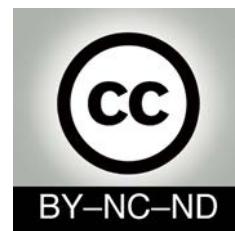




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2015

THESE n°118

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2015

par

Mme CHAPAND Margaud

Née le 19 juillet 1990

A Paris 14<sup>ème</sup> arrondissement (75)

\*\*\*\*\*

**LA FIEVRE TYPHOIQUE, LE POINT EN 2015**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Mme RODRIGUEZ-NAVA Veronica, Maître de Conférences

Mme DOLEANS-JORDHEIM Anne, Maître de Conférences

Mme VISENT-DUMORTIER Cécile, Pharmacien Hospitalier

Mme COUSIN Françoise, Pharmacien Officinal

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président de la Commission Recherche CAC M. Germain GILLET
- Vice-Président de la Commission Formation et Vie Universitaire CAC M. Philippe LALLE

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

## LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
  - Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAL (MCU)
  - Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
  - Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
  - Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
  - Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
  - Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
  - Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**
  - Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
  - Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
  - Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
  - Madame Christelle MARMINON (MCU)
  - Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
  - Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
  - Monsieur Roland BARRET (Pr)
  - Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
  - Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
  - Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
  - Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
  - Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
  - Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
  - Madame Isabelle KERZAON (MCU)
  - Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
  - Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
  - Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
  - Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
  - Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
  - Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**
  - Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
  - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
  - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)  
 Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
 Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
 Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
 Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
 Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
 Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
 Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)  
 Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
 Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)  
 Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
 Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
 Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
 Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
 Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
 Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
 Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
 Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
 Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
 Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
 Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
 Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
 Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
 Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
 Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86<sup>ème</sup> section)  
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85<sup>ème</sup> section)  
Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)  
Madame Laurence PAGES (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

## **Remerciements**

**A Madame Véronica Rodriguez-Nava,**

De nous faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, merci pour vos conseils bienveillants et avisés. Veuillez croire en ma gratitude la plus sincère.

**A Madame Anne Doléans-Jordheim,**

D'avoir accepté la direction de cette thèse et de m'avoir aidée et soutenue dans sa rédaction, avec vos conseils et remarques très éclairés sur mon travail. Merci pour le temps que vous m'avez consacré et l'intérêt que vous avez montré pour ma thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

**A Madame Cécile Visent-Dumortier,**

De m'avoir aidée, poussée et motivée dans la rédaction de cette thèse, d'avoir eu les mots justes pour me permettre d'avancer lors de mon stage, de la fin de mes études jusqu'à la rédaction de cette thèse. Merci pour vos corrections et l'attention que vous avez portées à ce travail.

**A Madame Françoise Cousin,**

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse même si cela t'impressionnait un peu, de m'avoir soutenue à mes débuts, et même après. Merci pour ton aide dans mon cursus de pharmacie.

A **Lucas**, l'homme qui fait battre mon cœur, qui me soutient, qui me tient, et qui me retient depuis 7 ans : qui a vécu mes stress et mes doutes et qui m'aime malgré tout. Merci pour ta patience, ton amour et ton soutien indéfectible. Tu as traversé mes études avec moi et même si tu n'y comprenais rien, tu étais là. Tu es mon pilier dans ce monde, l'épaule sur laquelle je peux me reposer quand tout va mal. Je ne vois pas ma vie sans toi, car grâce à toi la vie est belle. Je t'aime et je sais que maintenant la vraie vie nous attend !

A **ma maman, Catherine**, cette femme forte qui y croyait quand moi-même je n'y croyais plus et qui a toujours été fière de moi. C'est bon tu es enfin libérée de mon stress et je laisse le soin à mes sœurs de t'en apporter encore. Merci pour ton amour et ton soutien, merci pour tes mots qui m'ont aidée à avancer au quotidien. Si je suis la femme que je suis aujourd'hui c'est grâce à toi. Je t'aime.

A **mon père, Philippe**, qui m'a toujours témoigné son soutien même s'il n'était pas présent tous les jours avec moi. Je te remercie de ce regard que tu portes sur moi, toujours, rempli de fierté. Et même si parfois ça me met mal à l'aise, merci de crier sur tous les toits que je suis ta fille et que je suis pharmacien. Je t'aime.

A **mes petites sœurs, Aline et Oriane**, même si tout n'est pas toujours rose entre nous, ce n'est pas grave je sais qu'on s'aime quand même. Merci, vous m'avez soutenue à votre manière, on a su rester soudées malgré la distance et les obstacles de notre vie. Et j'espère pouvoir vous aider moi aussi dans votre parcours (parfois semé d'embûches). Je vous aime.

A **Philippe et Françoise**, mon parrain et ma marraine, mes seconds parents, toujours là pour me suivre dans ma vie. Merci pour votre soutien.

A **mes grands-parents Pia et Nani**, merci d'avoir su nous soutenir à votre manière et nous gâter, nous vos 14 petits enfants. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Et merci **Papi Jean et Mamie Christiane**, je sais que là où vous êtes, vous me protégez et me permettez d'avancer, même depuis votre étoile.

Et merci à **Danièle** de m'avoir confortée dans mes choix d'avenir professionnel.

**A mes Cousins : Nico, Caro, Bené, Dam, Gorba, Thib, Popo, Ig, Sandrine, Guillaume, Julien, Matthieu et Damien.** Merci pour tous ces moments ensemble, ces délires et tous ces surnoms : Gomar, Mourg, Jérôme et les autres.

**A mes oncles et tantes,** merci pour le soutien que vous avez apportés à mes parents, mes sœurs et moi. J'aime ma famille et j'aime que l'on soit tous réunis.

**A ma belle-famille, Dominique, Bernard, Claire et Florian,** merci pour votre accueil toujours chaleureux, et l'intérêt que vous avez toujours porté à mes études et ma réussite. Et merci de me faire sentir comme chez moi au sein de votre famille.

A toi, **ma Cow**, merci d'être mon amie (la meilleure) depuis tant d'années, tu sais tout et plus encore ! On a partagé tellement de choses et j'espère en partager encore d'autres, plein, trop, car je ne vois pas ma vie sans toi. Ta présence toutes ces années m'a permis d'avancer et de souffler souvent. Merci pour ton oreille attentive. Et puis tu sais bien que je suis ta Merdeuse qui t'aime.

A **mes copines de facs**, toutes plus folles les unes que les autres, Merci.

**Anaïs**, pour nos retrouvailles émouvantes, pour avoir su voir au-delà de nos différences et pour ton amitié fidèle et tellement bienveillante.

**Anne-Lise**, pour ton soutien et ton écoute, tu étais (et est encore) là, toujours, pour moi sans que j'aie besoin de demander.

**Charline**, pour ta vision toujours positive des choses et ton sourire au quotidien, qui réchauffent le cœur quand ça ne va pas.

**Lucille**, pour tout ! Tout ce que tu es, ce que tu m'as donné et me donnera, pour ton amitié sans faille, pour les Canaries et pour nos fous rires passés et futurs.

**Marie**, pour notre P1 ensemble qui m'a semblée moins dure avec toi.

**Nathalie**, pour ta douceur et ton calme qui m'ont souvent aidés, surtout pour gérer mon stress débordant. Pour tes conseils, et pour nous avoir montré la voie en étant la première à soutenir ta thèse. En même temps n'est pas major qui veut !

Et pour celle dont on ne doit pas prononcer le nom : Merci, grâce à toi (un peu), j'ai ces amies formidables ! J'espère que l'on arrivera à garder ce lien fort entre nous toutes, car il est précieux pour moi.

A **Julie**, mon amie chère, attentive et aux petits soins, qui a toujours su garder le contact. Merci pour ton soutien au lycée quand ma vie s'écroulait, et d'avoir su garder ce lien entre nous. Merci à toi, Pierrick, Bitton, et tous les autres pour m'avoir fait sortir de mes révisions pour m'aérer la tête si souvent. Promis, maintenant que c'est fini on va faire la fête jusqu'à ce que **vous** n'en puissiez plus.

Au **Comité des fêtes**, ma seconde famille. En fait avec vous mes tontons, mes tatas, c'est une thèse sur le Carnaval que j'aurais dû faire. Merci d'avoir fait de moi votre secrétaire et d'avoir toujours eu cette confiance aveugle en moi. Vous m'avez permis de prendre confiance en moi et ça c'est un beau cadeau.

Et merci à toi, **Lucie**, pour l'année 2008 passée ensemble et toutes les années qui ont suivies, on forme une belle équipe.

Rendez-vous en mars comme tous les ans et pour encore 100 ans !!

Aux **têtes de l'art**, merci de m'avoir accueillie comme nouvelle recrue cette année, c'était énorme. On a vraiment passé un Noël D'enfer !

Merci à toute **l'équipe de la Pharmacie des Arcades**, qui m'a permis de faire mes premiers pas dans mon métier, m'a soutenue pendant deux ans et m'a beaucoup appris et donné.

Merci à **l'équipe pharmacie de la clinique Trarieux** qui m'a accueillie pendant un an comme un membre à part entière de son équipe. Vous m'avez fait confiance et ça compte beaucoup ! Grâce à vous tous j'ai beaucoup appris, notamment sur moi-même. Merci de croire en moi, et de me soutenir encore 1 an après !

Et merci à **l'équipe de la Pharmacie St Pierre** qui m'a forgée pour ma vie future de pharmacien, qui m'a permis d'acquérir les armes nécessaires pour m'épanouir dans une équipe et exercer sereinement ce métier que j'aime tant.

**Et pardon à tous** pour ces longs remerciements, vous le savez je ne sais pas faire court. Merci de faire partie de ma vie et de la rendre merveilleuse. Grâce à vous tous je suis une femme comblée et épanouie !

# **TABLE DES MATERIES**

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	11
INDEX DES FIGURES .....	15
INDEX DES TABLEAUX .....	17
TABLE DES ABREVIATIONS .....	18
INTRODUCTION .....	20
PARTIE A : LA FIEVRE TYPHOIDE DANS L'HISTOIRE .....	22
1. LA TYPHOIDE DE LA PREHISTOIRE AU XXe SIECLE .....	23
1.1 Préhistoire .....	23
1.2 Antiquité .....	23
1.3 Moyen-Age .....	24
1.4 Du Moyen-Age au XXe siècle .....	25
2. PREMIERES DESCRIPTIONS DE L'AGENT PATHOGENE .....	26
3. PREMIERS PAS DU DIAGNOSTIC ET PREMIERS VACCINS .....	29
3.1 Diagnostic .....	29
3.2 Premiers vaccins .....	32
4. MARY TYPHOID, PREMIERE PORTEUSE SAINE (1869-1938) .....	33
PARTIE B : AGENT BACTERIEN ET CLINIQUE .....	35
1. <i>Salmonella</i> Typhi .....	36
1.1 Nomenclature .....	36
1.2 Généralités sur les bactéries du genre <i>Salmonella</i> .....	37
1.2.1 Caractéristiques biochimiques des salmonelles .....	38
1.2.2 Caractéristiques physiques des salmonelles .....	39
1.2.3 <i>Salmonella</i> Typhi .....	40
1.2.4 Pathogénie des salmonelles et facteur de virulence .....	40
2. SYMPTOMATOLOGIE .....	46
2.1 Transmission - Réservoir .....	46
2.2 Clinique .....	48
2.2.1 Incubation .....	48
2.2.2 Symptômes .....	48
2.2.3 Evolution de la maladie .....	50

2.2.4 Complications .....	51
2.2.5 Formes atypiques .....	56
<b>2.3 Diagnostic .....</b>	<b>57</b>
2.3.1 Diagnostic direct .....	58
2.3.2 Diagnostic indirect .....	72
2.3.3 Diagnostic différentiel .....	73
<b>PARTIE C : EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>74</b>
<b>1. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE 1980 A NOS JOURS .....</b>	<b>75</b>
<b>1.1 Monde.....</b>	<b>75</b>
1.1.1 Incidence, prévalence et taux de mortalité .....	75
1.1.2 Dernières épidémies dans le monde .....	77
<b>1.2 France.....</b>	<b>79</b>
1.2.1 Incidence .....	79
1.2.2 Epidémies en France ces dernières années .....	82
<b>2. INTERVENTIONS DE SANTE PUBLIQUE POUR PREVENIR LA FIEVRE TYPHOIDE .....</b>	<b>85</b>
<b>2.1 Le Centre National de Référence (CNR) des Salmonelles.....</b>	<b>85</b>
<b>2.2 La Déclaration Obligatoire (DO) .....</b>	<b>87</b>
2.2.1 Historique .....	87
2.2.2 Rôle de la Déclaration Obligatoire (DO) dans le cadre de la fièvre typhoïde ...	90
<b>2.3 Mesures à prendre en cas d'épidémies ou de catastrophes naturelles .....</b>	<b>91</b>
<b>PARTIE D : TRAITEMENTS, PROPHYLAXIE ET EMERGENCE DES RESISTANCES.....</b>	<b>92</b>
<b>1. TRAITEMENTS ET PROPHYLAXIE .....</b>	<b>93</b>
<b>1.1 Traitements .....</b>	<b>93</b>
1.1.1 Prise en charge .....	93
1.1.2 En France .....	93
1.1.3 Dans le Monde .....	97
<b>1.2 Prophylaxie et Prévention .....</b>	<b>98</b>
1.2.1 Mesures collectives .....	98
1.2.2 Vaccins .....	98
1.2.3 Hygiène .....	104
<b>2. EMERGENCE DES RESISTANCES .....</b>	<b>105</b>
<b>2.1 Historique.....</b>	<b>106</b>

2.2 <i>Salmonella</i> Typhi Multi-Résistantes (STMR) .....	106
2.3 STMR résistantes à la ciprofloxacine.....	107
2.4 <i>Salmonella</i> Typhi Polychimio-Résistantes .....	109
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>124</b>

## **INDEX DES FIGURES**

Figure 1 : Buste de Thucydide (460-395 av. JC) .....	24
Figure 2 : Portrait de John HUXHAM (1672-1768) médecin anglais.....	26
Figure 3 : Portrait de William BUDD (1811-1880) médecin anglais .....	27
Figure 4 : Portrait de Karl Joseph EBERTH (1835-1926) médecin bavarois .....	28
Figure 5 : Portrait de Fernand WIDAL (1862-1929) médecin et bactériologue français .....	29
Figure 6 : Portrait d'Herbert DURHAM (1866-1945) physicien anglais .....	30
Figure 7 : Portrait d'Almroth WRIGHT (1861-1947) microbiologiste anglais.....	32
Figure 8 : Mary MALLON : « Mary Typhoid ».....	34
Figure 9 : Nombre de serovars dans chaque espèce et sous espèce .....	37
Figure 10 : <i>Salmonella</i> Typhi, coloration Gram négatif .....	37
Figure 11 : <i>Salmonella</i> Typhi.....	40
Figure 12 : Phase d'adhésion et d'invasion des salmonelles au niveau des cellules épithéliales, et internalisation dans la membrane .....	41
Figure 13 : Structure tissulaire des plaques de Peyer.....	42
Figure 14 : Représentation de la paroi intestinale .....	43
Figure 15 : Phase de colonisation et d'infection du tissu lymphoïde.....	44
Figure 16 : Mécanisme de contamination des maladies du péril fécal.....	47
Figure 17 : Tâches lenticulaires au niveau de l'abdomen .....	50
Figure 18 : Complications de la fièvre typhoïde .....	52
Figure 19 : Perforation intestinale causée par la fièvre typhoïde .....	53
Figure 20 : Gélose BCP utilisée pour réaliser les hémocultures .....	59
Figure 21 : Gélose SS utilisée pour réaliser les coprocultures.....	59
Figure 22 : Galerie API 20E (BioMérieux) .....	60
Figure 23 : Technique de MALDI-TOF .....	61
Figure 24 : Localisation des antigènes O, H et K chez les salmonelles.....	62
Figure 25 : Structure de l'endotoxine chez <i>Salmonella</i> Typhimurium .....	63
Figure 26 : Exemple de structure schématique de l'antigène O : 4,12 des salmonelles .....	64
Figure 27 : Photo d'une inversion de phase.....	66

Figure 28 : Technique d'agglutination pour la mise en évidence des antigènes de salmonelles .....	67
Figure 29 : Résultats d'une agglutination sur lame .....	68
Figure 30 : Résultats d'un antibiogramme selon la méthode de diffusion en gélose.....	71
Figure 31 : Mesure de la CMI par méthode E-test, avec utilisation de différents antibiotiques .....	72
Figure 32 : Mesure de la CMI par microdilution en milieu liquide.....	72
Figure 33 : Répartition géographique de la fièvre typhoïde dans le monde en fonction de l'incidence de la maladie.....	76
Figure 34 : Incidence de la fièvre typhoïde en France entre 1947 et 2009 .....	79
Figure 35 : Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Paris en 2003 .....	83
Figure 36 : Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Paris en 2006 .....	84
Figure 37 : Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Tourcoing en 2009 .....	84
Figure 38 : TYPHIM VI®, une des spécialités de vaccin polyosidique Vi commercialisée en France .....	100
Figure 39 : VIVOTIF®, spécialité de Ty21a sous forme de gélules .....	102

## **INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Tableau de KAUFFMAN-WHITE pour le sérotypage .....	31
Tableau 2 : Caractéristiques biochimiques des entérobactéries .....	38
Tableau 3 : Caractéristiques biochimiques des espèces et sous-espèces de <i>Salmonella</i> .....	39
Tableau 4 : Fréquence en pourcentage des complications de la fièvre typhoïde chez l'adulte selon trois études menées dans la littérature.....	52
Tableau 5 : Liste non exhaustive d'épidémies de fièvre typhoïde dans le monde entre 2010 et 2015 .....	77
Tableau 6 : Nombre de cas de fièvre typhoïde en France entre 2009 et 2011, avec distinction de l'origine de ces cas.....	80
Tableau 7 : Nombre et pourcentage de cas importés de fièvre typhoïde en France métropolitaine et dans les Départements d'Outre-Mer entre 2004 et 2009 .....	81
Tableau 8 : Régions de provenance des cas importés de fièvre typhoïde en France entre 2009 et 2011 .....	81
Tableau 9 : Liste des maladies à déclaration obligatoire ou facultative depuis 1902 .....	88
Tableau 10 : Liste des maladies à déclaration obligatoire nécessitant une surveillance de leur impact pour la santé .....	89
Tableau 11 : Exemple des traitements utilisés en cas de fièvre typhoïde selon la sévérité des symptômes et de la sensibilité à la ciprofloxacine .....	95
Tableau 12 : Schéma d'administration du vaccin oral Ty21a en forme gélule ....	101
Tableau 13 : Pourcentage de souches de <i>Salmonella Typhi</i> résistantes selon le type d'antibiotique entre 1997 et 2009 .....	105
Tableau 14 : Recommandations de l'OMS pour le traitement de la fièvre typhoïde, selon la sensibilité de la souche aux différents antibiotiques .....	108

## **TABLE DES ABREVIATIONS**

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Alimentaire

**ARS** : Agence Régionale de la Santé

**BCP** : Pourpre de Bromocrésol

**CA-SFM** : Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CNR** : Centre National de Référence

**CRP** : Protéine C Réactive

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DO** : Déclaration Obligatoire

**DOM** : Département d'Outre-Mer

**ECDC** : European Center for Disease Prevention and Control

**G6PD** : Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase

**Gamma GT** : Gamma Glutamyl Transpeptidase

**H2S** : Hydrogène Sulfuré

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgG** : Immunoglobuline G

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**IV** : Intra-Veineuse

**KCN** : Cyanure de potassium

**Kdo** : Acide 3-desoxy-D-manno-2-octulosonique

**LPS** : Lipopolysaccharides

**MALDI-TOF** : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight

**MH** : Mueller – Hinton

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONPG** : Ortho-Nitrophényl- $\beta$ -galactoside

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**PDA** : Oxalate de N-diméthyl paraphénylène diamine

**PVD** : Pays en Voie de Développement

**rEPA** : Endotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa*

**SPI** : *Salmonella* Pathogenicity Island

**SS** : *Salmonella-Shigella*

**SSP** : Plasmide Sérotype-Spécifique

**STMR** : *Salmonella* Typhi Multi-Résistantes

**UNRWA** : United Nations Relief and Works Agency for Palestine Refugees in the Near East

**V** : Variable

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VP** : Réaction de Voges- Proskauer

**VS** : Vitesse de Sédimentation

# INTRODUCTION

La fièvre typhoïde (ou plus simplement la typhoïde) est une maladie entérique grave engendrée par le genre *Salmonella*.

Etymologiquement le terme « typhoïde » vient du grec « *tuphos* » qui signifie torpeur. Ce terme était employé par Hippocrate qui parlait de ces maladies entériques comme de « fumées ou vapeurs ». Egalement appelée typhus abdominal, elle a été souvent confondue avec le typhus exanthématique, lui même connu sous le simple nom de typhus en France. Même si les symptômes de la typhoïde et du typhus sont proches, le typhus lui, est lié aux *Rickettsia*.

Encore retrouvée avec une forte incidence dans certaines régions du monde, la typhoïde est connue depuis l'Antiquité où des cas étaient déjà relatés. Toutefois, c'est au Moyen-Âge que la typhoïde fait véritablement des ravages. A cette époque, elle était décrite comme une punition divine, due aux démons ou aux juifs qui étaient accusés de contaminer l'eau des fontaines. A noter qu'avant même de connaître l'agent infectieux responsable, les médecins de l'époque avaient fait le lien entre l'eau et le mode de contamination de l'Homme.(1)

De nos jours, l'incidence annuelle mondiale de la fièvre typhoïde est de 21 millions de cas avec entre 216 000 et 600 000 décès. En France métropolitaine, l'incidence reste cependant très faible avec moins de 0,2 cas pour 100 000 habitants.(2,3)

Notre travail a pour objectif de faire le point en 2015 sur la situation épidémiologique de la fièvre typhoïde en France et au niveau mondial en évoquant les conséquences des derniers conflits mondiaux et catastrophes naturelles sur les dernières épidémies apparues. Après quelques rappels sur les bactéries responsables de cette maladie et sur la physiopathologie, nous évoquerons son diagnostic. Nous parlerons ensuite de l'épidémiologie de la maladie, de ses traitements, de l'émergence des résistances aux traitements et des moyens employés pour prévenir la maladie.

# **PARTIE A : LA FIEVRE TYPHOÏDE DANS L'HISTOIRE**

# **1. DE LA PREHISTOIRE AU XXe SIECLE**

Peu d'écrits sur la fièvre typhoïde datant de l'Antiquité et du Moyen-Âge sont retrouvés même si cette dernière était déjà présente durant ces périodes.

## **1.1. Préhistoire**

Pour certains, la typhoïde serait une maladie préhistorique. En effet, certaines études de l'arbre « généalogique » de souches de *Salmonella Typhi* ont permis d'identifier un haplotype (ensemble de gènes retrouvés sur un même chromosome) ancestral appelé H45 qui serait à l'origine de tous les haplotypes actuels. C'est à l'aide d'une méthode originale de criblage de mutations ponctuelles, utilisée sur un échantillon de 105 souches de *S.Typhi*, qu'ont été mis en évidence ces différents haplotypes. L'haplotype ancestral identifié serait apparu entre - 10 000 ans et - 43 000 ans, c'est-à-dire après la migration de l'Homme hors de l'Afrique mais avant le Néolithique, période durant laquelle l'Homme est devenu sédentaire.(4)

## **1.2. Antiquité**

Durant l'Antiquité, à Athènes, un épisode de peste épidémique a terrassé un tiers de la population, y compris Périclès au pouvoir à cette époque-là, soit en 429 avant J.C. Grâce aux écrits d'un historien contemporain nommé Thucydide (Figure 1), ayant également contracté la maladie, certains chercheurs évoquent la fièvre typhoïde comme étant à l'origine de ce fléau. En effet, ces documents décrivent des signes proches de ceux évoqués actuellement. De plus, les conditions de vie et d'hygiène précaires retrouvées lors de l'Antiquité semblent confirmer cette thèse. A cette époque, par exemple, toute la population d'Athènes était assiégée derrière les longs murs et vivait dans des tentes.(5)

Les Grecs anciens et presque toutes les peuplades de l'Asie semblaient connaître la fièvre typhoïde. Les descendants d'Esculape, dieu grec de la médecine, l'ont étudié et ont laissé des descriptions souvent incomplètes.(6)

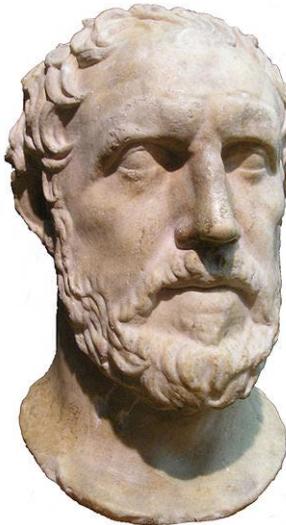


Figure 1 : Buste de Thucydide (460-395 av. JC).(7)

### 1.3. Moyen-Age

Beaucoup plus décrite au Moyen-Âge, la typhoïde est à l'origine de plusieurs grandes épidémies qui ont fait énormément de ravages. L'étude de cimetières hospitaliers, datant du Moyen Âge, retrouvés à Troyes et à Verdun, témoigne de l'existence de deux crises foudroyantes de mortalité imputées à la fièvre typhoïde (associée ou non à la grippe) entre le XIIème et le XIIIème siècle. Cette étude a été réalisée sur des sépultures multiples avec une datation aux radiocarbone des ossements.(8)

A cette époque-là, les juifs furent accusés et visés comme responsables de la contamination de l'eau des fontaines. La fièvre typhoïde était vue comme un mal envoyé par le diable ou comme une punition de Dieu.(1)

Des recherches ont été faites sur l'eau car déjà à l'époque, sans connaître l'agent infectieux en cause, l'origine de la contamination avait été découverte : l'eau ou les aliments mis en contact avec l'eau contaminée. Malgré la connaissance de ce facteur, il ne fut pas réellement possible d'en stopper la propagation. En ce temps-là, il n'existait aucune canalisation pour évacuer les eaux usées ou tout autre système d'assainissement qui aurait pu améliorer les conditions d'hygiène.(1)

#### **1.4. Du Moyen-Age au XXème siècle**

De nombreuses épidémies ont été rencontrées au cours des siècles suivant le Moyen-Âge. Des épisodes épidémiques ont été relatés notamment lors de guerres ou de famines à cause des conditions de vie insalubres. Il a été rapporté qu'entre 1607 et 1624, plus de 6 000 colons ont trouvé la mort à Jamestown aux Etats-Unis.

La fièvre typhoïde a été endémique pendant plus de 300 ans, jusqu'au XIXème siècle. Durant cette période, les conditions sanitaires insuffisantes étaient à l'origine des épidémies de fièvre typhoïde. Même si l'approvisionnement des villes en eau était correct, la mise en place d'un système de traitement et d'évacuation des eaux usées n'a pas eu lieu avant 1896. L'amélioration du traitement des eaux usées a eu une influence sur la mortalité en Europe. Des épidémies ont toutefois persisté, notamment à Paris entre 1899 et 1900. Les villes accueillant des garnisons étaient plus touchées que les autres car les militaires voyageaient et n'avaient pas les mêmes conditions de vie et d'hygiène. Ils véhiculaient également les germes avec eux par le biais de leurs déplacements.(1,9–11)

Lors des guerres, les mauvaises conditions de vie dans les tranchées avec une hygiène précaire ont favorisé les épidémies. Ainsi des épidémies ont surgi lors de guerres ayant eu lieu de 1770 à 1815 sous le commandement de Napoléon. Lors de la première guerre mondiale de 1914-1918, une épidémie très importante s'est développée du côté français durant les premiers mois, rapidement enrayer par la vaccination. En revanche dans le camp des Allemands, où aucun vaccin n'était disponible pour les soldats, l'épidémie a été dramatique. Lors de la deuxième guerre mondiale de 1939-1945, 57 813 cas de typhoïde ont été déclarés en France, avec un taux de mortalité de 10 à 25%.(11,12)

Par la suite, la découverte et l'instauration du chloramphénicol pour traiter la fièvre typhoïde en 1948, ont entraîné une baisse importante de la mortalité au niveau mondial, mais surtout dans les pays industrialisés.

## **2. PREMIERES DESCRIPTIONS DE L'AGENT PATHOGENE**

La découverte du germe ne s'est pas faite en une fois, et même si les causes de l'infection étaient connues depuis l'Antiquité, ce n'est que beaucoup plus tard que *Salmonella Typhi* fut mise en évidence.

C'est en 1659, que Thomas WILLIS, un médecin anglais, fit la première description anatomo-clinique de la typhoïde.

En 1739, quelques chercheurs dont notamment le médecin anglais John HUXHAM (Figure 2), firent la différence entre le typhus appelé ensuite « fièvre putride » ou « pétéchiale » et la fièvre typhoïde appelée alors « fièvre lente nerveuse ».(11)



Figure 2 : portrait de John HUXHAM (1672-1768) médecin anglais (13)

En 1819, Pierre-Fidèle BRETONNEAU, un clinicien français, décrivit les symptômes de la fièvre typhoïde ce qui permit ainsi de la différencier de la tuberculose. Il nomma alors la maladie « dothiénentérite » et mit en avant son aspect contagieux.

Il est établi, en 1856, que les excréments humains sont à l'origine de l'infection et plus précisément les excréments des personnes ayant contracté la maladie.(1,11)

En 1870, grâce aux travaux de William BUDD (Figure 3), médecin anglais, la fièvre typhoïde fut qualifiée de contagieuse à cause d'une toxine spécifique présente dans les excréments des personnes infectées. De nombreuses recherches infructueuses avaient été menées jusqu'alors afin de déterminer l'origine des lésions causées par la maladie. William BUDD émit également l'idée que chaque cas est lié à un cas qui lui est antérieur.(11)



Figure 3 : portrait de William BUDD (1811 -1880) médecin anglais (14)

En 1880, Karl LIEBERMEISTER, médecin allemand, pensait déjà que l'agent en cause pouvait être un « micro-organisme ». Il essaya de prouver que l'eau, polluée par les matières fécales contaminées par la typhoïde était à l'origine de la propagation de cet agent.(1)

Mais c'est Karl EBERTH, (Figure 4) médecin bavarois, qui en 1880, fut le premier à mettre en évidence une bactérie sous forme de bâtonnets (ou bacille), dans des coupes de ganglions lymphatiques mésentériques et de rates de patients décédés à cause de la typhoïde. Il fut appuyé par KOCH, qui avait réalisé des observations semblables. C'est pourquoi *S. Typhi* est également appelée Bacille d'Eberth et la maladie « infection éberthienne ».(15)



Figure 4 : portrait de Karl Joseph EBERTH (1835 -1926) médecin bavarois (16)

Georg GAFFKY, un bactériologiste allemand, fut le premier à isoler la bactérie, en cultivant des bactéries issues d'une rate, en 1881. Ce n'est qu'en 1884 que les premières bactéries de *S.Typhi* furent isolées par GAFFKY. C'est avec une technique envisagée par KOCH et des milieux composés de pommes de terre et de gélatine que GAFFKY réussit une étude complète, sans mettre toutefois en évidence les caractéristiques principales du genre *Salmonella*. Il fit une erreur toutefois en émettant l'idée que la bactérie sporulait. Il a été démontré plus tard par ARTAUD que ce que GAFFKY avait pris pour des spores était en fait des vacuoles ovoïdes dues à une dégénérescence.(11,15)

La première souche de salmonelle identifiée fut appelée *Bacterium Enteridis* par GARTNER, professeur d'Hygiène en Allemagne. Il l'isola en 1888, lors d'une épidémie de gastro-entérite, qui était due à la consommation de viande avariée.(15)

Au milieu du siècle dernier, Sir William JENNER a apporté la première définition de la fièvre typhoïde en distinguant cette maladie du typhus transmis par des poux et en présentant des symptômes différents.(11)

### **3. LES PREMIERS PAS DU DIAGNOSTIC ET PREMIERS VACCINS**

#### **3.1. Diagnostic**

La mise en évidence du germe fût très ardue car la flore microbienne de la muqueuse intestinale est importante et il fût difficile de distinguer le germe pathogène des autres.

En 1889, Théobald SMITH montra que les bactéries coliformes fermentent le lactose et le glucose avec une production de gaz alors qu'à l'inverse les bactéries typhiques n'entraînent pas la production de gaz. Quelques années plus tard Shibasaburo KITASATO, bactériologiste japonais, démontra que *Salmonella Typhi* n'entraîne pas la production d'indole.(15)

En 1896, Fernand WIDAL (Figure 5), bactériologiste français, constata que *Salmonella Typhi* est agglutinée par le sérum des personnes infectées par le bacille. Cette réaction d'agglutination prit ensuite le nom de « réaction de Widal ». (11)



Figure 5 : portrait de Fernand WIDAL (1862 – 1929) médecin et bactériologiste français (17)

En 1900, Herbert Edward DURHAM (Figure 6), fut le premier à répartir les entérobactéries en trois groupes : les bactéries coliformes, les bacilles lactiques et les bacilles typhoïdiques. Pour différencier les différentes bactéries il étudia leur morphologie, leur apparence, la mobilité et la production de gaz. Pour cela, il mit en place des substrats et utilisa les réactions de fermentation.(11,15)



Figure 6 : Portrait d'Herbert DURHAM (1866 – 1945) physicien anglais (18)

En 1906, c'est à partir d'antisérumsp spécifiques, que BOYCOTT, réussit à mettre en place des tests d'absorption croisée des bactéries. De cette méthode débouchera la mise en place de différents tests d'agglutination, toujours utilisés de nos jours pour l'identification et la différenciation. En ce qui concerne les salmonelles, en 1920, Philip Bruce WHITE eut l'idée d'utiliser la méthode d'agglutination avec une formule antigénique, et il fut ainsi à l'origine de l'identification d'un grand nombre de salmonelles. Par la suite, Fritz KAUFMANN approfondit la méthode en 1934 et permit l'établissement d'une nomenclature, connue sous le nom de classification de KAUFFMAN-WHITE (Tableau 1). Frédéric ANDREWES suggéra par la suite l'utilisation des antisérumsp monospécifiques.(11,15)

Il fut constaté que certaines souches n'étaient pas agglutinables, et pour pallier ce problème le concept de « variation spécifique de phase » fut développé.(Voir chapitre diagnostic p66)(15)

Mélange O	Groupe (fréquence en France)	Nom usuel	Antigènes O	Antigènes H	
				Phase 1	Phase 2
OMA	B (54,3 %)	<i>Paratyphi B</i> <i>Wien</i> <i>Stanley</i> <i>Duisburg</i> <i>Saintpaul</i> <i>Reading</i> <i>Chester</i> <i>Derby</i> <i>Agona</i> <i>Typhimurium</i> <i>Brandenburg</i> <i>Heidelberg</i> <i>Coeln</i> <i>Essen</i> <i>Abortusovis</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, 12, <u>27</u> <u>1</u> , 4, [5], 12, <u>27</u> <u>1</u> , 4, 12, <u>27</u> <u>1</u> , 4, [5], 12, <u>27</u> <u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, 12 <u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, [5], 12 <u>1</u> , 4, 12 4, [5], 12 4, 12	b b d d c, h c, h e, h f, g f, g, s i i, v r y g, m c	1, 2 1, w 1, 2 c, n, z15 1, 2 1, 5 e, n, x [1, 2] - 1, 2 c, n, z15 1, 2 1, 2 1, 2 - 1, 6
OMB	C (17,5 %)	<i>Paratyphi C</i> <i>Choleraesuis</i> <i>Isangi</i> <i>Livingstone</i> <i>Eimshuttel</i> <i>Montevideo</i> <i>Oranienburg</i> <i>Thompson</i> <i>Infantis</i>	6, 7 [Vi] 6, 7 6, 7 6, 7 6, 7, <u>14</u> 6, 7 6, 7 6, 7 6, 7	c c d d d g, m, s m, t k r	1, 5 1, 5 1, 5 1, w 1, w - - 1, 5 1, 5
	C1	<i>Muenchen</i> <i>Manhattan</i> <i>Newport</i> <i>Blockley</i> <i>Lichfield</i> <i>Bovismorbificans</i>	6, 8 6, 8 6, 8 6, 8 6, 8 6, 8	d d c, h k l, v r	1, 2 1, 5 1, 2 1, 5 1, 2 1, 5
OMA	D (17,3%)	<i>Typhi</i> <i>Enteritidis</i> <i>Dublin</i> <i>Gallinarum (volailles)</i> <i>Panama</i> <i>Strasbourg</i>	9, 12 [Vi] 1, 9, 12 1, 9, 12 <u>1</u> , 9, 12 1, 9, 12 [9], 46	d g, m g, p - l, v d	- - - - 1, 5 1, 7
OMA	E (7%)	<i>Muenster</i> <i>Anatum</i> <i>Meleagridis</i> <i>London</i> <i>Give</i>	3, 10 3, 10 3, 10 3, 10 3, 10, [15]	c, h c, h c, h l, v l, v	1, 5 1, 6 1, w 1, 6 1, 7
	E1	<i>Senftenberg</i>	1, 3, 19	g, [s], t	-
OMB	G (2%)	<i>Kedougou</i> <i>Worthington</i>	<u>1</u> , 13, 23 <u>1</u> , 13, 23	i z	1, w 1, 5
OMA	A (0,26 %)	<i>Paratyphi A</i> (Afrique, Asie)	<u>1</u> , 2, 12	a	-

Tableau 1: Tableau de KAUFFMAN-WHITE pour le sérotypage (19)

En 1924, Arthur FELIX, microbiologiste anglais, mit au point une technique de sérodiagnostic permettant de distinguer les personnes ayant reçu une séroprotection de celles réellement infectées par *Salmonella* Typhi. Pour ce diagnostic, il mit en évidence deux types d'agglutination : floconneuse et granuleuse. Comme il existe deux types d'anticorps chez la personne malade, l'agglutination des anticorps de ces personnes est granuleuse et floconneuse. Chez la personne vaccinée, il n'y a qu'une agglutination floconneuse. Ce sérodiagnostic est aujourd'hui appelé sérodiagnostic de WIDAL et FELIX.(15)

### 3.2. Premiers vaccins

Avec l'apparition des premiers vaccins, contre la rage notamment, la question de l'immunisation contre la fièvre typhoïde se posa. En 1888, Fernand WIDAL fut le premier à mettre au point la vaccination antityphoïdique qu'il utilisa en premier lieu sur les animaux en laboratoire.

En 1896, Almorth WRIGHT (Figure 7), en s'appuyant sur des études de WIDAL, mit au point le premier vaccin humain contre la fièvre typhoïde, à l'aide de bactéries tuées injectées en quantité importante. Il instaura alors la vaccination de masse dans les armées lors de la guerre du Tranvaal ayant eu lieu en 1899.

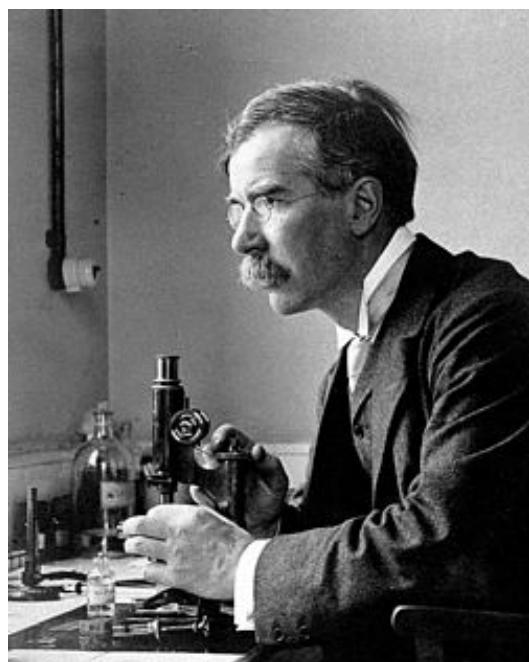


Figure 7 : Portrait d'Almroth WRIGHT(1861 – 1947) microbiologiste anglais (20)

La mise en place de cette vaccination de masse engendra des problèmes lors du diagnostic par la méthode d'agglutination de WIDAL. En effet les patients vaccinés avaient un résultat positif au sérodiagnostic de WIDAL, alors qu'ils n'étaient pas porteurs de *Salmonella Typhi*. C'est pourquoi l'utilisation du sérodiagnostic de WIDAL et FELIX (voir p 31) une fois découvert, fut préférentiellement utilisé, permettant ainsi de différencier les patients vaccinés des patients atteints.(15,21)

## **4. MARY TYPHOID, PREMIERE PORTEUSE SAINE (1869-1938)**

Il existe un cas très connu de porteur sain : Mary MALLON (Figure 8). Cette cuisinière de New York, née en Ireland en 1869, également appelée « Mary Typhoïd » aurait infecté 53 personnes et entraîné 3 décès.

En 1906, alors qu'elle travaillait comme cuisinière à domicile chez un riche banquier, 6 des 11 personnes présentes dans la maison furent atteintes de fièvre typhoïde. George SOBER, inspecteur sanitaire, fut engagé par le propriétaire pour découvrir l'origine de la contamination. Après avoir cru que l'eau de la maison était responsable de la contamination, il apprit que Mary avait eu une forme modérée de la typhoïde. Il examina des prélèvements de selles, d'urines et de sang de Mary. Le bacille *Salmonella* Typhi y fut isolé et identifié. Il fut alors le premier auteur à décrire un porteur sain de la typhoïde aux Etats Unis : Mary MALLON.(22)

Ainsi, malgré la présence d'un grand nombre de germes dans ses selles, Mary MALLON présentait peu de symptômes. En manipulant les aliments qu'elle cuisinait, elle transmettait le germe. Elle fut ainsi responsable de l'infection de plusieurs personnes.(23)

Cette année-là, Mary travailla dans 8 familles différentes, et contaminna 21 personnes dont certaines décédèrent. A cette époque, la typhoïde était fatale dans 10% des cas, les vaccins n'étant pas encore développés et les antibiotiques peu utilisés.

Arrêtée et gardée en isolement pendant quatre ans sur l'île de North Brother, elle fut libérée en promettant de ne plus exercer son activité de cuisinière. Lors de son séjour à North Brother de nombreux tests furent réalisés et la majorité étaient positifs à *Salmonella* (120 sur 163).(22)

Malheureusement, Mary, niant toute implication dans les contaminations, fut retrouvée quelques années après, exerçant à nouveau le métier de cuisinière

dans un restaurant sous le pseudonyme de Mary Brown. C'est après avoir décompté 25 cas de fièvre typhoïde dans un hôpital de Manhattan que le rapprochement fut fait.

Elle fut alors surnommée « Mary Typhoid » (figure 8) et renvoyée à North Brother en 1915 jusqu'à sa mort. En 1932, elle fit une crise d'apoplexie et ne marcha plus jamais. Elle fut alors envoyée au « Riverside Hospital » pour y être soignée pendant 6 ans. Elle décéda finalement en novembre 1938.(22)

D'autres porteurs sains de la *Salmonella* furent décrits, dont Tony LABELLA qui aurait été responsable de 122 contaminations et de 5 décès à New York au XXème siècle. Ce dernier, après avoir été attrapé par les autorités, accepta de ne plus cuisiner et partit travailler à l'usine.(24)

Le laitier « N the Milker » fut également connu comme porteur sain. Il infecta plus de deux cents personnes en Angleterre entre 1893 et 1909.(25)



Figure 8 : Mary MALLON : « Mary Typhoid » (26)

# **PARTIE B : AGENT BACTERIEN ET CLINIQUE**

# **1. SALMONELLA TYPHI**

## **1.1. Nomenclature**

La fièvre typhoïde est due à une bactérie, de type entérobactérie. Il s'agit de *Salmonella* Typhi, également appelée Bacille d'Eberth. Elle appartient au Genre *Salmonella* et à l'espèce *enterica*.

La nomenclature des salmonelles est complexe et a subi de nombreuses modifications au cours des années. Il existe différentes manières de classer ces bactéries. Le Center for Disease Control and Prévention (CDC) a donc décidé de retenir la classification de Kauffmann en fonction du sérotype de chaque espèce. Cette classification se base sur les antigènes O et H de surface. Cette classification est à présent appelée classification de Kauffmann-White.(Tableau 1) (27)

Une étude de Crosa *et al.* en 1973, portant sur l'ADN des salmonelles, a permis de montrer que tous les sérotypes (ou serovar : ensemble de caractéristiques antigéniques de la bactérie permettant son identification par méthode sérologique et l'identification par exemple des différentes sous-espèces d'une souche) étaient issus de la même espèce *Salmonella enterica*, à l'exception de *Salmonella bongori*. Il n'y aurait donc que deux espèces de salmonelles.(28,29)

L'espèce *Salmonella enterica* est divisée en 6 sous-espèces : *S. enterica* subsp. *enterica* (retrouvée dans 90% des souches de salmonelle isolées chez l'Homme), *S. enterica* subsp. *salamae*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. enterica* subsp. *houtenae* et *S. enterica* subsp. *indica*.(30)

A ce jour, 2 579 sérovars différents de *Salmonella* sont répertoriées (Figure 9).

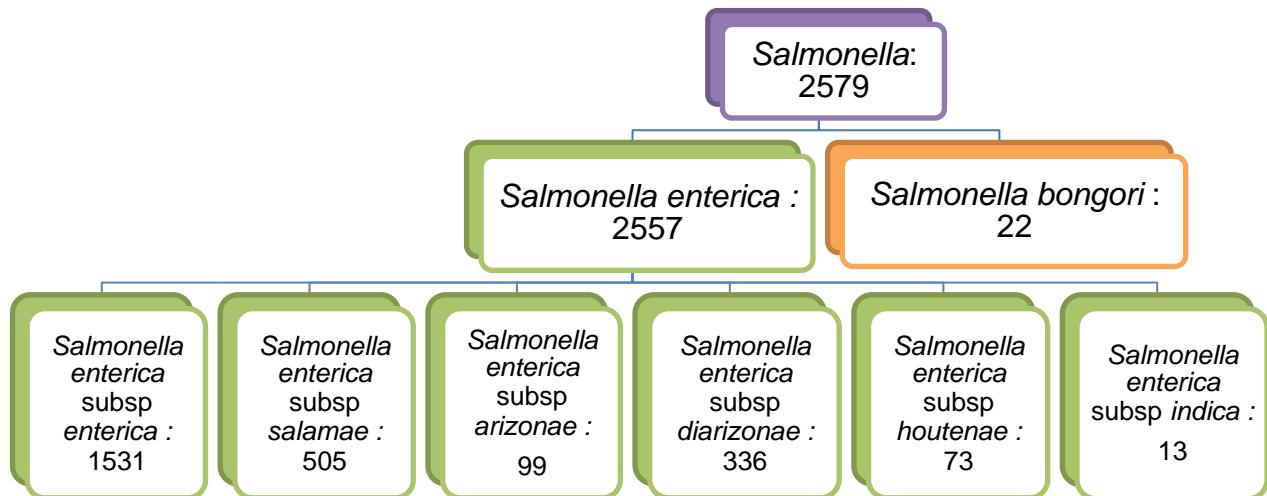


Figure 9 : Nombre de serovars dans chaque espèce et sous espèce (30)

## 1.2. Généralités sur les bactéries du genre *Salmonella*

Les salmonelles sont des entérobactéries, ce sont des bacilles droits de 0,6 à 1 µm de long sur 0,3 à 1 µm de large à coloration de Gram négative.(Figure 10)(31)

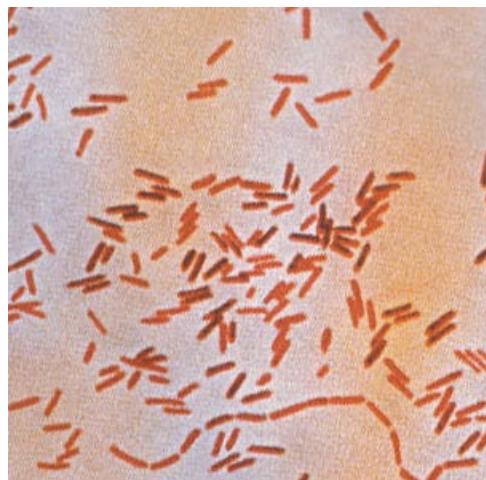


Figure 10 : *Salmonella* Typhi, coloration Gram négatif (32)

Les salmonelles sont d'une manière générale des hôtes pathogènes ou non du tube digestif. Elles sont mobiles, grâce à la présence de flagelles péritriches. Ce sont des bactéries non sporulées qui se développent sur milieux ordinaires en aéro-anaérobiose. Elles résistent en milieu hydrique et survivent au froid et à la dessiccation, notamment en présence de protéines. En revanche, elles ne

résistent pas à la chaleur (au delà de 47°C) ou aux acides. Elles réduisent les nitrates en nitrites grâce à la présence d'un nitrate réductase, utilisent le glucose par voie fermentative, ont une catalase positive et ont une réaction d'oxydase négative.(33,34)

### 1.2.1. Caractéristiques biochimiques des salmonelles

Les salmonelles sont caractérisées par une libération d'Hydrogène Sulfuré (H<sub>2</sub>S) et une production de gaz. Ces bactéries fermentent le mannitol, et possèdent une lysine décarboxylase, et une ornithine décarboxylase. Elles utilisent le citrate. Il est toutefois important de noter que ces caractéristiques ne sont pas présentes chez *Salmonella Typhi* et *Salmonella Paratyphi A*.

D'autres caractères sont toujours négatifs chez les salmonelles: Ortho-Nitrophényl- $\beta$ -galactoside (ONPG), urée, indole, tryptophane désaminase, réaction de Voges-Proskauer (VP) (entraînant la production d'acétoïne), gélatinase et fermentation du lactose. Il y a également absence d'uréase. (Tableau 2) (35,36)

	Escherichia	Citrobacter	Enterobacter	Klebsiella	Serratia	Salmonella	Shigella	Proteus	Providencia	Yersinia
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-
VP (Acétoïne)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	**
Citrates	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobile	+	+	+	-	+	+	-	+	+	**
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
PDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H <sub>2</sub> S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

\*à 20°C seulement **ONPG** : Ortho-Nitrophényl- $\beta$ -galactoside ; **VP** : réaction de Voges-Proskauer ;

**PDA** : oxalate de N-diméthyl paraphénylène diamine ; **H<sub>2</sub>S** : Hydrogène sulfuré

Tableau 2 : Caractéristiques biochimiques des entérobactéries (37)

Certaines caractéristiques biochimiques peuvent varier en fonction des sous espèces de salmonelles. (Tableau 3) Par exemple certaines sous espèce *enterica* peuvent utiliser le lactose par voie fermentative.

Espèce	<i>S enterica</i>						<i>S bangori</i>
Sous-espèce	<i>enterica</i>	<i>salamae</i>	<i>arizonae</i>	<i>diarizonae</i>	<i>houtenae</i>	<i>Indica</i>	
Caractères biochimiques :							
ONPG	+	-	+	+	-	V	+
Gélatinase	-	+	+	+	+	+	-
Galacturonate	+	+	-	+	+	+	+
Culture sur milieu KCN	-	-	-	-	+	-	+
Malonate	+	+	+	+	-	-	-
Mucate	+	+	+	V	-	+	+
Dulcitol	+	+	-	-	-	V	+
$\beta$ -glucuronidase	V	V	-	+	-	V	-
Gammaglutamyl transférase	+	+	-	+	+	+	+
L (+) tartrate	+	-	-	-	-	-	-
Sorbitol	+	+	+	+	+	-	+
Salicine	-	-	-	-	+	-	-
Lyse par le phage O1	+	+	-	+	-	-	+

V : Variable ; **ONPG** : ortho-nitro-phényl-galactoside ; **KCN** : Cyanure de potassium

Tableau 3: Caractéristiques biochimiques des espèces et sous-espèces de *Salmonella* (19)

### 1.2.2. Caractéristiques physiques des Salmonelles

Les salmonelles survivent aux pH compris entre 4,5 et 9. Idéalement, le pH optimal pour qu'elles se développent est de 6,5 à 7,5, soit le pH de l'intestin grêle (pH= 6).

Leur température optimale de croissance est de 35-37°C, soit la température du corps humain. Elles peuvent toutefois se développer de 5 à 47°C.

Les salmonelles peuvent survivre longtemps dans des produits déshydratés. Elles présentent donc une bonne aptitude à survivre en milieu extérieur. En effet, elles

ont un bon développement pour des valeurs d'activité de l'eau (eau libre ou non cellulaire contenue dans les aliments) de 0,945 à 0,999.(19)

### 1.2.3. Salmonella Typhi

Comme dit précédemment, *Salmonella Typhi* (Figure 11) est une entérobactérie, également appelée bacille d'Eberth. Son appellation complète est *Salmonella enterica* sérotype *typhi*. C'est un bacille aéro-anaérobiose non exigeant à Gram négatif. Actuellement, 107 souches distinctes sont connues. Ce sérotype strictement humain possède un antigène somatique O, un antigène flagellaire H et surtout un antigène capsulaire VI. Ce dernier est un facteur de virulence tout comme le lipide A de l'endotoxine de la bactérie.

Les facteurs de virulence sont codés sur les gènes chromosomiques. Plusieurs molécules non polysaccharidiques ont été identifiées. Elles sont libérées avec la lyse de la bactérie et sont identifiées comme étant à l'origine des manifestations endotoxiniques.(10,33)



Figure 11 : *Salmonella Typhi*. (38)

### 1.2.4. Pathogénie des Salmonelles et facteurs de virulence

Les salmonelles strictement humaines sont qualifiées de majeures, alors que les salmonelles ubiquistes (humaines et vétérinaires) sont qualifiées de mineures. Les serovars suivants : *Salmonella Typhi*, et *Salmonella Paratyphi A,B et C*, sont classés comme salmonelles majeures, et sont responsables des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.(35)

#### 1.2.4.1. Pathogénie des salmonelles

Une fois dans l'organisme les salmonelles colonisent le tube digestif et se multiplient dans le caecum. Au niveau de la muqueuse, il existe plusieurs mécanismes de défense de l'hôte : les Immunoglobulines A sécrétaires (IgA), les sécrétions biliaires, le mucus intestinal ou encore les défensines (peptides antimicrobiens qui vont perméabiliser les membranes bactériennes). Ces mécanismes essayent d'empêcher l'entrée de la bactérie dans les cellules épithéliales.

Le développement des salmonelles dans l'organisme se déroule en trois étapes : la phase d'adhésion et d'invasion, la phase de pénétration et la phase de colonisation.(31,39)

#### Phase d'adhésion et d'invasion :

Cette phase d'adhésion et d'invasion (Figure 12-1 et 2) a lieu dans la lumière intestinale. Les salmonelles développent au contact de la face apicale des cellules épithéliales intestinales, des appendices appelés invasomes. Ces appendices produisent des protéines provoquant une ondulation des cellules épithéliales qui correspond à une dégénérescence de leurs microvillosités et de leur bordure en brosse. Cette étape se fait en anaérobiose et nécessite beaucoup de nutriments.(39,40)

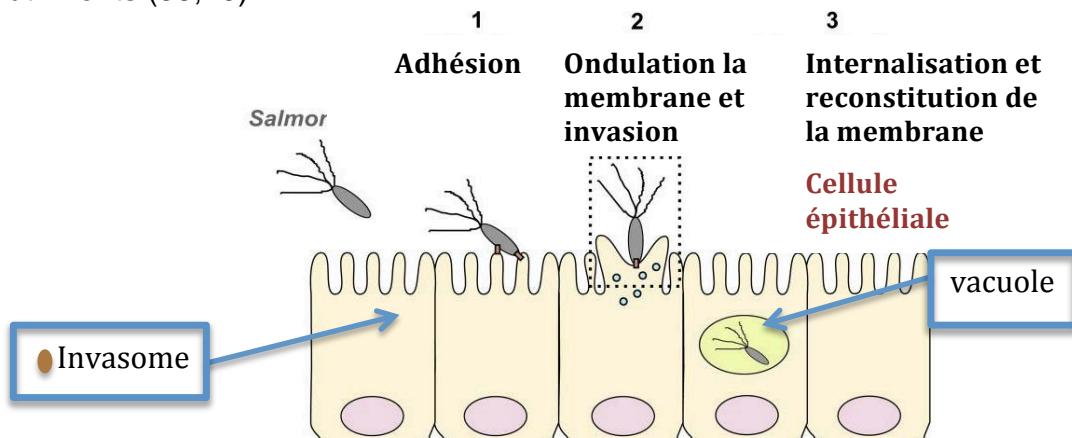


Figure 12 : Phase d'adhésion et d'invasion des salmonelles au niveau des cellules épithéliales, et internalisation dans la membrane. (41)

La bordure en brosse, précédemment dégénérée, se reforme avec des remaniements de son cytosquelette. Les salmonelles se retrouvent à l'intérieur de la cellule dans de larges vacuoles (Figure 12-3). Les cellules épithéliales deviennent des cellules phagocytaires. En général, les salmonelles interagissent plutôt avec les cellules M des plaques de Peyer (follicules lymphoïdes, principal constituant du tissu lymphoïde digestif) (Figure 13). Ces plaques sont bordées par un épithélium constitué des cellules M et d'entérocytes. Contrairement aux entérocytes qui ont une bordure en brosse, les cellules M ont une bordure avec des courts micro-replis. Ces cellules ont la capacité de capter les antigènes dans des vésicules contenant des protéases, afin par la suite de les détruire, pour ainsi assurer la protection de l'organisme contre les agressions. Ces étapes n'ont pas lieu chez les salmonelles car elles ne sont pas détruites. L'entrée des salmonelles dans ces cellules M est toujours rapidement suivie de la destruction des cellules M.(41–43)

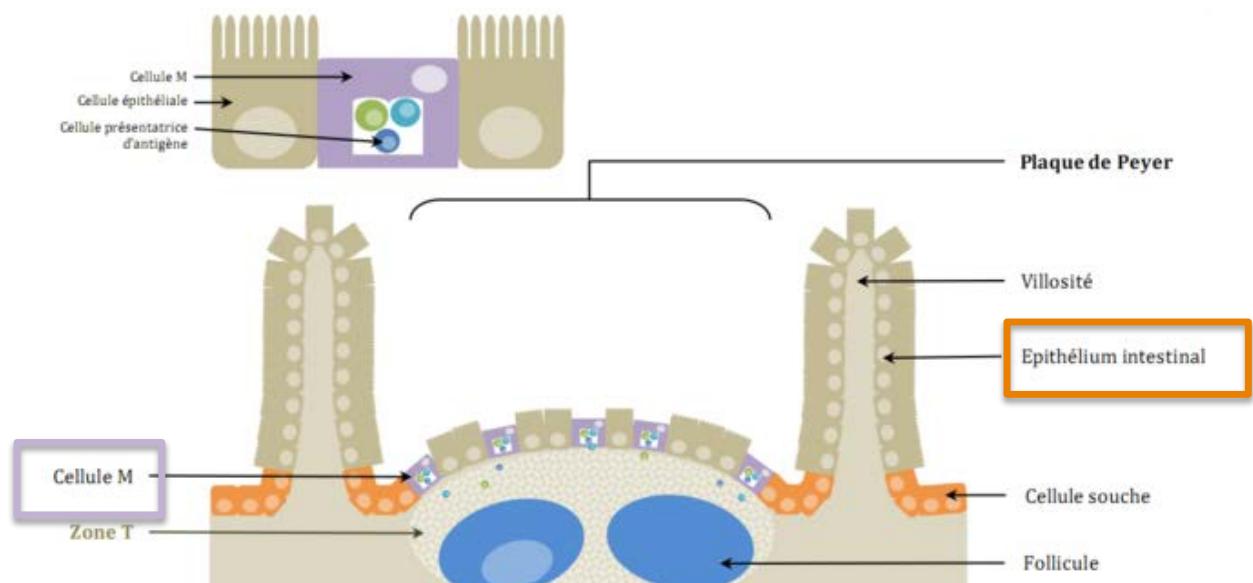


Figure 13 : Structure tissulaire des plaques de Peyer (44)

Les salmonelles sont des bactéries capables de parasiter la cellule-hôte au niveau intracellulaire. Il s'agit d'un parasitisme facultatif.

### **Phase de pénétration :**

Après une période de multiplication qui dure entre 12 et 24h, la plupart des cellules épithéliales contiennent des salmonelles dans des vacuoles. Ces vacuoles sont dans les phagocytes de la lamina propria (Figure 14) et de la sous-muqueuse. Il s'agit de la phase de pénétration de l'épithélium.(39)

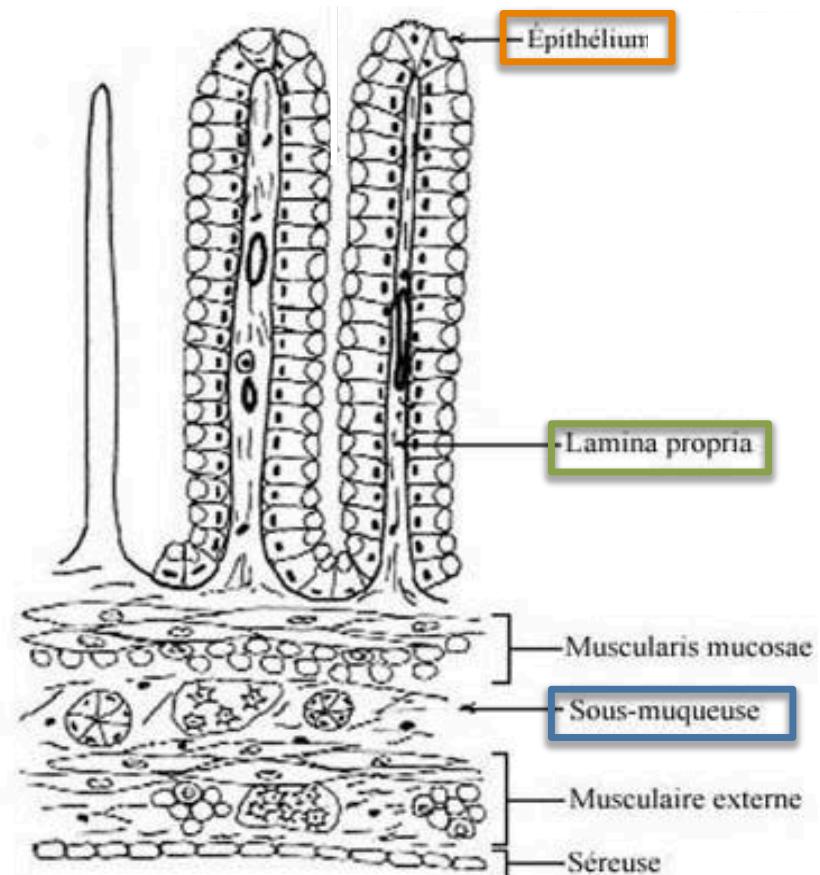


Figure 14 : Représentation de la paroi intestinale (45)

L'organisme lutte contre cette propagation en envoyant des phagocytes : des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou des monocytes/macrophages. Cependant, au sein du phagocyte, les bactéries ne sont pas tuées ni détruites. Elles vont persister et se développer dans les phagocytes. Elles survivent au sein des macrophages en réduisant l'acidité des phagosomes et en restant dans les vacuoles qui les protègent de la phagocytose.(35,39,46)

## Phase de colonisation et infection du tissu lymphoïde :

Les bactéries infectent les tissus lymphoïdes via la circulation lymphatique (Figure 15) et se retrouvent dans les macrophages du foie, de la moelle osseuse et de la rate en raison d'un tropisme pour ces organes. Les germes s'y multiplient. Les bactéries se propagent alors dans l'organisme par la voie sanguine. Cette propagation est responsable d'une bactériémie (présence anormale de la bactérie dans le sang) à l'origine des symptômes et qui peut engendrer par la suite un sepsis (infection générale de l'organisme due à la propagation de la bactérie par le sang). Les bactéries sont retrouvées dans les hémocultures même lorsque les symptômes digestifs ont disparu.(31,39,47)

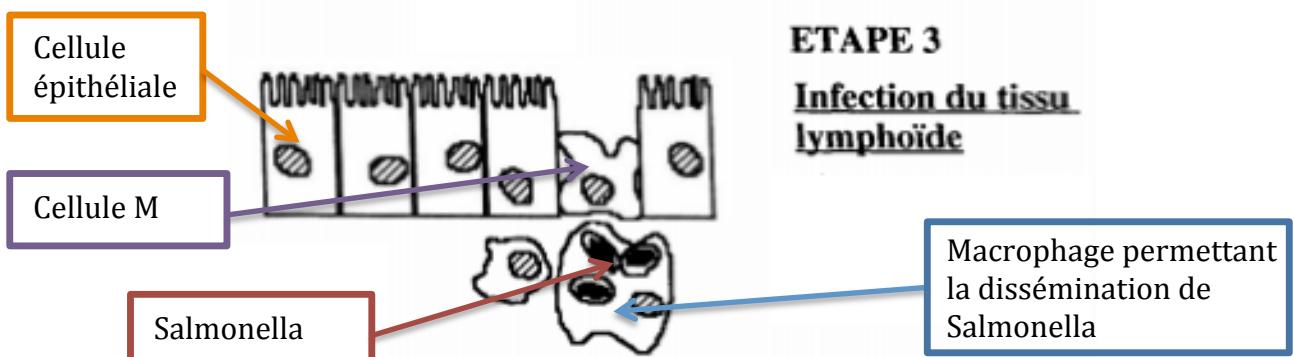


Figure 15 : Phase de colonisation et d'infection du tissu lymphoïde (39)

Les bactéries colonisent également le rein, la vésicule biliaire mais aussi les plaques de Peyer une fois encore en passant par la bile.

Une lyse des bactéries survient ce qui engendre la libération de l'endotoxine. Cette endotoxine est à l'origine d'un choc toxique. Ces endotoxines sont responsables de tous les symptômes connus des salmonelles et plus particulièrement de S.Typhi. (31,39)

### 1.2.4.2. Facteurs de virulence des salmonelles

Les salmonelles utilisent différents facteurs de virulence pour infecter l'hôte. Nous pouvons par exemple citer les **adhésines** des pilis (petits flagelles très fins) qui aident à l'adhésion de la bactérie sur la muqueuse intestinale de l'hôte.

Les salmonelles envahissent les cellules épithéliales à l'aide d'un groupe de gènes chromosomiques réunis dans des **îlots de pathogénicité** appelés chez les salmonelles : ***Salmonella Pathogenicity Island*** (SPI1, 2, ou 3). Ces gènes sont très semblables aux gènes de certaines entérobactéries notamment les *Shigella* ou les *Yersina*. Ces gènes sont activés lorsque les bactéries entrent en contact avec une cellule épithéliale de la muqueuse intestinale. Ils sont à l'origine de protéines qui vont modifier la structure des cellules épithéliales et permettre l'entrée de la bactérie au sein de la cellule. C'est de cette manière que les cellules épithéliales vont devenir des cellules phagocytaires. Les bactéries continuent de se multiplier au sein de la cellule phagocytaire et entraînent une lyse du macrophage. Chez *Salmonella Typhi*, les gènes du SPI, codant les facteurs de virulence, modifient la physiologie de l'hôte ou protégeant la bactérie des attaques du système immunitaire de l'hôte, sont différents des autres salmonelles.(40,42,48)

La multiplication des salmonelles au sein du macrophage est due à deux groupes de gènes, un situé sur l'ilot SPI et l'autre sur un plasmide appelé **plasmide de virulence SSP** (plasmide sérotype-spécifique). Ce plasmide est retrouvé chez toutes les salmonelles ayant un serovar pathogène sauf chez *Salmonella Typhi*. A noter qu'en plus des îlots précédemment cités, il existe environ une 60<sup>e</sup> de gènes impliqués dans la virulence des salmonelles. (35,39,49)

Les Salmonelles sont **retrouvées au niveau intracellulaire**. Elles sont moins sensibles aux anticorps de l'hôte. En cas d'immunodépression et notamment de baisse des lymphocytes T CD4+ chez un individu, l'infection par des salmonelles est plus fréquente et plus persistante. En effet, ce sont ces lymphocytes T CD4+ qui assurent l'immunité de l'organisme contre les salmonelles.(42)

Les lipopolysaccharides (LPS), présents sur la couche externe de la paroi de la bactérie, ont un rôle majeur lors de l'infection bactérienne, en entraînant l'activation du système immunitaire et la lutte contre la bactérie. Ils peuvent de plus, par la production massive de cytokines, devenir toxiques pour l'organisme infecté. (39,48)

## **2. SYMPTOMATOLOGIE**

### **2.1. Transmission – réservoir**

La fièvre typhoïde est liée à la consommation d'aliments ou d'eau contaminés par *Salmonella Typhi*. La contamination se fait donc par voie orale.

Il s'agit d'une maladie strictement humaine, le réservoir est l'homme. Il existe des porteurs sains qui représentent le plus gros réservoir. En effet, ils engendrent des infections sans le savoir, puisqu'ils ne présentent pas de symptômes. Ils sont porteurs chroniques de la bactérie et ont une élimination possible du germe dans leurs excréments pendant plusieurs mois voire même plusieurs années. Toutefois les malades symptomatiques restent une voie importante de transmission de la bactérie.(34,50,51)

La typhoïde est une maladie du péril fécal ou oro-fécale (Figure 16). La transmission peut être directement interhumaine, par contact avec une personne infectée. Les sujets sont infectieux avant l'apparition des symptômes et jusqu'à une semaine après la convalescence. Le plus fréquemment, la contamination se produit de manière indirecte via l'ingestion d'aliments contaminés par l'agent pathogène. *Salmonella Typhi* contamine les fruits de mer (coquillages notamment), les viandes de volaille mais surtout les fruits et légumes crus. Ces aliments sont contaminés s'ils sont manipulés par un individu porteur du bacille pathogène (symptomatique ou asymptomatique) ou par contact avec de l'eau souillée. La contamination est favorisée dans les lieux de repas de collectivités si la préparation préalable est réalisée par un porteur sain.

La fièvre typhoïde survient le plus souvent dans les zones où l'hygiène est précaire. Dans ces régions où les réseaux d'égouts sont peu ou pas existants, et où le niveau d'hygiène des rues, notamment, est faible, une contamination de l'eau par les matières fécales est fréquente. (10,34,50,51)

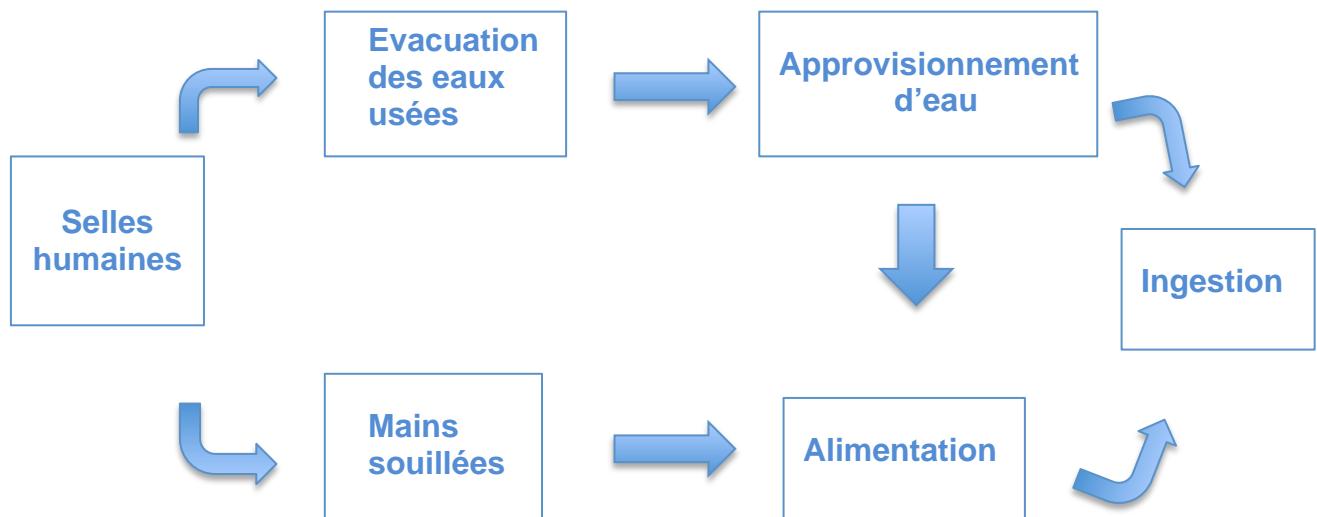


Figure 16 : Mécanisme de contamination des maladies du péril fécal

Les facteurs de risques de la maladie sont l'hygiène précaire, la pauvreté, et l'altération du pH gastrique (hypochlorhydrie gastrique). Le risque d'infection est accru en cas d'immunodépression de l'individu ou de drépanocytose homozygote. Ce risque est également augmenté en fonction du terrain (diabète, âge...) et de la virulence de la souche. (48,51)

La multiplication de la bactérie est facilitée par un pH gastrique élevé donc la prise anti-H2 peut favoriser l'infection. L'infection peut également être favorisée par une diminution de la motricité intestinale (cette dernière permet à un inoculum plus faible normalement non pathogène de devenir pathogène pour l'organisme). (31,33,52)

La fièvre typhoïde peut également être due à d'autres sérovars Paratyphi A, B, C mais elle est qualifiée dans ce cas de fièvre paratyphoïde (les symptômes seront similaires mais la fièvre paratyphoïde est moins grave). (10,34)

## **2.2. Clinique**

### **2.2.1. Incubation**

L'inoculum nécessaire pour provoquer une infection est de l'ordre de  $10^6$  UFC par mL. Toutefois un inoculum faible  $10^3$  peut provoquer des symptômes si l'intestin de l'hôte ne se trouve pas dans des conditions physiologiques (pH entre 6 et 8).

L'incubation de la maladie (temps entre l'entrée de la bactérie dans l'organisme et l'apparition des symptômes) est de 7 à 21 jours.(31,51)

La durée de l'incubation, la survenue et l'importance des symptômes dépendent de la quantité d'inoculum, de l'état de l'hôte (immunodépression ou système immunitaire affaibli par une infection passée ou encore présente dans l'organisme) et surtout de la virulence de la souche entrant en contact avec l'organisme. Lors de l'incubation, chez certaines personnes, une diarrhée fugace qualifiée d'épisode de gastro-entérite est constatée 12 à 48h après l'ingestion du germe.(31)

### **2.2.2. Symptômes**

La maladie est décrite sous 3 phases « septénaires », chaque phase dure environ une semaine : il y a la phase d'invasion, la phase d'état et la phase d'évolution spontanée (ou sous traitement) ou d'apparition de complications endotoxiniques.

#### **2.2.2.1. Phase d'invasion**

La phase d'invasion, ou premier septenaire, est caractérisée par l'apparition progressive de fièvre. Cette phase se traduit également par des céphalées intenses au niveau frontal puis plus diffuses, des vertiges, des insomnies avec des somnolences dans la journée, des épistaxis, une anorexie et une constipation.

La fièvre apparaît de manière progressive (sans frisson), avec une augmentation de  $0,5^{\circ}\text{C}$  par jour, sans frisson, jusqu'à atteindre  $40^{\circ}\text{C}$  à la fin de la phase. Le

pouls n'est pas accéléré, mais il est dissocié. En revanche, les signes physiques sont moins notables. L'abdomen est sensible et la fosse iliaque est gargouillante. Un râle de bronchite au niveau pulmonaire et une légère splénomégalie sont présents, mais aucun signe de souffrance viscérale n'est retrouvé.(33,51)

Au niveau biologique, une leucopénie est présente et plus rarement une thrombopénie. La Vitesse de Sédimentation (VS) et les transaminases peuvent être élevées.

Un tableau un peu moins typique chez l'enfant peut survenir, avec des vomissements, une hyperleucocytose et une évolution plus rapide.(51)

#### 2.2.2.2. Phase d'état

La phase d'état, ou deuxième septénaire, est plus symptomatique et plus facile à diagnostiquer.

Elle est caractérisée par une fièvre en plateau à 40°C associée à des signes de souffrance viscérale. L'état général est altéré et le pouls reste non accéléré mais dissocié. Les signes digestifs sont importants. Une diarrhée ocre, avec une odeur fétide, et en « jus de melon » peut survenir. Cette diarrhée est inconstante et peut être remplacée par une constipation.(33,51)

Un signe neurologique important et caractéristique de cette phase est retrouvé : le tuphos. Il s'agit d'une obnubilation diurne en alternance avec des phases de délire et d'insomnie nocturne. Cette atteinte est caractérisée par une asthénie, une prostration, une somnolence, et parfois un coma vigile (coma de stade 1, le malade n'est pas totalement inconscient).(35)

Des symptômes cutanéo-muqueux se traduisent par des lèvres sèches et fuligineuses (recouvertes d'une sorte d'enduit de couleur noire), et des tâches lenticulaires (macules de 2 à 4 mm de diamètre) (Figure 17), non prurigineuses, fugaces, sur la partie supérieure de l'abdomen, la base du thorax et le haut des cuisses. Plus rarement, il est noté une « angine » de Duguet qui est une ulcération

superficielle, unilatérale et indolore du pilier antérieur du voile du palais au niveau de l'amygdale.(35,51)



Figure 17 : Tâches lenticulaires au niveau de l'abdomen (53)

Comme lors de la première phase, le pouls est dissocié, l'abdomen est météorisé et sensible, la fosse iliaque est toujours gargouillante. Une splénomégalie franche est constatée et la rate est palpable. Parfois, une hépatomégalie est également retrouvée.(35,51)

#### 2.2.3. Evolution de la maladie

L'évolution de la maladie, avec ou sans traitement, peut-être différente.

##### **Avec traitement :**

Avec le traitement, une baisse de la fièvre survient en 3 à 5 jours. Il peut, toutefois, y avoir une rechute avec une réapparition progressive de la fièvre 8 à 30 jours après la fin du traitement. Cet échec impose de vérifier par antibiogramme la présence d'une résistance possible du germe (si cela n'a pas déjà été fait). Il faut également rechercher un « gite microbien », lieu où il resterait des bactéries non éradiquées, celui-ci est retrouvé en général au niveau biliaire. (33)

La prise d'antibiotiques peut parfois limiter le diagnostic et ce n'est qu'à l'apparition des complications que la maladie est dépistée. C'est parfois même l'instauration du traitement sous forme de doses de charge qui peut entraîner l'apparition de complications. (33)

Il ne faut pas oublier qu'un portage chronique peut exister même après la disparition des symptômes. L'excrétion de la bactérie dans les selles peut s'observer pendant plus d'un an après la guérison symptomatique et parfois durant toute la vie. Le risque de portage chronique augmente avec l'âge notamment chez la femme, et chez les personnes ayant une lithiase biliaire ou urinaire notamment lors d'anomalies des voies biliaires ou d'infection urinaire à schistosome. Le portage chronique participe à la propagation de la bactérie, mais a également un impact chez l'hôte avec une augmentation du risque de cancer du côlon, du pancréas, des poumons, mais surtout de cancers au niveau hépatique et biliaire. (31,33,35,54,55)

#### **Sans traitement :**

Sans traitement, dans les formes bénignes, les symptômes peuvent disparaître après 4 semaines. Il s'agit d'une guérison spontanée souvent associée à une asthénie persistante. Parfois cependant, des formes plus graves surviennent avec une rechute et des complications. Ces complications sont plus ou moins sévères et peuvent aller jusqu'au décès du patient.

Le taux de mortalité sans traitement est de 10 à 20%, alors qu'il n'est que de 1% avec traitement.(31,33,42,56)

#### **2.2.4. Complications**

Les complications sont dues à la libération d'endotoxines dans l'organisme lorsque la bactérie est lysée et détruite. Elles sont donc qualifiées de complications endotoxiniques.(50,51)

Plusieurs types de complications peuvent survenir notamment digestives, neurologiques et cardiaques. (Figure 18)

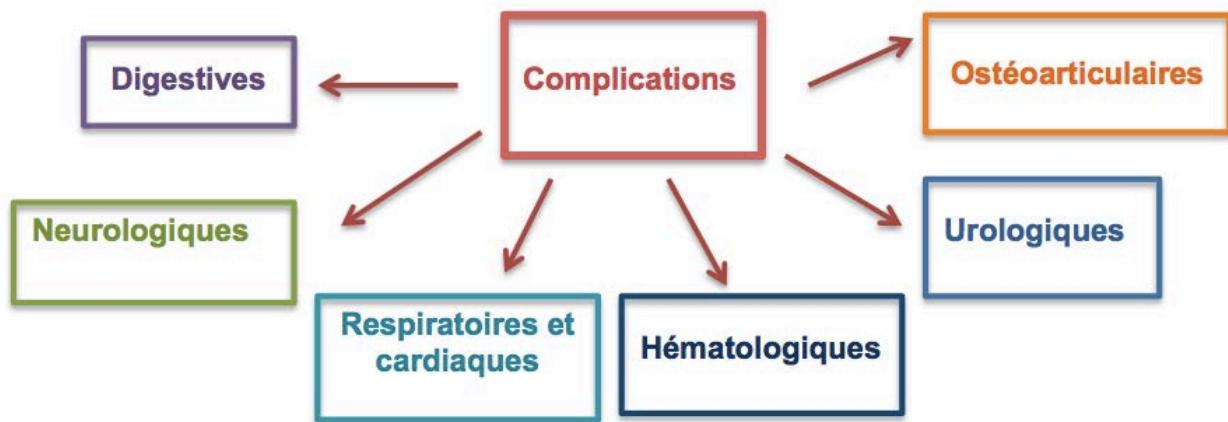


Figure 18 : Complications de la fièvre typhoïde

Les plus fréquentes sont les complications digestives, qui vont alourdir le pronostic. (Tableau 4)(33)

Lieu	Haïti	Marseille	Libreville (Gabon)
<b>Complications</b>	17,2	25	33
Hémorragies digestives	2,8	7	3
Perforations digestives	1,8	1,5	2
Manifestations hépatobiliaires	1,4	1,5	7
Manifestations neuropsychiatriques	3,2	1,5	–
Manifestations urogénitales	3,2	3	–
Manifestations cardiovasculaires	–	1,5	1

Tableau 4: Fréquence en pourcentage des complications de la fièvre typhoïde chez l'adulte selon trois études menées dans la littérature. (31)

### **Complications digestives:**

Des **perforations intestinales** (Figure 19) sont principalement observées. Elles apparaissent car les plaques de Peyer se nécrosent pendant le deuxième et le troisième septénaire. Elles sont responsables d'une péritonite sthénique ou asthénique (avec ou sans dynamisme), et d'une inflammation de l'intestin entraînant des douleurs abdominales violentes avec reprise de la fièvre. A la radiographie, la présence d'une entrée d'air ou de gaz appelée pneumopéritoine est également observée.(31,51)



**Figure 19 :** Perforation intestinale causée par la fièvre typhoïde (51)

Des **hémorragies abondantes** peuvent survenir et nécessiter des transfusions, voire même une intervention chirurgicale pour les stopper. Elles sont à l'origine de rectorragies et de méléna (sang noir, pâteux et nauséabond mélangé ou non aux selles).(31,35)

Des **atteintes suppuratives** sont plus rarement rencontrées. Il est observé dans ce cas une **cholécystite**, qui est une réaction inflammatoire de la vésicule biliaire. Elle est la conséquence de la prolifération bactérienne en son sein. Une anomalie biliaire préexistante chez l'hôte favorise son apparition.(35)

Des **atteintes hépatiques** surviennent de manière plus rare. Toutefois, les transaminases, les gamma-GT et les phosphatases alcalines sont élevées avec parfois présence d'un ictere. L'anomalie hépatique la plus souvent diagnostiquée est la nécrose hépatocytaire associée à une atteinte inflammatoire portale. La nécrose discrète et focale, s'entoure de cellules de Kupffer hyperplasiques, d'histiocytes et de lymphocytes. Elle ressemble plutôt à une hépatite granulomateuse. Plus rarement des abcès au niveau du foie sont observés.(33,35,57)

Des **atteintes pancréatiques** sont beaucoup plus rarement rencontrées, sous forme par exemple, d'abcès du pancréas (et de la rate). Il n'y a pas toujours de symptômes, mais une élévation des enzymes pancréatiques peut être observée.(33,35)

### **Complications neurologiques:**

La complication neurologique majeure et la plus souvent retrouvée lors de la deuxième et de la troisième phase de la maladie est **l'encéphalite ou encéphalopathie**. Il s'agit d'une prostration profonde associée à une obnubilation ou un coma. Des signes neurologiques centraux comme des troubles de la conscience, des convulsions, des myoclonies, des déficits moteurs ou oculomoteurs, des troubles sphinctériens, des syndromes pyramidaux ou extrapyramidaux peuvent survenir, de même que des symptômes psychiatriques tels que le délire, la psychose ou l'état hébéphrénocatatonique (une sous-forme de schizophrénie). Lors de l'examen, des signes de souffrance mésencéphalique sont mis en évidence et témoignent d'une encéphalite végétative. Ces complications restent néanmoins rares mais leur gravité exige une surveillance neurologique.(33,35,51)

Plus rarement, des **atteintes méningées**, associées encore plus rarement **d'anomalies du liquide céphalorachidien** (type méningite) surviennent. Il peut également y avoir des **atteintes cérébelleuses hémisphériques ou du cervelet** durant en général 10 jours.

Des **atteintes suppuratives** (empyèmes cérébraux, et abcès cérébraux et épiduraux) **et périphériques** (mononévrites, polynévrites et polyradiculonévrites) peuvent être exceptionnellement rencontrées.(35)

#### **Complications respiratoires et cardiovasculaires:**

Des **signes bronchitiques**, comme de la toux ou des râles bronchitiques, sont possibles mais de manière très exceptionnelle. Dans ce cas-là, des germes sont retrouvés dans les sécrétions bronchiques ou le liquide pleural.

La **myocardite** est la complication cardiovasculaire la plus rencontrée. Elle sera caractérisée en général par un microvoltage, et des troubles de la repolarisation, du rythme au niveau du ventricule et de la conduction entre oreillette et ventricule.

Le **collapsus par choc endotoxinémique** est la complication cardiovasculaire de la typhoïde la plus grave.(33)

De façon très rare, une **endocardite-péricardite** peut être observée. Il s'agit d'une inflammation au niveau cardiaque, sans symptôme ou manifestation clinique.(35,58)

Des **atteintes vasculaires** telles que des phlébites ou des artérites peuvent également apparaître.

#### **Complications hématologiques:**

Au niveau hématologique, une **leucopénie** est inconstamment présente. Elle est retrouvée lors du premier septénaire puis elle est quasiment absente lors du deuxième septénaire et réapparaît à son niveau le plus haut lors du troisième septénaire. Une **anémie** est toujours présente et de manière plus variable une **thrombopénie**. Cette dernière peut être à l'origine de complications telles que des hémorragies.(35)

### **Complications urologiques:**

Des complications urologiques telles que des **uropathies**, et génitales telles que des **abcès ovariens et testiculaires** ou des **orchites** (inflammation des testicules) peuvent être rencontrées. Toutefois, ces complications restent très rares.(35)

### **Complications ostéo-articulaires:**

Des complications ostéoarticulaires sont rapportées. Des **ostéites** et des **ostéomyélites** notamment chez les patients atteints de drépanocytose, de diabète ou de lupus érythémateux disséminés, sont rencontrées. La prise de corticoïdes peut augmenter le risque d'apparition de complications ostéoarticulaires.(35)

#### **2.2.5. Formes atypiques**

Des formes atypiques de fièvre typhoïde sont parfois observées notamment chez l'immunodéprimé ou chez l'enfant.

#### **Chez les patients immunodéprimés :**

Les patients immunodéprimés (VIH, cancer, hémopathie, lupus ou encore traitement immunosupresseur) ont plus de risque de développer une infection au contact de *Salmonella Typhi*. Comme le système immunitaire est affaibli l'organisme ne peut pas combattre activement la bactérie. Dans ces cas, sont observées plus souvent des rechutes que des récidives. Les symptômes digestifs sont alors peu visibles mais les complications sont, elles, plus fréquentes et plus importantes.(33)

### **Chez l'enfant :**

Chez l'enfant, les formes sont en général plus modérées ce qui complique le diagnostic. En effet, peu de symptômes laissant penser à une fièvre typhoïde sont observables, et seule la lecture de l'hémoculture permet d'évoquer *Salmonella Typhi*. Le tableau clinique de l'enfant présente fréquemment des crises convulsives et des pneumonies. Plus l'enfant est jeune et plus ces symptômes sont fréquents. Après 11 ans, il existe un risque fréquent de perforations digestives. Le risque de mortalité chez l'enfant de moins d'un an est plus important que chez les enfants plus âgés (>11 ans). (35,59)

### **Chez la femme enceinte :**

Chez la femme enceinte, il y a un risque d'avortement ou d'accouchement prématuré, une surveillance particulière doit être apportée en cas d'infection par *Salmonella Typhi*. (35,60)

### **2.3. Diagnostic**

En se basant sur les symptômes et sur le contexte épidémiologique, une première orientation vers une pathologie à *S. Typhi* peut être évoquée. Néanmoins, les premières observations cliniques doivent être complétées par des examens bactériologiques (coproculture, hémoculture...) et des examens non spécifiques tels que la Numération Formule Sanguine (NFS), la vitesse de sédimentation (VS) ou la Protéine C Réactive (CRP), qui permettent de mettre en évidence une inflammation au sein de l'organisme.

Les prélèvements nécessaires au diagnostic doivent être préférentiellement réalisés avant tout traitement antibiotique, afin d'augmenter les chances de mettre en évidence de la bactérie.

Un diagnostic indirect peut être également réalisé par sérologie mais il reste cependant d'interprétation délicate. (33,50)

### 2.3.1. Diagnostic direct

#### 2.3.1.1. Prélèvements

Le diagnostic est lié à la réalisation d'hémocultures, et de coprocultures qui permettent l'isolement et l'identification de *S. Typhi*.

Les hémocultures sont positives dans 50 à 70% des cas, surtout au début de l'infection constante. Elles peuvent toutefois être réalisées à n'importe quelle phase de l'infection, la bactériémie étant continue lors de la pathologie. Lors du premier septénaire le diagnostic est basé sur les hémocultures principalement.(31,33,51)

La densité bactérienne étant faible, il faut un prélèvement sanguin supérieur à 10ml pour obtenir un résultat significatif.

Si le résultat de l'hémoculture est négatif, des cultures de moelle osseuse peuvent être réalisées. Elles sont positives au début de la maladie chez la majorité des patients, même s'ils ont reçu des antibiotiques avant les prélèvements. Mais il est important de noter qu'il s'agit d'un geste invasif.(31)

La probabilité d'isoler la bactérie par hémocultures diminuant avec le temps, des coprocultures complètent le diagnostic, surtout lors des deuxièmes et troisièmes septénaires. La coproculture n'est pas faite lors de la phase d'invasion, car elle est négative. Elle présente de plus, un grand intérêt chez les porteurs chroniques, en raison de l'excrétion tardive de la bactérie dans les selles.(31,33)

L'association de l'hémoculture et de la coproculture permet une mise en évidence de la bactérie et un diagnostic dans 90% des cas.(35)

D'autres cultures sont réalisées avec d'autres types de prélèvements : bile, liquide pleural, ou encore liquide céphalorachidien. La biliculture est effectuée par string test : un fil est enroulé à une gélule qui est avalée par le patient. Le fil est également collé à l'intérieur de la joue du patient. La gélule en descendant jusqu'à

l'intestin permet au fil de se dérouler et d'obtenir au bout de trois heures, des prélèvements qui peuvent être cultivés. Enfin une uroculture ou la culture de biopsie des taches lenticulaires peuvent également être réalisées.(33,35)

### 2.3.1.2. Isolements

Les salmonelles en général et *Salmonella Typhi* en particulier, se développent sur de nombreux milieux, souvent peu exigeants (gélose au sang...). Des milieux tels que la gélose BCP (gélose glucosée au pourpre de bromocrésol) peuvent être employés. (Figure 20)

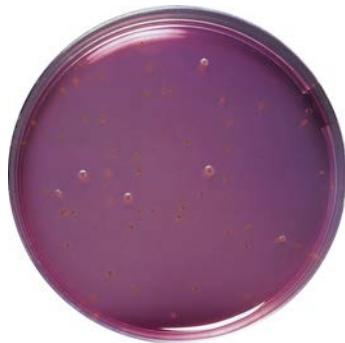


Figure 20 : Gélose BCP utilisée pour réaliser les hémocultures (61)

Les **coprocultures** sont ensemencées sur des milieux sélectifs (gélose Salmonella-Shigella SS) (Figure 21) ou sur des milieux d'enrichissement. Ces milieux sont associés à un antiseptique qui inhibe les nombreuses autres bactéries présentent dans les selles et permet aux salmonelles de pousser de manière plus importante.(33,35)



Figure 21 : Gélose SS utilisée pour réaliser les coprocultures (62)

Pour mieux isoler *Salmonella* Typhi, un bouillon de Müller-Kauffmann à la bile et au tétrathionate de sodium peut être cultivé par ensemencement et repiquage sur un milieu sélectif et incubation pendant 18h à 37°C.(35)

Sur gélose, les colonies de *Salmonella* sont de type « S » (pour smooth ou lisse), translucides, humides, à bords réguliers, avec un diamètre de 2 à 4 mm après 18 heures d'incubation à 37 °C. Elles donnent rarement des colonies « R » (pour rough ou rugueuses) sauf si elles sont isolées lors d'infections urinaires. Des souches sous forme de colonies muqueuses sont exceptionnellement isolées.(35)

### 2.3.1.3. Identification

#### **Marqueurs biochimiques**

Après la culture des prélèvements sur les différents milieux, les espèces et sous espèces sont mises en évidence avec l'identification de leurs caractères biochimiques relatés précédemment (uréase, oxydase ...). (Tableau 3) Ces caractères peuvent être recherchées via des galeries d'identification telles que les galeries API 20E (BioMerieux). (Figure 22)

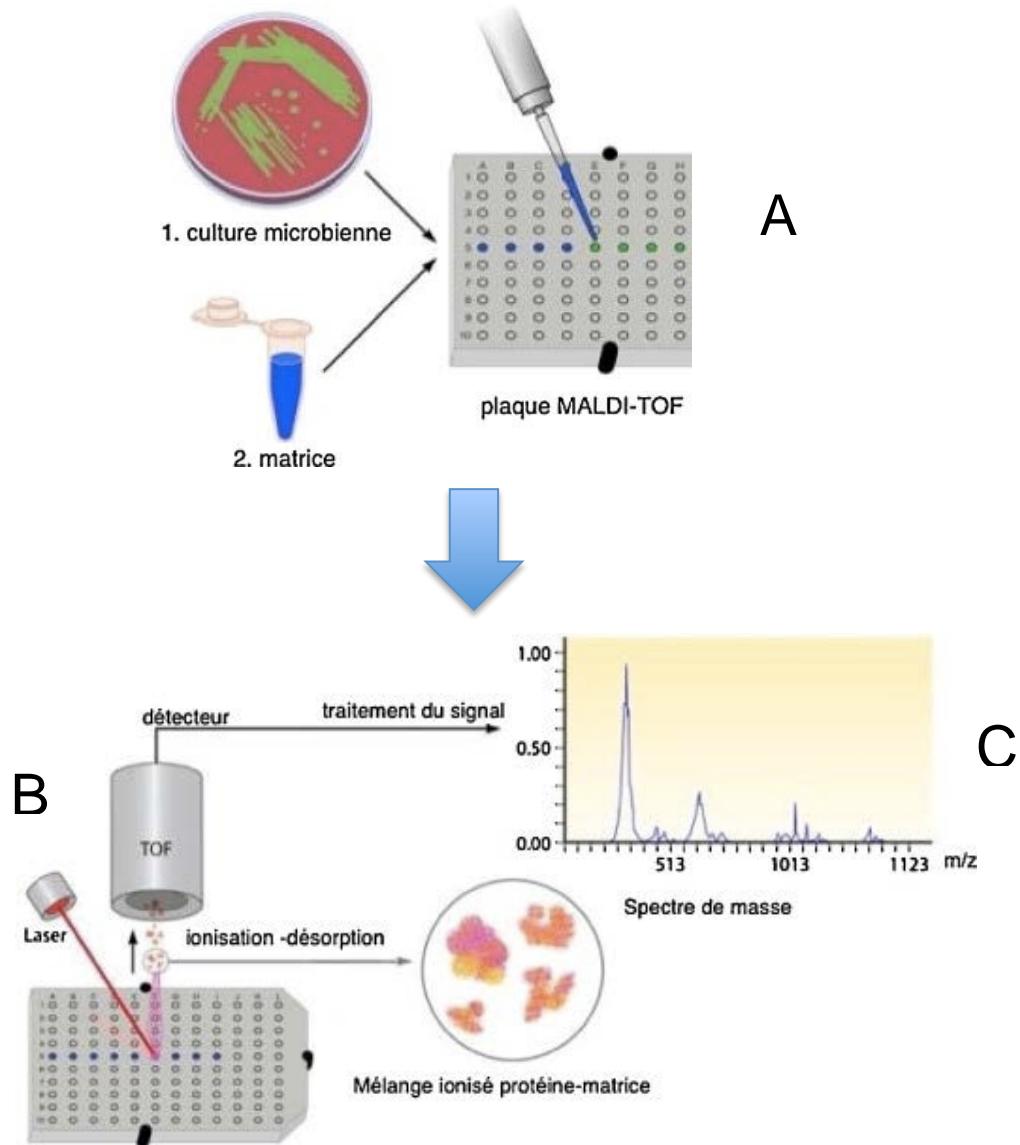


Figure 22 : Galerie API 20E (BioMerieux). (63)

#### **Marqueurs protéiques**

Pour identifier de manière rapide les colonies de bactéries développées sur les milieux de culture, une technique de spectrométrie de masse appelée **MALDI-TOF** (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight) est fréquemment utilisée. Le prélèvement (une colonie bactérienne) est mis en contact sur une plaque avec une matrice pour former un solide (Figure 23-A). La plaque est ensuite ionisée par l'irradiation d'un faisceau laser (Ionisation douce). Une fois les molécules ionisées, elles sont maintenue dans un tube de vol maintenu sous vide

qui sépare les molécules en fonction du ratio masse/charge et du temps de vol de chacune (temps pour aller d'une extrémité du tube à l'autre) (Figure 23-B). Un spectre de masse résulte de cette analyse. Ce spectre et le ratio masse/charge est ensuite comparé à une base de données pour l'identification (Figure 23-C).(64,65)



**A** : dépôt de la bactérie sur la plaque ; **B** : ionisation et tube de vol ; **C** : spectre de masse

Figure 23 : Technique de MALDI-TOF (65)

## Marqueurs antigéniques

Les salmonelles peuvent aussi être identifiées par leurs caractéristiques antigéniques notamment au niveau des antigènes somatiques O et des antigènes flagellaires H. Un troisième antigène, l'antigène K ou Vi est aussi à évoquer chez les salmonelles majeures. (Figure 24)

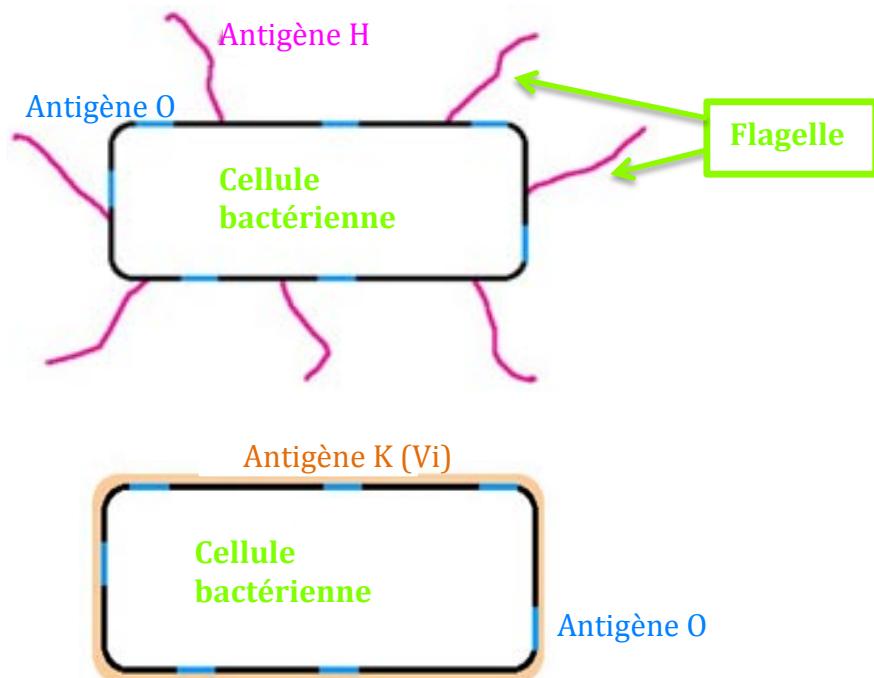


Figure 24 : Localisation des antigènes O, H et K chez les salmonelles. (66)

### ➤ L'antigène somatique O

Les LPS sont des composés complexes qui sont essentiels à la bactérie et à sa croissance.

Ils sont composés de 3 parties : une chaîne O-spécifique, un noyau d'oligosaccharides appelé « core » et une partie phospholipidique le lipide A. (Figure 25)

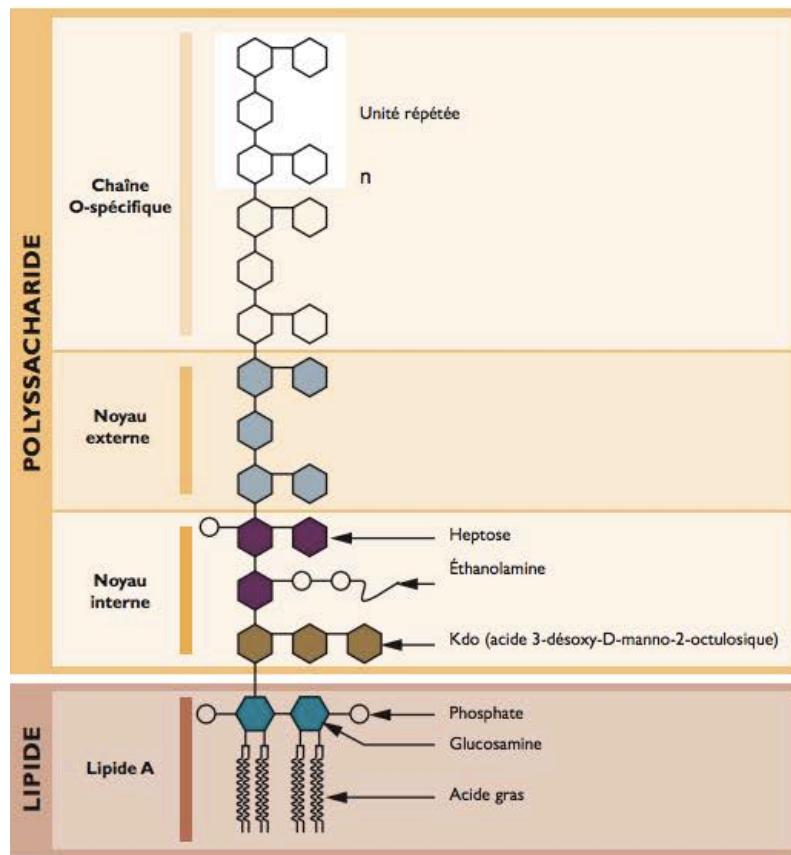


Figure 25 : Structure de l'endotoxine chez *Salmonella Typhimurium* (67)

**Le lipide A**, élément le moins variable du LPS, est composé de deux sucres aminés identiques, en général le glucosamine ou plus rarement le 3-aminoglucosamine, qui sont de nature variable. Ils sont liés à des acides gras non hydroxylés ainsi qu'à des acides gras hydroxylés au niveau de leur troisième atome de carbone. Le nombre des acides gras est variable également d'une espèce à l'autre. Le lipide A est responsable du pouvoir toxique du LPS. Il permet une activité biologique optimale de la bactérie dans l'organisme humain. Le lipide A présente également une activité proinflammatoire.(67)

**Le core** est une partie du LPS plus variable que le lipide A. Son rôle dans la réaction immunitaire est plus important (mais moindre par rapport à l'antigène O). Il est composé de deux parties : un noyau externe relié à la chaîne O-spécifique, et un noyau interne qui est, lui, relié au lipide A. Le noyau interne est composé de deux sucres particuliers : un heptose avec sept atomes de carbones, et un octose appelé le Kdo ou acide 3-desoxy-D-manno-2-octulosonique retrouvé de façon

naturelle seulement chez les bactéries produisant des endotoxines. C'est ce dernier, le Kdo qui relie le core et le lipide A. Le Kdo est toujours présent dans le LPS. En effet en cas d'absence la souche n'est pas viable. Le noyau externe est un noyau monosaccharides (D-glucose, D-galactose). Son seul intérêt est la fixation avec la chaîne O-spécifique.(68)

**La chaîne O spécifique (ou antigène O)** est la partie la plus variable du LPS. Il s'agit d'une longue chaîne de 20 à 40 chaînons répétitifs d'oligosaccharides composés chacun de 3 à 8 sucres. (Figure 26) Ces sucres sont le plus souvent des hexoses classiques comme le glucose ou le galactose, mais il peut également s'agir de sucres plus rares comme le tyvelose ou le paratose. La chaîne-O-spécifique déclenche une réaction immunitaire, et l'organisme va produire des anticorps pour la reconnaître spécifiquement. A noter que l'antigène O est résistant à la chaleur et à l'alcool. (67,68)

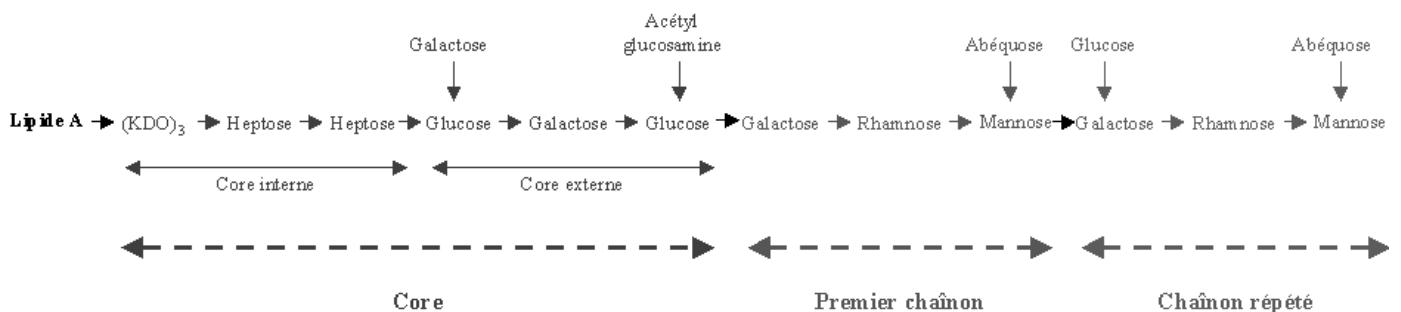


Figure 26: Exemple de structure schématique de l'antigène O: 4,12 des salmonelles (68)

Les différences antigéniques des chaînes sont dues à la nature des sucres du chaînon répété ou au type de liaison au core.

Soixante-sept groupes d'antigènes O sont connus. Parmi eux, il y a les antigènes O majeurs qui caractérisent le groupe *Salmonella* et les O mineurs qui sont accessoires. Les O majeurs servent à la classification des serovars. Les mineurs ont eux un intérêt diagnostique limité voire nul, notamment s'ils sont liés à un O majeur caractéristique du groupe de manière constante. Par exemple l'antigène O:12 est présent dans le groupe D et B, il est issu de la modification du polysaccharide lié à la spécificité O majeur. Cette modification est due à une

enzyme à déterminisme chromosomique, une modification de déterminisme plasmidique ou à une conversion lysogénique.(35)

S'il y a délétion par mutation de l'antigène O, il peut y avoir une perte partielle ou totale du pouvoir pathogène de la bactérie. Les colonies formées ne sont plus lisses et rondes (type S), mais à bords irréguliers et d'aspect rugueux (type R). Cet aspect rugueux augmente la facilité des bactéries à être phagocytées et explique la perte de leur pouvoir pathogène.(68)

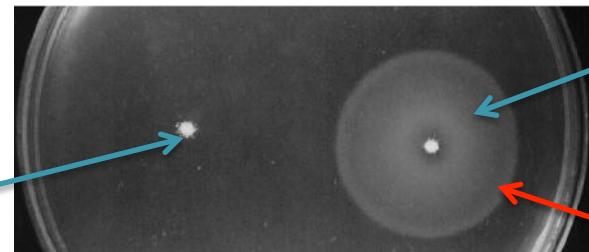
Les antigènes O permettent donc un typage des salmonelles. L'agglutination par ces anticorps est lente (24h à 37°C, puis 20h à température ambiante), fine, granulaire, polaire (il y a agglutination par l'extrémité des bactéries) et stable.(35)

#### ➤ L'antigène flagellaire H

**L'antigène H** est l'antigène flagellaire de la bactérie. Il est donc présent chez toutes les bactéries mobiles. Ce sont des polymères de flagelline, une protéine à la structure proche de la myosine, composée d'acides aminés. L'antigène H est sensible à l'action de l'alcool. Son identification, qui se fait par agglutination, est rapide et floconneuse.(35)

Il s'exprime sous deux formes antigéniques, la phase I et la phase II. La plupart des Salmonelles sont diphasiques. En effet, elles peuvent exprimer alternativement l'une ou l'autre des formes. Le passage d'une phase à l'autre s'appelle la « variation de phase ». La forme manquante est révélée par l'inversion de phase de Sven Gard. Cette inversion de phase représente une immobilisation avec un sérum immun de la phase dominante. Ce procédé permet d'isoler une des deux phases. Une fois cultivées sur gélose appauvrie en agar (gélose molle), les bactéries mobiles vont se déplacer. En incorporant les antisérum H spécifiques d'une des deux phases, les bactéries de la souche exprimant cette phase sont immobilisées. Les bactéries de la même souche exprimant l'autre phase sont donc les seules capables de diffuser en dehors du point d'inoculation (Figure 27). (69)

1) Ensemencement de la bactérie sur une gélose associée à un antisérum H spécifique de l'une des deux phases



2) Les bactéries non bloquées par l'antisérum diffusent en dehors du point d'inoculation

Les bactéries à étudier sont à prélever en périphérie

1                   2

Figure 27 : Photo d'une inversion de phase (70)

Il est important de noter que les antigènes H ne sont pas toxiques, mais que l'organisme en présence de la bactérie développe des anticorps anti-H.(35,68)

Certains serovars, comme *S Typhi* ont un antigène H monophasique. Ils ne peuvent produire que des flagelles qui n'ont qu'une seule spécificité antigénique H, c'est à dire qu'ils ne s'expriment que dans une seule phase.(35)

#### ➤ L'antigène capsulaire K ou antigène Vi

Certaines souches bactériennes peuvent aussi avoir un **antigène K** capsulaire. Peu fréquent chez les *Salmonella*, cet antigène est présent sur l'enveloppe de la bactérie. De nature polysaccharidique, il entoure le corps bactérien et empêche les anticorps d'accéder à l'antigène O en le masquant. Cet antigène empêche de ce fait l'agglutination et rend l'identification difficile. Après un chauffage à 100°C pendant 10 minutes (ou à 60°C pendant 1 heure) de la suspension contenant la bactérie à agglutiner, l'antigène capsulaire va se solubiliser et se détruire. Cet antigène capsulaire est thermolabile. Une fois détruit, l'agglutination de l'antigène somatique redevient possible et le serovar de la souche en présence est identifiable.(34,35)

L'antigène K a une propriété toxique et est responsable d'une partie de la virulence. C'est pourquoi il est aussi nommé antigène Vi (pour virulence).

L'antigène K est utilisé pour la vaccination. Il présente en effet un pouvoir vaccinant. Il entraîne l'apparition d'anticorps, qui seront recherchés chez les porteurs chroniques et chez les personnes vaccinées.(68)

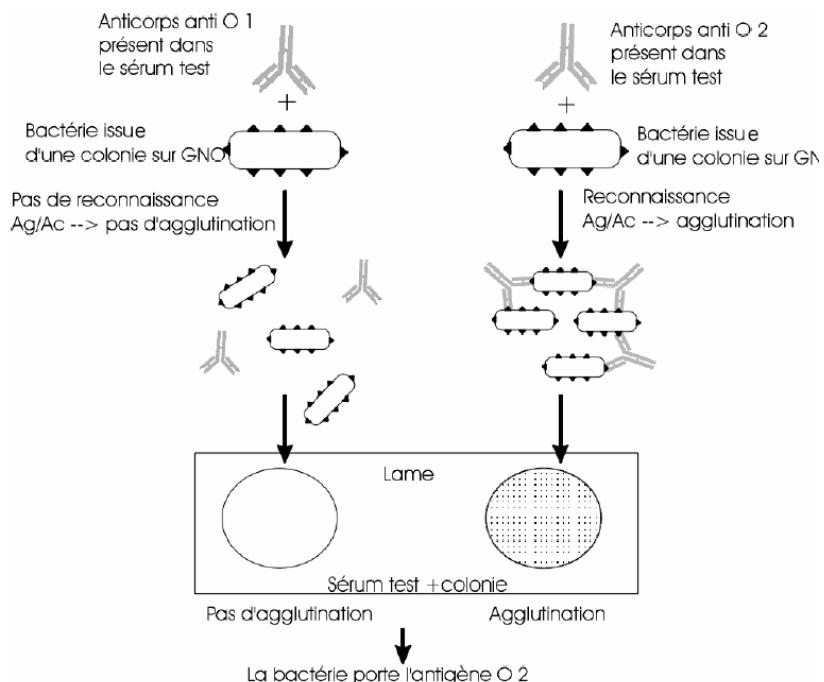
Un antigène capsulaire Vi est retrouvée chez 3 sérovars : *Salmonella Paratyphi C*, et *Salmonella Typhi*, et plus rarement chez *Salmonella Dublin*. Ces souches, possédant un antigène capsulaire, sont moins bien phagocytées car plus résistantes. L'antigène capsulaire permet à la bactérie de se protéger des mécanismes de défenses de l'hôte, en entraînant une résistance de l'activation du complément par la voie alterne.(35,68)

En plus de ces trois antigènes, certaines salmonelles pourront être différenciées grâce à d'autres antigènes. Pour *S. Typhi* par exemple la présence de certains antigènes spéciaux comme H j ou Z66 phase 2 est recherchée.

### ➤ Serotyping

L'identification des salmonelles se fait par un sérotypage. Ce sérotypage est effectué dès la mise en évidence du genre *Salmonella*. Le groupe est déterminé en identifiant les antigènes O et les antigènes H.

Pour ce faire, une technique d'agglutination active directe sur lame (Figures 28 et 29) est réalisée en mettant en présence différents antisérum en contact avec la souche à identifier. (71)



**Figure 28 :** Technique d'agglutination pour la mise en évidence des antigènes de salmonelles. (66)



+ = agglutination ; - = absence d'agglutination

Figure 29 : Résultats d'une agglutination sur lame (66)

- Etape 1

La **première étape** est une recherche d'agglutination en eau physiologique. Si la souche agglutine dans cette condition il faut réensemencer la souche et recommencer l'étape 1. En revanche, si elle n'agglutine pas, le sérotypage se poursuit.

- Etape 2

La **deuxième étape** est la recherche de l'antigène d'enveloppe avec l'antisérum Vi. S'il y a agglutination cela oriente rapidement vers les souches chez lesquelles cet antigène est retrouvé : S.Typhi ou S. Paratyphi. S'il n'y a pas d'agglutination, le sérotypage se poursuit.

- Etape 3

La **troisième étape** est la détermination du groupe par l'identification des antigènes O majeurs en commençant par les antisérum O mélange OMA et OMB. Ces antisérum sont composés d'un groupe d'antisérum. Il ne faut pas tester l'antisérum OMB s'il y a agglutination dans l'antisérum OMA, car il s'agit dans ce cas de l'un des groupes O:2(A), O:4(B), O:9(D), O:3(E), O:21(L). S'il y a agglutination dans OMB, la salmonelle appartient à l'un des groupes : O:8(C), O:11(F), O:13(G), O:6,14(H).

La souche est alors testée avec des antisérum mono ou divalents par ordre de fréquence de groupe. Pour les souches ayant agglutinées dans OMA, il faut commencer par l'antigène majeur du groupe O:4 (B) avec l'antisérum divalent **O4,5**. S'il n'y a pas d'agglutination, il faut chercher l'antigène majeur du groupe O:9 (D1) avec l'antisérum monovalent **O9**. S'il n'y a toujours pas d'agglutination, il faut alors chercher l'antigène majeur du groupe O:3,10 (E1) avec l'antisérum trivalent **O3,10,15**. Et s'il n'y a encore pas d'agglutination, il faut chercher alors l'antigène majeur du groupe O:2 (A) avec l'antisérum **O1,2**

Pour les souches ayant agglutinées dans OMB, il faut commencer par l'antigène majeur du groupe O:8 (C2-C 3) avec l'antisérum **O8**. Si besoin il est possible de chercher le groupe O:7 (C1) avec l'antisérum **O7.(72)**

- o Etape 4

La **quatrième et dernière étape** est la détermination du sérovar par l'identification de l'antigène H. En fonction des groupes identifiés lors des étapes précédentes, les antisérum H sont testés en mettant en présence la souche avec des antisérum polyvalents : phase I et II, et phase II. En cas d'agglutination avec l'antisérum polyvalent des phases I et II, sans agglutination avec l'antisérum polyvalent de la phase II, la souche testée est catégorisée dans sa phase I. S'il y a agglutination avec les deux antisérum, le germe testé est dans sa phase II. Il faut alors faire une inversion de phase avant de continuer avec les antisérum monovalents de la phase I. La phase I est plus fréquente que la phase II et est en général suffisamment spécifique pour identifier précisément le sérovar.

Les antisérum H polyvalents sont donc testés puis selon les résultats, les sérum H monovalents sont utilisés en suivant la fréquence des sérovares dans le groupe identifié. La phase I est désignée par des lettres minuscules (de a à z, et au-delà la lettre sera associée à un chiffre) et la phase II par des chiffres.(68,72)

Une fois l'ensemble des agglutinations réalisées, la souche est identifiée grâce au tableau de Kauffmann-White (Tableau 1 p31).

Ainsi par exemple, si, à la fin de l'identification, la souche obtenue présente :

- les antigènes O : O9 et O12
- l'antigène H de phase I : d et pas de phase II,

la bactérie est du groupe O:9 (D1). S'il y a de plus présence de l'antigène Vi (qui est la caractéristique majeure), alors il s'agit de *S. Typhi*. (72)

Pour indiquer qu'il s'agit bien de sérotypes et non pas d'espèces, les noms des *Salmonella* ne sont pas écrits en italique, mais en caractères romains et la première lettre en majuscule. Ex : *S. Typhi*(34)

### **Autres marqueurs**

Les souches appartenant à un même serovar peuvent être également comparées grâce à plusieurs marqueurs:

**La lysotypie** : il s'agit d'étudier la sensibilité des souches à des bactériophages, qui vont lyser plus ou moins les bactéries en fonction de leur sensibilité et de définir ainsi le lysotype.

**La bactériocinotypie** : il s'agit ici d'étudier la sensibilité des souches à des bactériocines, substances produites par certaines souches et qui vont pouvoir lyser d'autres souches de la même espèce.(34)

**L'étude des marqueurs génomiques** comme les **ribotypes** par exemple permet une meilleure mise en évidence, en comparant les souches à l'électrophorèse.

Une étude de l'**ADN plasmidique** peut être faite, séparé par électrophorèse et visualisé par coloration au bromure d'éthidium. En présence d'enzymes de restriction, certains plasmides sont digérés et une séparation des fragments est observée.(35)

#### 2.3.1.4 Antibiogramme

Suite à l'identification des bactéries, un antibiogramme est réalisé de manière

systématique, afin de connaître la sensibilité aux antibiotiques de la souche responsable de l'infection.

Trois méthodes sont utilisées : la **diffusion sur gélose**, la **détermination des CMI** (Concentration Minimale Inhibitrice) **en milieu solide**, et la **détermination des CMI en milieu liquide**. La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique pouvant empêcher la croissance d'une bactérie.

Pour les Salmonelles, la **méthode de diffusion en Gélose** se fait sur une gélose MH (Mueller-Hinton) car ce sont des bactéries à croissance rapide. L'inoculum standard constitué de colonies de la souche à étudier est mis en culture sur cette gélose avec des pastilles d'antibiotiques (Figure 30). Il y a incubation pendant 16 à 24h à 35°C en anaérobiose. Le diamètre de diffusion autour de la pastille permet de connaître la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique.(73)

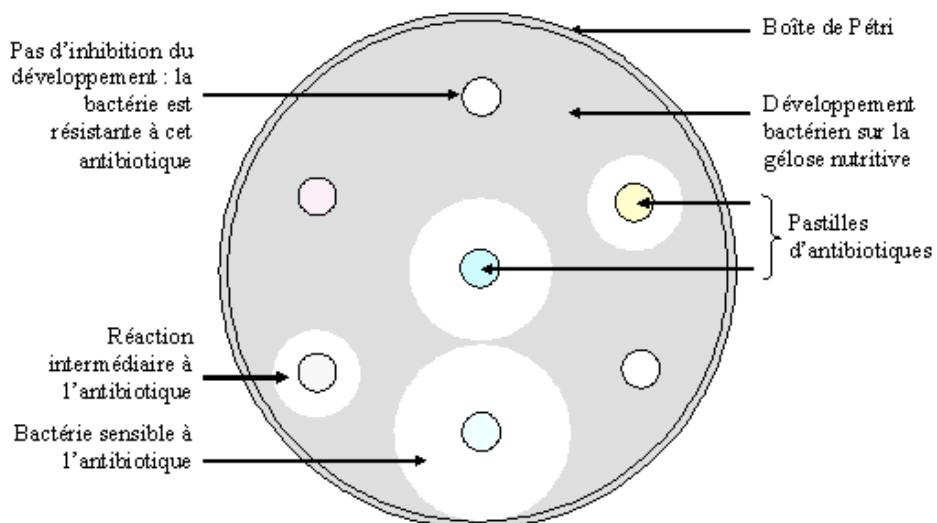


Figure 30: Résultats d'un antibiogramme selon la méthode de diffusion en gélose.(74)

La **méthode E-Test** (Figure 31) est utilisée pour déterminer la **CMI en milieu solide**. Comme dans la méthode précédente l'inoculum bactérien est ensemencé sur une gélose MH. Une bandelette graduée imprégnée d'antibiotique de concentration croissante est placée sur la gélose. C'est à l'intersection de la bandelette et du bord de la zone d'inhibition de la croissance de la bactérie que la CMI est lue.(75)

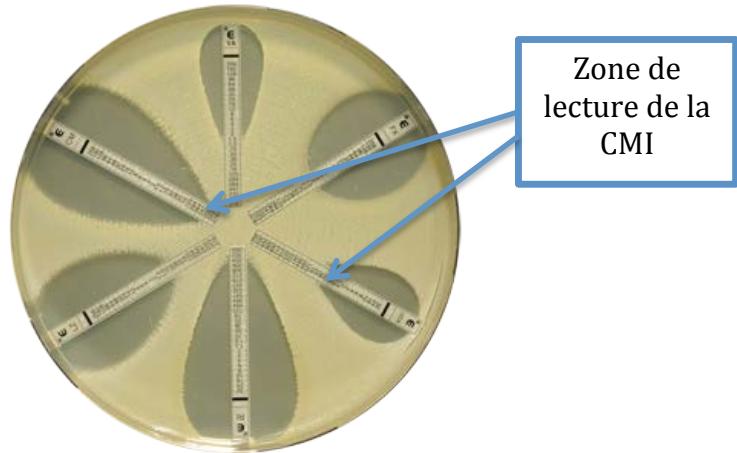


Figure 31: Mesure de la CMI par méthode E-test, avec l'utilisation de différents antibiotiques (63)

Pour la détermination des **CMI en milieu liquide** également appelée **microdilution** (Figure 32), il y a utilisation d'un bouillon MH. Après mélange des bactéries avec le bouillon MH, une même quantité de cette suspension est mise en contact avec les antibiotiques dans des tubes à essai. Chaque tube contient une concentration croissance d'antibiotique. Après incubation pendant 18h, le tube va se troubler en cas de croissance de la bactérie. La CMI est lue sur le premier tube non trouble. Cette technique est maintenant très rapide car elle est automatisée.(73,76)

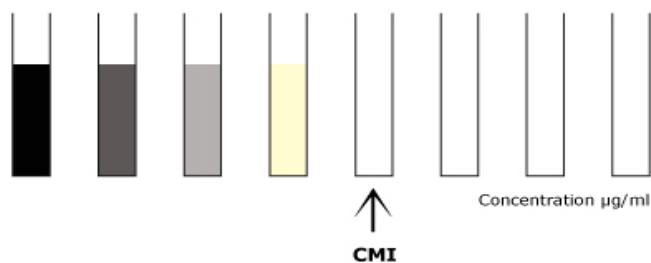


Figure 32: Mesure de la CMI par microdilution en milieu liquide.(76)

### 2.3.2. Diagnostic indirect

Il s'agit du sérodiagnostic de Widal et Felix. Il peut être effectué lorsque le diagnostic direct n'a pas permis l'identification du germe. Ce diagnostic est réalisé par mise en évidence dans le sérum du patient des anticorps anti-H et anti-O, en utilisant le procédé d'agglutination.

Le titre de ces anticorps est déterminé en mettant en présence des suspensions antigéniques avec des dilutions croissantes du sérum de la personne infectée.

Les agglutinines anti-O apparaissent dans l'organisme à partir du 8<sup>ème</sup> jour et les anti-H au bout de 10 à 12 jours. Une absence d'anticorps anti-O peut signer une infection récente. Les anticorps Anti-H persisteront dans l'organisme pendant des années.

Le traitement précoce avec un antibiotique peut empêcher l'apparition en grand nombre des anticorps et fausser les résultats. Il est impératif de réaliser les prélèvements nécessaires au diagnostic direct (et à toutes méthodes de diagnostic d'une manière général) avant de mettre en place un traitement antibiotique. Deux prélèvements avec un intervalle de quinze jours sont nécessaires. Les résultats positifs sont tardifs ce qui ne permet pas un diagnostic rapide.(31,33,35,50)

De plus, il existe un risque de réactions croisées et de faux positifs entre les Salmonelles et d'autres germes comme *Yersinia*, *Candida albicans* ou encore les agents du paludisme.

Certaines maladies peuvent également entraîner de fausses séropositivité lors du sérodiagnostic comme les cirrhoses ou encore les dysglobulinémies.(33)

### 2.3.3. Diagnostic différentiel

Certaines affections se traduisent par des symptômes proches des symptômes retrouvés lors du premier septénaire. Ces pathologies doivent rapidement être écartées par divers examens complémentaires. Une erreur de diagnostic peut entraîner une augmentation de l'incidence des complications et de la mortalité.(77)

Le paludisme, le typhus et certaines hépatites virales notamment lors de la primo-infection du VIH entraînent de fortes fièvres isolées qui peuvent faire penser à une fièvre typhoïde.(51)

# **PARTIE C :**

# **EPIDEMIOLOGIE**

# **1. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE 1980 A NOS JOURS**

## **1.1. Monde**

### **1.1.1. Incidence, prévalence et taux de mortalité**

L'**incidence** (risque d'un individu de contracter la maladie lors d'une période donnée, soit le nombre de nouveaux cas pendant cette période) actuelle de la fièvre typhoïde au niveau mondial est de 21,6 à 26,9 millions de cas par an. L'issue de l'infection est mortelle dans 1 à 4 % des cas, ce qui correspond à 216 000 décès par an en 2000. Parmi ces décès, 90% se situent en Asie.(78)

Cette pathologie est beaucoup moins meurtrière dans le monde que par exemple le cancer cervical, dû au papillomavirus humain, à l'origine de 270 000 décès par an. En revanche, la fièvre typhoïde est beaucoup plus meurtrière que l'encéphalite japonaise responsable de 15 000 décès par an, ou que la méningite à méningocoque à l'origine de 50 000 décès par an.(79–81)

La fièvre typhoïde est assez rare en Europe, en Amérique du Nord et en Australie avec une incidence inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants par an. (Figure 33)

Elle reste cependant endémique dans les régions tropicales du globe. Elle est majoritairement retrouvée en Asie du Sud-Est et notamment en Inde et au Japon. Dans ces régions, plus de 100 cas pour 100 000 habitants sont dénombrés par an.(Figure 33) Une incidence de 180 cas pour 100 000 habitants par an est décrite en Indonésie et de 494 cas pour 100 000 habitants par an en Inde. (82,83)

En Amérique du Sud, en Afrique et dans le reste de l'Asie, une incidence de 10 à 100 cas pour 100 000 habitants par an est rapportée. En Chine, l'incidence est de 15,3 cas pour 100 000 habitants (entre 5 et 60 ans).(2,84,85)

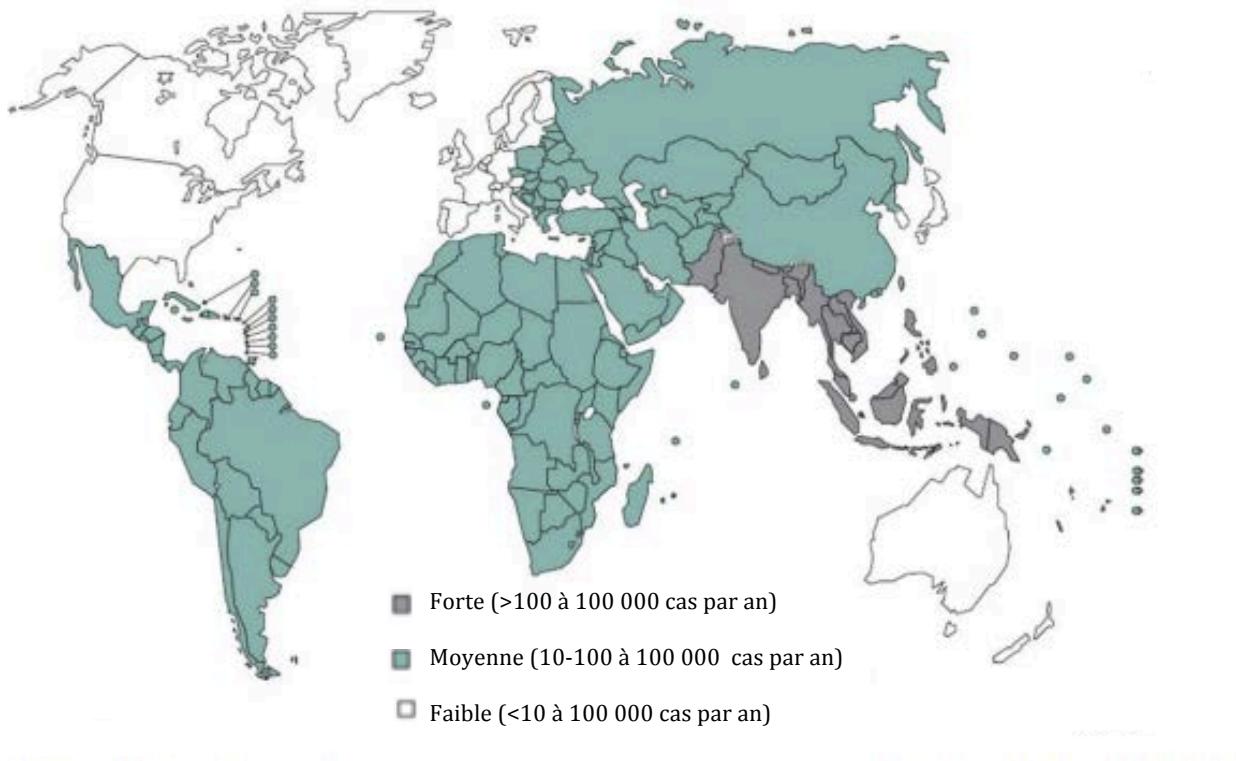


Figure 33: Répartition géographique de la fièvre typhoïde dans le monde, en fonction de l'incidence de la maladie (86)

Dans les pays en voie de développement (PVD), la fièvre typhoïde est toujours, à cause de l'hygiène précaire et de la transmission oro-fécale, un problème important de santé publique. Dans ces pays, le taux de mortalité reste très important car l'accès aux soins et à la vaccination est moins facile. Entre 7 et 32% de décès sont dénombrés en Inde ou au Nigéria, pays où l'incidence de la maladie est très élevée.(60,87)

Ces trente dernières années, le nombre de cas sporadiques est constant dans les pays industrialisés. Aux Etats-Unis, l'incidence a beaucoup évolué : de 1 cas pour 100 000 habitants en 1955, elle est passée à 0,2 cas pour 100 000 habitants en 1966. Depuis cette date, le nombre de cas s'est stabilisé avec 400 à 500 cas par an, dont 70% sont des cas importés.(31,33,88,89)

Dans les pays en voie de développement, la **prévalence** (nombre de cas de la maladie à un moment donné par rapport à la population totale étudiée) diminue

avec la mise en place de la vaccination contre *Salmonella Typhi*.(79,90)

Les enfants sont beaucoup plus touchés par la typhoïde, préférentiellement entre 5 et 15 ans. L'incidence annuelle chez les enfants est de 180 à 494 pour 100 000 habitants. Dans certains pays d'endémie cependant, l'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 5 ans est supérieure ou égale à l'incidence de la maladie chez les enfants de plus de 5 ans.(2)

Le taux de complications graves est plus important chez les enfants. Les complications sont présentes dans 10% des cas, plus particulièrement en l'absence de traitement ou si l'infection dure depuis au moins 2 semaines.

La **mortalité** est estimée entre 1 et 4 % chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte. En l'absence de traitement, le taux de mortalité est de 10 à 20 %. Chez l'enfant de moins de 4 ans ce taux de mortalité est dix fois plus élevé que chez les enfants de plus de 4 ans.(2)

Le **portage chronique** concerne 25% des causes des infections. Il touche de manière plus importante les femmes et les personnes âgées. Il survient en général alors qu'il y a une maladie préexistante au niveau des voies urinaires et biliaires (bilharziose ou lithiase biliaire par exemple). (90)(91)

#### 1.1.2. Dernières épidémies dans le monde

Des épidémies ont pu être notées entre 2010 et 2015. (Tableau 5)

Année	Pays	Nombre de cas	Facteurs favorisants	Référence
2010	Fidji	>100	Cyclone	(92)
2011	Zimbabwe	> 2000	Hygiène précaire	(78)
2012	Zambie	> 4000	Hygiène précaire	(93)
2013	Syrie	> 2000	Eau souillée	(94)
2014	Congo	> 4000	Hygiène précaire	(95)

Tableau 5 : Liste non exhaustive d'épidémies de fièvre typhoïde dans le monde entre 2010 et 2015

#### 1.1.2.1. Népal, avril 2015

Le **25 avril 2015**, un tremblement de terre de 7,8 de magnitude sur l'échelle de Richter a touché le Népal. Plus de 8 000 personnes sont mortes et des milliers de personnes ont perdu leur habitation. La destruction de ces habitations a été accompagnée par la détérioration des systèmes de traitement des eaux et des systèmes sanitaires. Toutes ces personnes sans abris ont dû alors affronter des conditions d'hygiène précaires. Le risque de contamination par des agents infectieux dont les *Salmonella* a ainsi augmenté. Une épidémie de typhoïde s'est rapidement déclarée quelques semaines plus tard. La population la plus touchée a été les enfants entre 5 et 15 ans. Si la majorité de ces enfants a pu guérir, un certain nombre d'entre eux a présenté des complications comme des perforations ou des hémorragies abdominales et gastriques. C'est grâce à l'utilisation d'antibiotiques que le taux de mortalité de l'infection a été limité.

L'urgence est à présent de rétablir le niveau sanitaire et la qualité de l'eau à disposition des populations, afin de réduire l'incidence de la maladie. La situation reste cependant préoccupante au Népal. La vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée aux voyageurs pour éviter les symptômes sur place, mais également pour limiter les cas de typhoïde importés dans les pays d'origine de ces voyageurs.(96)

#### 1.1.2.2. Syrie, août 2015

Le **18 août 2015**, une épidémie de typhoïde en Syrie, a été déclarée par l'ONU. Cette épidémie a été constatée parmi les populations d'un camp de réfugiés palestiniens situé près de Damas, la capitale de la Syrie. L'agence des Nations Unies pour les réfugiés palestiniens (l'UNRWA, United Nations Relief and Works Agency for Palestine Refugees in the Near East) a également rapporté qu'il y aurait eu vraisemblablement une épidémie de fièvre typhoïde dans les camps de Yarmouk, Yalda, Babila et Beit Sahem.

L'hygiène étant précaire dans ces camps de réfugiés créés pour protéger les populations, le risque de typhoïde a augmenté dans ces zones jusqu'à atteindre

un seuil épidémique (augmentation de l'incidence de la maladie). L'UNRWA a été autorisée à apporter une aide sanitaire et à fournir de l'eau pour favoriser l'hygiène et réduire l'incidence de la maladie dans les camps.(97,98)

Au regard de l'actualité, avec les flux de migrants, l'incidence des cas importés pourrait augmenter dans les pays industrialisés, tels que l'Allemagne et la France, notamment dans les lieux d'accueils de ces réfugiés. Il est nécessaire de surveiller et de contrer les épidémies potentielles et de les prévenir via le maintien d'un accès aux soins et à des structures sanitaires. La mise en place d'un dépistage de masse dans un groupe de population délocalisé dans un pays demeure quant à elle compliquée.

## 1.2. France

### 1.2.1. Incidence

En France métropolitaine, l'incidence de la fièvre typhoïde est très faible : environ 0,2 cas pour 100 000 habitants. Cette incidence est en constante diminution depuis 1949, date à laquelle est décrit le dernier pic endémique (13 000 cas par an). (Figure 34)

L'incidence demeure depuis 1880 en dessous d'1 cas pour 100 000 habitants.

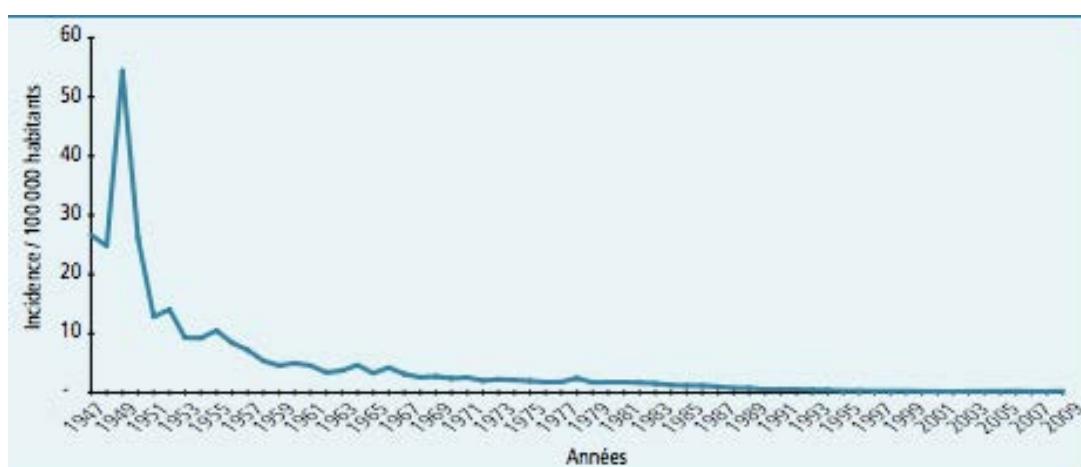


Figure 34: Incidence de la fièvre typhoïde en France entre 1947 et 2009 (99)

L'incidence moyenne de la maladie dans certains départements et territoires d'outre-mer est plus élevée que dans les départements de métropole. En effet, de nombreux cas importés proviennent des pays limitrophes. Il est démontré entre 20 et 30 cas chaque année dans ces départements d'Outre-Mer (DOM). C'est à Mayotte et en Guyane que le plus grand nombre de cas est retrouvé. Malgré le nombre de cas importés, la majorité des cas sont des infections autochtones. (Tableau 6).(50,84)

		2009		2010		2011		2009-2011	
		n	%	n	%	n	%	N	%
France	Total	125		131		103		359	
	Autochtone	34	27%	21	16%	31	30%	86	24%
	Importé	83	66%	99	76%	68	66%	250	70%
	Non précisé	8	6%	11	8%	4	4%	23	6%
Métropole	Total	101	81%	114	87%	73	71%	288	80%
	Autochtone	23	23%	11	10%	10	14%	44	15%
	Importé	75	74%	94	82%	63	86%	232	81%
	Non précisé	3	3%	9	8%	0	0%	12	4%
DOM	Total	24	19%	17	13%	30	29%	71	20%
	Autochtone	11	46%	10	59%	21	70%	42	59%
	Importé	8	33%	5	29%	5	17%	18	25%
	Non précisé	5	21%	2	12%	4	13%	11	15%

Tableau 6: Nombre de cas de fièvre typhoïde en France entre 2009 et 2011, avec distinction de l'origine de ces cas (84)

En Conclusion : En France métropolitaine les cas sont majoritairement importés, donc dus à une contamination dans un pays étranger. Dans les DOM en revanche les cas autochtones sont plus importants que les cas importés de part la proximité de pays plus endémiques.

D'une manière générale, parmi les cas déclarés, 80% sont en métropole et 20% dans les DOM.

Entre 2004 et 2009, 615 cas de typhoïde ont été recensés en France avec une incidence de 0,23 cas pour 100 000 habitants.

Le sexe ratio Homme/ Femme durant cette période était de 1,1. L'âge moyen des cas était de 18 ans. L'incidence (en %) des 15-34 ans était la plus élevée, mais 27% des cas concernaient les moins de 15 ans.

La moitié de ces 615 cas ont été déclarés dans sept départements: Bouches-du-Rhône, Essonne, Guyane, Hauts-de-Seine, Nord, Paris, Seine-Saint-Denis, et Val-d'Oise. Les autres départements français ont déclaré moins d'un cas de fièvre typhoïde par an entre 2004 et 2009. (Tableau 7)

	S. Typhi	
	Métropole	Dom
	Nombre % importé	
2004	95 96%	6 50%
2005	91 80%	18 17%
2006	115 74%	3 0%
2007	76 84%	8 50%
2008	78 89%	9 11%
2009	92 73%	15 57%

Tableau 7 : Nombre et pourcentage de cas importés de fièvre typhoïde en France métropolitaine et dans les Départements d'Outre-Mer entre 2004 et 2009 (99)

Depuis 2009, entre 100 et 130 cas par an de fièvre typhoïde ont été déclarés en France. Il s'agit principalement de cas d'importation.

L'infection isolée a été contractée dans des zones à risques ou zones d'endémies. Les souches provenaient dans la majorité des cas d'Afrique (Afrique sub-saharienne et du Maghreb), d'Amérique (du sud notamment) et pour environ 40% des cas d'Asie majoritairement du sous-continent indien. (Inde, Pakistan, Bangladesh) (Tableau 8) (56,84)

Régions visitées	Année					
	2009		2010		2011	
	n	%	n	%	n	%
Asie	28	37%	32	34%	28	44%
Sous-continent indien*	26	93%	32	100%	26	93%
Autres	2	7%	0		2	7%
Afrique	40	53%	50	53%	21	33%
Sub-saharienne	22	55%	32	64%	14	67%
Maghreb	18	45%	18	36%	7	33%
Amérique du Sud	2	3%	5	5%	6	10%
Autres	5	7%	7	7%	8	13%
	75		94		63	
					232	

\*Inde, Pakistan, Bangladesh

Tableau 8: Régions de provenance des cas importés de fièvre typhoïde en France entre 2009 et 2011(84)

Entre 2009 et 2011, les personnes ayant contracté la typhoïde lors d'un voyage revenaient plus particulièrement de 3 pays : Inde pour 21% des cas, Maroc pour 15% des cas et Pakistan dans 11% des cas.(84)

Les cas importés sont plus importants en juillet-août avec les flux de voyageurs pour les vacances. Ce flux n'est pas suivi d'une augmentation du nombre de cas groupés au retour en France. Les cas de porteurs sains dûs à l'importation restent faibles.(99)

### **1.2.2. Epidémies en France ces dernières années**

Ces trente dernières années, la France a connu des cas d'infections autochtones qualifiées d'épidémies. En général, ces cas de contamination ont été reliés à un porteur sain ou à la consommation de nourriture souillée.

#### **1.2.2.1. Nice, Septembre 1997**

En septembre 1997, à Nice, le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire de Nice a admis 4 patients présentant la fièvre typhoïde, mais qui n'avaient pas voyagé en zones à risque ou en territoires d'outre-mer. Il a été établi après un interrogatoire poussé des patients, que les 4 malades avaient tous participé à un repas dans le village d'Utelle avec plus de 300 autres personnes.

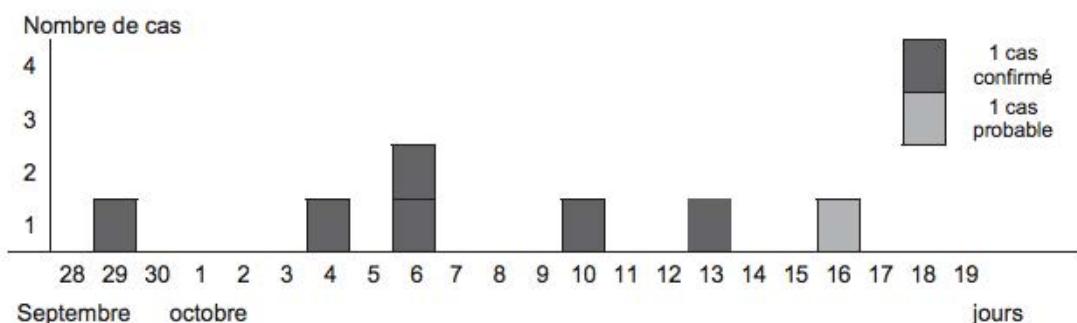
Au total 26 personnes ont été hospitalisées. Une source possible de la contamination aurait été de la charcuterie souillée. Cependant la source réelle de la contamination n'a jamais été retrouvée.(100)

#### **1.2.2.2. Paris, Septembre 2003 et Juin 2006**

En 2003 et 2006, deux cas groupés de fièvre typhoïde liés à la restauration ont été déclarés.

## **Septembre 2003**

Comme à Nice en 1997, des cas de typhoïde autochtone ont été déclarés. Dans un premier temps, 6 cas ont été diagnostiqués en septembre 2003. Le premier cas a été déclaré le 29 septembre et le dernier le 13 octobre (Figure 35). Ces cas ont été reliés à une personne préparant les salades dans une sandwicherie dans laquelle les 6 patients ont mangé. Porteur sain de la maladie depuis son séjour en 2002 en zone d'endémie, cet individu a contaminé les salades lors de leur préparation. Il sécrétait des souches de la bactérie dans ses selles. Ce sont les résultats de ses coprocultures qui ont permis d'identifier le sujet à l'origine de la contamination.(3)



**Figure 35:** Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Paris en 2003 (3)

## **Juillet 2006**

La deuxième épidémie s'est traduite par 11 cas autochtones de typhoïde en **juillet 2006**. Le premier cas a été déclaré le 25 juin, puis la majorité des cas ont été déclarés entre le 30 juin et le 06 juillet (Figure 36). C'est à l'aide d'un questionnaire spécifique que le lien entre les patients a été réalisé. Les patients avaient tous mangé dans le même établissement un mois avant l'apparition des symptômes. Ce restaurant a été inspecté, afin de trouver une cause probable de l'infection : les préparations contenant des aliments crus ont été analysées. Des souches de *Salmonella Typhi* ont été retrouvées dans les coprocultures de l'un des employés, originaire d'Asie. Cet employé ne présentait aucun symptôme et

était de ce fait porteur sain de la maladie. L'établissement a été entièrement désinfecté et les règles d'hygiène ont été rappelées et renforcées.(101)

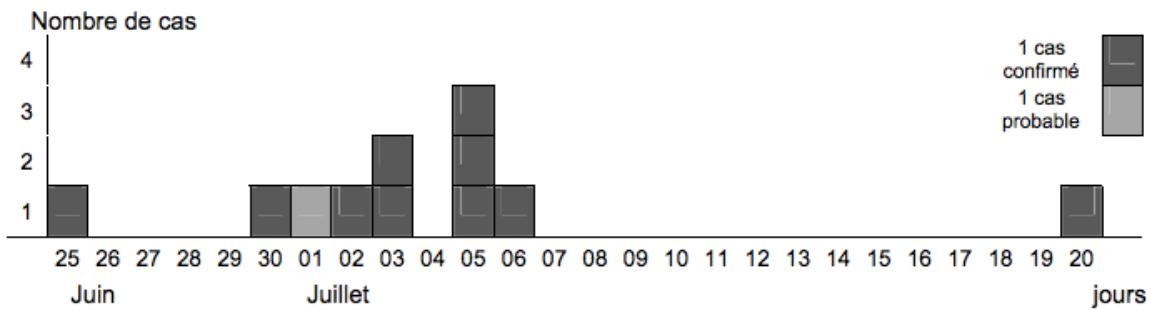


Figure 36 : Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Paris en 2006 (101)

#### 1.2.2.3. Tourcoing, Janvier à mars 2009

A Tourcoing, 16 cas autochtones de typhoïde ont été déclarés entre le 23 janvier et le 20 mars 2009. Le premier cas a été déclaré fin janvier, et les suivants ont été déclarés majoritairement lors de la première semaine de février. (Figure 37) Après des investigations poussées, la mise en évidence d'une porteuse saine responsable de la préparation de plats de semoule pour un repas associatif a été établie. Tous les patients avaient, en effet, participé à ce repas. C'est par l'analyse des coprocultures et des prélèvements réalisés sur la bile des personnes ayant manipulé la semoule lors de sa préparation que la personne responsable de la contamination de ces malades a pu être identifiée.(102)

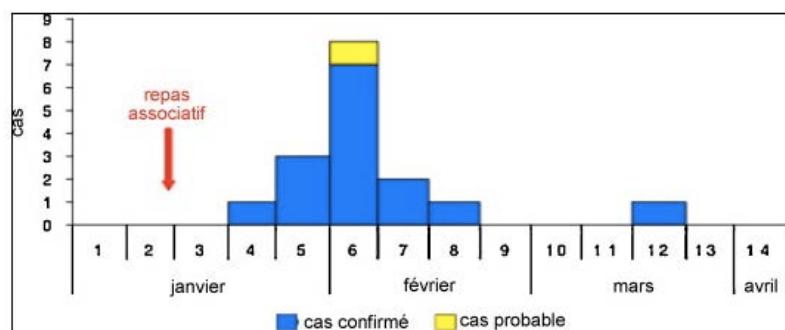


Figure 37 : Répartition des cas de fièvre typhoïde suivant la date d'apparition de la fièvre lors de cas groupés à Tourcoing en 2009(102)

Tous ces incidents épidémiologiques rappellent l'importance de l'hygiène dans la restauration. Le lavage des mains reste primordial avant la manipulation des aliments crus et leur préparation.

Une mise en place de règles d'hygiène lourdement contrôlées par les responsables du contrôle sanitaire permet de limiter le risque de contaminations groupées au sein des collectivités.

## **2. INTERVENTIONS DE SANTE PUBLIQUE POUR PREVENIR LA FIEVRE TYPHOÏDE**

### **2.1. Le Centre National de Référence (CNR) des Salmonelles**

Le Centre National de Référence (CNR) des Salmonelles a été mis en place en France en 1947. Il est situé à l'Institut Pasteur à Paris dans l'Unité des bactéries pathogènes entériques.

Ce centre réalise la surveillance des *Salmonella*, mais également des *Shigella* et des *Escherichia coli*.

Le CNR étudie entre 8000 et 10 000 souches de *Salmonella* par an. Ces souches sont envoyées par les laboratoires d'analyses de biologie médicale ou des centres hospitaliers. Lorsqu'une souche de *Salmonella* est envoyée au CNR pour analyse, une fiche de renseignement est remplie et jointe au prélèvement. (Annexe 1) (56)

#### **Rôle du CNR:**

Le CNR a trois missions majeurs : le suivi épidémiologique de la bactérie et des sensibilités, l'étude des fonds génétiques et la mise en place d'alerte auprès de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en cas d'événement anormal.

- **Suivi épidémiologique**

Le CNR a un rôle de surveillance de la bactérie et travaille en lien étroit avec

l'InVS. Tout cas groupé d'infections par salmonelle notifié par le CNR est signalé à l'InVs.

Le CNR étudie les souches de *Salmonella* en suivant et analysant l'évolution de leurs sensibilités aux différents antibiotiques.

Le réseau européen de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses alimentaires et hydriques de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) collabore également avec le CNR des Salmonelles pour leur surveillance en France mais aussi en Europe. Cette collaboration permet de connaître l'incidence des différentes maladies causées par les Salmonelles en France et en Europe et d'agir en cas d'épidémies.(56)

- **Etude du fond génétique**

Le CNR a un rôle d'expertise au niveau microbiologique. Il effectue le typage moléculaire (à l'aide du sérotypage notamment) des souches bactériennes (épidémiologie) mais aussi pour pouvoir déclarer si des cas sont groupés. En effet, lors de cette situation, les fonds génétiques des souches isolées chez les différents malades sont identiques.

Le CNR cherche également à développer de nouveaux outils moléculaires. Ceux-ci permettront un suivi des différentes souches bactériennes. Ces recherches se font avec la collaboration du réseau national de l'Agence Nationale de sécurité alimentaire (ANSES).

- **Alerte en cas d'événement anormal.**

Le CNR a surtout un rôle important en cas d'épidémie. En présence d'un nombre important de cas (c'est-à-dire plus important que l'incidence de la maladie en France), ou de modification importante de la résistance des souches aux antibiotiques, le CNR prévient la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'InVS pour permettre la mise en place de mesures préventives afin d'éviter l'expansion

de l'épidémie. Le CNR communique également les informations nécessaires pour permettre à l'InVS de rechercher l'origine de l'événement inhabituel. (56,103)

## **2.2. La Déclaration Obligatoire (DO)**

La déclaration obligatoire a été mise en place par l'Etat pour surveiller et dénombrer le nombre de cas d'une pathologie donnée. Ce dispositif, qui n'est pas appliqué dans tous les pays, concerne 31 maladies en France, dont notamment la fièvre typhoïde, depuis 1903.(104)

### **2.2.1. Historique**

C'est avec la loi du 30 Novembre 1892 sur l'exercice de la médecine et notamment l'Article 15 que le système de déclaration obligatoire des maladies infectieuses a été mis en place. Avec cet article, les professionnels de santé, les médecins et sages-femmes, avaient le devoir de déclarer les cas de certaines maladies endémiques. La fièvre typhoïde figurait en tête de liste des maladies à déclarer aux autorités publiques. Les cas étaient déclarés sans qu'il n'y ait d'action de santé publique pour diminuer la progression de la maladie dans la population.

Il n'est cependant pas encore question de déclaration obligatoire. Ce n'est qu'en 1903, que la nouvelle loi sanitaire de 1902 a été appliquée et que le terme est apparu officiellement.

Treize maladies, dont la fièvre typhoïde, étaient initialement classées dans la catégorie maladies à déclaration et désinfection obligatoire et 9 maladies dans la catégorie maladies à déclaration facultative. (Tableau 9)

<b>Maladies à déclaration et désinfection obligatoire</b>	<b>Maladies à déclaration facultative</b>
Fièvre typhoïde	Tuberculose pulmonaire
Typhus exanthématique	Coqueluche
Variole et la varioloïde	Grippe
Scarlatine	Pneumonie et la broncho-pneumonie
Rougeole	Erysipèle
Diphthérite	Oreillons
	Lèpre
Suette miliaire	
Choléra et les maladies cholériformes	Teigne
Peste	Conjonctivite purulente et l'ophtalmie granuleuse
Fièvre jaune	
Dysenterie	
Affections puerpérales et l'ophtalmie des nouveau-nés lorsque le secret de l'accouchement n'a pas été réclamé	
Méningite cérébro-spinale épidémique	

Tableau 9 : Liste des maladies à déclaration obligatoire ou facultative depuis 1902. (104)

La liste des maladies à déclaration obligatoire a beaucoup évolué dans le temps avec l'inclusion d'autres pathologies. En 1998-1999, une refonte du système a été faite à cause de l'affaire du sang contaminé en France en 1985.

Depuis cette date, une différence est faite entre :

- 1) les maladies nécessitant seulement une surveillance de leur impact pour la santé publique. Dans ce cas, la déclaration n'a pas besoin d'identifier le patient. (Tableau 10)

<b><u>Maladies infectieuses</u></b>	
Botulisme	Méningite cérébro-spinale à méningocoque et méningococcémies
Brucellose	Paludisme autochtone
Cholera	Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer
Diphthérite	Peste
Fièvres hémorragiques africaines	Poliomyélite antérieure aiguë
Fièvre jaune	Rage
Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes	Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines
Infection aiguë symptomatique par le VHB	Tétanos
Infection par le VIH, quelque soit le stade	Toxi-infections alimentaires collectives
Légionellose	Tuberculose
Listériose	Typhus exanthématique
<b><u>Autres maladies</u></b> : Saturnisme chez les enfants mineurs	

Tableau 10 : Liste des maladies à déclaration obligatoire nécessitant une surveillance de leur impact pour la santé (104)

- 2) les maladies nécessitant une intervention de toute urgence pour lesquelles le malade doit pouvoir être identifié grâce à la déclaration.

Liste des maladies nécessitant une intervention urgente :

Toute la liste précédente **exceptés** :

- Infection aiguë symptomatique par le VHB
- Infection par le VIH, quel que soit le stade
- Tétanos (104)

#### 2.2.2. Rôle de la Déclaration Obligatoire (DO) dans le cadre de la fièvre typhoïde

Cette déclaration obligatoire permet un suivi épidémiologique de la pathologie au sein du pays. Une fois la maladie diagnostiquée, le médecin rédige sa déclaration obligatoire grâce à une fiche spécifique Cerfa. (Annexe 2)

Cette feuille est transmise au Centre National de Référence des Salmonelles et un signalement est alors fait à l'Agence Régionale de la Santé (ARS) pour mettre en place les mesures de prévention.

Les cas de fièvre typhoïde en France sont ainsi dénombrés. Les cas d'infections groupées ou les lieux où la maladie peut se contracter dans le monde, s'il s'agit d'une infection exportée, sont mis en évidence rapidement.

La déclaration obligatoire permet de mettre en évidence rapidement une épidémie et d'instaurer les traitements et les vaccinations nécessaires à l'enraillement de la maladie.(105)

Les causes de la contamination et son origine sont recherchées pour éviter la propagation de l'infection.(99)

Pour établir une déclaration d'un cas, il faut que les symptômes permettent d'évoquer une fièvre typhoïde suite à la mise en évidence de la souche bactérienne de *Salmonella Typhi* quelque soit l'isolement réalisé.

La fièvre Typhoïde est également une maladie à déclaration obligatoire dans d'autres pays comme l'Allemagne, la Belgique, le Liban, le Maroc, la Tunisie ou l'Algérie.(106)

### **2.3. Mesures à prendre en cas d'épidémies ou de catastrophes naturelles**

Les catastrophes naturelles sont souvent suivies d'épidémies de maladies dites « du péril fécal » comme la fièvre typhoïde.

Une catastrophe naturelle s'accompagne souvent de la destruction des systèmes de traitements et de distribution de l'eau potable. Il est donc important de contrôler la qualité de l'approvisionnement d'eau et son évacuation une fois utilisée.

Fournir un apport en eau saine et exempte de tout contact avec l'eau usée est primordial. Cette organisation doit s'accompagner de l'instauration d'un système de rejet des eaux usées. Un rappel des précautions d'hygiène, mais aussi de ne pas consommer d'aliments rentrés en contact des eaux souillées est vital pour les populations concernées.

Le contrôle des ressources est donc très important, tant au niveau de l'eau qu'au niveau de la nourriture.

La vaccination des groupes à risque comme les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées est importante. Il faut envisager de vacciner le personnel soignant qui peut être responsable de la transmission de la maladie.(10)

**PARTIE D :**

**TRAITEMENTS,**

**PROPHYLAXIE ET**

**EMERGENCE DES**

**RESISTANCES**

# **1. TRAITEMENTS ET PROPHYLAXIE**

## **1.1. Traitements**

### **1.1.1. Prise en charge**

L'objectif de la prise en charge de la maladie est bien sûr son éradication.

En fonction de l'avancée des symptômes, l'hospitalisation est souvent nécessaire, mais pas obligatoire. Cette hospitalisation permet une réhydratation, l'administration d'antipyrétiques pour limiter la fièvre et l'apport d'une nutrition adaptée. Dans certains cas, les transfusions sanguines peuvent être nécessaires, notamment en cas d'hémorragies.(91)

Dans 90% des cas, une fois le patient sorti de l'hôpital, l'utilisation d'antibiotiques par voie orale est suffisante. Une surveillance étroite est effectuée afin d'éviter la survenue de complications.(107)

En revanche, en cas de vomissements persistants, ou de perforations intestinales nécessitant une opération, l'hospitalisation est indispensable. Elle est associée à une administration d'antibiotiques par voie parentérale.(90,91)

Cette antibiothérapie orale ou parentérale peut être associée à une corticothérapie dans les formes graves s'accompagnant de symptômes neurologiques ou cardiaques, qui sont des signes toxiniques importants.(107)

Un antibiogramme est réalisé pour permettre d'utiliser les antibiotiques les plus adaptés à la souche en cause.(108)

### **1.1.2. En France**

Les traitements utilisés ont un dosage et une durée d'utilisation différente chez l'adulte et chez l'enfant.

De nombreux antibiotiques sont efficaces sur *Salmonella Typhi* *in vitro*. Mais une

fois dans l'organisme (*in vivo*), il faut une diffusion optimale dans les ganglions pour que ces antibiotiques aient une efficacité notable et qu'ils soient donc efficaces.

Historiquement, depuis 1948, étaient utilisés de manière classique des antibiotiques phénicolés comme le chloramphénicol à une dose chez l'adulte, de 2 à 3 g par jour en 4 prises. Le sulfamethoxane 400 mg associé au trimethoprime 80 mg également appelé co-trimoxazole (Bactrim simple®) avec environ 4 à 6 comprimés par jour, et l'ampicilline ou l'amoxicilline à une dose de 4 à 6 g par jour étaient également utilisés.

Ces traitements étaient utilisés dès le diagnostic et continués pendant 15 jours après la disparition de la fièvre.(107)

Mais l'apparition de souches résistantes a nécessité l'usage d'autres antibiotiques. Les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations ainsi que les aminoglycosides se sont révélés inefficaces contre *Salmonella Typhi*.(90)

### **Adulte**

Les fluoroquinolones sont utilisés en **première intention** à la dose de 20 mg par kilogramme et par jour pendant 7 à 14 jours. Le choix est fait entre peflroxacine à une dose de 400 mg deux fois par jour, l'oflroxacine à une dose de 200 mg deux fois par jour (Tableau 11), ou la ciprofloxacine à une dose de 500 mg deux fois par jour. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques peu coûteux, bien tolérés et qui agissent plus rapidement que les autres antibiothérapies. De plus, ils permettent de limiter le portage sain.(91,107,108)

Les fluoroquinolones ont une efficacité de 98%. Avec leur utilisation, la disparition de la fièvre est rapide et les rechutes sont très rares. Elles sont cependant contre-indiquées chez la femme enceinte.(90)

CMI ciprofloxacine	Antibiotique	mg/kg/jour	Durée (jours)
Fièvre typhoïde <b>non compliquée</b>			
< 0,125 mg/l	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	5 à 7
≥ 0,125 mg/l	Azithromycine	10	7
Fièvre typhoïde <b>compliquée</b>			
< 0,125 mg/l	Ofloxacine, ciprofloxacine	15	10 à 14
≥ 0,125 mg/l	Ceftriaxone	60 à 75 (≤ 4 g)	5 (à 7) jours

**Tableau 11:** Exemple de traitements utilisés en cas de fièvre typhoïde selon la sévérité des symptômes et la sensibilité à la ciprofloxacine (51)

En **deuxième intention**, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont utilisées, et plus particulièrement la ceftriaxone à une dose de 60 mg par kilogramme et par jour pendant 7 à 10 jours. Elles sont efficaces à 90%. Il existe toutefois un risque de rechute important car la ceftriaxone est une betalactamine ayant une pénétration intracellulaire faible.(90)

Les céphalosporines sont le traitement de première intention chez la femme enceinte.

En **troisième intention**, l'azithromycine est utilisée à une dose d'1 g le premier jour du traitement et de 500 mg les six jours suivants. Cette molécule n'est cependant prescrite que dans les formes non compliquées pouvant être résistantes aux autres traitements. L'utilisation de cette molécule est en augmentation car elle permet de limiter de manière significative le portage chronique.(108)

**En cas de portage chronique**, l'ampicilline est utilisée à une dose de 100 mg par kilogramme et par jour en association avec le probénécide, un adjuvant des traitements par des pénicillines, à une dose de 50 mg par kilogramme et par jour. Le cotrimoxazole sous forme de Bactrim Forte (800 mg/ 160mg) en 2 comprimés par jour peut également être utilisé en alternative à cette association.

La durée de traitement des porteurs chroniques est de 6 à 12 semaines, à condition que la souche de *Salmonella* Typhi présente dans l'organisme soit

sensible à ces antibiotiques.

La ciprofloxacine peut également être utilisée à une dose de 750 mg deux fois par jour pendant un mois, mais le taux de guérison sera seulement de 80%.(28)

## **Enfants**

Chez l'enfant, sont utilisées en première intention les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération car les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les patients de moins de 15 ans. Elles peuvent avoir un effet sur le cartilage de croissance. La ceftriaxone est utilisée à une dose de 75 mg par kilogramme et par jour en veillant à ne pas dépasser 4 g par jour. Le traitement dure en général 5 jours mais peut être allongé en cas de complications.(107)

## **Traitements des complications**

Pour les infections sévères, l'utilisation des fluoroquinolones est requise.

Si une atteinte méningée est suspectée, les adultes et les enfants sont traités immédiatement avec une forte dose de dexaméthasone en intraveineuse associée à des antimicrobiens. Une dose initiale de 3 mg par kilogramme de dexaméthasone en IV lente est donnée puis après six heures, une dose de 1 mg par kilogramme et par jour est administrée. Cette dose est répétée toutes les six heures. Administrer de la dexaméthasone permet de limiter la mortalité de 80 à 90% pour ces patients.(91)

Si le patient présente des hémorragies intestinales, il est en général, nécessaire de réaliser une chirurgie. Si les fluoroquinolones n'ont pas été utilisées, l'administration de métronidazole associée à de la gentamicine ou de la ceftriaxone peut être faite avant et après l'intervention pour traiter les fuites de bactéries intestinales dans la cavité abdominale. En revanche, si une fluoroquinolone est déjà utilisée pour traiter l'infection, il n'y aura pas d'administration d'antibiotiques avant la chirurgie.(91)

### **1.1.3. Dans le monde**

Les traitements utilisés dans les pays industrialisés sont relativement identiques à ceux utilisés en France. Dans certains pays, comme le Népal et le Vietnam, des antibiotiques inconnus en France sont utilisés comme la gatifloxacine, une fluoroquinolone présentant de bons résultats pour traiter la fièvre typhoïde.(25,91)

Aux Etats-Unis, l'association de ceftriaxone et de ciprofloxacine est souvent utilisée, notamment lorsqu'il s'agit d'une souche résistante.(109)

En Inde, la furazolidone, un nitrofurane, est également utilisée, moins chère que la ciprofloxacine et beaucoup moins chère que la ceftriaxone. Efficace dans 74% des cas étudiés, ce médicament présente beaucoup d'effets indésirables.(107)

Dans les pays en voie de développement, le chloramphénicol est toujours utilisé car il s'agit d'un traitement ayant un prix réduit, et facilement disponible. La guérison a lieu dans 90% des cas, mais un risque de rechute de 10% existe. Cet antibiotique est utilisé à une dose de 2 à 3 g par jour en 4 prises. Il ne permet toutefois pas d'éviter le portage chronique, ce qui est un inconvénient majeur. Une surveillance hématologique pendant la durée du traitement est nécessaire car ce médicament présente un risque important d'anémie nécessitant l'arrêt du traitement et plus rarement d'aplasie médullaire éventuellement mortelle.(90,108)

En cas d'inefficacité, l'ampicilline ou le co-trimoxazole sont utilisées si les souches n'y sont pas résistantes. Le traitement dure 7 à 10 jours après la disparition de la fièvre. Les effets indésirables hématologiques et cutanés sont fréquents et représentent une raison de leur faible utilisation.(90)

Le co-trimoxazole est contre-indiqué en cas d'allergies aux sulfamides, de déficit en G6-PD ou chez la femme enceinte et le nourrisson.(108)

Chez l'enfant en zones d'endémie, et ce malgré la contre-indication les fluoroquinolones ont été prescrites. Elles se sont avérées efficaces sans présenter

un risque majeur si elles étaient utilisées sur une courte durée.(51)

## **1.2. Prophylaxie et Prévention**

### **1.2.1. Mesures collectives**

La prévention repose dans un premier temps sur l'isolement des malades pour éviter la propagation de la maladie.

Il faut désinfecter et nettoyer à la Javel sa chambre, ses sanitaires et son linge.

Une cholécystectomie peut être réalisée pour permettre de limiter le portage chronique. En effet, en enlevant la vésicule biliaire on empêche le stockage de la bactérie dans la bile et le conduit digestif.(51,91)

### **1.2.2. Vaccins**

#### **1.2.2.1. Principe**

La vaccination est une immunisation de l'organisme contre une maladie donnée par l'utilisation de tout ou d'une partie d'un germe inoculé en faible quantité. A noter que dans le cas de la typhoïde, lorsqu'une personne a été infectée par *Salmonella Typhi* elle est protégée à vie contre cette maladie et ne peut la contracter à nouveau.

Il existe actuellement deux types de vaccins contre la typhoïde, l'un étant composé d'une sous-unité d'antigène (vaccin polyosidique Vi) et l'autre étant composé de cellules entières de la bactérie atténuée. (110)

#### **Vaccin polyosidique Vi**

Le vaccin polyosidique Vi est utilisé par **voie parentérale**. C'est en 1994, aux Etats-Unis, qu'il a été testé pour la première fois. Il est composé de sous-unités de l'antigène capsulaire, le facteur de virulence Vi. Issu de la souche Ty2 de

*Salmonella* Typhi, il entraîne une réponse des IgG sans activer les lymphocytes T. Il est administré en sous-cutané ou intramusculaire, en dose unique. La protection apparaît 7 jours après l'injection mais la protection maximale n'est effective que 28 jours après l'injection. C'est à ce moment-là que la quantité d'anticorps antityphoïdiques maximale est obtenue. Pour chaque dose, la valeur d'antigène souhaitée pour l'Homme est de 25 µg.(2,91)

Des études ont montré que l'efficacité de la protection est de 72% un an et demi après l'injection, de 64% au bout de 21 mois et de 55% trois ans après. Dans plus de 50% des cas, 10 ans après l'injection, suffisamment d'anticorps sont présents pour protéger la personne vaccinée. Pour maintenir une protection optimale, il est recommandé de faire une nouvelle injection tous les 3 ans. L'indicateur de protection sérologique est fixé à une concentration sérique d'au moins 1,0 µg d'anti Vi par mL de sang.(2,91)

Ce vaccin est stable 2 ans lorsqu'il est conservé à 22°C, et seulement 6 mois s'il est conservé à température ambiante. Il est recommandé de le conserver à une température comprise entre 2 et 8°C.

Ce vaccin ne peut pas être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans, car il n'est pas homologué. Il ne présente pas d'effets indésirables majeurs, et très peu d'effets indésirables mineurs. Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination, hormis l'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin.(2)

Ce vaccin est utilisé en Australie, dans plus de 92 pays situés en Afrique, en Amérique du Nord et du Sud, en Asie et en Europe. Il est utilisé par les voyageurs avant leur départ en zone d'endémie, ou en zone à risque. Il est souvent utilisé en association d'autres vaccins lors de départ à l'étranger comme des spécialités des vaccins antihépatite A.(91,111)

Les spécialités disponibles en France sont : TYPHERIX®, TYPHIM VI® (Figure 38), TYAVAX®. Ce dernier est une association avec le vaccin antihépatite A.(50)



Figure 38: TYPHIM Vi®, une des spécialités de vaccin polyosidique Vi commercialisée en France (112)

### Vaccin oral Ty21a

Le vaccin Ty21a est utilisé par **voie orale**. Ce vaccin a été utilisé pour la première fois en Europe en 1983 et aux Etats-Unis en 1989. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué par des mutations chimiques, constitué de bacilles de *Salmonella Typhi* de la souche Ty21a. Les gènes à l'origine de la production de l'antigène capsulaire Vi y sont retrouvés. Il existe sous deux formes galéniques : la suspension liquide et la gélule gastrorésistante.(2)

Les **gélules** sont utilisées pour les voyageurs comptant se rendre en pays à risque en voie de développement.

La **suspension liquide** est utilisée pour protéger les jeunes enfants dans les pays en voie de développement. Elle est en général utilisée en cas de vaccination massive, lors des programmes de vaccination. Elle est conditionnée en deux sachets : un contenant le vaccin et un contenant un tampon. Ils sont mélangés avec de l'eau pour former la suspension liquide.(2)

Ce vaccin doit être conservé, quelque soit la forme, à une température comprise entre 2 et 8°C. A 25°C, il reste stable seulement 14 jours.

L'efficacité chez l'enfant de moins de 3 ans n'a pas été prouvée. L'autorisation d'administration a été fixée à partir de 5 ans pour les gélules, en revanche il est autorisé d'administrer la suspension liquide à partir de 2 ans. Trois prises de suspensions liquides suffisent alors qu'il faut 4 gélules pour obtenir une immunité (une prise tous les deux jours). Cette immunité est obtenue au bout de 7 jours

après l'administration de la dernière dose.(Tableau 12).(2,91)

JOUR 1	JOUR 2	<b>JOUR 3</b>	JOUR 4	<b>JOUR 5</b>	JOUR 6	<b>JOUR 7</b>
						

Tableau 12: Schéma d'administration du vaccin oral Ty21a en forme gélule (113)

Des études ont montré que 3 ans après l'administration l'efficacité de protection est de 33 à 67% pour les gélules et de 53 à 78% pour la suspension liquide. Toutefois la protection est effective pendant 7 ans.(2,79)

Le calendrier vaccinal en Europe et en Australie encourage à renouveler l'administration tous les 3 ans en zone d'endémie, et tous les ans lors d'un voyage en pays endémique pour les gens vivant en zone à faible risque d'infection car l'absence d'efficacité prolongée du vaccin pour les personnes sans immunité naturelle est encore suspectée.(2,114)

En Amérique du Nord et au Canada les recommandations sont différentes. Les rappels doivent être effectués respectivement tous les 5 ans ou tous les 7 ans. Ces recommandations concernent toutes les populations quelque soit leur lieu de vie.(2)

L'administration concomitante avec un autre vaccin est possible y compris avec d'autres vaccins vivants. Certaines études conseillent d'espacer de 3 semaines la vaccination contre la typhoïde et l'injection du vaccin contre la poliomyélite orale.(91,114)

Il y a peu d'effets indésirables, mais l'apparition de diarrhées, vomissements, fièvre ou éruptions cutanées est parfois relevée. Son administration est contre-indiquée chez les immunodéprimés et chez les patients prenant des antibiotiques car cela rendrait le vaccin inefficace. Il faut éviter les prises concomitantes de médicaments antipaludéens comme la méfloquine (Lariam ®), ou le proguanil et respecter un délai respectivement de 3 et 10 jours entre la prise de ces médicaments et la dernière dose de vaccin.(2,114)

Ce vaccin n'est pas commercialisé en France. Une spécialité est commercialisée aux Etats-Unis : VIVOTIF ® (Figure 39).(115)



Figure 39: VIVOTIF®, spécialité de Ty21a sous forme de gélules(116)

### **Développement d'un nouveau vaccin le Vi-rEPA.**

Un nouveau vaccin est en cours de développement (phase d'essais cliniques), le Vi-rEPA. Il s'agit d'un vaccin associant l'antigène Vi et une protéine non toxique recombinée de l'antigène codant pour l'endotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* appelée rEPA. Il entraîne une immunité chez les adultes et les enfants de 5 à 14 ans. Il induit une réponse importante chez les enfants de 2 à 5 ans si deux injections sont réalisées à 6 mois d'intervalle.

Après 27 mois, l'efficacité de protection est de 91,2%. Elle est encore à 88%, 3 ans et demi après la première injection.(91,114,117)

## **Vaccin inactivé à germe entier**

Un vaccin inactivé à germe entier existe et était largement utilisé avant le développement des vaccins polyosidique Vi et Ty21a. Il est administré en 2 doses en sous-cutanée espacées de 4 semaines. Le rappel doit être effectué tous les 3 ans, afin d'obtenir une protection vaccinale optimale.

L'efficacité de ce vaccin est de 51 à 67%. Il est toujours utilisé dans les pays en voie de développement, malgré l'apparition d'effets indésirables fréquents tels que la fièvre. Il est très efficace chez les personnes vivant en zone d'endémie, mais également chez ceux n'y vivant pas et ne présentant pas une immunité naturelle.(2,114)

### **1.2.2.2. Recommandations**

Dans la plupart des pays, il est recommandé de vacciner les populations à risque. La vaccination doit donc être réalisée chez les enfants dans les pays en voie de développement. Un rappel est effectué tous les trois ans. Cette campagne de vaccination de masse reste chère et difficile à mettre en oeuvre. Selon une étude, avec un test réalisé à grande échelle, au Vietnam, le vaccin oral liquide est utilisé à cet effet chez l'enfant même en dessous de 2 ans, malgré les recommandations, car ils représentent une cible importante de la maladie.(2,90)

Les voyageurs désirant se rendre en pays endémiques doivent se faire vacciner afin de se protéger de l'infection. Dans les pays où l'incidence est moyenne, la vaccination n'est pas toujours recommandée. Les pays de l'Europe de l'Est, ayant une incidence de 0,01 cas pour 100 000 habitants, ne nécessitent pas forcément une vaccination lorsqu'on s'y rend.(118)

Il faut noter qu'en France 9% des cas de typhoïde sont déclarés chez des personnes vaccinées avant de partir en zone d'endémie. Il est important de rappeler que malgré une vaccination, il est impératif d'apporter une attention particulière à l'hygiène des mains, et à la nourriture ingérée lorsque dans les pays endémique.(88,99)

En cas de catastrophe naturelle, ou en temps de conflits, il est recommandé de vacciner les populations vivant dans des camps de réfugiés car l'hygiène y est souvent précaire et l'eau de l'approvisionnement n'est pas toujours saine.(88) Le vaccin polyosidique Vi injectable est obligatoire pour les personnes travaillant dans un laboratoire d'analyse médicale. Cette obligation est régie par le code de la santé publique, article L. 3111-4.(50)

### 1.2.3. Hygiène

#### 1.2.3.1. Eau

La prévention la plus importante pour éviter la propagation de la maladie est la mise en place d'un traitement des eaux. Il faut que l'eau consommée ne soit pas en contact avec les selles humaines qui pourraient être contaminées par *Salmonella Typhi*.

Pour fournir de l'eau saine, il faut agir sur les approvisionnements en eau, notamment sur leurs lieux de stockage, en chlorant l'eau.

Le système d'égouts doit permettre d'assurer l'évacuation des eaux souillées, contenant les selles et urines, et d'empêcher ces égouts d'avoir un reflux vers les conduits fournissant l'eau propre.(91,119)

La qualité de l'eau est indispensable pour qu'il n'y ait pas de propagation de la maladie. Elle doit être régulièrement contrôlée pour vérifier que l'eau du réseau de distribution ne contient pas de germes.(56)

En France c'est à partir de 1896 que le réseau d'eau a été amélioré avec la mise en place de système de tout à l'égout.

#### 1.2.3.2. Mains

L'hygiène des mains est aussi importante, notamment chez les personnes travaillant dans la restauration ou chez le personnel soignant. Le lavage des mains doit être fait avant la manipulation d'aliments, mais surtout après chaque selle. En règle générale, il faut se nettoyer les mains régulièrement dans la

journée. Il faut qu'il y ait un respect des temps de lavage : le détergent doit rester suffisamment longtemps en contact avec les mains, en veillant à nettoyer les espaces interdigitaux, et un soin particulier doit être porté dans le rinçage et l'essuyage des mains.(88)

#### 1.2.3.3. Alimentation

La préparation des aliments en lieux de restauration pour collectivités doit être scrupuleuse et faite selon des règles d'hygiène strictes. La pasteurisation du lait et des produits laitiers est importante pour limiter les germes éventuels. Le nettoyage des produits non cuits tels que la charcuterie, les fruits et légumes est important avant leur préparation et leur consommation. Pour éviter toute contamination avec les coquillages et mollusques, qui sont des « vecteurs » de la maladie, il est nécessaire de les cuire à la vapeur avec de l'eau bouillante pendant au moins 10 minutes.(88)

## 2. EMERGENCE DES RESISTANCES

Certaines souches de *Salmonella Typhi* sont résistantes aux antibiotiques utilisés dans le traitement de la maladie. (Tableau 13)

Antibiotique	Pourcentage de souches résistantes							
	1997 (n = 40) (N = 170)	2000 (n = 40) (N = 186)	2002 (n = 40) (N = 133)	2005 (n = 63) (N = 116)	2006 (n = 106) (N = 111)	2007 (n = 65) (N = 65)	2008 (n = 90) (N = 90)	2009 (n = 120) (N = 120)
Amoxicilline	0	0	2,5	8,1	12,3	20	12,2	16,7
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	5	7,5	17,8	37,7	33,3	27,8	23,3
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0
Cotrimoxazole	5	2,5	7,5	7,9	12,3	22,2	12,2	19,2
Chloramphénicol	7,5	0	7,5	5,9	12,3	15,6	14,4	18,3
Tétracycline	5	0	7,5	5,9	12,3	15,6	8,9	10,8

n = nombre de souches étudiées ; N = nombre de souches reçues au CNR

Tableau 13: Pourcentage de souches de *Salmonella Typhi* résistantes selon le type d'antibiotique entre 1997 et 2009 (24)

## **2.1. Historique**

Le chloramphénicol est le premier antibiotique à avoir été utilisé pour traiter la fièvre typhoïde. Il a été introduit en 1948, après la deuxième guerre mondiale.(25,107)

C'est en 1950 que la première souche de *Salmonella Typhi* résistante au chloramphénicol a été mise en évidence. Dans les années 1960 au Chili, en Afrique du Sud et au Yémen, une apparition massive de souches de *Salmonella Typhi* résistantes à cet antibiotique a été observée. C'est la présence d'un plasmide nommé plasmide R dans la bactérie qui a permis le transfert de la résistance d'une bactérie à l'autre. Cette résistance oblige à l'utilisation systématique du co-trimoxazole et des aminopénicillines en première intention. (2,25,107)

## **2.2. *Salmonella Typhi* Multi-Resistantes (STMR)**

C'est vers la fin des années 60 que les premières souches de salmonelles multi-résistantes (STMR) ont été mises en évidence. Elles sont d'abord apparues avec des cas sporadiques en Egypte, puis lors d'épidémies au Mexique et en Inde au début des années 80. Les souches étaient résistantes au chloramphénicol, mais également au co-trimoxazole et à l'ampicilline. Cette résistance serait due au plasmide hcF vraisemblablement transmis par *Escherichia coli*. Elles sont apparues pour la première fois en Asie du Sud-Est et en Inde. Leur nombre a augmenté de manière importante dans les années 90.(25,107,120)

Pour traiter ces souches STMR, les fluoroquinolones sont utilisées depuis le début des années 80.(107)

Les STMR augmentent le risque de complication et de mortalité notamment chez les enfants de moins de 2 ans. De plus, le taux de porteurs sains après le traitement est beaucoup plus important lorsque le patient présente une STMR que face à une souche de *S.Typhi* sensible. (2)

Les zones d'endémies des Souches Multi-résistantes de *Salmonella* Typhi sont l'Asie du Sud-Est, l'Amérique Latine, l'Afrique, et une partie de la Chine.(107)

Les enfants sont les plus touchés par les souches multi-résistantes, ce qui explique que leur mortalité est plus importante. Le traitement de ces enfants présentant ces souches est complexe, en effet, l'usage des fluoroquinolones est normalement proscrit chez les enfants. Malgré leur efficacité, l'utilisation des céphalosporines de troisième génération par voie parentérale est onéreuse et entraîne des difficultés dans les pays en voie de développement à l'heure actuelle. (107)

Le Moyen-Orient est une zone à risque moyen d'épidémies par des souches STMR.

En revanche, dans les pays où l'incidence *Salmonella* Typhi est faible, les souches STMR sont peu présentes. De plus, en cas de souches STMR dans ces pays, il s'agit toujours de cas d'importations.(107)

### **2.3. STMR résistantes à la ciprofloxaciné**

C'est en 1990, en Asie, qu'apparaissent des souches STMR résistantes à l'acide nalidixique. Cette résistance diminue la sensibilité des souches à la ciprofloxaciné car la résistance des salmonelles aux fluoroquinolones est croisée. La résistance est due à l'utilisation des fluoroquinolones de façon systématique pour traiter la typhoïde.(2,25)

Ces souches résistantes à la ciprofloxaciné entraînent un échec du traitement par fluoroquinolones mis en place en première intention. Pour les mettre en évidence il faut déterminer la CMI de la ciprofloxaciné. Une souche résistante a une CMI de 0,06 mg par litres. Cette valeur est fixée par le comité d'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). (25,73)

Pour traiter ces souches STMR résistantes à la ciprofloxaciné, les céphalosporines de troisième génération ou l'azithromycine sont conseillées.

L'utilisation des autres fluoroquinolones comme l'ofloxacin est parfois envisagée en deuxième intention sous certaines conditions. (Tableau 14)(25)

Sensibilité des souches	Antibiotique	Traitement de première intention		Traitement alternatif		
		Dose journalière en mg/kg	Durée en jours	Antibiotique	Dose journalière en mg/kg	Durée en jours
<b>Fièvre typhoïde non compliquée</b>						
Sensible	Fluoroquinolone (ofloxacin ou ciprofloxacine)	15	5 à 7	Chloramphénicol	50-75	14-21
				Amoxicilline	75-100	14
				Cotrimoxazole	8-40	14
MR	Fluoroquinolone ou Céfixime	15	5 à 7	Azithromycine	8-10	7
				Céfixime	15-20	7-14
Nal <sup>R</sup>	Azithromycine ou Ceftriaxone	8-10	7	Céfixime	20	7-14
<b>Fièvre typhoïde sévère</b>						
Sensible	Fluoroquinolone	15	10 à 14	Chloramphénicol	50-75	14-21
				Amoxicilline	75-100	14
				Cotrimoxazole	8-40	14
MR	Fluoroquinolone	15	10 à 14	Ceftriaxone ou Céfotaxime	60	10-14
					80	10-14
Nal <sup>R</sup>	Ceftriaxone ou Céfotaxime	60	10 à 14	Fluoroquinolone	20	14

MR = souches multi-résistantes ; Nal<sup>R</sup> = souches résistantes à l'acide nalidixique

Tableau 14: Recommandations de l'OMS pour le traitement de la fièvre typhoïde, selon la sensibilité de la souche aux différents antibiotiques.(25)

En 2005, des souches résistantes aux quinolones ont également été déclarées en Inde et au Pakistan.(2)

Ces souches sont majoritairement retrouvées en Inde (ou chez une personne revenant d'Inde), mais également en Asie du Sud-Est ou en Amérique centrale et du Sud.

En France, où le nombre de cas de salmonelles est faible, le nombre de souches multi-résistantes est très peu élevé. Si le nombre de cas par an a tendance à baisser, le pourcentage de souches résistantes isolées, lui, augmente ces dernières années.(25)

Aux Etats-Unis, une augmentation du nombre de souches résistantes à l'acide nalidixique a été observée, entre 1999 et 2006, le pourcentage est passé de 19 à 54%.(25)

#### **2.4. Salmonella Typhi Polychimio-résistantes**

En Asie, au Moyen-Orient et en Amérique latine, ces dernières années des souches polychimio-résistantes ont été signalées. Ce sont des STMR résistantes à toutes les fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. Elles peuvent à long terme devenir un problème important diminuant les chances d'éradication de la bactérie.(10,25)

Des souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération ont été retrouvées en 2008 aux Philippines, en Irak et en Inde. Elles sont très rares, seulement deux souches ont été identifiées sur 2000 isolées aux Etats-Unis entre 1999 et 2006.(25)

Ces souches produisent des bêta-lactamases annulant l'effet des bétalactamines.

Aucune résistance à l'azithromycine n'est connue à ce jour. Cette molécule peut devenir l'antibiotique de choix pour traiter les souches nouvellement résistantes. Certaines souches de *Shigella* sont résistantes à l'azithromycine et pourraient à long terme transmettre cette résistance à *Salmonella Typhi*.

# CONCLUSION

La fièvre typhoïde est une maladie entérique grave liée au péril fécal, causée par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par *Salmonella Typhi*. Cette maladie se traduit par une fièvre septicémique, associée à une diarrhée ocre, fétide et d'aspect «jus de melon ». Au niveau neurologique, elle peut entraîner un état d'obnubilation appelé tuphos. Elle est également à l'origine de complications cardiaques, neurologiques ou digestives.

Les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération sont les traitements antibiotiques de référence pour traiter la maladie. Compte tenu de l'apparition de certaines souches de *Salmonella Typhi* résistantes à ces traitements, d'autres antibiotiques doivent être envisagés comme l'azithromycine, ou d'autres fluoroquinolones ou les céphalosporines de troisième génération.

La prévention la plus importante de la maladie réside dans les conditions d'hygiène. La construction de systèmes de traitements et d'évacuation des eaux permet de protéger l'approvisionnement d'eau et d'éviter les contaminations. Une vaccination est possible par voie parentérale ou orale, et est souvent conseillée pour les populations à risque de contamination ou les personnes voyageant en zone d'endémie.

Connue depuis l'Antiquité, la fièvre typhoïde est encore largement décrite dans les pays en voie de développement. Son incidence mondiale annuelle est de 21 millions de cas, avec un taux mortalité de 1 à 4%. Toujours endémique dans les régions tropicales du globe, en Asie du Sud-Est ou en Afrique notamment, elle reste beaucoup moins répandue en France, l'incidence de la maladie étant de 0,2 cas pour 100 000 habitants. Entre 100 et 130 cas par an en France sont dénombrés, qui sont le plus souvent des cas d'importation. Bien que peu retrouvée dans les pays industrialisés, la surveillance de la maladie reste toutefois importante pour éviter l'apparition d'épidémies, comme à Tourcoing en 2009 où 16 personnes ont été contaminées par un porteur sain lors d'un repas associatif. La fièvre typhoïde reste un problème de Santé Publique dans de nombreux pays principalement ceux dits en voie de développement. Même si son incidence est en

constante diminution, les dernières épidémies dans le Monde, au Népal et en Syrie, montrent que la fièvre typhoïde n'est pas une pathologie à oublier.

Les récentes catastrophes et conflits mondiaux ayant pour conséquence des déplacements de masse de populations à travers différents pays, dans des conditions déplorables, confirment la nécessité d'une vigilance.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme CHAPAND Margaud .....

La fièvre typhoïde est une maladie entérique gravée liée au péril fécal causée par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par *Salmonella Typhi*. Cette maladie se traduit par une fièvre septicémique, associée à une diarrhée ocre, fétide et d'aspect «jus de melon». Au niveau neurologique, elle peut entraîner un état d'obnubilation appelé tuphos. Elle est également à l'origine de complications cardiaques, neurologiques ou digestives.

Les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération représentent toujours les antibiotiques utilisés pour traiter la maladie. Cependant compte tenu de l'apparition de certaines souches de *Salmonella Typhi* résistantes à ces traitements, d'autres antibiotiques doivent être envisagés (comme l'azithromycine, ou d'autres fluoroquinolones ou céphalosporines de troisième génération que celles utilisées en première intention).

La prévention la plus importante de la maladie réside dans l'hygiène ainsi que la construction de systèmes de traitements et d'évacuation des eaux permettent de protéger l'approvisionnement d'eau. Une vaccination est possible par voie parentérale ou orale, et est souvent conseillée pour les populations à risque de contamination ou les personnes voyageant en zone d'endémie.

Connue depuis l'Antiquité, la fièvre typhoïde est encore largement décrite dans les pays en voie de développement. Son incidence mondiale annuelle est de 21 millions de cas, avec un taux mortalité de 1 à 4%. Toujours endémique dans les régions tropicales du globe, en Asie du Sud-Est ou en Afrique notamment, elle reste beaucoup moins répandue en France, l'incidence de la maladie étant de 0,2 cas pour 100 000 habitants. On dénombre ainsi entre 100 et 130 cas par an en France, qui sont le plus souvent des cas d'importation. Cependant, bien que peu retrouvée dans les pays industrialisés, la surveillance de la maladie reste toutefois importante pour éviter l'apparition d'épidémies, comme à Tourcoing en 2009 où 16 personnes ont été contaminées par un porteur sain lors d'un repas associatif. La fièvre typhoïde reste un problème de Santé Publique dans de nombreux pays principalement ceux dits en voie de développement. Même si son incidence est en constante diminution, les dernières épidémies dans le Monde, au Népal et en Syrie, montrent que la fièvre typhoïde n'est pas une pathologie à oublier.

Le Président de la thèse,  
Nom : RODRIGUEZ NAVARV.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le - 9 NOV. 2015  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Schreiber W., Mathys FK. *Infectio*. Les maladies infectieuses dans l'histoire de la médecine. In Bale: Roche; 1987. p. 139-41.
2. World Health Organisation. Typhoid vaccines : WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(6):49-60.
3. INVS. Cas groupés de fièvre typhoïde liés à un lieu de restauration à Paris Octobre-novembre 2003 [Internet]. [cité 27 oct 2015]. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5769](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5769)
4. Roumagnac P, Brisson S, Weill FX. L'histoire évolutive de la bactérie de la fièvre typhoïde révèle une nouvelle dynamique épidémiologique. *Med Scien*. 2006;23(5):455-6.
5. Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou-Valavani E. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *Int Jour of Inf DIS*. 2006;10:206-14.
6. Mazières CA. Parallèle entre la fièvre typhoïde de l'homme et la thypose des animaux. Th D Vet, Toulouse; 1868.
7. Thucydide. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thucydide&oldid=119001806>
8. Reveillas H, Castex D. Biologie et coutumes funéraires. Les établissements hospitaliers du Moyen Âge et de l'époque moderne : état d'une recherche en cours. *Bull Mém Soc Anthropol Paris*. 2010;22:74-83.
9. Frioux S. Combattre les maladies hydriques. La quête de l'eau pure en ville sous la IIIème République (techniques, expertises et politiques édilitaires).
10. OMS. fièvre typhoïde. Aide mémoire n149. [cité 6 oct 2015]; Disponible sur: <http://www.who.int/inf-fs/fr/am149.html>
11. Hansen W, Frenet J. La fièvre typhoïde et autres salmonelloses, Histoire de leur diagnostic. *Ly Pharm*. 1995;46(8):465-70.
12. Rasmussen Anne. A corps défendant : Vacciner les troupes contre la typhoïde pendant la grande guerre. *Le Cor de la Con*. 5:41-8.
13. John Huxham. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=John\\_Huxham&oldid=118186789](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Huxham&oldid=118186789)
14. William Budd. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William\\_Budd&oldid=659474231](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Budd&oldid=659474231)
15. Dedet JP. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Paris: Dunod; 2007.

16. Karl Joseph Eberth. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 8 oct 2015]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Karl\\_Joseph\\_Eberth&oldid=680635643](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Karl_Joseph_Eberth&oldid=680635643)
17. Fernand Widal. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fernand\\_Widal&oldid=117749169](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fernand_Widal&oldid=117749169)
18. Herbert Durham. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Herbert\\_Durham&oldid=670030391](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Herbert_Durham&oldid=670030391)
19. Tellier E. Sécurité Sanitaire des Aliments : Les Toxi-infections alimentaires à salmonelles. 2005.
20. Almroth Wright. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Almroth\\_Wright&oldid=681300618](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Almroth_Wright&oldid=681300618)
21. Bockemühl J. Typhoid vaccination yesterday and today. Immun Infekt. 1983;11(1):16-22.
22. Marineli F, Tsoucalas G, Karamanou M, Androutsos G. Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoi fever. Ann of Gas. 2013;26:132-4.
23. Prescott LM, Willey J, Sherwood L, Woolverton C. Microbiologie. 4ème éd. Bruxelles: De Boeck; 2013. 877 p.
24. Dubuis E. La typhoïde à Lyon et sa région. Th D Pharm, Lyon 1; 2011.
25. Weill FX. La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner. 2010;26:969-75.
26. Typhoid Mary was a carrier of death [Internet]. NY Daily News. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.nydailynews.com/news/justice-story/typhoid-mary-carrier-death-article-1.1398166>
27. Brenner F.W., Villar R.G., Angulo F.J., Tauxe R, Swaminatha B. Guest commentary. Salmonella Nomenclature. Journ Of Cli Micr. 2000;38(7):2465-7.
28. Crosa J.H., Brenner D.J., Ewing W.H., Falkow S. Molecular Relationships Among the Salmonelleae. Journ Of Bactériol. 1973;115(1):307-15.
29. Ansart S, Garré M. Fièvre typhoïde. EMC Maladies infectieuses. 2008;(8-019-A-10).
30. ANSES [Internet]. [cité 12 oct 2015]. Disponible sur: [https://sites.anses.fr/fr/system/files/private/WKLM\\_Fr.pdf](https://sites.anses.fr/fr/system/files/private/WKLM_Fr.pdf)
31. Pennec Y.L., Garré M. Salmonelloses de l'adulte. EMC. 2003;8-018-A-15.

32. kennet todar. salmonella Typhi, the agent of typhoid. Gram stain [Internet]. Disponible sur: <http://textbookofbacteriology.net/salmonella.html>
33. Becq-Giraudon B. Salmonelloses. AKOS Encyclo Prat de Med. 1999;4-1050.
34. Fauchère J-L., Avril J-L. Bactériologie générale et médicale. Paris: Ellipses Editions Marketing; 2002. 237-8 ; 242-9.
35. Hutin P, Garré M, Picard P. Fièvre typhoïde. 1997;8-019-A-10.
36. Crump J.A., Sjölund-Karlsson M, Gordon M.A., Parry C.M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. Clin Microbiol Rev. 2015;28(4):901-37.
37. Decoster A. Entérobactéries [Internet]. [cité 14 oct 2015]. Disponible sur: <http://anne.decoster.free.fr/bgn/enterob.htm>
38. Alyvia. Alyvia G 8th Science Blog : Salmonella Typhi [Internet]. [cité 15 oct 2015]. Disponible sur: <http://alyviag8graland.blogspot.fr/2015/03/salmonella-typhi.html>
39. Millemann Y. Le pouvoir pathogène des salmonelles : facteurs de virulence et modèles d'étude. Vet Res. 1998;29:385-407.
40. Elhadad D., Desai P., Rahav G., McClelland M., et al. Flagellin Is Required for Host Cell Invasion and Normal Salmonella Pathogenicity Island 1 Expression by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi A. Inf Imm. 2015;83(9):3355-68.
41. Lhocine N., Arena E.T., Bomme P., Ubelmann F., et al. Apical Invasion of Intestinal Epithelial Cells by *Salmonella typhimurium* Requires Villin to Remodel the Brush Border Actin Cytoskeleton. Cel Hos Micr. 2015;17(2):164-77.
42. Nauciel C. Bactériologie médicale. Paris: Masson; 2000. 133-7 p.
43. Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire. Une introduction à l'anatomie pathologique. 1ère édition. Bruxelles: De Boeck; 2002.
44. cours-pharmacie.com. les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes [Internet]. [cité 18 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html>
45. Cabanat. paroi colique [Internet]. [cité 18 nov 2015]. Disponible sur: <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre13.html>
46. Sansonetti P. Phagocytosis of bacterial pathogens: implications in the host response. Sem In Imm. 2001;13(6):381-90.

47. Barrow P.A., Simpson J.M., Lovell M.A. Intestinal colonisation in the chicken by food-poisoning *Salmonella* serotypes; microbial characteristics associated with faecal excretion. *Avi Path.* 1988;17(3):571-88.
48. Groisman E.A., Ochman H. How *Salmonella* became a pathogen. *tr in micro.* 5(9):343-8.
49. Rotger R, Casadesus J. The virulence plasmids of *Salmonella*. *Int Micro.* 1999;(2):177-84.
50. santé.gouv. Fièvre typhoïde [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fievre-typhoide>
51. CMIT. e-Pilly. Maladies infectieuses tropicales [Internet]. Alinea Plus. Paris; 492-6 p. Disponible sur: 2012
52. Ahirwar S.K., Pratap C.B., Patel S.K., Shukla V.K., et al. Acid exposure induces multiplication of *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Journ Of Cli Micr.* 2014;52(12):4330-3.
53. Chemloul A. Typhoïde [Internet]. 13:50:18 UTC [cité 17 oct 2015]. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/AKLICHEMLOUL/typhoïde>
54. Basnyat B., Baker S. Typhoid carriage in the gallbladder. *The Lancet.* 2015;386(9998):1074.
55. Gunn J.S., Marshall J.M., Baker S., Dongol S., et al. *Salmonella* chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. 2014;22(11):648-55.
56. institut pasteur. fièvres typhoïde et paratyphoïde [Internet]. [cité 17 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/fievres-typhoide-et-paratyphoide>
57. Kaur A., Sarma S., Kumar N., Sengupta S. Renal Abscess Caused by *Salmonella* Typhi. *J Lab Physicians.* 2015;7(2):121-3.
58. Khan J.A., Ali B., Masood T., Ahmed F., et al. *Salmonella* typhi infection: a rare cause of endocarditis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(9):559-60.
59. Geelen S.P., Roord J.J., Fleer A., Stoop J.W. Typhoid fever in childhood. *Tijdschr Kindergeneesk.* 1986;5(54):133-8.
60. Carles G, Montoya Y, Seve B, Rakotofanana T, Largeaud M, Mignot V. fièvre typhoïde et grossesse. *Journ de Gyn Obs et Bio de la Repro.* 2002;31(5):495-9.
61. solabia. gélose BCP [Internet]. [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.solabia.fr/solabia/produitsDiagnostic.nsf/SW\\_PROD/006FED38F8E73FE0C1257AD4003DCDE7?opendocument](http://www.solabia.fr/solabia/produitsDiagnostic.nsf/SW_PROD/006FED38F8E73FE0C1257AD4003DCDE7?opendocument)

62. microbes-edu. Cours de Bactériologie Générale. Diagnostic d'une infection bactérienne. [Internet]. [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/diag2.html>
63. Etest [Internet]. bioMérieux France. [cité 30 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/etest>
64. Clark A.E., Kaleta E.J., Arosa A., Wolk D.M. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry: a Fundamental Shift in the Routine Practice of Clinical Microbiology. *CMR*. 2013;26(3):547-603.
65. Suarez S, Nassif X, Ferroni A. Applications de la technologie MALDI-TOF en microbiologie clinique. *Pat Bio*. 2015;63(1):43-52.
66. microbes-edu. Cours de bactériologie générale. Les entérobactéries [Internet]. [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
67. Gehin D, Le Bâcle C. Endotoxines en milieu de travail. *DMT*. 126(2011):225-40.
68. Aibo N-I. Evaluation du diagnostic biologique de la fièvre typhoïde au niveau du CHU GT, du CHU du point G et de l'INRSP0, étude retrospective sur ans (2007-2008). Aibo N-I; 2010.
69. Van der Woude M.W., Bäumler A.J. Phase and Antigenic Variation in Bacteria. *Clin Micr Rev*. 2004;17(3):581-611.
70. Kutsukake K., Nakashima H., Tominage A., Tatsuhiko A. Two DNA Invertases Contribute to Flagellar Phase Variation in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Strain LT2. *Journ Of Bactériol*. 2006;188(3):950-7.
71. Năşcuțiu A.M. Role of salmonella serology a century after the Widal era. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2014;73(3-4):105-17.
72. microbiologie médicale. sérotypage des salmonella [Internet]. [cité 18 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.microbiologie-medicale.fr/systematiquebacterienne/serotypagesalmonella.htm>
73. EUCAST. Comité d'Antibiogramme de la société Française de Microbiologie. Recommandations 2015 V.2.0 Juillet [Internet]. [cité 29 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASF MV2\\_220715.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASF MV2_220715.pdf)
74. George dolisi. antibiogramme [Internet]. [cité 19 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.bio-top.net/Terminologie/A/anti1.htm>
75. Joly-Guillou M. Intérêt du E-test dans le suivi de l'antibiothérapie. *Réanimation*. 2006;15:237-40.

76. Pôle Marzet. Détermination de la CMI - Antibiogramme et CMI [Internet]. [cité 30 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pole-marzet.fr/laboratoire/cmi.php>
77. Otegbayo. Typhoid Fever: The Challenges of Medical Management. *Ann of Iba Post Med.* 2005;3(1):60-2.
78. Polonsky J.A, Martinez-Pino I, Nackers F, Chonzi P, Manangazira P, et al. Descriptive Epidemiology of Typhoid Fever during an Epidemic in Harare, Zimbabwe, 2012. *PLOS ONE.* 2014;9(12):1-16.
79. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting Typhoid Vaccination on the Global Health Agenda. *N Engl J Med.* 2007;357:1067-71.
80. institut pasteur. Méningites à méningocoques [Internet]. [cité 21 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/meningites-meningocoques>
81. INVS. Situation épidémiologique de l'encéphalite japonaise dans le Monde [Internet]. [cité 21 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite\\_japonaise\\_240409.pdf](http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite_japonaise_240409.pdf)
82. Mogasale V., Maskery B., Ochiai R.L., Lee J.S., et al. Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: a systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *The Lancet.* 2014;2(10):570-80.
83. Banerjee T., Shukla B.N., Filgona J., Anupurba S., Sen M.R. Trends of typhoid fever seropositivity over ten years in north India. *Indian J Med Res.* 2014;140(2):310-3.
84. HCSP. Avis relatif à l'utilisation des vaccins contre la typhoïde pour faire face aux difficultés d'approvisionnement prévisibles en raison de retrait de lots du vaccin Typhim Vi (r) [Internet]. [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=291>
85. WHO. Focus on Typhoid fever [Internet]. [cité 25 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.wpro.who.int/philippines/typhoon\\_haiyan/media/Typhoid\\_fever.pdf?ua=1](http://www.wpro.who.int/philippines/typhoon_haiyan/media/Typhoid_fever.pdf?ua=1)
86. Crump J.A, Luby S.P, Mintz E.D. The global burden of typhoid fever. *Bull of the WHO.* 2004;82:346-53.
87. Crump J.A, Heyderman R.S. A Perspective on Invasive *Salmonella* Disease in Africa. *Clin Inf Dis.* 2015;61(4):235-40.
88. Maskalyk J. Typhoid fever. *CMAJ.* 2003;169(2):132.
89. Sorell T., Selig D.J., Riddle M.S., Porter C.K. Typhoid fever cases in the U.S. military. *BMC Infect Dis.* 2015;15:424.

90. Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-lenoble D, et al. Médecine tropicale. 6e ed. Paris: Lavoisier; 2012. 582-9 p.
91. WHO. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/rpc/TFGuideWHO.pdf>
92. Typhoïde : état d'urgence sanitaire au Nord de Fidji [Internet]. TAHITI INFOS, les informations de Tahiti. [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.tahiti-infos.com/Typhoide-etat-d-urgence-sanitaire-au-Nord-de-Fidji\\_a23649.html](http://www.tahiti-infos.com/Typhoide-etat-d-urgence-sanitaire-au-Nord-de-Fidji_a23649.html)
93. SMV. ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES du 8 au 14 février 2012 [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.medecine-voyages.fr/detail\\_document.php5?id=287](http://www.medecine-voyages.fr/detail_document.php5?id=287)
94. Epidémie de typhoïde en Syrie [Internet]. Le Figaro. 2013 [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2013/02/19/97001-20130219FILWWW00435-epidemie-de-typhoide-en-syrie.php>
95. L'épidémie de fièvre typhoïde à Ilebo touche à sa fin, selon MSF [Internet]. Radio Okapi. [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.radiookapi.net/actualite/2014/07/30/lepidemie-de-fievre-typhoide-ilebo-touche-sa-fin-selon-msf>
96. Basnyat B. Tackle Nepal's typhoid problem now. Nature. 2015;524:267.
97. Alyaexpress-news. ONU : Epidémie de typhoïde parmi les réfugiés palestiniens en Syrie [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://alyaexpress-news.com/2015/08/onu-epidemie-de-typhoide-parmi-les-refugies-palestiniens-en-syrie/>
98. Centre d'actualité de l'ONU. Syrie : l'UNRWA s'inquiète d'une épidémie présumée de typhoïde près de Yarmouk [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=35479#.Vi6hEmQvf3C>
99. INVS. BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 26 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/beh/2011/02/beh\\_02\\_2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/02/beh_02_2011.pdf)
100. Pradier C, Keita-perse O, Vezolles M.J., Armangaud A, et al. Epidemie de fièvre typhoïde à Utelle. 1998;32:137-9.
101. Vaillant V, Perry C, Leclerc V. Cas groupés de fièvre typhoïde, liés à un lieu de restauration à paris, juillet 2006. INVS; 2006.
102. Baclet N, Haeghebaert S, Legout L, Caillaux M, Moreau- crepeaux S, et al. Cas groupés de fièvre typhoïde autochtone dans une agglomération française. Med et Mal Inf. 2011;41(5):248-52.

103. institut pasteur. Missions du CNR des Escherichia coli, Shigella, Salmonella [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-reference/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/missions>
104. Antoniotti S., Pellissier V., Siméoni M.C., Manuel C. Déclaration obligatoire des maladies infectieuses. 2002;14:165-78.
105. ARS. Déclarer une maladie à déclaration obligatoire (MDO) [Internet]. [cité 27 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/PROFESSIONNELS-declarer-une.136587.0.html>
106. Wikipédia. Fièvre Typhoïde [Internet]. [cité 27 oct 2015]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fi%C3%A8vre\\_typho%C3%AFde](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fi%C3%A8vre_typho%C3%AFde)
107. Sanofi Pasteur MSD. fièvre typhoïde : traitements [Internet]. [cité 27 oct 2015]. Disponible sur: <http://phietrainpignes.hd.free.fr/services/datavax/ty/ptyttt.htm>
108. Henry B, Caumes E. Fièvre au retour de voyage. EMC. 2015;10(1):1-13.
109. Stoesser N, Eyre D, Basnyat B, Parry C. Treatment of enteric fever (typhoid and para typhoid fever) with third and fourth generation cephalosporins (Protocol). Coch Lib. 2013;3.
110. Anwar E., Goldberg E., Fraser A., Acosta C.J., et al. Vaccines for preventing typhoid fever. 2(1):1-96.
111. Scobie H.M., Nilles E., Kama M., Kool J.L., et al. Impact of a targeted typhoid vaccination campaign following cyclone Tomas, Republic of Fiji, 2010. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(6):1031-8.
112. Healthybarn.com. Doctors warn travellers of vaccine shortage for deadly typhoid fever [Internet]. [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://musingsofavastright-winger.blogspot.fr/2012/12/doctors-warn-travellers-of-vaccine.html>
113. PharmaWiki. Typhusimpfung [Internet]. [cité 29 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Typhusimpfung>
114. La revue Prescrire. Typhoïde : Vaccin oral ou injectable ? 2000;20(208):556.
115. Fallab Stubi C.L., Landry P.R., Pétignat C, Bille J, Genton B, et al. Compliance to Live Oral Ty21a Typhoid Vaccine, and its Effect on Viability. Journ Of Trav Med. 2006;7(3):133-7.
116. Ty21a. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 29 oct 2015]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ty21a&oldid=659589205>

117. Szu S.C., Lin K.F., Hunt S., Chu C., Thinh N.D. Phase I clinical trial of O-Acetylated pectin conjugate, a plant polysaccharide based typhoid vaccine. HHS. 2014;32(22):2618-22.
118. Johnson K.J. Crossing Borders : One World, Global Health. CID. 2012;54(7):5-6.
119. musow. fièvre thyphoïde [Internet]. [cité 29 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.musow.com/spip.php?article94>
120. Sjölund-Karlsson M, Howie R., Rickert R., Newton A., Gonzalez-Aviles G., Crump J.A. Plasmid-mediated quinolone resistance in isolates of *Salmonella enterica* serotype Typhi, USA. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(1):88-90.

# ANNEXES

# ANNEXE 1



Fiche de renseignement devant accompagner chaque envoi (téléchargeable à partir de notre site internet : <http://www.pasteur.fr/sante/>)

Laboratoire	Adresse complète et lisible du laboratoire expéditeur	Renseignements épidémiologiques essentiels	
Nom complet :		<b>• Prélèvement humain</b> Nom, prénom du patient ou Réf. ....	
N° et rue :		<b>Date de naissance</b> ..... <b>Sexe</b> : F / M	
[.....] Ville :		<b>Code postal</b> (domicile du patient) ..... <b>Statut</b> : <input type="checkbox"/> Malade <input type="checkbox"/> Porteur <input type="checkbox"/> inconnu	
Cachet du laboratoire :		<b>Origine</b> : <input type="checkbox"/> Sang <input type="checkbox"/> Selles <input type="checkbox"/> Urines <input type="checkbox"/> Autre	<b>Date d'isolement</b> : ..... et précisions :
E-mail :		<b>Cas isolé</b> : ..... Voyage récent (pays, date) :	<b>Cas groupés</b> : ..... Nombre de cas :
[.....] TEL :		<b>Familiaux</b> <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Ecole <input type="checkbox"/> Crèche <input type="checkbox"/> Autres :	<b>Lors d'un voyage</b> (pays, date) :
[.....]		<b>T.I.A.C.</b> <input type="checkbox"/> Aliment suspecté :	<b>Présence de nouveaux animaux de compagnie à domicile (NAC)</b> : <input type="checkbox"/> <b>NOUVEAU</b>
[.....]		<b>Si oui, le(s)quel(s) (reptiles (lézard, tortue,...), rongeurs) :</b> ....	<b>Référence de la souche</b> :
[.....]		<b>Merci de joindre une copie de l'antibiogramme</b>	<b>Prélèvement non humain</b> (informations téléphoniques au 01 45 68 83 39)
[.....]		<b>Nature exacte du prélèvement</b> :	<b>Référence de la souche</b> :
[.....]		<b>Vétérinaire</b> : ....	<b>Date d'isolement</b> : ..... <b>Alimentaire</b> : ....
[.....]		<b>Environnement</b> : ....	<b>Origine géographique du prélèvement</b> (département) :
[.....]		<b>(*)</b> : Pour toute demande concernant le suivi des dossiers, nous vous prions de nous	<b>contacter par fax (01 45 68 88 37) ou par E-mail (<a href="mailto:salmonella@pasteur.fr">salmonella@pasteur.fr</a>).</b>
[.....]		<b>Merci de votre compréhension.</b>	<b>Nous vous remercions pour votre collaboration à la surveillance épidémiologique des</b>
[.....]		<b>Infections dues aux <i>Salmonella</i>.</b>	
[.....]			

\*\* examens réalisés après entente préalable par téléphone (01 45 68 83 45) ou par courrier électronique (francois-xavier.weill@pasteur.fr/simon.le-hello@pasteur.fr)

Le CNR étant informatisé et n'ayant pas de contact direct avec les patients, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès et de rectification des informations les concernant (Loi N°78-17 du 06 janvier 1978).

## ANNEXE 2

### République française

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b>	<b>Si notification par un biologiste</b>
Nom :	Nom du clinicien :
Hôpital/service :	Hôpital/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télécopie :	Télécopie :
<b>Signature :</b>	

Maladie à déclaration obligatoire  
**Fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes**  
N° 12213\*02  


Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom :  Prénom : ..... Sexe :  M  F Date de naissance :

Code d'anonymat :  (A établir par l'ARS) Date de la notification :

Code d'anonymat :  (A établir par l'ARS) Date de la notification :

Sexe :  M  F Année de naissance :  ou âge :  Département du domicile du patient :

Profession : ..... Pays de naissance : .....

**Caractéristiques de la maladie :**

Fièvre : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu	<b>Fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes</b>
Date des 1 <sup>ers</sup> signes cliniques : <input type="text"/>	<b>Critères de notification</b>
Hospitalisation : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu	Tableau clinique évocateur de fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes associé à un isolement de <i>Salmonella</i> Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B ou Paratyphi C, quel que soit le site de l'isolement.
Date de l'hospitalisation : <input type="text"/>	Ne pas notifier les sérologies positives à <i>Salmonella</i> Typhi et Paratyphi ni les infections à d'autres sérotypes de <i>Salmonella</i> (Typhimurium, Enteritidis...) quel que soit le site d'isolement.
Durée de l'hospitalisation : <input type="text"/> jours	
Evolution : <input type="checkbox"/> guérison <input type="checkbox"/> encore malade <input type="checkbox"/> décès	

**Antécédents vaccinaux :**  
Le patient a-t-il été vacciné contre la fièvre typhoïde :  oui  non  inconnu  
Si oui, nom du vaccin : ..... Date de la dernière injection :

**Confirmation microbiologique :**  
Isolement de :  *Salmonella* Typhi Site(s) de prélèvement(s) positif(s) :  sang  
 *Salmonella* Paratyphi A  selles  
 *Salmonella* Paratyphi B  autre, préciser : .....  
 *Salmonella* Paratyphi C Date du 1<sup>er</sup> prélèvement positif :

**Origine de la contamination :**  
Le patient a-t-il séjourné dans un pays étranger au cours du mois précédent le début des symptômes :  oui  non  inconnu  
Si oui, quel pays : .....  
Origine supposée de la contamination : .....  
Y a-t-il d'autres cas (confirmés par isolement ou cliniquement suspectés) dans l'entourage :  oui  non  inconnu  
Si oui, remplir ce tableau :

Age (ans)	Date du diagnostic	Séjour étranger dans le mois précédent les symptômes	Pays du séjour	Lien avec le cas
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>			

Remplir une fiche de notification pour chaque cas confirmé

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b>	<b>Si notification par un biologiste</b>	<b>ARS (signature et tampon)</b>
Nom :	Nom du clinicien :	
Hôpital/service :	Hôpital/service :	
Adresse :	Adresse :	
Téléphone :	Téléphone :	
Télécopie :	Télécopie :	
<b>Signature :</b>		

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)  
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**CHAPAND Margaud****La fièvre typhoïde, le point en 2015.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 127 p.

**RESUME**

La fièvre typhoïde est une maladie entérique grave causée par une bactérie du genre *Salmonella*. Connue depuis l'Antiquité, elle est encore rencontrée de nos jours, notamment dans les pays en voie de développement. Son incidence mondiale annuelle est de 21 millions de cas, avec taux mortalité de 1 à 4%. Toujours endémique dans les régions tropicales du globe, en Asie du Sud-Est ou en Afrique notamment, elle est beaucoup moins répandue en France, l'incidence de la maladie étant de 0,2 cas pour 100 000 habitants. Entre 100 et 130 cas par an en France sont dénombrés, qui sont le plus souvent des cas d'importation.

La fièvre typhoïde est une fièvre septicémique, liée au péril fécal causée par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par *Salmonella Typhi*. Il s'agit d'une maladie strictement humaine véhiculée par les malades et des porteurs sains de la maladie qui continuent d'excréter la souche bactérienne dans leurs selles parfois plusieurs années après la guérison. D'une durée de trois semaines, elle entraîne une fièvre importante associée à une diarrhée ocre, fétide et d'aspect «jus de melon». Au niveau neurologique, elle peut entraîner un état de tuphos qui associe une obnubilation diurne alternée avec des phases de délire et une insomnie nocturne. Elle est souvent à l'origine de complications cardiaques, neurologiques ou digestives. Elle est diagnostiquée généralement par l'étude des hémocultures et des coprocultures.

Des antibiotiques sont utilisés pour traiter la maladie dont les fluoroquinolones chez l'adulte, et les céphalosporines de troisième génération chez l'enfant. Certaines souches de *Salmonella Typhi* sont résistantes à ces traitements et d'autres antibiotiques sont alors envisagés. La prévention la plus importante de la maladie réside dans l'hygiène. Les systèmes de traitements et d'évacuation des eaux permettent de protéger l'approvisionnement d'eau. Une vaccination est possible par voie parentérale ou orale, et est souvent conseillée pour les populations à risque de contamination ou les personnes voyageant en zone d'endémie.

**MOTS CLES**

Salmonelles  
Fièvre typhoïde  
Epidémiologie  
Hygiène et Prévention  
Antibiothérapie et Résistances

**JURY**

Mme RODRIGUEZ-NAVA Véronica, Maître de Conférences

Mme DOLEANS-JORDHEIM Anne, Maître de Conférences

Mme VISENT-DUMORTIER Cécile, Pharmacien Hospitalier

Mme COUSIN Françoise, Pharmacien Officinal

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 10 décembre 2015

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

9 chemin sous vignère 69780 SAINT PIERRE DE CHANDIEU