



PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHEIQUES

INDEXED

INFECTIONS ENTERIQUES A
CAMPYLOBACTER, YERSINIA, SALMONELLA ET SHIGELLA

Rapport d'un sous-groupe du
groupe de travail scientifique épidémiologie et étiologie¹

(Genève, 14-16 novembre 1979)

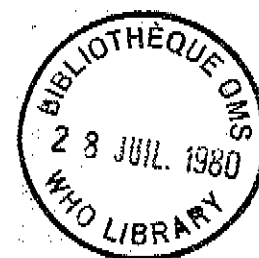


Table des matières

	<u>Pages</u>
LISTE DES PARTICIPANTS	3
1. INTRODUCTION	4
2. ETAT DES CONNAISSANCES	4
2.1 <u>Campylobacter jejuni</u>	4
2.1.1 Caractères cliniques	5
2.1.2 Caractérisation en laboratoire	6
2.1.3 Epidémiologie	7
2.1.4 Pathogénie	8
2.2 <u>Yersinia enterocolitica</u>	8
2.2.1 Caractères cliniques	8
2.2.2 Caractérisation en laboratoire	10
2.2.3 Epidémiologie	12
2.2.4 Pathogénie	13
2.3 <u>Salmonellose non typhoïdique</u>	13
2.3.1 Ampleur du problème	13
2.3.2 Epidémiologie	14
2.3.3 Les laboratoires de surveillance	15
2.3.4 Résistance aux antibiotiques	15
2.3.5 Poussées épidémiques et épidémies dues à des souches résistantes à plusieurs médicaments	16
2.3.6 Pathogénie	16

¹ Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

	<u>Pages</u>
2.4 Fièvre typhoïde	17
2.4.1 Epidémiologie	17
2.4.2 Porteurs	18
2.4.3 Méthodes de lutte	18
2.5 Shigellose	19
2.5.1 Epidémiologie	19
2.5.2 Epidémies imputables au bacille de Shiga	20
2.5.3 Résistance aux antibiotiques	20
2.5.4 Vaccins anti- <u>Shigella</u>	21
2.5.5 Pathogénie	21
3. RECHERCHES NECESSAIRES	21
3.1 <u>Campylobacter jejuni</u>	21
3.2 <u>Yersinia enterocolitica</u>	22
3.3 Salmonellose et shigellose non typhoïdiques	22
3.4 Fièvre typhoïde	23

LISTE DES PARTICIPANTS

Membres

Professeur J. P. Butzler, Département de Microbiologie, Hôpital Saint-Pierre, Université libre de Bruxelles, Belgique

Dr B. Cvjetanović, Institut d'Immunologie, Zagreb, Yougoslavie

Dr O. Grados, Chef du laboratoire de référence pour les maladies entériques, Instituts nationaux de la Santé, Lima, Pérou

Dr B. Rowe, Directeur du Centre collaborateur OMS pour la lysotypie et l'étude de la résistance des entérobactéries, Division des Pathogènes intestinaux, Central Public Health Laboratory, Londres, Angleterre (Président)

Dr K. B. Sharma, Département de Microbiologie, Lady Hardinge Medical College, New Delhi, Inde

Professeur S. Winblad, Institut de Bactériologie clinique, Malmö, Suède

Secrétariat

Dr P. J. Delon, Surveillance épidémiologique des maladies transmissibles, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

Dr M. M. Levine, Directeur du Centre pour la mise au point des vaccins, Division des Maladies infectieuses, Faculté de Médecine de l'Université du Maryland, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique (Conseiller temporaire)

Dr M. H. Merson, Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse (Secrétaire)

Dr L. Reinus, Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, OMS, Genève, Suisse

1. INTRODUCTION

A la demande de ses Etats Membres, l'OMS a lancé un programme mondial de lutte contre les maladies diarrhéiques principalement destiné à abaisser la mortalité et la morbidité imputables à ces affections.¹ Dans le cadre de ce programme, l'Organisation coopère avec les Etats Membres à la mise en oeuvre des programmes nationaux de lutte contre les maladies diarrhéiques, dans le contexte des soins de santé primaires, tout en appuyant la recherche visant à améliorer les instruments et les méthodes de prévention et de traitement.

Depuis août 1978, les responsables du programme ont réuni un certain nombre de groupes de travail scientifiques chargés de définir les priorités de la recherche en matière de traitement, de prévention et de réduction des maladies diarrhéiques. En ce qui concerne l'épidémiologie et l'étiologie, des sous-groupes de travail scientifiques se sont réunis pour faire le point des connaissances et recommander des priorités de recherche dans le domaine des diarrhées à Escherichia coli,² à virus, notamment à rotavirus,³ à vibrions et particulièrement au vibrion cholérique.⁴

Le présent sous-groupe avait pour mission d'étudier les infections intestinales à Campylobacter, Yersinia, Salmonella et Shigella. L'importance étiologique de Campylobacter jejuni et Yersinia enterocolitica dans les infections intestinales n'est apparue que récemment aux chercheurs, ce qui explique que l'on ait fait le tour complet des connaissances acquises sur ces germes. Par contre, en ce qui concerne le domaine plus familier des salmonelloses (notamment la fièvre typhoïde) et de la shigellose, le groupe s'est borné à examiner les nouveautés importantes d'ordre essentiellement épidémiologique pouvant avoir des incidences sur la lutte contre ces affections.⁵ Le groupe a encore précisé les activités de recherche qui, dans chacun de ces secteurs, devraient bénéficier d'un appui prioritaire au titre du programme de lutte contre les maladies diarrhéiques.

2. ETAT DES CONNAISSANCES

2.1 Campylobacter jejuni

Ces dernières années, Campylobacter jejuni (précédemment dénommé "vibrion associé") a été reconnu comme une importante cause de maladies diarrhéiques aiguës. Encore que l'on ait soupçonné dès 1954 que cet organisme pouvait être responsable d'entérite aiguë chez l'homme, ce n'est qu'en 1972, en Belgique, que l'on a montré pour la première fois qu'il s'agissait d'une cause de diarrhée relativement commune. Depuis lors, des chercheurs d'Australie, du Canada, des Etats-Unis, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et de Suède, ont signalé l'avoir isolé dans 5 à 14 % des cas de diarrhée et chez moins de 1 % des sujets asymptomatiques. La plupart des informations présentées ci-après reposent sur les conclusions tirées de ces études, menées dans des pays développés. Assez rares en revanche sont les études au cours desquelles on a tenté d'isoler C. jejuni dans les selles de malades diarrhéiques des pays en développement. Les résultats de ces études (effectuées en Afrique du Sud, au Rwanda, au Zaïre) donnent à penser que l'infection à C. jejuni est commune, et que le micro-organisme en question pourrait même revêtir davantage d'importance comme cause de maladies diarrhéiques dans les pays en développement que dans les pays industrialisés. Bien entendu, il reste à déterminer, au niveau mondial, l'ampleur du problème posé par les infections intestinales à C. jejuni.

¹ OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1979, 54, N° 16, 121-123.

² Document inédit WHO/DDC/EPE/79.1 (1979).

³ Document inédit WHO/DDC/EPE/79.2 (1979).

⁴ Document inédit WHO/DDC/EPE/80.3 (1980).

⁵ Pour de plus amples renseignements sur la salmonellose non typhoïdique, la fièvre typhoïde et la shigellose, voir OMS, Sér. Rapp. techn., 1976, N° 598 (Aspects microbiologiques de l'hygiène des denrées alimentaires) et Sér. Rapp. techn., 1978, N° 624 (La surveillance, moyen de prévenir et de réduire les risques pour la santé associés aux entérobactéries anti-biorésistantes).

2.1.1 Caractères cliniques

Comme dans le cas des autres germes pathogènes intestinaux, les formes cliniques de l'infection à C. jejuni vont de l'excrétion asymptomatique à la maladie grave, en passant par les symptômes légers. Dans la plupart des cas, la période d'incubation est de 3 à 5 jours, mais peut varier entre un jour et demi et 7 à 10 jours.

Dans la majorité des cas d'entérite à C. jejuni, on relève des prodromes fébriles, qui durent généralement 12 à 24 heures, mais peuvent aller de quelques heures à quelques jours, et qui se caractérisent par tout ou partie des symptômes suivants : malaise, maux de tête, étourdissements, douleurs dorsales, myalgies et frissons. La température atteint fréquemment 40°, parfois accompagnée de délire. Des vomissements sont constatés dans environ 25 % des cas. En général apparaissent des douleurs péri-ombilicales précoces qui finissent par se transformer en coliques annonçant la diarrhée. Les selles deviennent rapidement liquides, malodorantes et souvent teintées de bile. Les sujets gravement atteints entrent dans un état de prostration. Des selles dysentériques, muco-sanguinolentes, sont parfois émises au bout d'un jour ou deux, et la plupart des prélèvements de selles diarrhéiques examinés au microscope contiennent des polynucléaires. Dans une série de cas, il a été rapporté que, sur 37 enfants, 34 présentaient des selles franchement sanglantes. Parfois, les malades se présentaient même avec des signes de colite aiguë et étaient à tort jugés atteints de colite ulcéreuse aiguë.

Si, chez les malades les plus gravement atteints, la déshydratation et le déséquilibre électrolytique ont nécessité l'hospitalisation, la plupart des cas ont été traités en consultation externe. Il semble que le principal motif d'admission à l'hôpital ait été la douleur, parfois suffisamment vive pour évoquer un syndrome abdominal aigu, et qui s'observe surtout chez les jeunes adultes et les adolescents. Il est arrivé que ces malades soient atteints de péritonite, mais la plupart de ceux qui ont subi une laparotomie d'urgence présentaient une inflammation disséminée de l'iléon et du jéjunum avec adénolymphite mésentérique. La septicémie semble rare; il se peut que cela reflète l'insuffisance des techniques d'hémoculture ou, peut-être, la réalisation trop tardive de cet examen au cours de l'évolution de la maladie.

Il arrive que les nourrissons atteints d'entérite à Campylobacter aient du sang dans les selles, sans diarrhée abondante. Il en est résulté dans deux cas précis un diagnostic erroné d'invagination qui a conduit à une laparotomie inutile. Quelques malades ont fait une arthrite aseptique à la suite d'une entérite à Campylobacter. D'autres se sont trouvés atteints de cholécystite aiguë, apparemment causée par C. jejuni, lequel a été isolé dans la bile en culture pure.

C. jejuni peut être isolé pendant deux à sept semaines après la fin des troubles dans les selles des malades qui, alors qu'ils étaient atteints d'entérite, n'ont pas été soumis à une chimiothérapie. Toutefois, dans les cas légers, le micro-organisme n'est excrété que pendant quelques jours. Dans de rares cas, on a vu des malades l'éliminer beaucoup plus longtemps.

Il n'y a pas eu d'essais contrôlés de l'efficacité des antibiotiques dans le traitement de l'entérite à C. jejuni. Toutefois, la plupart des chercheurs estiment que l'antibiothérapie s'impose dans les cas graves et on considère à l'heure actuelle que la chimiothérapie doit être réservée à ces malades. L'antibiogramme du micro-organisme se caractérise le plus couramment par la sensibilité aux aminosides, à l'érythromycine, à la clindamycine, aux tétracyclines (minocycline notamment), au chloramphénicol et à la furazolidone, et par la résistance à la pénicilline, aux céphalosporines, à la lincomycine, à la colistine et au triméthoprime; l'ampicilline et les sulfamides ont une activité intermédiaire. Au cours d'une étude en laboratoire, sur 62 souches analysées 57 ont produit de la β -lactamase. Les études in vitro ont montré que la résistance à certains antibiotiques est déterminée par les plasmides. L'antibiotique le plus utilisé jusqu'ici est l'érythromycine (stéarate d'érythromycine à raison de 500 mg deux fois par jour chez les adultes, et éthylsuccinate d'érythromycine à raison de 50 mg/kg/jour chez les enfants), avec l'inconvénient possible constaté que 2 à 10 % des souches expérimentées (Europe du Nord et Amérique du Nord) y sont résistantes.

2.1.2 Caractérisation en laboratoire

Si lors de certaines études antérieures, on n'a pas su reconnaître en C. jejuni un germe entéropathogène important, c'est faute d'être parvenu à le cultiver et à l'identifier. La mise au point de milieux de culture hautement sélectifs pour l'isolement de C. jejuni en a considérablement simplifié l'étude. L'identification de C. jejuni est maintenant relativement facile à réaliser dans la plupart des laboratoires de microbiologie clinique.

On trouve à l'heure actuelle deux types de gélose sélective d'usage courant : le milieu de Butzler et le milieu de Skirrow. Tous deux font appel à l'incorporation d'antibiotiques multiples dans un milieu de gélose au sang, ce qui supprime la flore intestinale normale et permet à C. jejuni de se multiplier. La composition de ces milieux est indiquée ci-dessous :

Milieu de Butzler - gélose au thioglycolate avec 10 % de sang de mouton, bacitracine à 25 U.I./ml, novobiocine à 5 µg/ml, cycloheximide à 50 µg/ml, colistine à raison de 10 unités/ml et céfazoline à 15 µg/ml.¹

Milieu de Skirrow - base N° 2 d'oxid BA avec 5-7 % de sang de cheval lysé, vancomycine à 10 µg/ml, sulfate de polymyxine B à 2,5 U. I./ml et lactate de triméthoprime à 5 µg/ml.¹

Dans les pays en développement, le milieu de Butzler est préférable au milieu de Skirrow car il est plus sélectif, il peut être utilisé à 37°C et ne fait pas appel au sang de cheval (souvent difficile à obtenir).

Pour la culture, on peut recourir à des selles fraîchement émises ou recueillies par écouvillonnage rectal. Si les prélèvements doivent être transportés et conservés, on utilisera le milieu de transport semi-solide de Cary-Blair qui permettra de maintenir en vie C. jejuni jusqu'à 72 heures. Les produits d'écouvillonnage ou les selles liquides seront appliqués directement sur le 1/4 d'une plaque de gélose sélective sur laquelle on trace des sillons au moyen d'une anse. Si l'on met en culture des selles solides, ces dernières seront émulsionnées à l'aide d'une solution saline avant application sur la gélose. Que ce soit avec le milieu de Butzler ou de Skirrow, les plaques doivent être incubées en abaissant la tension en oxygène, de préférence par enrichissement en CO₂. On y parviendra facilement en utilisant un ballon pour culture anaérobie sans catalyseur, avec un GAS-PAK à CO₂ et hydrogène. On espère disposer dans un proche avenir de techniques qui permettront de cultiver C. jejuni dans une cloche à bougie ou un incubateur ordinaire. Si l'on veut réaliser une sélectivité optimale, les plaques seront incubées à 42-43°C pendant 18 à 24 heures, ce qui n'empêche qu'elles peuvent être incubées à 37°C, de préférence pendant 48 heures.

Les colonies typiques de Campylobacter sont plates, lustrées et étalées, et ont tendance à diffuser le long des traînées laissées par le fil de platine utilisé pour l'ensemencement. Lorsqu'elles sont bien espacées, elles évoquent des gouttelettes qui auraient éclaboussé la gélose. Toutefois, certaines souches, et notamment celles que l'on trouve communément chez le porc, forment des colonies plus discrètes, en dômes. Toute colonie suspecte fera l'objet d'un frottis et sera traitée par un colorant puissant tel que le cristal violet ou la fuschine phéniquée, car les campylobacters ne se colorent pas facilement. Les Campylobacter se présentent sous l'aspect de micro-organismes grêles, gram-négatifs, en spirales ou en S, dont les extrémités vont en s'amincissant. Il arrive cependant que la morphologie en spirale ne soit pas manifeste et que, dans certains cas, il y ait prédominance de bacilles fusiformes. Extrêmement caractéristique de Campylobacter est le fait que ces organismes dégénèrent en formes coccoïdes au bout de quelques jours de culture, surtout lorsqu'ils sont cultivés sur milieu solide. En règle générale, ces formes coccoïdes ont perdu leur motilité et ne se prêtent pas au repiquage.

D'après l'expérience des spécialistes, la morphologie de ce micro-organisme est généralement suffisamment caractéristique pour permettre de l'isoler et de l'identifier par coproculture. Cependant, lorsque l'on cherche à l'isoler à partir de sang ou de fèces en utilisant un incubateur à 37°C au lieu de 43°C, des épreuves de confirmation seront pratiquées si possible pour le distinguer de C. fetus. Les épreuves de tolérance à la température sont les plus sûres dans ce cas, encore que l'épreuve au rouge de tétrazolium soit utile (tableau 1).

¹ Les associations d'antibiotiques à ajouter à chacun de ces milieux sont commercialisées par Oxoid Limited.

TABEAU 1. EPREUVES DESTINEES A DISTINGUER CAMPYLOBACTER JEJUNI DE CAMPYLOBACTER FETUS

Croissance	<u>Campylobacter fetus</u>	<u>Campylobacter jejuni</u>
A 43°C	-	+
A 37°C	+	+
A 25°C	+	-
Sur gélose au rouge de tétrazolium ^a	-	+

^a = un litre de bouillon au thioglycolate plus 15 grammes de gélose plus rouge de tétrazolium (400 µg/ml).

La conservation prolongée de C. jejuni notamment par lyophilisation a donné lieu à des difficultés. Jusqu'à présent, c'est par culture dans un milieu semi-solide au thioglycolate conservé dans l'azote liquide à -70°C que l'on a obtenu les meilleurs résultats. On a également conservé la bactérie par immersion dans le glycérol à -70°C.

Il y a eu plusieurs tentatives de mise au point d'un schéma de typage antigénique de C. jejuni faisant appel à des suspensions bactériennes vivantes, traitées par le formol et la chaleur. On utilise maintenant une épreuve d'hémagglutination directe qui semble donner toute satisfaction.

Un groupe de chercheurs a signalé que l'on pouvait procéder à un diagnostic rapide de l'entérite à C. jejuni par examen direct des selles au microscope à contraste de phase, le germe étant facilement reconnaissable à sa morphologie et à sa motilité caractéristiques; cette observation devra être confirmée.

On peut également confirmer la maladie par la méthode sérologique. La grande majorité des malades produisent des anticorps qui se manifestent les tout premiers jours de la maladie, atteignent rapidement un titre maximum pour décliner ensuite au cours des mois suivants. L'intensité de la réponse immunitaire a été mesurée au moyen d'un certain nombre d'épreuves, notamment une épreuve d'agglutination, une épreuve de fixation du complément, la détermination du pouvoir bactéricide du sérum et une épreuve d'immunofluorescence indirecte. Néanmoins, la spécificité de la réponse immunitaire devra être plus précisément élucidée.

2.1.3 Epidémiologie

On a des raisons de croire que l'entérite à C. jejuni est une zoonose répandue dans le monde entier, l'homme étant sans doute susceptible d'être infecté par des voies très diverses. Toutefois, on ne comprendra pas pleinement la relation entre les infections humaines et animales tant qu'on ne disposera pas de méthodes permettant de différencier les souches (par exemple, sérotypage, lysotypie, etc.).

Les campylobacters se rencontrant dans l'intestin de nombreuses espèces animales, notamment les oiseaux dont ils paraissent être des commençaux habituels. Il semble que ce soit la volaille qui représente le réservoir potentiel le plus important d'infection à C. jejuni. La proportion des porteurs dans les élevages de volaille est importante (on a signalé la contamination de poulets frais et congelés au Royaume-Uni) et l'on considère que la consommation de volaille contaminée est l'un des modes de transmission les plus communs. Certaines infections humaines ont pu être attribuées à des contacts avec de la volaille vivante dans les exploitations agricoles, ainsi qu'à la manipulation de volaille tuée dans les élevages industriels,

chez les volaillers et dans les cuisines. Il ne semble pas que la survie de C. jejuni dans les différents aliments ait été étudiée.

C. jejuni a souvent été isolé aussi à partir de coprocultures de vaches, et l'on a pu montrer récemment que le lait de vache était une importante source d'infection. En 1979, lors de poussées épidémiques survenues au Royaume-Uni, on a pu incriminer du lait non pasteurisé. On pense que le germe est introduit dans le lait par contamination fécale, à partir des bovins.

Les chiens peuvent être atteints d'entérite à Campylobacter et constituer une source d'infection. Plusieurs cas bactériologiquement attestés ont été signalés chez des enfants ayant été en contact étroit avec de jeunes chiens ou des chiots atteints de diarrhée.

Tout comme C. fetus, C. jejuni peut être cause d'avortement chez les brebis. Un seul cas d'infection humaine par contact avec les moutons a été signalé chez un cultivateur.

On pense que c'est de l'eau souillée qui a déterminé l'importante épidémie survenue dans une ville du Vermont (Etats-Unis d'Amérique) à l'été de 1978. Il y a également présomption de lien entre l'infection et l'ingestion d'eau non traitée, puisée dans les cours d'eau.

La transmission d'individu à individu a été constatée dans des pouponnières. Cinq poussées épidémiques ont été signalées dans des crèches en Belgique. On a montré que des femmes enceintes ayant contracté l'infection, à terme ou peu avant, contaminaient leurs nouveau-nés.

Pour des raisons inconnues, en Europe occidentale et en Amérique du Nord c'est dans les mois chauds que l'incidence de l'entérite à C. jejuni est la plus forte.

On n'a procédé nulle part à des études axées sur la collectivité décrivant l'incidence en fonction de l'âge et du sexe.

2.1.4 Pathogénie

L'entérite à C. jejuni a pu être reproduite chez des singes rhésus par inoculation de cultures pures, tandis qu'un volontaire a présenté une crise typique d'entérite à Campylobacter quelques jours après avoir avalé une culture vivante de C. jejuni isolé peu auparavant chez un malade.

Les expériences menées en Belgique permettent de supposer que C. jejuni détermine une infection de type essentiellement envahissant. Les observations pathologiques et microbiologiques faites chez des enfants, y compris les observations sur des prélèvements recueillis à l'autopsie et par sigmoïdoscopie, donnent à penser que C. jejuni envahit la muqueuse tant du grêle (et notamment de l'iléon) que du gros intestin. Les premiers résultats dont on dispose montrent que quelques souches suffisent à produire une entérotoxine thermostable.

2.2 Yersinia enterocolitica

Yersinia enterocolitica a récemment été reconnu comme cause d'infection entérique et observé dans de nombreuses régions du monde. Comme dans le cas de C. jejuni, la plupart des informations dont on dispose à ce jour résultent d'observations pratiquées en Europe du Nord et en Amérique du Nord. L'importance mondiale du problème des infections à Y. enterocolitica reste à déterminer.

2.2.1 Caractères cliniques

Il semble que les caractères cliniques de l'infection à Y. enterocolitica évoluent avec l'âge. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le symptôme dominant est une diarrhée aqueuse aiguë, durant 3 à 14 jours, avec présence de sang dans les selles dans environ 5 % des cas. Chez les enfants de plus de 5 ans et chez les jeunes adultes, le symptôme le plus commun est une douleur du quadrant inférieur droit de l'abdomen, fréquemment accompagnée de fièvre, de leucocytose modérée et d'une vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée. Ce tableau clinique peut évoquer à ce point l'appendicite aiguë qu'il est souvent impossible de distinguer

les deux affections. Dans le cadre d'études menées dans les pays scandinaves, on a pu montrer que 5 % des cas diagnostiqués comme appendicite étaient en réalité de l'entérite à Y. enterocolitica. Toutefois, Y. enterocolitica est rarement cause d'appendicite purulente ou de péritonite. Ce type d'infection à Y. enterocolitica est également à distinguer des premiers stades de la maladie de Crohn. Dans ces cas-là, le pronostic est favorable.

Chez les adultes, l'infection à Y. enterocolitica peut être suivie d'érythème noueux; celui-ci se manifeste généralement de une à deux semaines après l'entérite encore que, dans 40 % des cas, l'anamnèse ne révèle pas de symptômes gastro-intestinaux préalables. Quarante pour cent de ces cas d'érythème noueux surviennent chez des femmes, et c'est chez les sujets de plus de 40 ans que l'affection est la plus fréquente. Ces cas présentent assez rarement des adénopathies hilaires ou une élévation des titres d'antistreptolysines. Le pronostic est favorable et les rechutes sont rares.

Chez les adultes, une complication grave et relativement fréquente de l'infection à Y. enterocolitica est l'arthrite réactionnelle. Une fois sur deux environ, il s'agit d'une monoarthrite localisée à un genou, un pied ou une main; dans les autres cas, deux articulations ou plus sont touchées. Le début peut être aigu environ une semaine après celui de l'entérite, encore que, dans 30 à 40 % des cas il n'y ait pas de symptômes gastro-intestinaux préalables. Les symptômes persistent pendant plus d'un mois dans les deux tiers des cas. La plupart des cas présentent une vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée. L'affection est également répartie entre les sexes et l'on a constaté que 65 % des cas appartenaient au groupe d'histocompatibilité HIA-B27. Une polyarthrite purulente peut être observée à l'occasion; elle peut être grave, très rebelle, et se solder parfois par de graves infirmités.

Une centaine de cas de septicémie dans lesquels on a isolé Y. enterocolitica à partir du sang ont été décrits, en Europe surtout. Bon nombre de ces cas présentaient une pathologie sous-jacente, sans antécédents d'entérite. De rares cas de myocardite, d'hépatite subaiguë, d'abcès du foie, de conjonctivite, d'ophtalmie, de méningite, d'urétrite et de glomérulonéphrite aiguë ont également été décrits à titre de complications d'infections à Y. enterocolitica. On a montré que les malades atteints d'hyperthyroïdie (maladie de Graves) peuvent présenter des taux d'anticorps élevés à l'égard du sérotype O3 de l'antigène d'Y. enterocolitica¹ et des cellules formant les tissus thyroïdiens.

Y. enterocolitica est universellement résistant aux pénicillines et à leurs dérivés, la céfalotine, l'oléandomycine et la novobiocine. Certaines souches du sérotype O8 font exception, car elles sont sensibles à l'ampicilline. La résistance aux pénicillines est fonction de la capacité des souches à produire de la β -lactamase, laquelle s'est révélée dans un petit nombre de souches être sous la dépendance d'un plasmide. Ce plasmide a été transféré *in vitro* d'une souche d'Y. enterocolitica à une autre, ainsi qu'à une souche d'Escherichia coli. La plupart des souches sont sensibles à la streptomycine, à la tétracycline, au chloramphénicol, à la nitrofurantoïne, aux sulfamides, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la gentamicine et à l'acide nalidixique.

L'efficacité de l'antibiothérapie dans les cas d'entérite à Y. enterocolitica n'a pas fait l'objet de recherches dans le cadre d'un essai contrôlé. Si les cas sans complications ne semblent pas devoir être passibles de l'antibiothérapie, la plupart des chercheurs estiment qu'il convient d'administrer des antibiotiques aux cas graves ou compliqués. On est parvenu empiriquement à la conclusion que de bons résultats sont obtenus avec la tétracycline ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole, et que l'ampicilline pourrait être efficace dans les cas provoqués par des souches de sérotype O8. Il semble que les sujets traités cessent d'être porteurs du germe, lequel peut persister pendant deux à trois mois chez les personnes laissées sans traitement; toutefois, ce point mérite d'être confirmé au moyen d'études plus approfondies.

¹ Le terme de sérotype est utilisé dans le présent rapport pour décrire les caractéristiques de l'antigène O de Y. enterocolitica, comme c'est l'habitude. Séro groupe serait sans doute plus exact.

2.2.2 Caractérisation en laboratoire

Germe lactose-négatif, Y. enterocolitica peut être cultivé sur gélose peptonée, gélose au sang, et sur les milieux utilisés pour la mise en évidence de Salmonella et Shigella, tels que le milieu SS, la gélose au désoxycholate et le milieu de MacConkey; cependant, sa croissance est lente. Ce micro-organisme se cultive mal sur gélose d'Endo. Les colonies d'Y. enterocolitica sont encore très petites au bout de 24 heures, mais deviennent plus étendues au bout de 48 heures, surtout lorsque les plaques sont incubées à 22-25°C. L'apparition de flagelles (et par conséquent de la motilité) et une réaction de Voges-Proskauer positive ne sont observées qu'après incubation des milieux à 22-25°C.

L'isolement d'Y. enterocolitica dans les selles peut être pratiqué en même temps que celui d'autres entérobactéries lactose-négatives. Théoriquement, la meilleure façon de procéder est d'ensemencer en stries une plaque supplémentaire, qu'on incube à 22-25°C pendant 48 heures, ou en prenant une plaque incubée de 18 à 24 heures à 37°C pour l'isolement des Salmonella et des Shigella et en la plaçant à 22-25°C pendant 24 heures de plus. Dans les laboratoires ne disposant pas d'incubateurs réglés à 22-25°C et où la température ambiante excède 25°C, les plaques peuvent être incubées à 37°C pendant 48 heures, mais doivent être examinées très attentivement pour détecter les Y. enterocolitica qui se présentent en colonies minuscules évoquant les entérocoques.

On a pu montrer que pour mettre en évidence des germes peu nombreux dans les selles (par exemple chez des porteurs), les prélèvements fécaux doivent être enrichis dans une solution tampon phosphatée ou dans du bouillon peptoné, à une température de 4°C pendant 3 à 7 jours; on favorise ainsi la multiplication d'Y. enterocolitica tout en diminuant celle d'E. coli et des autres bactéries. Cette technique d'enrichissement ne présente pas d'intérêt lorsqu'on souhaite isoler Y. enterocolitica à partir des selles de sujets atteints de diarrhée aiguë. Parmi les autres méthodes sélectives, on peut citer l'emploi du milieu au sélénite de Leifson, complété par 0,007 % de vert malachite, ou un milieu contenant de la carbénicilline.

Les colonies suspectes d'Y. enterocolitica doivent être confirmées par les méthodes biochimiques; elles sont généralement uréase-positives et oxydase- et phénylalanine-négatives. Des chercheurs belges et suédois ont distingué chez Y. enterocolitica cinq biotypes différents (tableau 2).¹ Il semble que les souches humaines pathogènes appartiennent aux biotypes 2, 3, 4. Le biotype 5 a surtout été observé lors d'épizooties, alors que le biotype 1 comprend essentiellement des souches pathogènes non humaines lesquelles, par leurs caractères biologiques, peuvent être rapportées à l'espèce Yersinia, encore que l'on ne se soit pas prononcé jusqu'ici sur leur véritable appartenance. Certains chercheurs ont proposé d'autres biotypes: un pour les souches saccharose-négatives, un pour les souches rhamnose-positives et un pour les souches rhamnose-positives et mélibiose-positives.

Comme les Enterobacteriaceae, Y. enterocolitica a des antigènes lipopolyosidiques, et un schéma de sérotypage de l'antigène O a été mis au point.¹ A l'heure actuelle, les chercheurs qui s'intéressent au problème sont d'accord en ce qui concerne les sérotypes-O 1 à 20, d'autres travaux étant en cours en vue d'identifier d'autres sérotypes-O. On a observé une certaine réactivité croisée entre les sérotypes-O. Des antigènes H ont également été identifiés dans les différents sérotypes-O. En pratique, toutefois, on n'a recouru qu'au seul sérotype-O pour l'identification des souches, étant donné que les sérums nécessaires au typage de l'antigène H ne sont pas toujours disponibles. A ce jour, les souches provoquant la maladie chez l'homme appartenaient presque exclusivement aux sérotypes O3, O8 et O9 (voir section 2.2.3).

La lysotypie d'Y. enterocolitica est pratiquée au Centre collaborateur OMS des Yersinia à l'Institut Pasteur de Paris. Dans l'ensemble, il y a concordance entre la lysotypie et le sérotypage. Il est intéressant de noter, toutefois, que les souches de sérotype O3 provenant de cas survenus au Canada appartenaient au lysotype VIII, tandis que les souches de sérotype O3 provenant de cas européens relevaient des lysotypes IX et IXb.

¹ Winbald, S. (1979) In: Methods in Microbiology, Vol. 12, New York, Academic Press, pp. 37-50.

TABEAU 2. RELATIONS ENTRE LES BIOTYPES ET LES SÉROTYPES-0 ET LA SOURCE D'Y. ENTEROCOLITICA¹

Biotype	Réactions biochimiques								Biotype (modifié d'après NIléhn et Wauters) ²	Sérotypes-0*	Source
	Indole	Esculine	Salicine	Voges-Proskauer 25°C	Rhamnose	Saccharose	d-xylose	Tréhalose			
<u>Y. enterocolitica</u>											
d-xylose-négatif	-	-	-	+	+	-	+	-	4	3	Homme, chiens et chats
Tréhalose-négatif	-	-	-	-	+	-	-	-	5	2(1)	Lièvres et caprins
d-xylose-positif	-	-	-	+	-	+	+	-	3	1,5b(3,4a)	Chinchillas; homme
Saccharose-négatif	-	-	-	+	-	+	+	-	3	11,12,NT	Animaux; homme
Faiblement indole-positif (+)	(+)	-	-	+	+	+	+	+	3	9	Homme
Indole-positif	+	-	-	+	+	+	+	+	2	8,(18,20)	Homme
<u>Espèces Yersinia</u>											
Indole, esculine, salicine-positif	+	+	+	+	+	+	+	+	1	2a,4,5a,6,7,7/13,10,13,14,15,16,19,NT	Eau, aliments, animaux, lait
Mélibiose-positif	+	+	+	+	+	+	+	+	1	17	Homme

* Les sérotypes les moins fréquents sont entre parenthèses.
NT Non typable.

¹ D'après Winblad, S. (1979) In: Methods in Microbiology, Vol. 12, New York, Academic Press, p. 46.

² NIléhn, B. (1969) Acta path. microbiol. scand. Suppl., 206; Wauters, G. (1970) Contribution à l'étude de Yersinia enterocolitica, Vander, Louvain.

Le meilleur moyen de parvenir au diagnostic d'entérite à Y. enterocolitica consiste à isoler le germe dans les selles. On recherchera également (après enrichissement) les micro-organismes dans les cas d'appendicite, d'érythème noueux et d'arthrite réactionnelle. Pour confirmer le diagnostic, on a fait appel à une épreuve sérologique permettant de détecter les agglutinines dirigées contre l'antigène des souches infectantes (sérodiagnostic de Widal). Leur titre peut généralement être déterminé 8 à 10 jours après l'apparition de la maladie et demeure élevé pendant 8 à 18 mois après l'infection. Une certaine réactivité croisée a été observée, notamment entre le sérotype O9 et les antigènes de Brucella, Salmonella O30 et Vibrio cholerae. On n'a pas entrepris d'étude systématique des titres chez les malades atteints de salmonellose ou d'autres maladies diarrhéiques.

Une épreuve de fixation du complément a également été utilisée pour mesurer les anticorps dirigés contre Y. enterocolitica, mais avec des résultats moins satisfaisants. Une épreuve ELISA permettant de titrer les anticorps dirigés contre les lipopolysides du sérotype O3 a été récemment présentée.

2.2.3 Epidémiologie

L'incidence de l'entérite à Y. enterocolitica n'a été étudiée que dans quelques rares secteurs. Au cours d'une étude importante, entreprise en Suède en 1978, le germe a été isolé sur 154 (2 %) des 7304 cas d'entérite aiguë examinés. Des résultats analogues (allant de 1 à 3 %) sont rapportés de Belgique, du Canada et de la République fédérale d'Allemagne. Il n'y a pas eu d'études importantes dans les pays en développement et il n'y a eu nulle part d'étude axée sur la collectivité.

Des poussées épidémiques d'entérite à Y. enterocolitica se sont produites aux Etats-Unis, en Finlande et au Japon, sans qu'on puisse en déterminer la source. Une poussée épidémique survenue aux Etats-Unis a pu être attribuée à du lait chocolaté contaminé. La survie d'Y. enterocolitica dans les aliments n'a pas été étudiée. Des poussées épidémiques sont survenues dans les hôpitaux, très probablement par transmission d'individu à individu.

On ne sait pas très bien si Y. enterocolitica provoque une zoonose vraie. Des études menées en Belgique et au Danemark ont montré que 3-5 % des porcs sont porteurs du sérotype O3 dans leur intestin. Des cultures de prélèvements glosso-pharyngés se sont révélées positives sur 53 % de ces animaux. On a constaté que les chiens et les chats sont fréquemment infectés, et on a pu faire état d'infections simultanées d'enfants, de chiens et de chats dans la même maisonnée; on ne sait pas très bien toutefois si les chiens ou les chats peuvent transmettre la maladie à l'homme.

En Europe, c'est durant les mois froids que les infections à Y. enterocolitica se produisent le plus souvent, encore que quelques cas s'observent aussi au printemps et en été.

Comme on l'a dit plus haut (voir la section 2.2.1), l'entérite aiguë non compliquée s'observe généralement chez les enfants, la fréquence des cas diminuant avec l'âge. Cette distribution des cas laisse supposer que l'immunité à l'égard de l'entérite s'acquiert avec l'âge. Inversement, les cas accompagnés de complications (par exemple érythème noueux, arthrite réactionnelle) s'observent surtout chez les personnes âgées et sont rares chez les enfants, ce qui laisse supposer que ces complications sont liées à une réinfection et résultent d'une réponse immunitaire secondaire.

On a constaté une relation entre les sérotypes-O associés à la maladie chez l'homme et les régions géographiques. L'infection à sérotype O3 est commune en Belgique, en Espagne, en Hongrie, aux Pays-Bas, dans les pays scandinaves et en République fédérale d'Allemagne, des cas liés à ce sérotype ayant été signalés en outre en Afrique du Sud, au Canada, en Israël, au Japon, au Rwanda, et au Zaïre. L'infection à sérotype O9 a également été observée en Belgique, en Finlande, en Hongrie, aux Pays-Bas, en République fédérale d'Allemagne et en Suède, mais beaucoup moins souvent que le sérotype O3. En revanche, l'infection à sérotype O8 est surtout répandue au Canada et aux Etats-Unis.

L'étude des biotypes et sérotypes des souches isolées donne à penser qu'il existe une relation entre le bio-sérotipe et la source de l'isolement (tableau 2). Comme indiqué, les souches pathogènes humaines appartiennent aux sérotypes O3, O8, O9 et aux biotypes 2, 3 et 4 (voir la section 2.2.2). Le plus commun des sérotypes (le sérotipe O3) ne fait généralement pas fermenter le d-xylose. Les souches isolées sur des lièvres et des caprins ne fermentent pas le tréhalose et appartiennent au sérotipe O2. Quelques souches de sérotipe O3 isolées sur l'homme et des souches isolées lors d'épizooties frappant le chinchilla font fermenter le d-xylose. La propriété de fermenter l'indole est habituellement liée à la capacité de produire de la léthicinase, comme cela s'observe dans les souches pathogènes humaines de sérotipe O8 en Amérique du Nord, qui par ailleurs ne font pas fermenter l'esculine et la salicine. La fermentation de l'indole, de l'esculine et de la salicine est une caractéristique commune à toutes les souches non pathogènes (sérotypes O4, 5a, 6, 7, 7/3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 19) isolées dans l'eau, les aliments et sur les animaux. On ne sait pas avec certitude si les sérotypes O17 et O5b sont pathogènes pour l'homme. Au cours d'une étude conduite aux Etats-Unis, le sérotipe O17 a été isolé chez neuf personnes ailleurs que dans les intestins.

2.2.4 Pathogénie

On a pu montrer que certaines souches de sérotipe O3, O8 et O9 étaient envahissantes lorsqu'elles étaient mises en présence de cellules Heha et de cellules rénales de porc, et lorsqu'elles étaient soumises à l'épreuve de Séreny. Au cours d'une étude, on a pu montrer que cette propriété d'envahissement était sous la dépendance des plasmides.

On a montré qu'une entérotoxine thermostable, soluble dans le méthanol et de faible poids moléculaire, était produite par des souches de sérotipe O3 et O8 et, dans une étude, par deux souches non typables. L'entérotoxine a été mise en évidence en incubant ces souches à 25°C (mais non à 37°C) et en éprouvant l'action des surnageants ou des filtrats sur des anses iléales de jeunes souris et de lapins; cette toxine s'est révélée être un puissant activateur de la guanylate cyclase. On a des raisons de croire que la production de toxines pourrait également être sous la dépendance des plasmides. On a pu montrer que quelques souches étaient à la fois envahissantes et productrices d'entérotoxine.

Les études histologiques montrent qu'au début de l'entérite à Y. enterocolitica les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer de l'intestin grêle sont touchés et que l'on peut observer de minuscules abcès, mais non de gros. Chez les malades opérés pour "appendicite", on trouve habituellement une adénolymphite mésentérique et/ou une iléite terminale.

Des modèles de la maladie ont été mis au point chez les souris, les cobayes, les rats et les lapins.

2.3 Salmonellose non typhoïdique

Le genre Salmonella comprend à l'heure actuelle environ 2000 sérotypes susceptibles d'infecter une large gamme d'animaux à sang chaud et à sang froid. Les infections peuvent être asymptomatiques, mais lorsque la maladie se déclare chez les humains, on peut en observer deux types principaux. L'un d'eux, qui se caractérise par une infection généralisée du système réticulo-endothélial, une bactériémie et un état fébrile prolongé, ou "fièvre entérique", est propre aux infections causées par S. typhi et S. paratyphi A et B. D'autres sérotypes, notamment S. sendai, S. cholerae-suis, et S. dublin, provoquent également la septicémie mais s'accompagnent en outre fréquemment d'abcès métastatiques. L'autre forme clinique, plus commune, est l'entérite accompagnée de fièvre, qui est causée par les sérotypes les plus divers.

2.3.1 Ampleur du problème

Si le Programme OMS de Surveillance des Salmonella reçoit d'une trentaine de pays des données confirmées en laboratoire, leur valeur est extrêmement variable. Seul un petit nombre de pays fournissent des informations régulières en matière de surveillance. Toutefois, des renseignements fournis par d'occasionnelles enquêtes et par des études telles que celles qui

furent menées par l'équipe consultative OMS pour les maladies diarrhéiques dans sept pays en développement en 1960-1965¹ ont confirmé que la salmonellose est présente dans le monde entier et ont donné une idée de l'ampleur du problème.

Une bonne partie des informations actuellement disponibles proviennent d'Amérique du Nord et du Royaume-Uni où sont régulièrement publiés des rapports de surveillance. On a pu estimer qu'environ 2 millions d'infections à Salmonella se produisaient chaque année aux Etats-Unis, dont 500 000 exigent l'hospitalisation. En Angleterre et au Pays de Galles, une extrapolation analogue des données confirmées en laboratoire donnerait un nombre d'infections annuelles estimé à 200 000. Si dans ces pays, de même que, sans doute, dans d'autres pays développés, la salmonellose ne représente pas une cause de mortalité importante, elle est une cause importante de diarrhée, et à ce titre, un facteur économique considérable étant donné les frais médicaux et les pertes de temps de travail entraînées. Dans ces pays, les données de surveillance montrent que l'incidence de la salmonellose est la plus forte au cours de la première année de la vie, surtout les premiers mois. On ignore s'il s'agit d'un véritable taux d'atteinte lié à l'âge, ou si cela traduit seulement le fait que l'on tend à s'intéresser davantage à la diarrhée lorsqu'elle frappe de très jeunes enfants.

Dans les pays en développement, l'absence de données concernant la surveillance fait qu'il est particulièrement difficile de mesurer l'importance de la salmonellose dans la cellule familiale ou la collectivité, encore que l'on ait décrit quelques vastes poussées épidémiques transmises par les aliments ou par l'eau imputables à une source commune, ainsi que des épidémies hospitalières. Dans certains cas, un taux de mortalité élevé, peut-être lié à une malnutrition coexistante, a pu être constaté.

2.3.2 Epidémiologie

La salmonellose résulte le plus souvent de l'ingestion d'aliments contaminés. Dans les pays industrialisés, des poussées épidémiques transmises par l'eau se sont produites par contamination de l'eau de ville par les eaux d'égouts; assez rares, ces poussées épidémiques sont généralement spectaculaires et faciles à reconnaître. Dans les pays en développement où l'eau est souvent puisée sur place sans épuration ni protection, la salmonellose transmise par l'eau est probablement plus fréquente.

La fréquence relative de la salmonellose comme cause de maladie à transmission alimentaire varie d'un pays à l'autre et dépend de facteurs tels que les habitudes alimentaires, les normes d'hygiène appliquées dans les établissements où sont produits et servis les aliments, ainsi que les usages en matière d'élevage - systèmes d'élevage intensifs par exemple. Aux Etats-Unis, environ 40 % des cas d'intoxication alimentaire signalés sont imputables aux Salmonella, tandis qu'en Angleterre et au Pays de Galles, le chiffre correspondant est d'environ 80 %. Dans ces pays, la salmonellose est une zoonose et le schéma épidémiologique global est lié à la source prédominante des protéines d'origine animale dans le régime. C'est ainsi qu'aux Etats-Unis les aliments d'origine bovine sont la principale source d'infection à Salmonella, tandis qu'en Angleterre et au Pays de Galles la volaille représente environ 50 % des épidémies et la viande de boeuf seulement 2 %. Dans de nombreux autres pays développés, ce sont les volailles et les porcs qui sont les sources les plus communes d'infection à Salmonella.

Il semble que dans certains pays développés où l'on a introduit des méthodes d'élevage intensives au cours des vingt dernières années, jusqu'à 30 % de la volaille provenant des élevages industriels serait infectée par les Salmonella. Dans les pays où ce sont la volaille et les porcs qui sont responsables de la plupart des cas de salmonellose, on s'est aperçu que l'importation d'aliments pour animaux contaminés par des Salmonella était une importante source d'infection et était responsable de l'introduction d'une série de divers sérotypes. Le recyclage des déchets des usines de traitement a contribué à entretenir cette situation. On a constaté qu'un traitement thermique approprié des aliments pour animaux permettait de remédier à ces inconvénients.

¹ Van Zijl, W. J. (1966) Bull. Org. mond. Santé, 35, 249-261.

Dans les régions en développement où les protéines animales ne représentent pas une part importante du régime alimentaire, il est peu probable que la salmonellose constitue, maintenant ou plus tard, une cause d'infections alimentaires aussi considérable. Dans ces régions en effet, l'élevage intensif des animaux destinés à l'alimentation reste rare et les problèmes qu'il soulève sont peu importants. Toutefois, il y a des chances pour que les normes d'hygiène de la production alimentaire et de la restauration soient moins élevées et que les porteurs de Salmonella représentent de ce fait une source d'infection plus importante que dans les pays développés.

Des poussées épidémiques hospitalières d'entérite à Salmonella ont été signalées dans de nombreux pays développés et en développement dans lesquels on a décrit des cas d'infection croisée. La plupart des épidémies se sont produites dans des maternités ou des services de pédiatrie, ou encore dans les services de gériatrie ou de maladies chroniques. Ces épidémies, souvent difficiles à endiguer, peuvent s'accompagner d'une forte mortalité. Les services modernes, dotés d'un équipement perfectionné, n'ont pas été épargnés. Des infections alimentaires ayant une origine commune peuvent se produire dans des services hospitaliers, mais leur allure épidémiologique explosive permet généralement de les distinguer facilement des épidémies dues à une infection croisée.

2.3.3 Les laboratoires de surveillance

Pour obtenir des données de surveillance significatives sur les Salmonella, il est indispensable de disposer d'informations fournies par les laboratoires. Ceux-ci devront déterminer le sérotype des souches de Salmonella, certains sérotypes particulièrement fréquents tels que S. typhimurium, S. enteritidis et S. panama devant en outre être soumis à la caractérisation beaucoup plus précise que permet la lysotypie.

Dans de nombreux pays en développement, il est assez rare que l'on pratique une copro-culture dans les cas de diarrhée et, même lorsqu'on en réalise, il arrive souvent que les milieux d'isolement primaire soient choisis pour faciliter l'isolement de V. cholerae ce qui, par le fait même, les rend peu adaptés à l'isolement des Salmonella. La plupart des pays possèdent au moins un laboratoire techniquement capable de pratiquer la détermination des types sérologiques courants, mais il arrive souvent que ces laboratoires ne disposent pas des immun-sérums qui leur permettraient d'identifier les sérotypes même les plus communs. Les moyens permettant d'assurer la lysotypie sont encore moins répandus, et seuls quelques pays sont en mesure de pratiquer la lysotypie de S. typhimurium qui est, dans le monde entier, le sérotype le plus fréquent. Les choses se compliquent encore du fait qu'il existe deux procédés distincts pour la lysotypie de S. typhimurium (l'un mis au point par le Centre collaborateur OMS de Londres, Angleterre, et l'autre par l'Institut national de la Santé publique de Bilthoven, Pays-Bas).

2.3.4 Résistance aux antibiotiques

Dans de nombreux pays, une forte proportion des souches de Salmonella présentent une résistance à de multiples antibiotiques, qui se trouve fréquemment sous la dépendance des plasmides. L'acuité de ce problème n'a cessé d'augmenter au cours des vingt dernières années, avant tout en raison de l'abus des antibiotiques utilisés tant comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux que pour la prévention et le traitement en médecine humaine et vétérinaire.¹

Certains pays d'Europe occidentale ont récemment interdit d'adjoindre aux aliments pour animaux des antibiotiques utilisés en thérapeutique humaine; il en est résulté une diminution, que l'on a pu chiffrer, de l'incidence des souches de Salmonella résistantes isolées chez les animaux, dans les aliments et chez l'homme. Toutefois, dans certains de ces pays, la réglementation perd beaucoup de son intérêt dans la mesure où les agriculteurs continuent, au mépris de la loi, à utiliser les antibiotiques. Il faut admettre que chez les animaux d'élevage, surtout chez les bovins et dans une moindre mesure les porcs, la salmonellose est une maladie grave qui

¹ OMS, Série de Rapports techniques, 1978, N° 624 (La surveillance, moyen de prévenir et de réduire les risques pour la santé associés aux entérobactéries antibiorésistantes).

s'accompagne souvent d'une forte mortalité et donc d'importantes pertes économiques, si bien que l'emploi des antibiotiques pour traiter les animaux malades se trouve justifié. C'est plutôt leur emploi à titre prophylactique que l'on a sérieusement mis en cause. Par exemple, ces dernières années, au Royaume-Uni, l'abus des antibiotiques dans l'élevage a beaucoup contribué à l'apparition de clones multirésistants de S. typhimurium, qui ont pris des proportions épidémiques chez les bovins dans tout le pays, provoquant une maladie grave s'accompagnant d'une forte mortalité chez ces animaux.

Chez l'homme, on a pu établir que l'antibiothérapie n'apporte aucun avantage dans les cas d'entérite non compliquée à Salmonella; ce genre de traitement ne hâte pas la guérison clinique et prolonge la période d'excrétion durant la convalescence. C'est pourquoi il convient de mettre en garde les praticiens contre l'emploi inutile des antibiotiques dans le traitement de l'entérite à Salmonella. Dans les pays en développement en particulier, la forte incidence des souches multirésistantes semble due à l'abus généralisé des antibiotiques en médecine humaine.

2.3.5 Poussées épidémiques et épidémies dues à des souches résistantes à plusieurs médicaments

On a observé au cours de ces dix dernières années un certain nombre de poussées épidémiques et d'épidémies de salmonellose présentant des caractéristiques clinico-épidémiologiques communes et causées par des souches de différents sérotypes qui offraient une résistance à de multiples médicaments, résistance qui est sous la dépendance des plasmides. Ces épidémies se sont produites dans des maternités ou des services de néonatalogie avec, dans bien des cas, une forte incidence de septicémie ou de méningite et un taux de létalité élevé. Les souches ont paru se transmettre dans les hôpitaux avec une facilité inhabituelle. Parmi les sérotypes responsables de ce genre de poussées épidémiques on peut citer S. isangi (Zaïre), S. stanleyville (Sénégal), S. typhimurium (Kenya) et S. oranienburg (Brésil).

Les épidémies provoquées par des souches multirésistantes de S. wien et S. typhimurium (lysotype 208) ont présenté un caractère épidémiologique supplémentaire dans la mesure où elles ont touché de nombreux hôpitaux dispersés sur de grandes régions. C'est ainsi qu'une épidémie due à S. wien a commencé en Algérie en 1969 pour se répandre en France, en Italie, en Yougoslavie, en Iraq et, finalement, en Inde, en 1976. Dans chacun de ces pays, la souche multirésistante allait devenir l'une des causes les plus fréquentes de la salmonellose humaine sans qu'on puisse identifier de chaîne alimentaire à l'origine de l'infection. La souche multirésistante de S. typhimurium type 208 s'est largement répandue au Proche-Orient de 1969 à 1976, des isollements sporadiques se présentant en Inde et au Royaume-Uni. Une étude détaillée du contenu plasmidique des souches épidémiques de S. wien et S. typhimurium type 208 a montré qu'elles appartenaient à des clones uniques; en outre, l'un et l'autre clones portaient le même plasmide (F_{1me}), encore que d'autres plasmides fussent également présents. Plus récemment (1978), certains renseignements préliminaires ont laissé supposer qu'une situation analogue était en train de se produire avec un clone multirésistant de S. typhimurium en Asie du Sud-Est, où des poussées épidémiques se sont produites en plusieurs régions de l'Inde et des Philippines.

Dans ces situations, il est probable que l'emploi des antibiotiques a contribué puissamment à l'apparition et à la persistance des clones, et il est théoriquement possible que dans certains cas les plasmides de la résistance aux médicaments aient également porté des gènes responsables d'un surcroît de virulence ou de transmissibilité. Dans ces cas, l'emploi des antibiotiques pourrait sélectionner des souches qui, outre la résistance aux médicaments, présentent un pouvoir pathogène accru. Cet état de choses n'en rend que plus nécessaire la lutte contre tout emploi injustifié des antibiotiques.

2.3.6 Pathogénie

La pathogénie de l'entérite à Salmonella a récemment donné lieu à de nombreuses études sur des modèles animaux. Chez le rat, les Salmonella déterminent une caeco-iléite tandis que chez les primates il y a colite diffuse en plus de l'iléite. Quant aux singes chez lesquels on a provoqué expérimentalement une diarrhée à S. typhimurium, ils présentent des modifications morphologiques de la muqueuse du côlon et de l'iléon, mais non pas de la muqueuse du jéjunum;

toutefois, les sujets atteints de diarrhée grave présentaient des anomalies de la traversée intestinale des liquides et des électrolytes dans le jéjunum, l'iléon et le côlon. Lors d'études de souches de S. typhimurium dans les anses iléales de lapin, on a constaté que l'envahissement constituait un préalable indispensable à l'induction de la sécrétion de liquide; cependant, toutes les souches envahissantes ne provoquaient pas de sécrétion liquide. Un laboratoire a signalé que S. typhimurium peut produire une entérotoxine d'allure cholérique qui provoque l'allongement des cellules ovariennes du hamster chinois et manifeste les propriétés d'un facteur de perméabilité vasculaire dans la peau de lapin, ces deux phénomènes pouvant être neutralisés par l'antitoxine cholérique. D'autres chercheurs ont pu décrire une entérotoxine thermostable produite par les Salmonella. Si ces observations sont confirmées, il s'avérera que Salmonella possède des propriétés à la fois envahissantes et entérotoxiques.

2.4 Fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde reste un important problème de santé publique dans de nombreuses régions en développement où elle est endémique. Les cas observés de nos jours dans les pays industrialisés résultent souvent d'une infection contractée lors de voyages dans les régions d'endémie.

2.4.1 Epidémiologie

On estime aujourd'hui que les infections à Salmonella typhi sont plus communes dans les régions d'endémie que ne l'indique le nombre des cas notifiés; cela s'explique par le fait que 80 % environ des infections sont légères ou infracliniques. Dans ces cas, le schéma épidémiologique classique montre que la fièvre typhoïde est avant tout une maladie des scolaires et des jeunes adultes. On peut en conclure que l'essentiel de la transmission de S. typhi se produit en dehors du domicile familial. Toutefois, certaines transmissions ont effectivement lieu à domicile par l'intermédiaire de porteurs chroniques, ainsi qu'en témoignent les cas qui surviennent chez de jeunes enfants. Etant donné que le tableau clinique de la maladie chez les nourrissons et les tout jeunes enfants est souvent atypique, il convient de se montrer très réservé et de rechercher S. typhi par hémoculture dans les cas de pyrexie d'origine inconnue.

On a souvent observé que, dans un même pays, la fièvre typhoïde était commune dans certains secteurs et rares dans d'autres, sans que les raisons en apparaissent très clairement.

L'homme est à la fois le seul réservoir connu et le seul hôte naturel de S. typhi. Le fait que la maladie se déclare sous forme clinique ou infraclinique dépend beaucoup de la taille de l'inoculum ingéré. Des études menées chez des volontaires ont montré que lorsqu'un inoculum de 10^7 - 10^9 germes est ingéré, le taux d'atteinte de la fièvre typhoïde clinique avoisine 100 %, alors qu'une dose de 10^5 germes détermine une maladie clinique chez 25-50 % des adultes en bonne santé. Dans les conditions de la vie réelle, l'inoculum critique est probablement beaucoup plus faible.

On est en possession de données épidémiologiques qui portent à croire que l'ingestion répétée de S. typhi par des individus vivant en secteur d'endémie se traduit habituellement par une infection subinfraclinique suivie d'immunité. C'est ainsi que dans les secteurs d'endémie, la fièvre typhoïde cliniquement manifeste est beaucoup moins fréquente chez les adultes d'âge mur, les enquêtes sérologiques menées chez des adultes en bonne santé ayant d'ailleurs mis en évidence avec une grande fréquence, des IgG anti-S. typhi H(d).

En matière d'immunologie de la fièvre typhoïde, un des événements les plus marquants des dernières années a été l'apparition au début des années 1970, au Mexique et en Asie du Sud-Est, de grandes épidémies imputables à des souches de S. typhi présentant une résistance à médiation plasmidique à toute une gamme d'antibiotiques, notamment le chloramphénicol. On a constaté lors de ces épidémies que les cas pouvaient être traités avec succès par le triméthoprime-sulfaméthoxazole par voie orale, l'ampicilline par voie parentérale ou l'amoxicilline par voie orale. Vers la fin de l'épidémie mexicaine apparurent un petit nombre de souches résistant à l'ampicilline. Les raisons de la soudaine apparition de la propagation épidémique et de la disparition également soudaine de cette souche épidémique n'apparaissent pas clairement. Des isollements sporadiques de S. typhi multirésistants continuent à se voir.

2.4.2 Porteurs

Les sujets porteurs chroniques de S. typhi dans la bile représentent le réservoir d'infection le plus important; ils contribuent pour beaucoup à déterminer le niveau d'endémie de la maladie et sont une source importante de poussées épidémiques sporadiques. Les porteurs chroniques déversent constamment S. typhi dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile. Cependant, les coprocultures peuvent n'être positives que par intermittence étant donné que la survie des bacilles et leur découverte dans les selles dépendent de la fréquence des évacuations et des effets inhibiteurs de la flore intestinale normale. L'état de porteur peut succéder à une infection clinique ou infraclinique, l'aptitude à devenir porteur étant liée à la présence d'une affection de la vésicule biliaire. Par conséquent, le risque de devenir porteur augmente avec l'âge du sujet au moment de l'infection et il est plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Lorsque l'élimination des porteurs chroniques par décès naturel est plus rapide que l'apparition de nouveaux porteurs, l'endémicité tend à décroître. Lorsqu'un certain seuil de prévalence des porteurs est atteint, l'incidence de la fièvre typhoïde a tendance à décroître relativement vite.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode sérologique simple et fiable pour le dépistage présomptif des porteurs dans les populations importantes. Toutefois, on a présenté récemment une méthode non chirurgicale de prélèvement de bile chez les porteurs chroniques en vue de pratiquer des cultures de S. typhi. Il s'agit de faire avaler au patient une capsule de gélatine munie d'un fil à laquelle est attaché un petit sachet en caoutchouc lesté qui passe en quatre heures dans l'intestin grêle. Au bout de quatre heures, on retire le fil et on exprime le liquide de la partie du fil qui se trouve imprégnée de bile et l'on met en culture.

La façon la plus sûre de traiter les porteurs consiste à pratiquer la cholécystectomie et d'administrer simultanément de l'ampicilline. Avec cette méthode, on peut obtenir des taux de guérison d'environ 80 %. Les personnes qui continuent à excréter S. typhi après la cholécystectomie sont vraisemblablement atteintes d'infection chronique des voies biliaires intra-hépatiques. La cholécystectomie ne constituant pas un moyen de combattre cette infection, il convient de mettre au point des méthodes plus pratiques, non sanglantes et moins coûteuses pour éradiquer l'état de porteur. D'après des observations préliminaires, l'administration pendant 2 à 4 semaines d'ampicilline par voie intraveineuse ou d'amoxicilline par voie buccale (à forte dose) peut venir à bout de l'état de porteur dans environ 70 % des cas. L'échec du traitement pourrait être imputable à l'insuffisance du taux d'antibiotiques dans le sang; le recours au probénécide peut augmenter l'activité du traitement dans de pareils cas. L'ampicilline et l'amoxicilline subissent toutes deux une concentration dans la bile.

2.4.3 Méthodes de lutte

En règle générale, les mesures visant à réduire la fièvre typhoïde sont les suivantes : identification et traitement des porteurs chroniques, interdiction faite à ces personnes de manipuler les denrées alimentaires; identification des véhicules de la transmission suivie d'interventions ponctuelles appropriées; amélioration générale de l'approvisionnement en eau, des opérations d'assainissement, des techniques de préparation des aliments et de l'hygiène personnelle et, enfin, modification de la sensibilité de l'hôte par vaccination. Le choix des meilleures mesures de lutte sous le rapport coût-efficacité est un problème pratique qui relève des administrateurs de la santé publique. On a récemment proposé un modèle mathématique qui pourrait faciliter le choix des mesures de lutte à employer par priorité dans les différentes situations.¹

La question du vaccin antityphoïdique a été abondamment étudiée.² Depuis le rapport cité, d'autres informations ont été recueillies à la suite de la première expérimentation sur le

¹ Cvjetanović, B., Grab, B. & Uemura, K. (1978) Dynamics of acute bacterial diseases - Epidemiological models and their application in public health, Bull. Org. mond. Santé, 1978, 56, Suppl. N° 1.

² Intestinal immunity and vaccine development : a WHO memorandum. Bull. Org. mond. Santé, 1979, 57, 719-734 (ou document inédit WHO/DDC/78.2 : sous cette forme, existe en version française sous le titre Immunité et élaboration des vaccins).

terrain, en Egypte, d'un vaccin oral préparé à partir d'une souche atténuée de S. typhi (Ty 21a).¹ Ce vaccin avait fait antérieurement, aux Etats-Unis, chez des volontaires adultes en bonne santé, l'objet d'études intensives au cours desquelles on avait constaté qu'il ne provoquait aucune réaction indésirable chez 155 personnes à qui on l'avait administré à des doses allant jusqu'à 5×10^{10} bacilles, sans que l'on relève de signes d'instabilité génétique dans plus de 950 isollements provenant de coprocultures. Au cours de l'expérience égyptienne, environ 15 000 enfants de 6 à 7 ans ont reçu 3 doses de vaccin (10^9 germes par dose, administrée avec NaHCO_3) un jour sur deux pendant une semaine. On n'a constaté aucune réaction indésirable de quelque importance chez les vaccinés. Les premiers résultats montrent que, sur presque deux années de surveillance, l'incidence de la typhoïde est restée élevée chez les enfants à qui l'on avait administré un placebo, tandis qu'aucun cas ne se produisait chez les enfants vaccinés.

On a pu procéder à une purification très poussée de l'antigène Vi polyosidique de S. typhi et montrer qu'il était antigénique et non réactogène chez un petit groupe d'adultes volontaires. Cet antigène est désormais disponible aux fins d'évaluation dans le cadre d'expérimentations appropriées sur le terrain.

2.5 Shigellose

Le genre Shigella se subdivise en quatre sous-genres ou sous-groupes d'après leurs réactions biochimiques : Sh. dysenteriae, Sh. flexneri, Sh. boydii et Sh. sonnei. Les trois premiers sous-groupes sont encore susceptibles de subdivisions par sérotypage, mais pour Sh. sonnei c'est au typage par la colicine et, moins fréquemment, à la lysotypie que l'on a recours. Il existe dix sérotypes de Sh. dysenteriae, 8 de Sh. flexneri et 15 de Sh. boydii. Il existe encore un petit nombre de sérotypes de Sh. dysenteriae et Sh. boydii dont le cas est en suspens. On a pu distinguer chez Sh. sonnei 15 types différents par leur comportement à l'égard de la colicine.

2.5.1 Epidémiologie

Les Shigella déterminent une dysenterie bacillaire qui débute classiquement par de la fièvre et une diarrhée aqueuse, cette dernière se transformant souvent le premier ou le second jour de la maladie en émission de selles fréquentes, peu volumineuses, contenant du sang et du mucus. Bien que l'on ait fréquemment signalé que Sh. dysenteriae² (le bacille de Shiga) donne lieu aux troubles les plus graves et Sh. sonnei aux manifestations les plus bénignes, en fait, la maladie provoquée par l'un quelconque des différents sous-groupes offre une vaste gamme de formes. L'affection est en général de brève durée (4 jours environ), mais il arrive exceptionnellement que les symptômes durent jusqu'à deux semaines. Les facteurs tenant à l'hôte semblent jouer un rôle important à l'égard de la gravité et de la durée de la maladie. A l'inverse de ce qui se passe pour la salmonellose, les complications extra-intestinales sont rares et les Shigella sont rarement mis en évidence par hémoculture. Il est exceptionnel qu'un sujet reste porteur pendant très longtemps, mais le cas se présente.

La shigellose est universellement distribuée, l'incidence la plus forte étant relevée dans les pays où l'hygiène est médiocre. A mesure que progressent dans un pays l'assainissement et l'hygiène personnelle, la proportion des cas dus à Sh. sonnei augmente tandis que décline celle des cas dus à Sh. flexneri. C'est ainsi que dans les régions développées Sh. sonnei est le plus fréquent, suivi de Sh. flexneri; les infections à Sh. boydii et Sh. dysenteriae y sont rares, tandis que dans de nombreux pays en développement ce sont les infections dues à ces deux derniers sous-groupes qui sont les plus fréquentes, l'infection à Sh. flexneri étant plus commune que l'infection à Sh. sonnei. Ce schéma de distribution entre les sous-groupes est

¹ Germanier, R. (1977) La vaccination antityphoïdique : situation actuelle. Bol. Ofic. sanit. panamer., 82, 300-311 - en espagnol (ou sous forme de document inédit WHO/ENT/75.13 - en anglais et en français).

² Intestinal immunity and vaccine development: a WHO memorandum Bull. Org. mond. Santé, 1979, 57, 719-734 (ou document inédit WHO/DDC/78.2 : Immunité et élaboration des vaccins (en anglais et en français)).

attesté par la fréquence des sous-groupes présents chez les voyageurs rentrant au Royaume-Uni entre 1972 et 1978; au cours de cette période, environ 80 % des infections à Sh. dysenteriae, 70 % des infections à Sh. boydii, et 50 % des infections à Sh. flexneri se sont produites chez des personnes récemment arrivées de pays en voie de développement, tandis que Sh. sonnei était plus répandu chez les populations autochtones.

L'homme est à la fois le réservoir et l'hôte naturel de Shigella. L'infection se produit par la voie entéro-buccale, le mode de propagation le plus fréquent étant la transmission d'individu à individu en raison de la faible dose infectante de Shigella (10^1 - 10^2 bacilles). Dans les pays en développement, la transmission par les aliments et par l'eau est également banale, les mouches pouvant aussi constituer un vecteur important dans les régions où les installations d'évacuation des excréta sont par trop primitives. Dans ces pays, la shigellose est très commune durant le sevrage, et l'on considère qu'elle est en grande partie responsable de la mortalité infantile. Dans les pays développés, les épidémies transmises par les aliments ou l'eau sont inhabituelles. La maladie est souvent endémique dans des établissements tels que les écoles maternelles et les crèches, ainsi que dans les services de gériatrie et les services réservés aux affections chroniques. Ces établissements constituent parfois des foyers à partir desquels le public peut se trouver infecté et vice versa. Dans les pays développés, à l'inverse de ce qui se passe pour la salmonellose, les nourrissons de moins de 6 mois, et notamment les nouveau-nés, sont rarement infectés par les Shigella.

2.5.2 Epidémies imputables au bacille de Shiga

Depuis les années 1920, l'infection par le bacille de Shiga (Sh. dysenteriae 1) était assez rare en Europe et en Amérique du Nord. On n'avait nulle part observé de grandes épidémies jusqu'à ce que, en 1969 et 1970, il s'en déclarât une en Amérique centrale et au Mexique, avec un taux d'atteinte élevé et une forte mortalité, surtout chez les enfants : plus de 13 000 décès enregistrés. L'épidémie a en ceci de caractéristique que l'agent étiologique n'a été reconnu qu'avec beaucoup de retard; les premiers temps, de nombreux cas ont été pris pour des cas d'amibiase aiguë. Du fait de l'épidémie survenue en Amérique centrale, l'infection a été importée aux Etats-Unis où 140 cas ont été signalés de 1970 à 1972, contre 10 seulement entre 1965 et 1968. Une grave épidémie de dysenterie à Shiga est également survenue au Bangladesh en 1972 et, plus récemment, au Sri Lanka, à partir de 1976. Lors des épidémies d'Amérique centrale et du Bangladesh, certains cas présentaient des caractères cliniques atypiques, et notamment de la bactériémie avec hémolyse intravasculaire. Lors des trois poussées épidémiques, des souches présentant une résistance multiple aux médicaments, résistance sous la dépendance des plasmides, étaient en cause. On ignore toujours pourquoi et comment l'épidémie a régressé dans ces régions.

2.5.3 Résistance aux antibiotiques

Dans de nombreux pays, on a constaté une forte incidence de la résistance aux antibiotiques chez les Shigella. Sur le plan général, le schéma le plus fréquent est une résistance aux sulfamides (Su), fréquemment associée à une résistance à la streptomycine (S) et déterminée par un unique plasmide; certains ont suggéré que c'est le même plasmide SSu qui s'est répandu dans l'ensemble des Shigella sous forme d'une épidémie mondiale d'un plasmide. La résistance multiple, à médiation plasmidique, vis-à-vis de quatre antibiotiques ou davantage et concernant plus particulièrement la tétracycline, l'ampicilline et le chloramphénicol, n'est plus rare aujourd'hui. On a constaté que la multirésistance était fréquente dans de nombreux pays en développement où elle est probablement liée à l'absence de toute restriction à la vente et à l'utilisation des antibiotiques chez l'homme. On l'a observée aussi dans certains pays développés, notamment en ce qui concerne les infections à Sh. sonnei, encore que de récentes informations en provenance du Royaume-Uni donnent à penser que, dans un pays au moins, l'incidence de la résistance aux médicaments chez Sh. sonnei pourrait être en déclin.

Bien que la plupart des cas de shigellose soient bénins et n'exigent qu'un traitement de soutien, une thérapeutique antimicrobienne efficace peut sauver des vies dans les cas graves, comme c'est arrivé lors de l'épidémie à Shiga d'Amérique centrale. Etant donné la forte incidence de la résistance aux antibiotiques, il convient de déterminer le schéma de sensibilité de la souche avant d'entamer le traitement aux antibiotiques. Il est indispensable de rendre moins fréquent le recours aux antibiotiques pour diminuer la fréquence de la résistance multiple, laquelle restreint le choix d'antibiotiques dans les cas graves.

2.5.4 Vaccins anti-Shigella¹

Les différents essais réalisés au moyen de vaccins administrés par voie parentérale se sont soldés par des échecs. En revanche, les vaccins vivants administrés par voie buccale, et faisant appel à des souches streptomycino-dépendantes dans une préparation polyvalente ont conféré une protection importante contre la maladie clinique, mais sans empêcher sa propagation dans la collectivité vaccinée; toutefois, la protection conférée par ce type de vaccin est spécifique du sérotype, exige trois à quatre doses associées à des préparations destinées à neutraliser l'acidité gastrique, et ne dure que de six à douze mois. Des injections de rappel uniques ont permis de prolonger d'un an la protection conférée. Si ce genre de vaccin peut être utilisé dans des collectivités fermées, on ne saurait pour le moment en envisager l'emploi à grande échelle pour lutter contre la shigellose dans la population.

2.5.5 Pathogénie

Il y a un lien indiscutable entre la capacité d'envahissement des *Shigella* et la virulence. On sait depuis de nombreuses années que *Sh. dysenteriae* 1 produit une exotoxine, que l'on a appelé neurotoxine, cytotoxine ou entérotoxine selon l'épreuve utilisée pour la détecter. La confusion est née pour une bonne part de l'hypothèse que production de cytotoxine revenait au même que production d'entérotoxine. La purification biochimique de la "toxine" de *Shigella* a montré qu'il s'agissait d'un mélange de plusieurs protéines, dont deux au moins présentent une cytotoxicité à l'égard des cellules HeLa; toutefois, la plus puissante des cytotoxines ne présentait pas d'activité entérotoxique; des chercheurs japonais ont décrit la séparation biochimique de la cytotoxine d'avec la toxine cytotonique. La toxine cytotonique modifiait la morphologie des cellules ovariennes du hamster chinois et manifestait une action expérimentale sur la perméabilité vasculaire de la peau du lapin.

3. RECHERCHES NECESSAIRES

Les membres du groupe ont estimé que les activités de recherche suivantes devraient être menées en priorité dans le cadre du programme OMS de lutte contre les maladies diarrhéiques en raison de l'intérêt qu'elles présentent pour la lutte contre ces maladies.

3.1 Campylobacter jejuni

La nécessité s'impose de mettre au point d'urgence un plan de typage pour *C. jejuni* de façon à pouvoir définir l'épidémiologie de l'entérite à *C. jejuni* et la réponse immunitaire à l'égard de cette infection. Il semble que ce soient le sérotypage et la lysotypie qui offrent les perspectives les plus intéressantes. Il faudra, à l'appui de ces études, identifier les antigènes appropriés du micro-organisme, qu'il faudra titrer au moyen d'épreuves diagnostiques et sérologiques.

Il faudrait pouvoir disposer d'une technique plus simple et peu coûteuse pour l'isolement de *C. jejuni* à partir des selles, du sang et des aliments, à l'intention des laboratoires dotés d'un équipement sommaire qui n'ont qu'un incubateur à 37°C et peu ou pas de moyens pour étudier les anaérobies.

Dès qu'on disposera de techniques appropriées pour l'isolement et le typage, il conviendra d'entreprendre des études sur le terrain, surtout dans les pays en développement, afin d'approfondir l'épidémiologie (incidence par âge et par sexe, modes de transmission, caractère saisonnier, etc.) de l'entérite à *C. jejuni*. Ces études devraient permettre de déterminer l'importance de la transmission entre les animaux et l'homme.

¹ Pour plus de renseignements sur les vaccins anti-*Shigella*, voir : Intestinal immunity and vaccine development; a WHO memorandum, Bull. Org. mond. Santé, 1979, 57, 719-734 (ou document inédit WHO/DDC/78.2, intitulé en version française Immunité et élaboration des vaccins).

Des informations sont nécessaires en ce qui concerne les caractères cliniques de l'entérite à C. jejuni et l'évolution naturelle de la maladie dans les différents secteurs géographiques, et notamment dans les pays en développement.

Des essais contrôlés devront être pratiqués pour préciser l'efficacité des antibiotiques (par exemple, érythromycine, tétracyclines) pour le traitement de l'entérite à C. jejuni.

La pathogénie de la maladie devra être étudiée plus à fond, avec mise au point d'un modèle animal approprié.

Il conviendra d'observer systématiquement la résistance de C. jejuni aux antibiotiques, étant donné que l'on a constaté une résistance à support plasmidique chez certaines souches. La résistance aux antibiotiques devra être mise en corrélation avec tout plan de typage qui pourrait être mis au point.

3.2 Yersinia enterocolitica

Des informations plus nombreuses sont nécessaires sur les sérotypes des souches d'Y. enterocolitica isolées sur des sources humaines et environnementales (aliments, eau, etc.) en différentes régions du monde. En particulier, il conviendrait de s'interroger sur le fait que seuls les sérotypes O3, O8 et O9 semblent être associés à la maladie chez l'homme, ainsi qu'on l'a constaté jusqu'ici, principalement en Amérique du Nord et en Europe.

Il conviendra de mettre au point des techniques et des réactifs normalisés pour mesurer les réponses sérologiques à l'infection à Y. enterocolitica.

Il conviendrait de poursuivre les travaux destinés à rechercher une technique fiable mais plus simple pour l'isolement d'Y. enterocolitica, à l'intention des laboratoires sommairement équipés qui ne disposent que d'un incubateur à 37°C.

Au moyen d'outils microbiologiques et immunologiques perfectionnés, il conviendrait d'entreprendre des études pour déterminer l'épidémiologie (incidence par âge et par sexe, modes de transmission, caractère saisonnier, etc.) des infections à Y. enterocolitica, notamment dans les pays en développement sur lesquels on dispose à l'heure actuelle de peu d'informations. Ces études devraient déterminer l'importance de la transmission entre les animaux et l'homme.

Les caractères cliniques de l'infection à Y. enterocolitica devraient être étudiés dans les pays en développement. Il faudrait également chercher à savoir s'il y a des différences entre les souches provoquant l'entérite et celles qui sont liées à d'autres infections cliniques (l'érythème noueux par exemple).

Des essais cliniques contrôlés sont nécessaires pour déterminer l'efficacité des antibiotiques dans le traitement de l'entérite à Y. enterocolitica et pour prévenir l'apparition des séquelles (érythème noueux par exemple). Ces expériences devront être pratiquées chez les enfants et chez les adultes.

Des études sont à prévoir sur la pathogénicité d'Y. enterocolitica, notamment en ce qui concerne l'importance relative de l'envahissement et de la production d'entérotoxine.

3.3 Salmonellose et shigellose non typhoïdiques

Chaque fois que possible, les pays devraient se doter de programmes nationaux de surveillance de la salmonellose et de la shigellose, comportant une étroite collaboration entre les services de santé publique et les services vétérinaires dans le cas de la salmonellose. La surveillance mondiale est importante et le programme OMS de surveillance des Salmonella pourrait être étendu aux Shigella et englober un plus grand nombre de pays. Afin de garantir la valeur des données, il faudrait disposer de bons immunsérums pour le diagnostic et pour cela, prévoir peut-être une formation en vue d'assurer l'autonomie des pays en matière de production d'immunsérums. Ces programmes de surveillance doivent permettre d'observer en permanence la résistance des souches aux antibiotiques. Des études pourraient être entreprises, en commençant éventuellement dans les pays développés, en vue d'évaluer les coûts et avantages relatifs des activités de surveillance organisées à l'échelon national.

Il conviendrait d'approfondir les mécanismes pathogènes de la salmonellose et de la shigellose pour tenter d'identifier les facteurs de virulence et leurs déterminants génétiques. Ces informations pourraient faciliter la mise au point de produits pharmaceutiques pour le traitement.

Il semble peu probable que les vaccins puissent constituer une mesure utile dans le cas de l'entérite à Salmonella. En revanche, les vaccins anti-Shigella pourraient avoir un certain intérêt, par exemple pour la lutte contre les poussées épidémiques survenant dans des collectivités et, à ce titre, il conviendrait d'en appuyer la mise au point. La mise au point des vaccins pourrait bénéficier des enseignements de l'identification des facteurs de virulence.

Les deux systèmes de lysotypie actuellement utilisés pour S. typhimurium (voir section 2.3.3) devront être comparés, et des dispositions devront être prises en vue de l'emploi d'un schéma commun.

3.4 Fièvre typhoïde

Des études intensives sont nécessaires pour mettre en évidence les modes et les schémas de transmission de S. typhi chez des populations caractérisées par des habitats extrêmement variés et parmi lesquelles la maladie est endémique.

Des études séro-épidémiologiques et bactériologiques sur la fièvre typhoïde doivent être entreprises dans des régions moins développées où l'incidence des maladies diarrhéiques est forte mais où les données de la notification et les observations cliniques laissent supposer que l'infection à S. typhi est rare. On devrait essayer, au moyen de ces études, de déterminer si l'infection à S. typhi est effectivement rare dans ces régions, ou si l'infection est à ce point fréquente au début de l'existence qu'il y a acquisition d'une immunité dans la petite enfance, ce qui ne laisserait qu'un petit nombre d'enfants plus âgés et d'adultes susceptibles de contracter une fièvre typhoïde cliniquement caractérisée.

Il faudrait mettre au point des méthodes simples et non effractives en vue d'améliorer le diagnostic de la fièvre typhoïde, particulièrement dans les régions rurales des pays en développement, et notamment chez les sujets qui ont reçu une antibiothérapie avant de se présenter dans l'établissement de soins.

Des épreuves simples sont à mettre au point pour le dépistage des porteurs chroniques présomptifs de S. typhi parmi les populations nombreuses, tandis qu'il conviendrait de mettre au point un traitement non chirurgical, pratique, peu coûteux et efficace pour le traitement des sujets porteurs chroniques dans la bile.

Il faudrait rechercher des vaccins moins réactogènes et plus efficaces, et mettre au point des épreuves d'activité pour les évaluer. D'autres expériences sur le terrain sont à entreprendre avec les vaccins les plus prometteurs tels que le vaccin buccal atténué Ty21a pour déterminer : l'activité du vaccin lorsqu'il est administré sous forme de capsule entérosoluble; le nombre minimal de doses et le nombre minimal de germes viables par dose susceptibles d'assurer une immunisation efficace et la possibilité que le recours massif au vaccin chez les scolaires pendant plusieurs années en secteur d'endémie soit, et dans quelle mesure, capable de rompre la chaîne de la transmission et le cycle de l'endémicité en créant une cohorte immune exempte de porteurs. Il faudra trouver des méthodes en vue d'améliorer la viabilité de cette souche en cas de lyophilisation.

L'étude des rôles relatifs que jouent en matière de protection antityphoïdique l'immunité cellulaire, l'immunité humorale par sécrétion muqueuse et l'immunité humorale par anticorps circulants.

Le rôle des facteurs prédisposants, tenant à l'hôte dans la fièvre typhoïde, tels que l'hypochlorhydrie, le groupe sanguin et les allotypes HLA devrait être étudié.

Des études sont nécessaires pour mesurer l'incidence économique et le rapport coût-efficacité des différentes stratégies de lutte antityphoïdique dans les pays en développement.