, Yala F. Le choléra au centre hospitalier de Brazzaville. *Méd Trop* 2000;60:303.
- [53]. Hernandez JE, Mejia CR, Cazali IL, Arathoon EG. Nosocomial infection due to *Vibrio cholerae* in two referral hospitals in Guatemala. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17: 371–2.
- [54]. Swaddiwudhipong W, Kunasol P. An outbreak of nosocomial cholera in a 755-bed hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:279–81.
- [55]. Morillon M et Garnotel E. Elsevier. EMC-Maladies Infectieuses 2004 : 67–80.
- [56]. Lavallée M. Les déterminants du cholera. *Développement et Santé* 2001 ; n° 152.
- [57]. Guevart E, Noeske J, Solle J, Essomba JM, Mbondji E, Bitá A et Coll. Déterminants du cholera à Douala. *Med.Trop* 2006; 66 :283-91.
- [58]. Shahinian ML, Passaro DJ, Swerdlow DL, Mintz ED, Rodriguez M, Parsonnel J. *Helicobacter pylori* and epidemic *Vibrio cholerae* O1 infection in Peru. *Lancet* 2000;355: 377–8.
- [59]. Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH, Boucher RC, Stutts MJ. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science* 1994;266: 107–9.
- [60]. Berche P. Choléra et environnement. *Méd Mal Infect* 1999; 29:301–307.
- [61]. Boiro MY, Lama N, Barry M, Diallo R, Morillon M. Le choléra en Guinée : l'épidémie de 1994-1995. *Méd Trop* 1999;59: 303–6.
- [62]. Fournier JM, Quilici ML. Choléra. *Presse Med* 2007;36 :727-39.

- [63]. Majoul IV, Bastiaens PI, Soling HD. Transport of an external Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) protein from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum: studies with cholera toxin in Vero cells. *J Cell Biol* 1996;133:777-89.
- [64]. Krebs SJ, Taylor RK. Protection and attachment of *Vibrio cholerae* mediated by the toxin-coregulated pilus in the infant mouse model. *J. Bacteriol* 2011; 193(19):5260–70 .
- [65]. Fishman PH, Atikkan EE Mechanism of action of cholera toxin: effect of receptor density and multivalent binding on activation of adenylate cyclase. *J Membr Biol* 1980;54: 51-60.
- [66]. Fishman PH .Role of membrane gangliosides in the binding and action of bacterial toxins. *J Membr Biol* 1982;69:85-97.
- [67]. Gemmell CG. Comparative study of the nature and biological activities of bacterial enterotoxins. *J Med Microbiol* 1984; 17:217-35.
- [68]. Holmgren J, Lönroth I, Månsson JE, Svennerholm L .Interaction of cholera toxin and membrane GM1 ganglioside of small intestine. *Biochemistry* 1975;72: 2520-4.
- [69]. Griffiths SL, Finkelstein RA, Critchley DR. Characterization of the receptor for cholera toxin and *Escherichia coli* heat-labile toxin in rabbit intestinal brush borders. *Biochem J* 1986; 238: 313- 22.
- [70]. Cuatrecasas P .Interaction of *Vibrio Cholerae* enterotoxin with cell membranes. *Biochemistry* 1973;12: 3547-58.
- [71]. Vanden Broeck D, Horvath C, De Wolf MJ. *Vibrio cholera*: cholera toxin. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1771-5.
- [72]. Bergdoll MS. Ileal loop fluid accumulation test for diarrheal toxins. *Methods Enzymol* 1988;165:306-23.

- [73]. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, Weiss R, Giampaolo C, LaMont JT. Comparative study of Clostridium difficile toxin A and Cholera toxin in rabbit ileum. Gastroenterology 1989;97:1186-92.
- [74]. Holmgren J, Lönroth I, Månsson JE, Svennerholm L. Interaction of cholera toxin and membrane GM1 ganglioside of small intestine. Biochemistry 1975;72:2520-4.
- [75]. Sanchez J, Holmgren J. Cholera toxin structure, gene regulation and pathophysiological and immunological aspects. Cell Mol. Life Sci 2008 May; 65(9):1347–60.
- [76]. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J. Clin. Invest. 2003; 111(7), 931–43.
- [77]. Yann R. Identification de marqueurs génétiques de la virulence chez Vibrio nigripulchritudo, un pathogène de crevettes péneïdes en Nouvelle-Calédonie, 2008.
- [78]. Lungren O. Enteric nerves and diarrhoea. Pharmacol Toxicol 2002;90:109-20.
- [79]. Ndour CT, Manga NM, Ka R, Dia-Badiane NM, Fortez L, Seydi M, et al. Cholera epidemic of 2004 in Dakar, Senegal : epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. Med Trop 2006; 66:33-8.
- [80]. Diop SA, Manga NM, Dia NM, Gaye S, Ndour CT, Seydi M, et al. Cholera and pregnancy: epidemiological, clinical, and evolutionary aspects. Med Mal Infect 2007;37:816-20.
- [81]. www.sagafrica3.unblog.fr

- [82]. <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/images/index.php?refphot=CISC0238x1>
- [83]. Quilici ML. Le diagnostic bactériologique du choléra. Revue Francophone des Laboratoires 2011, 51-65.
- [84]. Brown V, Jacquier G, Bachy C, Bitar D, Legros D. Prise en charge des épidémies de choléra dans un camp de réfugiés. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:351-4.
- [85]. Piarroux R. Le choléra : épidémiologie et transmission. Expérience tirée de plusieurs interventions humanitaires réalisées en Afrique, dans l'Océan Indien et en Amérique centrale. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:345-50.
- [86]. <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/vibiro.html>
- [87]. http://www.who.int/ihr/biosafety/ModuleIII_Emballage_FR.pdf.
- [88]. Delarras C. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire, Tec & doc/Lavoisier 2007.
- [89]. <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/vibiro.html>
- [90]. Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de la dysenterie épidémique et du choléra Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia 2002.
- [91]. <http://microbeonline.com/oxidase-test-principle-procedure-and-oxidase-positive-organisms/>
- [92]. <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/vibiro.html>.
- [93]. Faruque AS, Mahalanabis D, Islam A, Hoque SS. Severity of cholera during concurrent infections with other enteric pathogens. J Diarrhoeal Dis Res 1994;12: 214–8.
- [94]. <http://www.microbes-edu.org/professionnel/diag/vibiro.html>.

- [105]. Guerrant RL, Carneiro-Filho BA, Dillingham RA. Cholera, diarrhea and oral rehydration therapy: triumph and indictment. Clin Infect Dis 2003;37:398-405.
- [106]. Oms :[http:// www.who.int/healthtopics/cholera](http://www.who.int/healthtopics/cholera).
- [107]. UNICEF- Guide pratique de lutte contre le choléra 2013.
- [108]. OMS – Choléra, Relevé épidémiologique hebdomadaire 2010 ; 85 :117–28.
- [109]. UNICEF - Présentation du guide de formation- La prévention et le contrôle du choléra.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

الكوليرا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة: نادية الداودي

المزدادة في: 30 نونبر 1991 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فبريوكوليرا - الوباء - الإماهة - ماء صالح للشرب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

مشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد: رشيد النجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية