

## Les Salmonelloses Actualités 2011

Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 15/12/2011

### 1. Généralités

Le genre *Salmonella* comporte, depuis 2004, trois espèces : *Salmonella enterica*, *S. bongori* et *S. subterranea*. L'espèce principale est *S. enterica* qui comprend elle-même six sous-espèces dont la plus fréquente est *S. enterica enterica*, elle-même divisée en plusieurs sérovars : *dublin*, *enteritidis*, *infantis*, *paratyphi*, *typhi*, *typhi murium*, *virchow*, etc...

Les salmonelloses comprennent deux principaux types d'infections : d'une part, la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes, d'autre part les salmonelloses non typhiques (ou non typhoïdiques).

La fièvre typhoïde est due à *S. enteritica*, sérovar *S. typhi* (ou bacille d'Eberth). Les fièvres paratyphoïdes sont dues à *S. paratyphi A*, *B* et *C*. La fièvre typhoïde est devenue rare dans les pays industrialisés du fait des progrès de l'hygiène et de l'amélioration des conditions d'approvisionnement en eau potable. Dans les PED, l'incidence est élevée, liée aux mauvaises conditions d'hygiène et aux risques de transmission fécale. C'est dans les PED, une maladie de l'enfant d'âge scolaire (5 à 15 ans), peu fréquente chez le très jeune enfant, y compris en zone de très forte endémie. L'incidence est de 16 000 000 de cas, avec 600 000 décès par an dans le monde, dont 90% des décès en Asie.

Les salmonelloses non typhiques (improprement dites mineures) sont responsables d'infections sporadiques ou épidémiques, le plus souvent en raison de la contamination des aliments ou de portage asymptomatique. Ce sont les bactéries le plus souvent en cause dans les toxi-infections d'origine alimentaire. Elles entraînent des gastroentérites, des formes invasives étant observées chez les malades à risques, en particulier les malades immunodéprimés.

Les salmonelles font partie de la famille des entérobactéries, bacilles à Gram négatif. La détermination des nombreux sérotypes est antigénique. Chaque sérotype possède une mosaïque d'antigènes : somatique O, capsulaire Vi, flagellaire H.

L'identification précise de chaque sérotype s'effectue par séro-agglutination en présence de divers antisérums mono-spécifiques O et H. *S. enteritidis* a une formule antigénique proche de *S. typhi*, *S. typhimurium* a une formule proche de *S. paratyphi B*. Or, ces deux salmonelles non typhiques sont celles qui sont le plus souvent isolées actuellement chez les sujets infectés par le VIH.

Les souches multirésistantes de salmonelles, y compris au traitement de première ligne, les fluoroquinolones, émergent un peu partout dans le monde, ce qui pose le problème de leur prise en charge.

### 2. Epidémiologie

#### 2.1. Epidémiologie de la fièvre typhoïde

**Dans les pays en développement**, la fièvre typhoïde est endémique et pose un problème majeur de santé publique. L'incidence dans les PED est de 540 cas/100 000 habitants (*versus* 0,2 cas/100 000 dans les pays tempérés). L'homme est le seul réservoir de virus. La contamination se fait par les eaux et les aliments à partir des selles (malades ou porteurs asymptomatiques). Dans les régions les plus touchées, le pic d'incidence survient parmi les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans. Par ailleurs, l'incidence des souches de *S. typhi* pluri résistantes aux antibiotiques augmente rapidement depuis 1990, en particulier dans le sous-continent indien et en Asie du sud-est.

**Dans les pays industrialisés**, la plupart des fièvres typhoïdes sont contractées lors d'un voyage à l'étranger. En France, entre 2004 et 2009, 615 cas de fièvre typhoïde ont été déclarés, 176 cas de fièvres paratyphoïdes à *S. paratyphi A*, 82 à *S. paratyphi B* et 6 à *S. paratyphi C*. Dans 91% des cas, la fièvre typhoïde a été acquise au cours d'un séjour en zone d'endémie, principalement en Afrique et dans le sous-continent Indien. Cette proportion est de 88% pour les fièvres paratyphoïdes.

## 2.2. Epidémiologie des salmonelles non typhiques

Les salmonelles non typhiques sont en augmentation constante, en particulier dans les pays industrialisés. Les animaux domestiques ou sauvages sont les réservoirs de virus. Les animaux exotiques peuvent être en cause (reptiles, caméléons). La contamination est alimentaire ou inter-humaine. Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont dues pour plus de la moitié à *S. enterica*. La contamination inter-humaine est importante chez l'enfant, favorisée par le portage asymptomatique (rôle des mains). Les principales salmonelles en cause sont *S. enteritidis* et *S. typhimurium*.

*S. enteritidis* est un sérotype émergent au début des années 1990; il a diffusé dans le monde entier à la faveur d'une intensification de l'élevage industriel et du commerce international des volailles. Le sérotype *S. typhi murium* a émergé au cours des années 1990 et s'est étendu dans de nombreux pays du nord grâce au commerce du bétail. L'aliment contaminant doit être consommé cru ou peu cuit. La résistance des salmonelles non typhiques risquent d'augmenter avec l'utilisation incontrôlée des antibiotiques dans l'élevage industriel. Cette pratique contribue à répandre des souches multirésistantes. Dans les PED, la prévalence des salmonelloses non typhiques à *S. enteritidis* et à *S. typhi murium* est élevée chez les sidéens.

On note actuellement une spectaculaire explosion en France de *S. kentucky*, détectée chez des personnes ayant séjourné en Egypte et en Afrique noire (Kenya, Tanzanie), résistante à plusieurs antibiotiques, due à la propagation de la bactérie en Afrique dans la filière volaille, grande consommatrice d'antibiotiques.

## 3. Physiopathologie

### 3.1. La fièvre typhoïde

Après l'ingestion, les bacilles typhiques adhèrent sur les entérocytes et les follicules lymphoïdes (cellules M des plaques de Peyer), sont internalisés par le système actine dépendant, accèdent à la lamina propria, sont phagocytés par les macrophages dans lesquels ils se multiplient et rejoignent les ganglions mésentériques. Quelques bacilles gagnent le courant sanguin, la plupart sont détruits dans les ganglions lymphatiques. Leur lyse libère l'endotoxine qui va imprégner les terminaisons nerveuses du système neurovégétatif abdominal, créent des lésions intestinales qui sont envahies ensuite par les salmonelles éliminées dans la bile. L'endotoxine diffuse dans tout l'organisme et se fixe sur les centres nerveux diencephaliques et sur d'autres organes, dont le myocarde.

De l'importance de l'inoculum, des possibilités de défense de l'hôte dépendent la gravité des symptômes.

### 3.2. Les salmonelloses non typhiques

Les germes sont invasifs, se multiplient dans la lamina propria et entraînent une diarrhée par production d'une entérotoxine, comme dans le choléra. Ils ne donnent pas habituellement de bactériémie prolongée, car ils sont rapidement captés par les phagocytes et tués, sauf pour *S. typhi murium* et *S. enteritidis* qui donnent des infections systémiques chez les sujets à risques (nouveaux nés, enfants drépanocytaires, immunodéprimés).

## 4. Aspects cliniques.

### 4.1. Les fièvre typhoïde et paratyphoïdes

Après une période d'incubation de 1 à 2 semaines, survient une fièvre continue plus ou moins associée à des signes digestifs : diarrhée ou constipation et un abattement (tuphos = torpeur). La fréquence des différents signes est très variable selon les séries et le seul symptôme constant au début de la maladie est la fièvre. Chez l'enfant, la fièvre typhoïde peut se présenter comme une fièvre isolée ou associée à une obnubilation. Les taches rosées sont rarement vues sur peau noire.

Si le malade est vu au 2<sup>ème</sup> septénaire, le diagnostic clinique reste difficile : il faut retenir une fièvre en plateau datant de plus de 7 jours, des douleurs abdominales diffuses ou localisées à la fosse iliaque droite, une diarrhée « jus de melon » chez les jeunes enfants, une constipation chez les adultes, une déshydratation, un pouls dissocié, une splénomégalie, une toux, des râles bronchiques, un tuphos.

Les complications apparaissent au 3<sup>ème</sup> septénaire, en particulier les péritonites par perforations du grêle, complication majeure de la fièvre typhoïde dans les PED, avec une mortalité et une morbidité élevées, les cholécystites, les hémorragies digestives, la myocardite, l'ostéite.

Les rechutes, chez le malade non traité, sont fréquentes (10 à 20%), ainsi que le portage chronique (porteurs asymptomatiques), 1 à 4% des malades continuant d'héberger *S. typhi* dans leurs intestins

et dans la vésicule biliaire, pendant des mois ou des années, portage favorisé par une lithiase vésiculaire.

Tableau II. Fréquence (en %) des symptômes et signes de la fièvre typhoïde dans six séries.

Lieu	Abidjan (A)	Marseille (A)	Antananarivo (E)	Haïti (A)	Libreville (A)	Dakar (A+E)*
Date	1976-1980	1978-1983	1982-1984	1988-1991	1992-1996	1995-2002
Nombre de cas	213	73	97	217	150	70
Fièvre	100	100	100	100	100	97
Céphalées	65	60	44	41	50	50
Diarrhée	32	63	35	64	67	49
Nausées, vomissements	16	41	33	45	33	71
Constipation	12	21	21	12	20	-
Splénomégalie	36	31	10	0,9	10	10
Taches rosées	-	7	-	-	0,7	-
Pouls dissocié	51	68	9	-	87	31
Tuphos	7	-	10	14,7	17	

(A) : adultes, (E) : enfants. Le tableau général est similaire entre adultes et enfants

## 4.2. Les salmonelloses non typhiques

**4.2.1. Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC)** sont dues à des salmonelles non typhiques dans plus de la moitié des cas. La contamination des aliments et de l'eau se fait par les animaux. Les aliments en cause sont les viandes, volailles, œufs consommés peu ou pas cuits, les fruits de mer, les fruits et les légumes, les crèmes glacées. La durée d'incubation est de 12 à 36 heures. La clinique associe une fièvre, une diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales réalisant le tableau d'une gastro-entérite. L'évolution est favorable en 2 à 3 jours.

Elles peuvent se compliquer de bactériémies, de septicémies et de localisations extradigestives, en particulier vasculaires (aortites, endocardites sur valves antérieurement lésées) qui font la gravité de la maladie ou être responsables d'arthrites réactionnelles. Ces complications se voient chez les sujets présentant un déficit immunitaire, chez les jeunes enfants, chez les personnes âgées, chez les drépanocytaires, chez les sujets porteurs d'une prothèse vasculaire ou articulaire.

**4.2.2. Les salmonelloses non typhiques** sont fréquentes et graves chez les enfants «à risques» :

- nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois, avec fréquence des ostéites et des méningites ; cependant, le rôle protecteur du lait maternel explique leur rareté avant le sevrage dans les PED,
- drépanocytaires, avec fréquence des ostéomyélites,
- enfants malades du sida, les salmonelles étant la première cause des bactériémies, la fièvre étant apparemment isolée et les rechutes fréquentes, d'où l'intérêt d'une prophylaxie au cotrimoxazole.

**4.2.3. L'association schistosomoses-salmonelloses** est à l'origine de tableaux de fièvre typhoïde chez des enfants infectés par des salmonelles non typhiques, les vers adultes des schistosomes fixant électivement les salmonelles. Il faut traiter les 2 maladies pour obtenir la guérison.

## 5. Diagnostic biologique

### 5.1. Diagnostic de la fièvre typhoïde

**5.1.1.** Compte tenu des symptômes souvent non spécifiques de la fièvre typhoïde, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme, la dengue, la grippe, ou d'autres maladies fébriles, une leucocytose inférieure à  $5\ 000/\text{mm}^3$  est un bon critère diagnostique. Une cytolysé hépatique est fréquente ainsi que la positivité du frottis sanguin et/ou la goutte épaisse pour le paludisme (co-infection).

### 5.1.2. Le diagnostic repose sur les cultures bactériennes, la sérologie et la PCR

- **les hémocultures** sont positives dans 90% des cas à la première semaine, 75% à la deuxième semaine et seulement 40% à la troisième semaine. Il faut ensemencer 10 ml de sang pour l'adulte, 5 ml pour l'enfant, le nombre de bactéries dans le sang étant en règle faible. L'ensemencement se fait sur flacon de Castaneda.

- **les coprocultures** se positivent à la deuxième semaine (entre 40 et 80% des cas). Il faut ensemencer sur milieu sélectif type milieu salmonelles-shigelles (milieu SS), compte tenu de la présence de nombreuses autres bactéries dans les selles.

- **le principe du sérodiagnostic de Widal et Félix** est la recherche des agglutinines O et H. Les agglutinines O se positivent au 8-10<sup>ème</sup> jour, les agglutinines H au 10-12<sup>ème</sup> jour. Elles sont donc présentes au 2<sup>ème</sup> septénaire. Un taux  $\geq 1/160$  pour les agglutinines O est habituellement retenu comme limite de positivité du test. Plusieurs sérodiagnostics sont nécessaires pour suivre l'évolution des agglutinines. Les agglutinines O disparaissent en 2 à 3 mois. Les agglutinines H persistent plusieurs années. Le sérodiagnostic de Widal a une faible sensibilité et une faible spécificité lorsqu'il est pratiqué en routine. La technique de référence est l'agglutination en tube et non sur plaque, comme il est pratiqué en routine.

- **la PCR** est utilisée par certains auteurs pour le diagnostic précoce tout en recommandant l'usage du test de Widal et Félix quand il existe une suspicion diagnostique et l'éliminant comme test de dépistage en screening.

Tableau III. Exemples de résultats de sérodiagnostics

Exemples	1	2	3
TO	400	200	200
TH	800	-	-
AO	-	-	-
AH	-	-	-
BO	200	400	-
BH	-	800	-
CO	-	-	-
CH	-	-	-

1- Fièvre typhoïde à la phase d'état. Coagglutination BO due au facteur 12 commun entre *S. typhi* et *S. paratyphi B*.

2- Fièvre paratyphoïde B à la période d'état. Coagglutination TO due au facteur 12.

3- Trois hypothèses à envisager :

- fièvre typhoïde au début vers le 8<sup>ème</sup> jour : les agglutinines O sont apparues, les agglutinines H ne le sont pas encore ;
- infection due à un sérotype de *Salmonella* ayant l'antigène O commun avec *S. typhi*, mais un H différent : rechercher si la suspension H *S. enteritidis* n'est pas agglutinée,
- infection due à un agent pathogène autre qu'une salmonelle : par exemple, *Yersinia pseudotuberculosis*.

### 5.2. Diagnostic de salmonelloses non typhiques.

Le diagnostic repose sur les coprocultures qui identifient la souche. Il faut pratiquer des hémocultures, témoins des formes invasives.

## 6. Traitement

**6.1. Le traitement de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes** repose sur les antibiotiques à forte pénétration intracellulaire, surtout intra macrophagique.

### 6.1.1. Les antibiotiques

Chloramphénicol, ampicilline, cotrimoxazole sont les antibiotiques de première intention. Le développement de la pharmacorésistance a entraîné la généralisation de l'usage des

fluoroquinolones, y compris en pédiatrie. Actuellement, on note une moindre sensibilité, surtout des souches asiatiques, aux fluoroquinolones.

Les antibiotiques supposés être actifs sont :

- phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol) : 50 mg/kg/j par voie orale pendant 14 à 21 jours ; risque : myélotoxicité (1/10.000); rechutes dans 10 à 20% ; intérêt : prix peu élevé.
- $\beta$ -lactamines : amino-pénicillines (ampicilline et amoxicilline) : 60 à 100 mg/kg/j par voie orale pendant 14 à 21 jours ; céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone) : dose : 60 mg/kg/j pendant 7 jours. Risque d'échec clinique et de rechutes, la pénétration intracellulaire des  $\beta$ -lactamines étant faible,
- cotrimoxazole : 50 mg/kg/j de SMX et 10 mg/kg/j de triméthoprime pendant 14 à 21 jours.
- fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) à la dose de 20 mg/kg/j pendant 3 à 7 jours. Intérêt : réduction de la durée du portage chronique.
- azithromycine : 1 g per os le premier jour, puis 500 mg X 6 jours (dose adulte), si souches résistantes aux fluoroquinolones.

#### **6.1.2. Les médicaments utilisés peuvent différer selon l'âge et selon les pays :**

- enfants : dans les PED, chloramphénicol ; dans les pays industrialisés :  $\beta$  lactamines, si échec clinique : traitement court par fluoroquinolones (3 jours),
- adultes : dans les PED, chloramphénicol ; dans les pays industrialisés fluoroquinolones.

#### **6.1.3. En cas de portage chronique jouant un rôle majeur dans la transmission :**

fluoroquinolones (ciprofloxacine, 1g/j pendant 4 semaines chez l'adulte) et cholécystectomie chez les sujets porteurs de lithiase biliaire en cas d'échec de l'antibiothérapie.

### **6.2. Le traitement des salmonelloses non typhiques**

Un traitement antibiotique ne doit pas être prescrit dans les gastro-entérites. Il ne modifie pas l'évolution clinique et peut au contraire contribuer à prolonger la portage de la souche. Une diarrhée glairo-sanglante avec fièvre élevée et risque de bactériémie est une bonne indication de l'antibiothérapie, ainsi que les salmonelloses extra intestinales de l'enfant : méningites, y compris celles du jeune enfant, et infections osseuses chez les drépanocytaires. Les antibiotiques utilisés sont l'amoxicilline, le cotrimoxazole, les fluoroquinolones ou les C3G (ceftriaxone) pour une durée de 5 jours. Une prophylaxie par cotrimoxazole est prescrite chez les sidéens.

## **7. Prévention**

### **7.1. Prévention de la fièvre typhoïde**

Elle repose essentiellement sur deux vaccins anti typhoïdiques de nouvelle généralisation ::

- vaccin vivant par voie orale Ty21a sous formes de gélules et de suspension buvable, non commercialisé en France,
  - vaccin polysidique Vi injectable (Typhim Vi®, Vaccin Typherix®)
- Ces vaccins sont utilisables chez les enfants de plus de 2 ans et les adultes.

Indications de la vaccination :

- enfants d'âge scolaire et/ou préscolaire dans les régions où la fièvre typhoïde constitue un problème de santé publique dans ces classes d'âge,
- voyageurs se rendant vers des destinations où le risque de fièvre typhoïde est élevé.

Le vaccin polysidique Vi est bien toléré. Il est prescrit en injection sous-cutanée ou intramusculaire. Il entraîne une protection rapide et durable pendant 3 ans, il faut revacciner les enfants tous les 3 ans. **Il ne protège que contre S. typhi.**

La vaccination contre la fièvre typhoïde est également recommandée pour lutter contre les flambées épidémiques.

Les programmes de vaccination contre la fièvre typhoïde doivent être mis en œuvre dans un contexte d'autres efforts pour lutter contre la maladie, notamment l'éducation sanitaire, l'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement et la formation des professionnels de la santé au diagnostic et au traitement.

**7.2. Prévention des salmonelloses non typhiques.** Elle repose essentiellement sur les règles d'hygiène générale, le contrôle de la qualité de l'eau et des aliments, la bonne cuisson des aliments (viandes à au moins 65°C pendant 5 à 6 minutes).

## Références

- Gendrel D. Salmonelloses de l'enfant. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-018-A-10, 1997, 8p.
- Gendrel D. Les fluoroquinolones chez l'enfant. *Med. Trop.*, 2002, 62, 185-192.
- Pennec Y.L., Garre M. Salmonelloses de l'adulte. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses. 8-018-A-15, 2003, 9 p.
- Lefebvre N., Gning S.B., Nabeth P. *et coll.* Aspect clinique et biologique de la fièvre typhoïde au Sénégal. Etude de 70 cas. *Med. Trop.*, 2005, 65, 543-548.
- OMS. Vaccins antityphoïdiques : note d'information de l'OMS. *REH*, 2008, 83, 49-60.
- Institut Pasteur. Les Salmonelloses. Fiches sur les maladies infectieuses. Mai 2006.
- Djossou F., Martrenchar A., Malvy D. Infections et toxi-infections d'origine alimentaire et hydrique : orientation diagnostique et conduite à tenir. *EMC (Elsevier Masson SAS Paris)*, Maladies infectieuses, 8-003-A-82, 2010.
- InVS. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 re 2009. *REH*, 2011, n°2, 9-11.
- Aubanne P., Virgine B., Djibo H., Luc N., Nicolas J., Kohler F. Valeurs prédictives positive et négative du test de Widal et Félix dans la fièvre typhoïde en médecine générale à Niamey (Niger). *Med Trop*, 2011, 71, 245-248.