

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 227

**FIEVRE TYPHOÏDE :
RENFORCER LA VACCINATION PAR L'HYGIENE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Amine MALIKI ALAOUI

Né le 23 Décembre 1986 à Errachidia

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Fièvre typhoïde – *Salmonella typhi* et *paratyphi* A, B et C – Hémoculture –
Coproculture – Fluoroquinolone.

JURY

Mme. H. CHAHED OUAZZANI

Professeur d'Hépatogastroentérologie

PRESIDENT

Mme. S. EL-HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مبحرانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
وَأٰلِهِ
وَأَسٰلِمُ

سورة البقرة: الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI 17 JUIN 2013
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHE Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*

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

Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie

Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie

Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie

Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

AHMED MOUËDENE :

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'BAREK :

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

*Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelkarim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.
Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
Hassan ISMAILI*

*Professeur de traumatologie orthopédie
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID*

*Professeur de Cardiologie.
Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel
Abdelaziz BOUSNANE*

Commandant du groupement de formation et d'instruction

A mes chers parents,

A mon très cher père Abdelaziz, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère Aïcha, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A Mon frère et ma sœur :

SIMOHAMED ET MERYEM

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

A la mémoire de mes grands- parents

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous
en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A mon-grand père et ma grand-mère

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer
toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.
Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

A tous les membres de ma famille,

petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection la plus sincère.*

A tous mes amis et camarades de promotion

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous ceux qui m'ont aidé

dans la réalisation de ce travail

*en particulier mon frère Simohamed
et mon cher ami Marouan BOUCHAAL.*



Remerciements

A notre maître, Président de Jury :
Madame le Professeur H. CHAHED OUAZZANI
Professeur d'Hépatogastroentérologie
Chef de service de Médecine B
A l'hôpital Avicenne-RABAT.

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

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse :
Madame le Professeur S.EL-HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie
A l'HMIMV-RABAT.

Je vous remercie vivement, chère Maître, d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration avec bienveillance, patience et disponibilité.

Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Ma reconnaissance n'a d'égale que mon admiration pour vos qualités scientifiques et humaines.

J'ai également eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Je ne saurais jamais vous exprimer ma profonde gratitude.

Veillez agréer Madame, via ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

Madame ...encore une fois : Merci pour tout...

A notre maître et jury de Thèse :
Madame le Professeur N.MESSAOUDI
Professeur d'Hématologie Biologique
Chef du service d'Hématologie
et d'Immuno-Hématologie
A l'HMIMV-RABAT.

C'est un honneur de vous exprimer la considération et le profond respect que nous portons à votre égard.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger notre thèse.

Vous trouverez dans ce travail l'assurance de notre gratitude, notre estime et nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et jury de Thèse :
Madame le Professeur S.TELLAL
Professeur de Biochimie
Chef du service de la Formation Continue
A l'HMIMV-RABAT.

Je vous remercie infiniment de nous avoir reçus avec beaucoup de gentillesse et de bienveillance.

Vos qualités humaines et professionnelles qui font de vous un grand maître sont indiscutables.

Nous sommes particulièrement heureux de vous compter parmi notre jury. Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

LISTE DES ABREVIATIONS

Agf	: Aggregative fimbriae.
Anti-H2	: Anti-récepteurs histaminiques de type 2.
CNR	: Centre national de référence.
CRISPR	: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.
HeLa	: Henrietta Lacks (cervical cancer cells).
HEp-2	: Human epithelial type 2 cells.
MLST	: Multilocus sequence typing.
NAR	: Nalidixic acid resistant.
NARST	: Nalidixic-Acid-Résistant- <i>salmonella-Typhi</i> .
Pef	: Plasmid-encoded fimbriae.
Sef	: <i>Salmonella enteritidis</i> fimbriae.
TTSS	: Type three secretion system.
UBPM	: Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Photo de Karl Eberth 1835-1926[6].....	6
Figure 2: Photo de Daniel Salmon 1850-1914[6].	6
Figure 3: Photo du médecin general Frederick RUSSEL 1870-1960 [6].....	7
Figure 4: Photo de Fernand WIDAL 1862-1929[6].	7
Figure 5 : Morphologie de <i>salmonella</i> : [22]	15
Figure 6 : Représentation des antigènes de <i>salmonella</i> . [22]	20
Figure 7 : l'inversion de phase de l'antigène H de <i>salmonella</i> (phénomène de flip-flop)[30].....	20
Figure 8 : Image par microscopie électronique à transmission d'une souche d' <i>E. coli</i> exprimant les pili codés par l'opéron <i>pef</i> cloné sur un plasmide. [42].....	25
Figure 9: répartition géographique de la fièvre typhoïde dans le monde. [87].....	38
Figure 10 : le cycle de <i>salmonella typhi</i> . [90].....	42
Figure 11 : Répartition mondiale de la résistance de <i>Salmonella Typhi</i> aux antibiotiques (1990–2002) [109].....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemples de la nomenclature des salmonelles utilisés dans la littérature. [18].....	11
Tableau II : Taxonomie du genre <i>salmonella</i> . [19].....	12
Tableau III : caractères différentiels des espèces et sous-espèces du genre <i>salmonella</i> [24-25].....	16
Tableau IV : extrait du tableau de KAUFFMANN-WHITE montrant les formules antigéniques des sérotypes de <i>salmonella</i> les plus fréquents en France[31].....	21
Tableau V : Résistance aux antibiotiques du sérotype <i>typhi</i> en France de 1997 à 2011 :[32, 67,68].....	30
Tableau VI : Résistance aux antibiotiques du sérotype <i>paratyphi</i> A en France de 2005 à 2011 : [32, 67,68].....	31
Tableau VII : Résistance aux antibiotiques du sérotype <i>paratyphi</i> B en France de 2000 à 2011 : [32, 67,68].....	31
Tableau VIII : Stratégie thérapeutique des fièvres typhoïdes non compliquées [96].....	69
Tableau IX : Stratégie thérapeutique des fièvres typhoïdes sévères [96]	70
Tableau X : Résumé des alternatives thérapeutiques en fonction des complications.[128].....	72

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	2
II.HISTORIQUE	5
III. EPIDEMIOLOGIE	10
A. agent pathogène.....	10
1. Taxonomie et nomenclature.....	10
2. Caractères bactériologiques	12
2.1. Caractères morphologiques et cultureux	12
2.2. Caractères biochimiques.....	16
2.3. Caractères antigéniques	17
3. Facteurs de virulence impliqués dans les interactions bactéries- cellules :.....	23
3-1. Les facteurs communs aux bactéries pathogènes et non- pathogènes.....	24
3.2. Îlots de pathogénicité	28
3.3. Autres facteurs de virulence	29
4. La résistance aux antibiotiques :.....	29
B. Réservoir du germe	32
1. Le malade et le convalescent :	32
2. Les porteurs sains	32
C. Transmission.....	33
1. La contamination directe.....	33
2. La contamination indirecte.....	33

D. Réceptivité.....	34
E. Facteurs favorisants.....	35
F. Aspects épidémiologiques:	36
1. Fièvre typhoïde à travers le monde	36
2. Epidémiologie de la fièvre typhoïde au Maroc.....	38
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	40
V. CLINIQUE :.....	45
A. Mode de début.....	45
B. A la période d'état (deuxième septénaire).....	46
C. Complications.....	48
D. Fièvre typhoïde et terrains particuliers	49
1. Typhoïde et grossesse.....	49
2. Typhoïde et drépanocytose	49
3. Typhoïde et VIH.....	50
E. Diagnostic différentiel :	50
VI. BIOLOGIE	52
A. Éléments d'orientation diagnostique	52
B. Confirmation bactériologique.....	52
1. Hémoculture.....	52
2. Coproculture	53
3. Autres examens :	54
C. Sérodiagnostic de Widal et Félix	54
D. Les nouveaux tests diagnostiques : statut actuel et utilité	56
1. « IDL tubex® » test	56
2. « TyphiDot® » test.....	56
3. « IgM dipstick® » test.....	56
E. La PCR (Polymerase Chain Reaction).....	57

VII. THERAPEUTIQUE	59
A. Problèmes posés par l'émergence de souches résistantes	59
1. Émergence de souches résistantes dans le monde, historique	59
2. Classification des souches.....	62
B. Prise en charge des fièvres typhoïdes non compliquées.....	63
1. Fluoroquinolones	63
2. Chloramphénicol	65
3. Aminopénicillines.....	66
4. Triméthopri­me-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).....	66
5. Céphalosporines de troisième génération	66
6. Azithromycine	67
7. Stratégie thérapeutique des cas de fièvre typhoïde non compliquée :.....	67
C. Gestion des fièvres typhoïdes sévères	70
D. Gestion des fièvres typhoïdes compliquées	71
1. Complications intestinales	71
2. Complications extra-intestinales.....	71
E. Gestion des rechutes.....	73
F. Prise en charge des porteurs chroniques	73
VIII. PREVENTION	76
A. Mesures générales.....	76
1. Dans les pays développés.....	76
2. Dans les pays en développement	76
B. Vaccination.....	77
1. Réponse immunitaire protectrice.....	77
2. Le vaccin inactivé à germes entiers (vaccin TAB).....	77

3. Le vaccin polyosidique Vi (Typhim Vi®).....	78
3.1. Calendrier d'administration :.....	78
3.2. Innocuité	78
3.3. Degré et durée de la protection	79
4. Le vaccin Ty21a (Vivotif®, suisse) :	79
5. Les nouveaux vaccins [96] :	80
5.1. Le vaccin conjugué Vi : Vi-rEPA :.....	80
5.2. Les nouveaux vaccins vivants atténués :	80
IX. CONCLUSION	82
RESUMES	83
BIBLIOGRAPHIE :	83



I- INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est une infection bactérienne systémique à point de départ lymphatique mésentérique. Elle est causée par une entérobactérie strictement humaine : *Salmonella enterica*, sérotype *typhi* et *paratyphi* A,B et C.

Cette salmonellose, dite « majeure », est à différencier des salmonelloses dites « mineures » ubiquitaires, animales et humaines, responsables de gastro-entérites le plus souvent bénignes et dont les sérotypes, les plus fréquemment impliqués, sont *salmonella typhimurium* et *salmonella enteritidis*. [1]

C'est une maladie à transmission oro-fécale et est ainsi favorisée par la surpopulation, l'eau non traitée et l'insalubrité. Jusqu'au début du XX^e siècle, les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes avaient une distribution mondiale, y compris en Europe et dans les pays occidentaux. L'amélioration considérable des conditions d'hygiène dans les pays développés a permis la quasi-disparition de cette infection qui est devenue, majoritairement, une pathologie d'importation. Ainsi, aux Etats-Unis, le nombre de cas de typhoïde est passé de 36.000 en 1920 à environ 500 cas par an dans les années 90. Actuellement, la fièvre typhoïde est essentiellement rencontrée dans les zones où l'hygiène est précaire, et frappe principalement les pays en développement en Asie, en Afrique ou en Amérique latine. Les données mondiales les plus récentes font état de plus de 21 millions de cas annuels, et de plus de 200.000 morts. [2]

Depuis la fin des années 1980, devant l'émergence et la diffusion de souches de *S.typhi* et *paratyphi* ayant acquis des résistances plasmidiques aux antibiotiques couramment utilisés à savoir le chloramphénicol, le cotrimoxazole

et l'ampicilline, la ciprofloxacine est devenue le traitement de première intention chez l'adulte et l'enfant [3]. Plus récemment, l'implication de souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones dans des épidémies survenues dans le Sud-Est asiatique et le sous-continent indien soulève de véritables difficultés thérapeutiques. Ces souches résistantes aux quinolones nécessitent la mise en place de thérapeutiques plus lourdes et moins efficaces, augmentant ainsi le portage chronique et le risque de transmission. Elles sont de véritables enjeux de santé publique dans les pays en développement [3].

Jusqu'aujourd'hui, cette pathologie pose encore des problèmes en rapport, d'une part, à la non éradication de la bactérie et d'autre part à la résistance, sans cesse, croissante aux antibiotiques.

L'objectif de ce travail est de :

- déterminer l'épidémiologie actuelle de la fièvre typhoïde au Maroc et dans le monde.
- revoir l'actualité diagnostique et thérapeutique en matière de fièvre typhoïde.
- situer la place des mesures préventives dans la lutte anti-typhoïdique.



II.HISTORIQUE :

Les salmonelloses sont des anthro-po-zoonoses qui ont sévi depuis longtemps dans le monde. En effet, autour de -430 à -426 avant J.C., un fléau dévastateur a tué un tiers de la population d'Athènes, y compris leur chef de file Périclès. L'équilibre du pouvoir passa d'Athènes à Sparte, en terminant l'âge d'or de Périclès qui avait marqué la domination athénienne dans le monde antique. La cause de ce fléau, improprement appelé « la peste d'Athènes », a été longtemps contestée jusqu'en 2006 où l'analyse de l'ADN de la pulpe dentaire de cadavres retrouvés dans une sépulture de masse contemporaine de l'épidémie a montré que cette dernière serait due à la fièvre typhoïde. [4-6]

En 1813, PETIT et SERES ont donné la description clinique de la fièvre Typhoïde dont Sir William JENNER a apporté la définition, au milieu du 19^{ème} siècle, en la distinguant clairement du typhus transmis par des poux et présentant des symptômes différents. Karl J. EBERTH a ensuite été le premier à isoler le micro-organisme à l'origine de la maladie en 1880, fournissant ainsi les bases d'un diagnostic définitif.[7]

En 1884, GAFFKY a réussi à cultiver l'agent responsable de la fièvre typhoïde dans les coupes histologiques de ganglions lymphatiques et de rate d'un malade mort de fièvre typhoïde. Le nom *salmonella* vient du célèbre bactériologiste américain Daniel.E. SALMON.[8]



Figure 1: Karl Eberth 1835-1926[6].

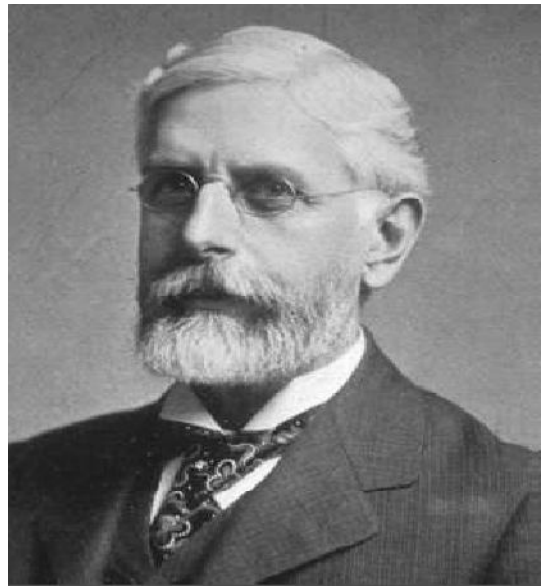


Figure 2: Daniel Salmon 1850-1914[6].

En 1896 ACHARD et BENSAUDE ont découvert le bacille paratyphique A et dans la même année WIDAL Fernand a découvert le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. En 1897, WIDAL et NOBECOURT ont identifié le bacille paratyphique B.

En 1897, Edward WRIGHT ALMROTH a découvert le vaccin de la fièvre typhoïde qui a été développé par la suite, en 1909, par Frederick RUSSEL. Ce médecin de l'armée américaine a pu généraliser, 2 ans plus tard, la vaccination anti-typhoïdique sur toute l'armée américaine et a pu ainsi éliminer un facteur important de morbidité et de mortalité chez les militaires américains.



Figure 3: Le médecin général Frederick RUSSEL 1870-1960 [6].



Figure 4: Fernand WIDAL 1862-1929[6].

Le porteur le plus célèbre: Mary Mallon, plus connue sous le sobriquet de "Typhoid mary", était une cuisinière dans l'Etat de New York qui, en 1906, a infecté 53 personnes dont 5 sont décédées. Identifiée comme porteur (typhoïde à localisation biliaire), elle a été détenue pendant trois ans et remise en liberté après avoir promis de ne plus jamais exercer son métier. Cinq ans après sa libération, on a constaté qu'elle avait été à l'origine de 25 cas de fièvre typhoïde à l'Hôpital des Femmes de Manhattan [9].

En 1923 à Derby en Grande Bretagne, ont été rapportés par PECKHAM les premiers cas d'intoxication dus à *Salmonella derby*[10].

La contamination de l'animal à l'homme a été décrite en 1925.SAVAGE et WHITE ont isolé une salmonelle chez le porc et chez l'homme en 1925[11]. Dans la même année WHITE a proposé une classification des salmonelles sur la base des caractères antigéniques; ce travail a été poursuivi par KAUFMANN [7].

En 1939 a été isolée la première souche de *Salmonella arizonae* par CADWELL et EVERSON à partir de déjection de reptile à Dar-Es-Salam [8].

Une étude qui a été effectuée en France de 1988 à 1990 montre que sur 226 cas de salmonelloses, 188 sont dues à l'ingestion des œufs, soit 83%[12].

Jusqu'en 1948, on devait se borner à offrir aux malades un traitement de soutien, mais la découverte du chloramphénicol a inauguré l'ère du traitement étiologique et a ensuite permis de réduire sensiblement la mortalité.



II. EPIDEMIOLOGIE :

Les fièvres entériques, terme générique pour désigner les fièvres typhoïde et paratyphoïde, sont des infections systémiques causées par *salmonella enterica* sérotype *typhi* (*salmonella typhi* ou bacille d'EBERTH) et *Paratyphi* : A,B et C (*salmonella paratyphi*). Ces salmonelloses strictement humaines, dites «majeures », doivent être différenciées des salmonelloses dites « mineures » (ex : *salmonella typhimurium*), ubiquitaires, animales et humaines, responsables de gastroentérites le plus souvent bénignes [13].

A. agent pathogène :

La seule espèce (99.5 % des cas) de salmonelle pathogène pour l'homme est *Salmonella enterica* : la fièvre typhoïde est due aux sérotypes *Typhi* (*S. Typhi*), et *Paratyphi* A, B et C.

1. Taxonomie et nomenclature : tableaux I-II

Les salmonelles appartiennent à la famille des enterobacteriaceae. La nomenclature du genre *salmonella* a évolué depuis la classification de Kauffman-white fondée sur l'identification sérologique des antigènes somatiques O, flagellaires H et de capsule Vi auxquels les données biochimiques et moléculaires (hybridation de l'ADN) ont été compilées (tableau IV) [14].

En 2004, deux espèces étaient distinguées : *Salmonella enterica*, espèce majoritaire, divisée en 6 sous-espèces (*enterica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae,indica*), elles-mêmes comprenant plusieurs sérotypes, et *Salmonella bongori* espèce rare[15]. Le genre *Salmonella* comptait alors 2541 sérotypes. Depuis, un troisième nom d'espèce, *Salmonella subterranea* a été proposé pour une souche isolée de sédiments contaminés aux nitrates et à l'uranium [16].Le nom de cette espèce a été validé en 2005 [17].

Afin de faciliter la lecture, les sérotypes cités au cours de ce manuscrit seront écrits sous forme contractée (ex: *S. Typhi* pour *Salmonella enterica* sous espèce *enterica* sérotype *Typhi*).

Tableau I : Exemples de la nomenclature des salmonelles utilisés dans la littérature. [18]

Nom complet	Appellation du CDC ⁽¹⁾	Autre appellation
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>enterica</i> ser. Typhi	<i>Salmonella</i> ser. Typhi	<i>Salmonella typhi</i>
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>enterica</i> ser. Typhimurium	<i>Salmonella</i> ser. Typhimurium	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>salamae</i> ser. Greenside	<i>Salmonella</i> ser. Greenside	S. II 50:z:e,n,x, <i>S. greenside</i>
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>arizonae</i> ser. 18 :z ₄ ,z ₂₃ :-	<i>Salmonella</i> IIIa 18 :z ₄ ,z ₂₃ :-	« <i>Arizona hinshawii</i> » ser. 7a,7b:1,2;5:-
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>diarizonae</i> ser. 60:k:z	<i>Salmonella</i> IIIb 60:k:z	« <i>Arizona hinshawii</i> » ser. 24:29:31
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>houtenae</i> ser. Marina	<i>Salmonella</i> ser. Marina	S. IV 48:g,z ₅₁ :-, <i>S. marina</i>
<i>S. bongori</i> ser. Brookfield	<i>Salmonella</i> ser. Brookfield	S. V 66:z ₄₁ :-, <i>S. brookfield</i>
<i>S. enterica</i> ⁽²⁾ subsp. <i>indica</i> ser. Srinagar	<i>Salmonella</i> ser. Srinagar	S. VI 11:b:e,n,x, <i>S. srinagar</i>

(1) CDC: center for disease control, Atlanta, Etats-Unis.

(2) *S.choleraesuis* et *S.enteritidis* sont aussi utilisés.

(S: salmonella sbsp: sbspecie ser: séovar)

Tableau II : Taxonomie de salmonella. [19]

Domaine	Bacteria	
Phylum	Proteobacteria	
Classe	Gammaproteobacteria	
Ordre	Enterobacteriale	
Famille	Enterobacteriaceae	
Genre	Salmonella	
Espèces	Enterica	Bongori
Sous-espèces	Enterica Salamae Arizonae Diarizonae Houtenae Indica	

2. Caractères bactériologiques :

2.1. Caractères morphologiques et culturels : [20-21]

Les salmonelles appartiennent à la famille des enterobacteriaceae, et ont donc les caractères morphologiques, culturels et métaboliques des bactéries de cette famille.

- **Les enterobacteries** se définissent par les caractères suivant :
 - Bacilles à Gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large) (figure 5).

- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles (Toutes les salmonelles, excepté *S.gallinarum-pullorum*, sont mobiles par une ciliature péritriche)
- Poussant sur milieux de culture ordinaires.
- Aérobie - anaérobie facultatif.
- Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz comme *S. typhi*.
- Réduisant les nitrates en nitrites.
- Ne produisant pas d'oxydase [18].

Au sein des entérobactéries, on distingue de nombreux genres tels que *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Serratia*, et autres. La distinction entre les genres se fait par l'étude des caractères biochimiques. Au sein de chaque genre, on individualise des espèces, par l'étude des caractères biochimiques ou antigéniques.

- **Le genre *salmonella* :**

- Définition et habitat :

Les *Salmonella* sont plus spécifiquement adaptés à l'homme, aux mammifères (rongeurs), aux oiseaux (volailles) et aux animaux à sang froid (reptiles).

Le principal mode de contamination chez l'homme est l'ingestion à partir de l'eau (*S. Typhi* surtout), des aliments (ex. produits laitiers, oeufs, viande) ou d'animaux familiers porteurs (tortues) [20].

- Caractéristiques bactériologiques :

Les fièvres typhoïde et paratyphoïdes sont provoquées par quatre sérovars de *Salmonella*, strictement humains, antigéniquement distincts mais de pouvoir pathogène similaire : *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* et *S. Paratyphi C*. Ces salmonella sont dites majeures en raison de la gravité de la pathologie qu'elles provoquent.

En milieu de culture, l'orientation s'effectue selon l'aspect des colonies :

- sur milieu Hektoen après 24h à 37°C, les colonies suspectes produisent le sulfure d'hydrogène (H₂S) et non le lactose.
- sur la gélose SS (*salmonella-shigella*), la présence de colonies incolores ou faiblement colorées avec ou sans centre noir est une forte présomption de *Salmonella* (ou de *Shigella*)
- sur les milieux chromogènes, la détection spécifique de l'estérase des *Salmonella* donne une coloration des colonies variant du rose au mauve.

On repère au moins 5 colonies suspectes isolées. La recherche de l'uréase sur milieu urée-indole est faite sur chaque colonie suspecte :

- les colonies produisant l'uréase (milieu urée-indole rouge en 2 heures) sont éliminées.
- les autres colonies ne produisant pas l'uréase seront ensemencées sur des galeries d'identification (API 20E) et un antibiogramme sera réalisé.

- Identification :

Comme pour toutes les entérobactéries, l'identification doit d'abord être biochimique, ce qui conduit pour les salmonelles au diagnostic de genre, puis sérologique ce qui amène au diagnostic de sérovar.

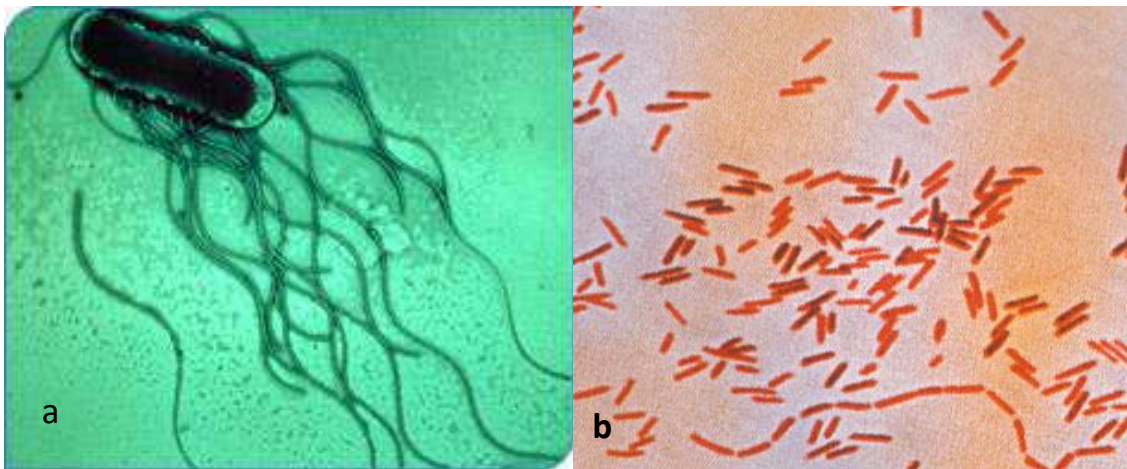


Figure 5 : Morphologie de *salmonella* : [22]

a : au microscope électronique.

b : au microscope optique après coloration de Gram.

2.2. Caractères biochimiques : [23]

De nombreux caractères biochimiques sont communs à toutes les salmonelles et permettent de porter le diagnostic de genre. Cependant, certains sérotypes possèdent des caractères particuliers. En outre, pour un même sérotype, il peut exister des variations biochimiques (Tableau III).

Tableau III: caractères différentiels des espèces et sous-espèces du genre *salmonella*[24-25]

Espèce	<i>S. enterica</i>					<i>S. bongori</i>	
	<i>enterica</i>	<i>salamae</i>	<i>arizonae</i>	<i>diarizonae</i>	<i>houtenae</i>	<i>indica</i>	
Caractères							
Dulcitol	+	+	-	-	-	d	+
ONPG (2 h)	-	-	+	+	-	d	+
Malonate	-	+	+	+	-	-	-
Gélatinase	-	+	+	+	+	+	-
Sorbitol	+	+	+	+	+	-	+
Culture sur KCN	-	-	-	-	+	-	+
L(+)-tartrate(a)	+	-	-	-	-	-	-
Galacturonate	-	+	-	+	+	+	+
γ-glutamyltransférase	+ ^(*)	+	-	+	+	+	+
β-glucuronidase	d	d	-	+	-	d	-
Mucate	+	+	+	-(70%)	-	+	+
Salicine	-	-	-	-	+	-	-
Lactose	-	-	-(75%)	+(75%)	-	d	-
Lyse par le phage O1	+	+	-	+	-	+	d
Habitat de la majorité des souches	Animaux à sang chaud		Animaux à sang froid et environnement				

(a) = d-tartrate.

+ = 90 % ou plus de résultats positifs.

(*) = Typhimurium d, Dublin.

- = 90 % ou plus de résultats négatifs.

ONPG : orthonitrophényl-β-galactoside .

KCN : cyanure de potassium.

d = résultats différents suivant les sérovars de la sous-espèce considérée.

Les salmonelles sont oxydase négatives, indole négatives urée négatives, produisent du gaz en présence du glucose (sauf *S.typhi* et *S.gallinarum pullorum*), se cultivent en présence de citrate comme seule source de carbone, produisent de l'H₂S (sauf *S.paratyphi A*) et possèdent une ornithine décarboxylase (sauf *S.para typhi A*)

Ces caractères sont indispensables au diagnostic bactériologique ; un autre caractère biochimique est très utile, c'est l'absence de l'acidification du lactose. Ce caractère permet le repérage des colonies dans la coproculture. Il existe des mutants porteurs des plasmides lactose positif.

La connaissance de ces caractères biochimiques est indispensable au diagnostic bactériologique, mais elle reste insuffisante à elle seule et ne peut définitivement compléter l'identité d'une salmonelle d'où le rôle des antigènes.

2.3. Caractères antigéniques : [26-29]

Comme les Entérobactéries, les salmonelles possèdent plusieurs types d'antigènes utilisés pour la classification et en diagnostic: l'antigène O, l'antigène H et l'antigène Vi (figure 6).

Selon la nomenclature, un antigène qui peut être absent ou présent sans que le diagnostic de sérotype soit changé, est écrit entre crochet (ex : O:[5]).

a. L'antigène O

L'antigène O correspond à la partie externe du lipopolysaccharide. Dans le schéma de Kauffman-White, 67 antigènes O sont considérés. On en distingue deux types :

- les antigènes O majeurs qui permettent de classer les sérotypes en groupe O. Par exemple dans le groupe D, sont retrouvés les sérotypes qui présentent l'antigène O:9 tels que Typhi et Enteritidis.
- Les antigènes O accessoires qui sont toujours liés à un antigène majeur. Ils peuvent n'avoir aucun intérêt pour le diagnostic. Ils peuvent également être liés à la présence d'un phage dans le cadre d'une conversion lysogénique qui consiste en la modification de l'antigène O.

Un antigène O accessoire pour le diagnostic est souligné quand il est lié à la conversion phagique (ex : O:14) [26].

b. L'antigène H

Les flagelles sont les structures permettant à la bactérie de se mouvoir. Ces polymères de flagelline permettent l'agglutination rapide et l'immobilisation des bactéries via l'utilisation d'anticorps anti-H. Chez *Salmonella*, l'antigène H peut se présenter sous deux états :

- un état unique où la bactérie ne produit qu'un type de flagelle. Ce cas, le moins fréquent chez *Salmonella*, est retrouvé chez *S. Typhi* ou encore chez *S. Enteritidis*.
- un état diphasique où la bactérie peut exprimer alternativement deux types de flagelles présentant des spécificités antigéniques différentes. Ainsi, *S. Typhimurium* peut présenter un antigène H soit de type i soit de type 1,2 [27].

La phase 1 de l'antigène H correspond à l'expression de la flagelline FliC. Les souches monophasiques comme *S. Enteritidis* expriment ce type de flagelle. La phase 2 correspond à la flagelline FljB. Le passage de la phase 1 à la phase 2 s'opère via l'inversion d'une région chromosomique, nommée région H (figure7). Cette région comporte le promoteur de l'opéron codant la flagelline FljB et une protéine FljA. L'inversion de cette région conduit à l'absence de transcription de cet opéron (position « off ») ce qui provoque la synthèse de la flagelline

FliC(phase1). Lorsque cette région est en position « on » (le promoteur dans le sens de transcription de l'opéron), les gènes *fljB* et *fljA* sont transcrits. La flagelline FljB (phase 2) est produite et la protéine FljA va contrôler négativement la synthèse de FliC via un mécanisme post-transcriptionnel. FljA va se lier à l'ARNm de *fliC* et diminuer sa demi-vie, empêchant ainsi sa traduction [28].

c. L'antigène Vi

Le seul antigène capsulaire connu chez *Salmonella* est l'antigène Vi. Il a été découvert par Felix et Pitt chez *S. Typhi*. Cet antigène, d'intérêt diagnostique, masque l'antigène O, rendant les bactéries « O-inagglutinables ». L'antigène Vi n'est rencontré que chez un nombre limité de sérotypes : *S. Typhi*, *S. Paratyphi C* et *S. Dublin*. Par chauffage de la suspension bactérienne à 100°C pendant 10 min, l'antigène Vi est solubilisé et l'antigène O devient accessible aux agglutinines. L'antigène Vi qui peut être perdu au cours d'une culture présente un intérêt épidémiologique, puisqu'il est le récepteur du bactériophage Vi II [29].

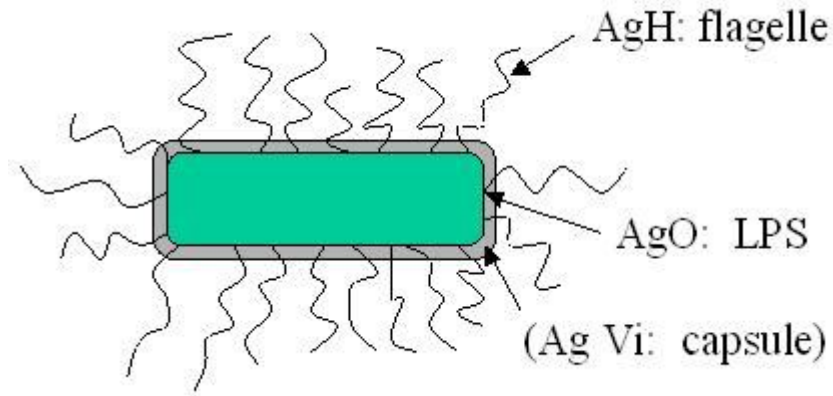


Figure 6 : les antigènes de *salmonella*. [22]

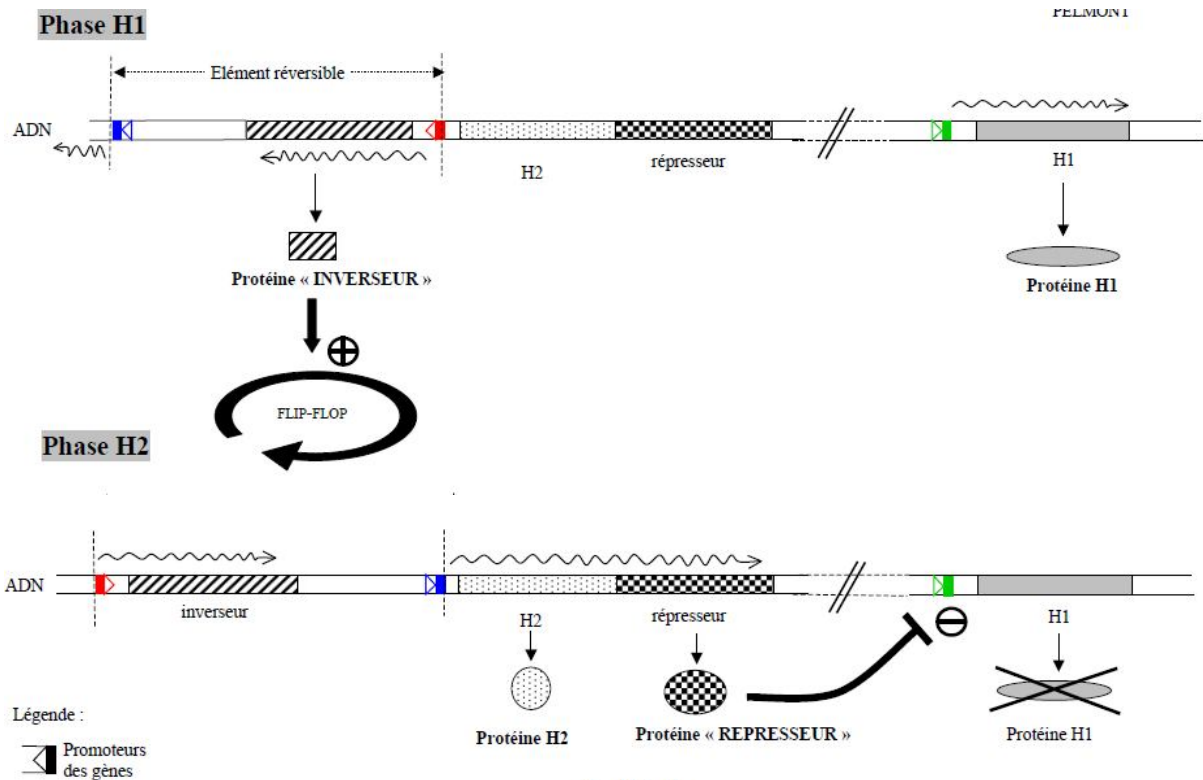


Figure 7 : l'inversion de phase de l'antigène H de *salmonella* (phénomène de flip-flop) [30]

Tableau IV : Extrait du tableau de KAUFFMANN-WHITE montrant formules antigéniques des sérotypes de *salmonella* les plus fréquents en France[31]

Mélange O	Groupe (fréquence en France)	Nom usuel	Antigènes O	Antigènes H	
				Phase 1	Phase 2
OMA	B (54,3 %)	<i>Paratyphi B</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	b	1, 2
		<i>Wien</i>	<u>1</u> , 4, 12, <u>27</u>	b	1, w
		<i>Stanley</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12, <u>27</u>	d	1, 2
		<i>Duisburg</i>	<u>1</u> , 4, 12, <u>27</u>	d	e, n, z15
		<i>Saintpaul</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12, <u>27</u>	e, h	1, 2
		<i>Reading</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	e, h	1, 5
		<i>Chester</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	e, h	e, n, x
		<i>Derby</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	f, g	[1, 2]
		<i>Agona</i>	<u>1</u> , 4, 12	f, g, s	-
		<i>Typhimurium</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	i	1, 2
		<i>Brandenburg</i>	<u>1</u> , 4, [5], 12	i, v	e, n, z15
		<i>Heidelberg</i>	1, 4, 12	r	1, 2
		<i>Coeln</i>	4, [5], 12	y	1, 2
		<i>Essen</i>	4, 12	g, m	-
<i>Abortusovis</i>		c	1, 6		
OMB	C (17,5 %) C1	<i>Paratyphi C</i>	6, 7 [Vi]	c	1, 5
		<i>Choleraesuis</i>	6, 7	c	1, 5
		<i>Isangi</i>	6, 7	d	1, 5
		<i>Livingstone</i>	6, 7	d	1, w
		<i>Emsbutzel</i>	6, 7, <u>14</u>	d	1, w
		<i>Montevideo</i>	6, 7	g, m, s	-
		<i>Oranienburg</i>	6, 7	m, t	-
	C2	<i>Thompson</i>	6, 7	k	1, 5
		<i>Infantis</i>	6, 7	r	1, 5
		<i>Muenchen</i>	6, 8	d	1, 2
		<i>Manhattan</i>	6, 8	d	1, 5
		<i>Newport</i>	6, 8	e, h	1, 2
		<i>Blockley</i>	6, 8	k	1, 5
		<i>Lichtfield</i>	6, 8	l, v	1, 2
<i>Bovismorbificans</i>	6, 8	r	1, 5		
OMA	D (17,3%)	<i>Typhi</i>	9, 12 [Vi]	d	-
		<i>Enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m	-
		<i>Dublin</i>	1, 9, 12	g, p	-
		<i>Gallinarum</i> (volailles)	<u>1</u> , 9, 12	-	-
		<i>Panama</i>	1, 9, 12	l, v	1, 5
		<i>Strasbourg</i>	[9], 46	d	1, 7
OMA	E (7%) E1	<i>Muenster</i>	3, 10	e, h	1, 5
		<i>Anatum</i>	3, 10	e, h	1, 6
		<i>Meleagridis</i>	3, 10	e, h	1, w
		<i>London</i>	3, 10	l, v	1, 6
		<i>Give</i>	3, 10, [15]	l, v	1, 7
E4	<i>Senftenberg</i>	1, 3, 19	g, [s], t	-	
OMB	G (2%)	<i>Kadougou</i>	<u>1</u> , 13, 23	i	1, w
		<i>Worthington</i>	<u>1</u> , 13, 23	z	1, 5
OMA	A (0,26 %)	<i>Paratyphi A</i> (Afrique, Asie)	1, 2, 12	a	-

- Facteurs entre crochet : peuvent être absents sans que le diagnostic soit changé.
- Facteurs O soulignés : liés à la conversion phagique (lysogénique).

d. Les techniques d'identification des sérotypes : [32-40]

- Le sérotypage classique par agglutination nécessite l'emploi d'environ 200 antisérums (polyvalents et monovalents) polyclonaux absorbés, préparés chez le lapin. Le sérotypage classique par agglutination reste le sérotypage de référence et permet de mettre en évidence plus de 2.600 sérotypes.

- Le sérotypage moléculaire d'une souche de *Salmonella*. Trois techniques permettent de compléter le typage ou de suppléer le sérotypage classique :

- L'analyse MLST (Multilocus sequence typing). Cette méthode est basée sur l'analyse de la séquence de 7 gènes conservés (dits gènes de ménage) après amplification génique. La base de données du centre national de référence des *salmonella* situé au sein de l'Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques (UBPE) à l'institut Pasteur à Paris comprend 2097 souches de *Salmonella*(consultée le 29 mars 2012) appartenant aux sous-espèces I ou enterica (n=1572), II ou salamae (n=212), IIIa ou arizonae (n=45), IIIb ou diarizonae (n=154), IV ou houtenae (n=64) et VI ou indica (n=14) de l'espèce enterica et à l'espèce bongori (n=36) couvrant 910 sérotypes [32-40].

- Le séquençage après PCR des gènes de flagellines fliC et fljB. Cette méthode se base sur l'analyse des gènes codant pour les 2 phases flagellaires de *Salmonella*. La base de données de l'Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques (UBPE) comprend 751 souches (consultée le 29 mars 2012) qui ont été analysées simultanément pour leurs allèles des gènes fliC et/ou fljB et pour leurs types MLST.[32-40]

- L'analyse du polymorphisme des 2 régions CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) par PCR puis séquençage. Plus de 3800 spacers différents ont été décrits par cette méthode mise au point au CNR Salmonella.[32-40]

e. La lysotypie :[41]

La lysotypie des *salmonella* est l'identification de types microbiens par la recherche de leur sensibilité à l'action des phages spécifiques.

Le bactériophage est un virus spécifiquement pathogène pour certaines variétés ou sérotypes de germes et permet ainsi de faire, à l'intérieur d'un même sérotype, une identification précise.

On dispose de toute une batterie de phages spécifiques à l'égard des *salmonella*, les uns n'attaquent que le bacille d'EBERTH, les autres telle ou telle *salmonella*.

Ainsi, grâce à la lysotypie, on a pu dresser un tableau lysotypique de classification des salmonelles, qui peut rendre les plus grands services pour les enquêtes épidémiologiques. Elle permet d'identifier une souche avec précision et d'en suivre l'acheminement [41].

3. Facteurs de virulence impliqués dans les interactions bactéries-cellules :

Salmonella dispose d'un arsenal de facteurs de virulence jouant un rôle à différentes étapes du processus infectieux. Pour interagir avec la cellule-hôte, les salmonelles vont mettre en jeu des facteurs d'attachement, de pénétration et de survie intracellulaire. Ce chapitre n'a pas pour intention de dresser une liste

exhaustive des facteurs impliqués dans les interactions bactéries-cellules tant leur nombre est important. Il est intéressant de distinguer les facteurs de virulence qui ne sont pas forcément spécifiques de souches pathogènes de ceux qui le sont.

Ainsi, les fimbriae ou pili, le lipopolysaccharide (LPS) mais aussi le flagelle sont présents chez des souches non pathogènes mais contribuent plus ou moins clairement au caractère pathogène d'une bactérie. Les facteurs de virulence spécifiques jouent quant à eux, un rôle plus clair et sont notamment codés sur des îlots de pathogénicité, marqueurs de la plasticité génomique et de l'évolution. Un point sur ces îlots est présenté dans ce chapitre.

3-1. Les facteurs communs aux bactéries pathogènes et non-pathogènes

a. Fimbriae ou pili

Pour s'attacher aux cellules, les salmonelles disposent de structures de surface filamenteuses nommées fimbriae ou encore pili. Ces structures longues de 0,5 à 10 µm et larges de 2 à 8 nm sont des polymères de fimbrines (Figure 8). Les protéines intervenant dans la biosynthèse de ces fimbriae sont codées par plusieurs gènes organisés en opéron.

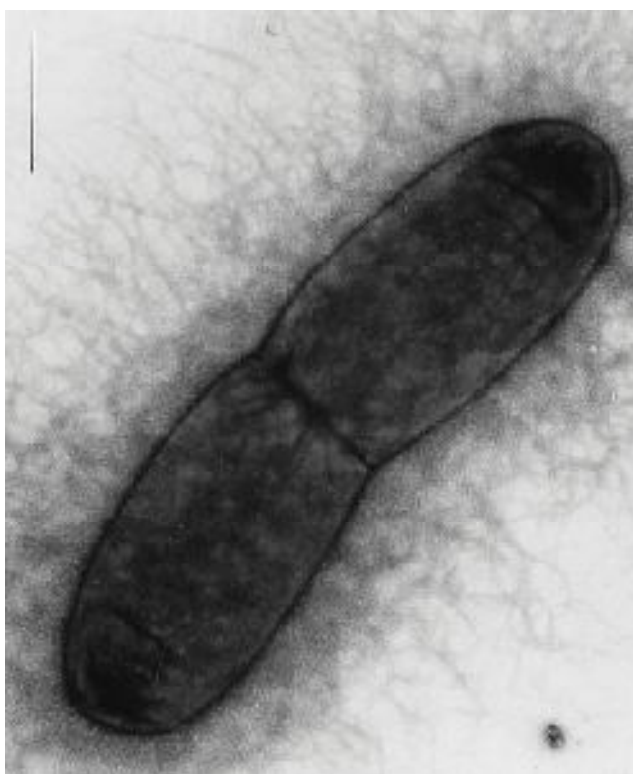


Figure 8 : Image par microscopie électronique à transmission d'une souche d'*E. coli* exprimant les pili codés par l'opéron *pef* cloné sur un plasmide. [42]

En général, un opéron code un fimbriae. Les salmonelles disposent ainsi d'une dizaine d'opérons différents. Le nombre exact varie suivant les sérotypes. Les fimbriae les plus décrits chez *Salmonella* sont les pili de type I (SEF21 : *salmonella enteritidis* fimbriae chez *S. Enteritidis*) codés par l'opéron *fim* dont les propriétés d'agglutination des levures ou des globules rouges sont inhibées par le mannose. Il existe d'autres pili comme ceux codés par les opérons *lpf* (pour « long polar fimbriae »), *pef* (pour « plasmid-encoded fimbriae ») ou *agf* (pour « aggregative fimbriae ») codant les fimbriae fins agrégatifs nommés aussi curli ou encore SEF17 chez *S. Enteritidis*[43]. Leurs propriétés d'agglutination sont insensibles au mannose. Les *Salmonelles* disposent donc d'un répertoire

étendu de fimbriae et peuvent en exprimer plusieurs simultanément. L'expression des différents pili n'a pas toujours été montrée *in vitro* en milieu de culture. L'expression de certains de ces pili, comme ceux codés par les opérons *bcf*, *stb*, *stc* ou *std* n'a été montrée qu'en anses iléales ligaturées bovines [44-46].

In vitro, les pili, dont l'expression est très faible en culture, ont été associés à l'attachement aux cellules. Il a été montré que les fimbriae codés par *lpf* jouent un rôle dans l'attachement aux cellules HEP-2, au contraire des pili codés par *pef*. L'attachement aux cellules HeLa semble, lui, plutôt lié aux fimbriae de type I [47]. Chez *S. Typhimurium*, sur culture d'organes, les pili codés par *pef* et *lpf* ont été impliqués dans l'attachement à l'intestin murin respectivement au niveau des entérocytes et des plaques de Peyer [48].

In vivo, le rôle des pili dans la virulence est sujet à controverse. La délétion des quatre opérons *pef*, *lpf*, *fim* et *agf* (aussi connu sous le nom de *csg*) chez *S. Typhimurium*, conduit à l'augmentation de la dose létale 50 orale chez la souris [49]. D'autres opérons comme *bcf*, *stb*, *stc* ou *std* jouent également un rôle dans la persistance intestinale de *S. Typhimurium* chez la souris [50-51]. L'adhésine de SEF14, fimbriae codé par *sef ABCD*, est nécessaire pour une bonne internalisation par les macrophages dans la cavité péritonéale [52]. Chez le poulet, certains opérons (*stb*, *pef*, *sth*, *agf*) ont également été décrits comme importants pour la colonisation intestinale [53]. SEF14 favorise la colonisation splénique du poulet par *S. Gallinarum* [54]. D'autres travaux ne vont cependant pas dans ce sens et montrent que *S. Enteritidis* délétée d'un ou plusieurs fimbriae peut coloniser normalement les organes profonds des poulets [55-57]. Cette

controverse du rôle des fimbriae dans la pathogénie des salmonelles doit trouver son origine dans le caractère redondant des fimbriae mais aussi dans la diversité des mutations réalisées (délétions totales des opérons codant des fimbriae ou seulement d'un gène de l'opéron), des sérotypes de salmonelles et des modèles *in vitro* et *in vivo* utilisés pour les étudier. De plus, les mécanismes exacts impliquant ces structures ne sont pas encore élucidés.

b. Lipopolysaccharide

Le LPS est un constituant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Il est constitué de trois parties: (i) le lipide A, région proximale hydrophobe constituée d'un squelette de glucosaminyl-B-(1->6)-glucosamine substitué avec six ou sept résidus d'acides gras saturés, (ii) le core oligosaccharidique et (iii) l'antigène O en région distale, partie hydrophile. Ce glycolipide immunogène est présent à la surface de la bactérie et peut se présenter sous différents aspects : lisse (« LPS-smooth ») ou rugueux (« LPS-rough»). Ces LPS se caractérisent par la présence ou l'absence d'antigène O respectivement.

De plus, il existe des mutants dits « deep rough » caractérisés par une perte au niveau proximal du core du LPS [58]. Ces bactéries sont alors plus sensibles aux composés hydrophobiques comme des colorants, des antibiotiques, des sels biliaires ou des détergents. Le rôle du LPS dans la virulence de *Salmonella* est étudié depuis de nombreuses années. Le choc septique, causé par le lipide A relargué à la suite de lyse bactérienne dans le sang, est largement connu. Cependant, le LPS intervient également au niveau des interactions bactéries-cellules épithéliales. Une souche de *S. Typhimurium* présentant un LPS rugueux

va mieux s'attacher aux cellules qu'une souche présentant un LPS lisse. Cela peut s'expliquer par une augmentation du caractère hydrophobe d'un LPS rugueux par rapport à un LPS normal, ce qui renforce le contact avec la membrane de la cellule épithéliale, conduisant d'ailleurs à une certaine agrégation des bactéries entre elles [59]. Cependant, ce rôle ne peut être généralisé à tous les sérotypes. Ainsi, un mutant « deep rough » de *S. Typhi* ne peut plus s'attacher et pénétrer dans les cellules.

In vivo, un LPS complet de *S. Typhimurium* favorise la colonisation intestinale chez la souris et l'établissement d'une persistance systémique [50][59].

Il a même été identifié comme un facteur de colonisation de l'intestin bovin et aviaire [53][60]. Plus précisément, il joue un rôle dans le franchissement du mucus permettant à la bactérie d'interagir avec l'épithélium [61]. Comme pour les fimbriae, les mécanismes moléculaires expliquant le rôle du LPS dans la virulence de *Salmonella* restent encore mal connus.

3.2. Îlots de pathogénicité

Les îlots de pathogénicité (PAI) appartiennent plus largement à la famille des îlots génomiques. Les îlots génomiques acquis par transfert horizontal sont distingués du chromosome propre à la bactérie réceptrice, qui est le « coeur » du génome. Ils sont généralement proches d'un gène codant un ARNt et flanqués par des séquences répétées directes. Ils peuvent également porter des gènes codant des facteurs de mobilité génétique comme des transposases ou des intégrases. Le groupe de gènes présents dans ces îlots va conférer un avantage

sélectif à la bactérie, au niveau du métabolisme, de l'adaptation ou de la résistance à l'environnement ou encore de la virulence [62]. A l'heure actuelle, plus d'une quinzaine d'îlots, nommés en général SPI pour « *Salmonella* Pathogenicity Island » ont été identifiés chez *Salmonella*. Ces îlots codent des facteurs de virulence comme les systèmes de sécrétion de type III (TTSS : type three secretion system), des effecteurs sécrétés par les TTSS, des fimbriae, un système de captation du fer. La caractérisation fonctionnelle de ces îlots n'est pas toujours aboutie [63].

3.3. Autres facteurs de virulence

Salmonella dispose d'autres facteurs de virulence qui ne sont pas localisés dans des îlots de pathogénicité. Ils peuvent cependant être observés sur des régions du chromosome liées à un transfert horizontal de gènes, comme les bactériophages, ou encore sur des supports génétiques mobiles comme des plasmides [64-66].

4. La résistance aux antibiotiques :

À l'état sauvage, *S. enterica* sérotype *Typhi* est naturellement sensible aux différents antibiotiques actifs sur les entérobactéries [17], mais depuis les années 1970, des souches multirésistantes ont émergé à travers le monde portant des plasmides de résistances aux trois principales molécules: chloramphénicol, ampicilline et au cotrimoxazole [7, 16,18–20] (tableaux V, VI et VII).

Plus récemment encore, des souches ont été touchées par des mutations au niveau du gène *gyrA* (codant pour l'ADN gyrase),leur conférant ainsi une résistance aux quinolones [16,21–23],et qui sont parfois difficiles à détecter par

les tests de sensibilité conventionnels (méthode de diffusion sur milieu gélosé). Des études montrent que même l'utilisation de l'acide nalidixique pour le dépistage de la résistance aux quinolones n'est pas toujours valable, du fait que des souches de sérotype *Typhi* sensibles à l'acide nalidixique étaient retrouvées résistantes à la ciprofloxacine ! [24]. Une telle erreur dans l'antibiogramme pourrait conduire à un échec thérapeutique chez les malades traités par ces molécules [25].

Tableau V : Résistance aux antibiotiques du sérotype *typhi*
en France de 1997 à 2011 : [32, 67,68]

Antibiotique	% de souches résistantes en :							
	1997 (n=40) (N=170)	2002 (n=40) (N=133)	2005* (n=63) (N=116)	2007* (n=65) (N=65)	2008* (n=85) (N=85)	2009* (n=120) (N=120)	2010* (n=108) (N=109)	2011* (n=102) (N=102)
Amoxicilline	0	2,5	8,1	20	11,8	16,0	15,7	13,7
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	7,5	17,8	33,3	30,6	24,1	38,9	39,2
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	2,7	3,9
Cotrimoxazole	5	7,5	7,9	22,2	11,8	18,8	20,4	13,7
Chloramphénicol	7,5	7,5	5,9	15,6	10,6	17,9	16,7	12,7
Tétracycline	5	7,5	5,9	15,6	8,2	10,7	10,2	4,9
Azithromycine	NT	NT	NT	NT	NT	0	0	0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR *Salmonella*

*Souches isolées en France métropolitaine excluant les souches provenant de Mayotte et des Antilles-Guyane.

NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009

Tableau VI : Résistance aux antibiotiques du sérotype *paratyphi A*
en France de 2005 à 2011 : [32, 67,68]

Antibiotique	% de souches résistantes en :					
	2005 (n=21) (N=33)	2007 (n=43) (N=43)	2008 (n=41) (N=41)	2009 (n=40) (N=40)	2010 (n=30) (N=30)	2011 (n=31) (N=32)
Amoxicilline	0	2,3	2,4	0	0	0
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	71,4	34,9	61,9	68,0	76,7	90,3
Ciprofloxacine	0	0	0	0	3,3	0
Cotrimoxazole	0	2,3	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	2,3	2,4	0	0	0
Tétracycline	0	2,3	2,4	0	3,3	0
Azithromycine	0	NT	NT	0	0	0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype isolées en France métropolitaine (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*
NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009

Tableau VII : Résistance aux antibiotiques du sérotype *paratyphi B*
en France de 2000 à 2011 : [32, 67,68]

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	2000 (n=68) (N=75)	2002 (n=78) (N=78)	2006 (n=35) (N=51)	2007 (n=40) (N=40)	2008 (n=47) (N=51)	2009 (n=55) (N=55)	2011 (n=37) (N=38)
Amoxicilline	5,1	28,2	8,6	7,5	8,5	5,5	8,1
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	1,5	0	2,9	5	4,3	10,9	21,6
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	5,1	29,5	8,6	7,5	8,5	5,5	10,8
Triméthoprime	0	7,7	0	2,5	2,1	0	5,4
Chloramphénicol	5,1	24,4	8,6	5	8,5	7,3	2,7
Tétracycline	7,4	25,6	8,6	7,5	12,7	3,6	5,4

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

B. Réservoir du germe : [69,70]

Les *salmonella typhi* et *S.paratyphi A et C* ont un réservoir strictement humain, alors que le *S.paratyphi B* est ubiquitaire (retrouvé chez les mammifères et les volailles). Ce réservoir est constitué par :

1. Le malade et le convalescent :

Au cours même de la fièvre typhoïde, les bacilles typhiques et paratyphiques sont en grand nombre dans les selles, mais leur élimination se prolonge pendant toute la convalescence et même des mois après. Rarement, on constate chez les malades une élimination urinaire, celle-ci est tardive et brève.

2. Les porteurs sains :

Ces porteurs de germe, volontiers chroniques et méconnus jouent un rôle capital dans la pérennisation de l'endémicité de l'infection. Un tiers des porteurs chroniques n'ont pas des antécédents connus de typhoïde. Ces porteurs sont d'autant plus dangereux que leurs métiers les mettent en contact avec l'alimentation.

Les porteurs sains constituent l'étape indispensable de toute enquête épidémiologique ; d'où l'intérêt du dépistage systématique dans l'entourage du patient atteint de fièvre typhoïde.

C. La transmission : [71]

La fièvre typhoïde est, par excellence, la maladie du péril fécal. La transmission peut être directe interhumaine, mais le plus souvent indirecte à partir d'aliments (ou d'eau) contaminés.

1. La contamination directe :

La contamination directe joue un rôle restreint dans la propagation de la maladie (environ 5%) [72]. Elle a lieu dans l'entourage des typhiques par les selles ou le linge souillés.

2. La contamination indirecte :

La contamination est très souvent indirecte. En effet, quoique relativement fragiles, les bacilles typho-paratyphiques survivent quelques temps dans le milieu extérieur et diffusent avec facilité.

***L'eau :** elle est le vecteur fondamental des salmonelles émises par les porteurs. Les déjections des porteurs peuvent, en effet souiller les sources, les puits, et même les rivières où les germes vont persister pendant plusieurs semaines.

La contamination peut être accidentelle (canalisation, réservoirs). la promiscuité de bornes fontaines, W-C et douches publics conjuguent au péril hydrique et fécal.

*** La glace :** elle permet la survie des germes qui peuvent être contenus dans l'eau ayant servi à la préparation.

*** Les coquillages :**(moules, huîtres et autres fruits de mer), le plus souvent sont infectés avant leur récolte par l'intermédiaire de l'eau de mer. Il est plus rare qu'ils soient souillés sur l'étalage du marchand par l'eau ou de la glace destinée à les « rafraîchir».

* **Le lait consommé cru et ses sous-produits** (fromages frais, beurre, crèmes fraîches, crèmes glacées) peuvent également provoquer la fièvre typhoïde.

* **Les légumes et les fruits** sont contaminés par la pratique de l'épandage (contamination par des engrais).

Enfin **les mouches** par leur rôle de vecteur, transportent les germes des matières fécales humaines aux aliments.

D. Réceptivité :[73]

Généralement, la typhoïde confère une immunité à vie. Les réinfections sont rares, tout au moins dans les cas où la primo-infection n'a pas été interrompue par une antibiothérapie précoce. On pense que la protection immunitaire contre la typhoïde implique à la fois des réponses à médiation cellulaire et des réponses humorales. Après une infection naturelle, des anticorps spécifiques apparaissent dans le sérum et les intestins. D'après des études sur l'animal, l'IgA sécrétoire spécifique de l'antigène O jouerait un rôle important au niveau intestinal. Une activité cytotoxique T lymphocytaire a été mise en évidence après vaccination par voie orale au moyen de vaccin vivant atténué, ce qui donne à penser que les lymphocytes T cytotoxiques seraient impliqués dans la défense contre la fièvre typhoïde.

E. Facteurs favorisants :

Les salmonelloses sont des maladies du péril fécal. Les conditions d'hygiène précaires constituent les facteurs clé dans la transmission de la maladie. Il semblerait que pour la fièvre paratyphoïde les facteurs de risque les plus fréquents soient en rapport avec l'alimentation tandis que l'infection à *Salmonella Typhi* serait plus à rapporter à une condition d'hygiène précaire et à des problèmes d'accès à l'eau. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'inoculum nécessaire est plus important pour la fièvre paratyphoïde [74].

Le risque de développer la maladie après ingestion d'un produit contaminé dépend :

- de la virulence de la souche.
- de l'importance de l'inoculum bactérien.
- du statut immunitaire de l'hôte
- du pH gastrique [74].

La dose infectante minimale varie de 1000 à un million de bactéries. Les souches Vi négatives sont moins infectantes et moins virulentes que les souches Vi positives [75]. La bactérie devant survivre à la traversée de la barrière gastrique pour atteindre l'intestin grêle, un pH gastrique bas constitue un mécanisme de défense important. Par conséquent, toutes les circonstances provoquant une élévation de pH gastrique augmentent le risque d'infection en abaissant la dose infectante nécessaire (jusqu'à 1000). Les facteurs de risque individuels sont :

- les âges extrêmes de la vie.
- la prise d'anti-H2, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de grandes quantités d'anti-acides.
- les antécédents de gastrectomie.
- la diminution de la mobilité intestinale (médicaments, diabète).

Comme toutes les pathologies infectieuses, l'immunodépression constitue un facteur favorisant les salmonelloses. Une étude effectuée sur les diarrhées au cours du SIDA montre que 3 à 10% étaient dues à des salmonelles [76].

D'autres pathologies comme la drépanocytose et l'hypochlorhydrie gastrique rendent les sujets plus réceptifs à la fièvre typhoïde [77]. A ceci s'ajoute la résistance aux antibactériens liée le plus souvent à un usage mal adapté des antibiotiques.

F. Aspects épidémiologiques:

1. Fièvre typhoïde à travers le monde :

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont ubiquitaires. *S.typhi* est cosmopolite, tandis que la répartition des *salmonelles* de type paratyphoïde est inégale. Les *S. paratyphi A* sont surtout répandues en Afrique, les *S. paratyphi B* en Europe et les *S.paratyphi C* en Extrême-Orient. Elles sont endémiques dans les pays en développement à faible niveau d'hygiène (Asie, Afrique, Amérique du Sud) [78]. Les données mondiales les plus récentes font état de plus de 21 millions de cas annuels et de plus de 200 000 morts [79]. L'incidence la plus élevée est observée en Asie avec 274 cas pour 100 000 habitants. Trois pays, le Pakistan, l'Inde et le Bangladesh rassemblent environ 85 % des cas mondiaux

[79-81] avec une incidence majeure chez les enfants de 2 à 15 ans. *Salmonella Typhi* représente la cause la plus fréquente de bactériémie dans cette population avec une incidence allant de 149 à 573 cas pour 100.000 enfants en Inde, au Pakistan et en Indonésie [81-83].

Dans les pays développés, la typhoïde est devenue essentiellement une pathologie du voyageur de retour d'une zone d'endémie [84]. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle est passée de 7,5 pour 100.000 en 1940 à 0,2 pour 100.000 dans les années 90 et la proportion de cas liés aux voyageurs de 33 % dans les années 70 à 81 % à la fin des années 90. Globalement, 0,13 à 1,2 cas de typhoïde pour 100.000 habitants sont déclarés par an dans les pays développés, la plupart étant des cas importés [84].

En France métropolitaine, l'incidence annuelle est de 0,23 pour 100.000 habitants avec environ 90 % des infections acquises lors d'un séjour en zone d'endémie. Celle-ci est en constante diminution depuis le dernier pic épidémique observé en 1949 et est inférieure à 1 cas pour 100.000 habitants depuis la fin des années 1980 [85].

Le risque de contracter une fièvre typhoïde ou paratyphoïde semble varier en fonction de la région géographique visitée. Actuellement, le sous-continent indien est la région à plus fort risque de contamination. Le risque global pour un voyageur y est 18 fois plus élevé que dans n'importe quelle autre région géographique [84, 86].

La répartition géographique des zones d'endémie de la fièvre typhoïde est représentée sur la figure 9.

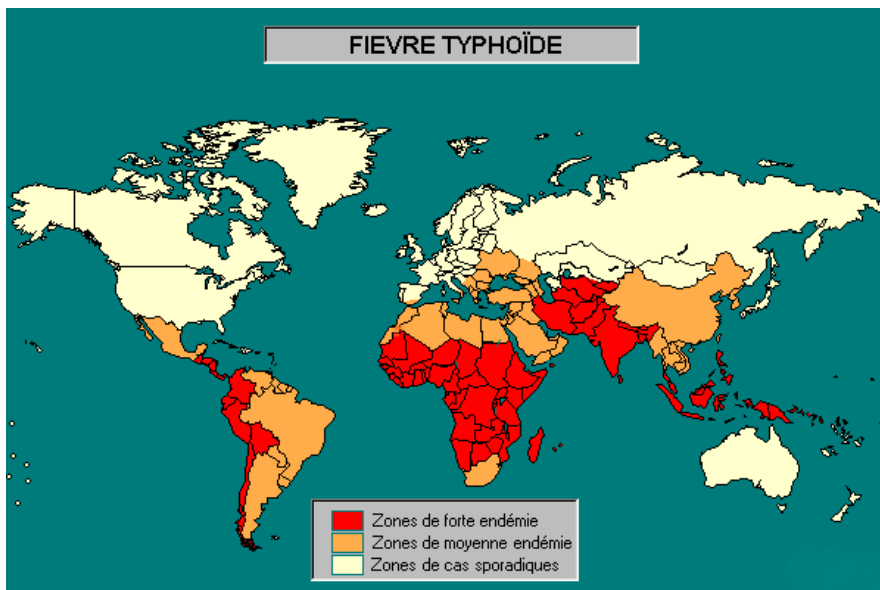


Figure 9: répartition géographique de la fièvre typhoïde dans le monde. [87]

2. Epidémiologie de la fièvre typhoïde au Maroc : [88-89]

A l'instar des pays en voie de développement, la fièvre typhoïde sévit au Maroc à l'état endémique avec des poussées épidémiques limitées dans le temps et dans l'espace. L'incidence annuelle de la maladie est passée de 49,2 cas pour 100.000 habitants en 1988 à 4,2 cas pour 100.000 habitants en 2004. Comme il s'agit d'une maladie liée à l'hygiène, les facteurs favorisant l'apparition des poussées épidémiques sont essentiellement liés à la pénurie d'eau de boisson et la contamination de ces eaux par l'évacuation non hygiénique des excréta. Une augmentation de la morbidité de la maladie en 2005 a été enregistrée dans certaines provinces et préfectures du royaume avec notamment la détection de deux foyers épidémiques au niveau des provinces de Béni Mellal et Khénifra. En 2011, 350 cas de fièvre typhoïde ont été déclarés, répartis essentiellement sur 3 régions : meknes-tafilelt (158 cas), tanger-tétouan (72 cas) et fès-boulemane (37 cas).



IV. PHYSIOPATHOLOGIE

Salmonella Typhi atteint son hôte uniquement par l'iléon terminal contrairement aux autres salmonelles non typhiques qui pénètrent également par le colon. *S. Typhi* possède des fimbriaes qui lui permettent d'adhérer à l'épithélium recouvrant les plaques de Peyer (tissu lymphoïde de l'iléon), relais principal des macrophages allant des intestins vers le système lymphatique.

Après internalisation de *S.Typhi* par les macrophages, celle-ci est transportée dans les tissus lymphoïdes sous-jacents (follicules lymphoïdes intestinaux, ganglions de drainage mésentériques). Les bactéries colonisent ensuite le système réticulo-endothélial de la rate, du foie, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques. A ce niveau *S.Typhi* se multiplie jusqu'à atteindre une densité critique et provoque l'apoptose des macrophages; elle est ainsi relarguée dans le système sanguin pour ensuite envahir le reste du corps. La vésicule biliaire peut être infectée par cette bactériémie ou bien par contamination directe de la bile par *S.Typhi*. Le résultat est que cet organisme pénètre de nouveau dans le tractus gastro-intestinal par la bile et réinfecte les plaques de Peyer. Les bactéries qui ne réinfectent pas l'hôte sont rejetées dans les selles et sont de ce fait capables d'infecter d'autres hôtes [90].

La typhoïde est donc d'abord une septicémie d'origine lymphatique : d'où une dissémination sanguine progressive rendant compte de la progressivité d'installation des symptômes et de la faible concentration de bactéries dans le sang. Cet état septicémique explique la fièvre, la splénomégalie, les taches rosées lenticulaires et les localisations suppurées secondaires.

En outre la lyse bactérienne à l'intérieur des ganglions mésentériques libère une endotoxine dont les effets s'exercent à distance, expliquant le tufhos, le dérèglement thermique, le collapsus cardio-vasculaire et les complications digestives.

Le schéma du cycle de *salmonella typhi* est présenté ci-après

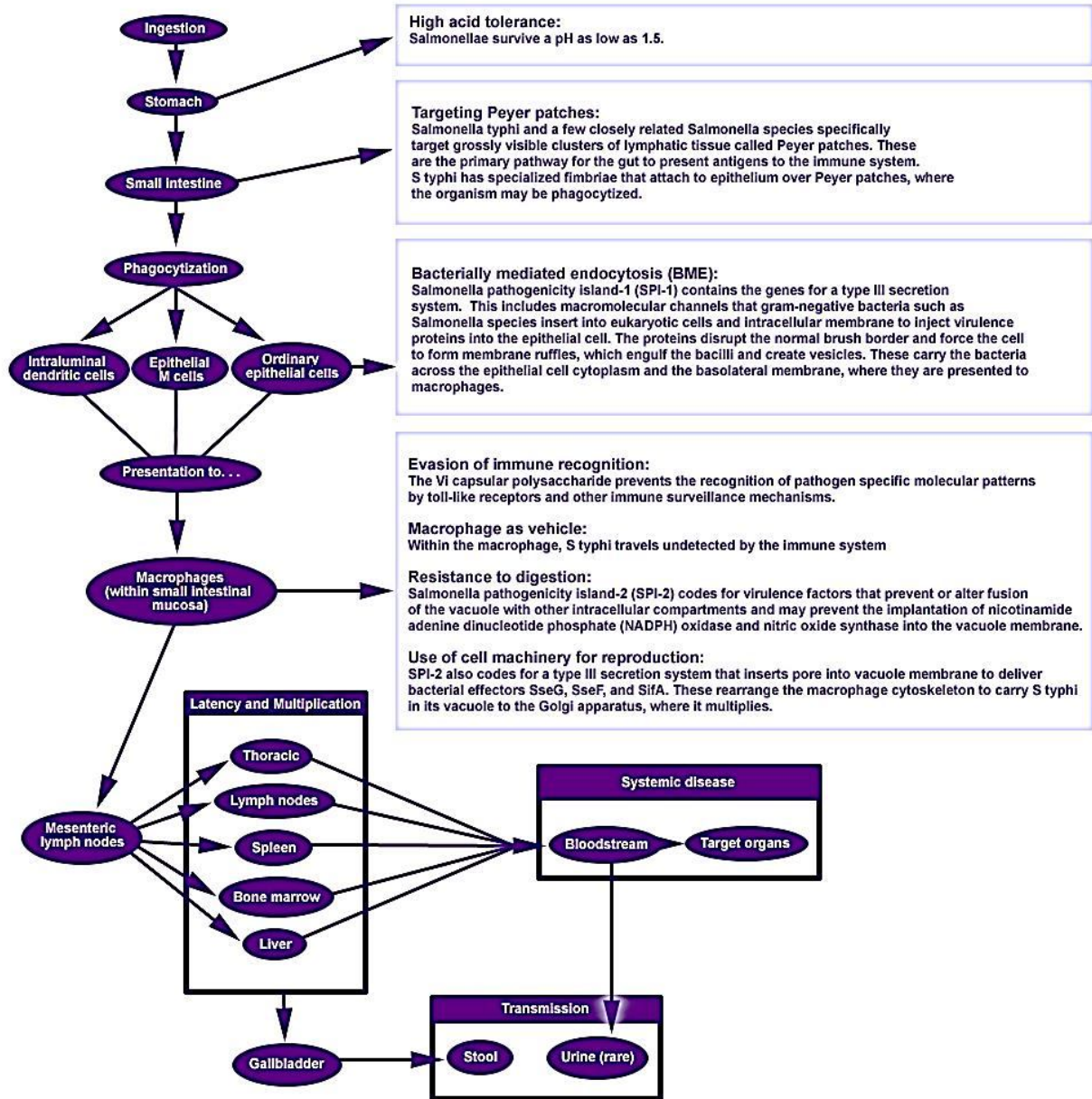


Figure 10 : Schéma représentant le cycle de *salmonella typhi*. [90]

Le taux de bactéries chez les patients présentant une infection aiguë indique une Concentration médiane de 1 bactérie/ml de sang et environ 10 bactéries/ml de moelle Osseuse. La fièvre typhoïde induit une réponse humorale systémique et locale, et cellulaire, mais ceci confère une protection incomplète contre la rechute et la réinfection.

L'interaction entre les médiateurs immunologiques de l'hôte et les facteurs bactériens pourraient contribuer à la nécrose des plaques de Peyer.



V. CLINIQUE :

A. Mode de début

L'incubation est de durée variable, souvent difficile à évaluer entre 7 à 15 jours, parfois un peu plus. Un épisode diarrhéique spontanément réversible est parfois noté surtout quand il s'agit d'une contamination coquillière (forme à début diphasique).

La fièvre typhoïde est classiquement décrite comme évoluant en deux septénaires. Au cours du premier septénaire, la «phase d'invasion», le patient peut présenter différents modes d'installation dans la maladie.

- Le début classique ne s'observe en fait que dans 30 à 50% des cas, il est insidieux, marqué par l'apparition et l'accentuation successive de :
 - Troubles digestifs : anorexie, nausées, constipation insolite, douleurs abdominales modérées et parfois diarrhées.
 - Troubles nerveux : céphalées, insomnies, vertiges;
 - Épistaxis unique ou répété, inconstant mais évocateur.
 - Surtout une fièvre d'ascension progressive, atteignant 39-40 °C en 4 à 7 jours, accompagnée d'une asthénie croissante, d'un certain degré de prostration.

A ce stade, l'examen clinique permet déjà d'évoquer le diagnostic : langue saburrale, météorisme abdominal, fosse iliaque droite sensible et gargouillante, splénomégalie modérée, et pouls peu accéléré, dissocié de la température.

Cependant les symptômes, souvent peu spécifiques de la fièvre typhoïde, sont souvent à l'origine d'une confusion diagnostique avec le paludisme, la leptospirose ou l'hépatite virale.

- Les débuts atypiques :
 - Tableau pseudo-grippal.
 - Tableau de gastro-entérite fébrile.
 - Bien plus rarement, c'est une localisation inhabituelle qui inaugure l'affection, comme une méningite, une pneumopathie.

B. A la période d'état (deuxième septénaire)

1) Le tableau clinique actuel, contrairement aux manifestations inaugurales, reste habituellement conforme aux descriptions classiques:

- La fièvre est pratiquement constante (96 à 100% des cas), le plus souvent entre 39 et 40 °C, parfois accompagnée de frissons, régulière, en plateau, avec de faibles rémissions matinales. La dissociation du pouls est notée dans 60 à 80 % des cas.
- Le tymphos : prostration, indifférence, inversion du rythme nyctéméral, délire modéré ne s'observe en fait que dans 30 à 45 % des cas. Il est surtout intense dans les formes graves où le malade est prostré, inerte, confus voire délirant.

- La diarrhée : n'est présente que dans 60 à 70 % des cas ou au contraire une constipation (les adultes sont souvent constipés, alors que les enfants, ou les patients VIH, présentent souvent une diarrhée, décrite comme « jus de melon »)

A ce stade, l'examen clinique retrouve :

- Une fosse iliaque droite sensible et gargouillante (50 à 100% des cas) associée ou non à un météorisme abdominal.
- Une splénomégalie : modérée, de consistance molle, (40 à 80% des cas), parfois associée à une hépatomégalie modérée.
- Les taches rosées lenticulaires s'observent dans 20 à 30% des cas : petites macules arrondies de 2 à 4 mm de diamètre, rose pale, de la grosseur d'une tête d'épingle, s'effaçant à la vitro-pression, elles siègent électivement sur l'abdomen, les flancs et la base du thorax. Évoluant en deux à trois poussées de trois à cinq jours, elles sont généralement peu nombreuses, et décelées par un examen attentif. Leur nombre peut augmenter au début du traitement.
- Les ulcérations de Duguet (10% des cas) : ulcérations superficielles, ovalaires, à grand axe vertical, indolores, elles siègent sur un ou les deux piliers antérieurs du voile du palais.
- Des râles bronchiques des bases sont retrouvés une fois sur cinq, accompagnés d'une toux sèche.

2) Quelques formes cliniques méritent d'être individualisées :

- Fréquence actuelle des formes frustres, où tout se réduit à une fièvre persistante, souvent modérée, bien supportée; une légère splénomégalie, parfois une fosse iliaque droite un peu gargouillante font évoquer le diagnostic.
- Les formes graves en revanche sont rares : les signes d'imprégnation toxinique y sont particulièrement prononcés : tufhos, hypotension, météorisme abdominal.
- Chez l'enfant : début brutal avec signes abdominaux, méningés ou pulmonaires; la fièvre est plus irrégulière, la diarrhée plus fréquente que la constipation.
- Chez le nourrisson, la fièvre typhoïde est rare, et s'exprime le plus souvent par un tableau de gastro-entérite fébrile avec déshydratation aiguë.
- Les sujets vaccinés ne sont pas à l'abri de la fièvre typhoïde et leurs symptômes ne sont pas toujours atténués.

C. Complications

Elles concernent 10 à 15 % des patients, les facteurs de risque étant principalement:

- Le délai de mise en route des antibiotiques (en général plus de 2 semaines).
- Le choix de l'antibiothérapie.
- La virulence de la souche.

- L'importance de l'inoculum.
 - Les précédentes expositions.
 - La vaccination
 - Le typage HLA.
- L'infection par le VIH ou autre immunodépression.
- La consommation d'antiacides.

Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies gastro-intestinales (moins de 10% des cas), la perforation intestinale (2 à 3% des cas), et l'encéphalopathie typhoïdique.[91-94]

D. Fièvre typhoïde et terrains particuliers

1. Typhoïde et grossesse

La fièvre typhoïde au cours de la grossesse peut être compliquée d'avortements spontanés, bien que le traitement antibiotique précoce ait rendu cette conséquence moins fréquente. Une transmission verticale intra-utérine d'une mère infectée peut conduire à une fièvre typhoïde néonatale, rare mais le plus souvent mortelle [78].

2. Typhoïde et drépanocytose

Salmonella Typhi, ainsi que toutes les autres salmonelles, peuvent provoquer des ostéomyélites aiguës, touchant le plus souvent la diaphyse des os longs. L'ostéomyélite aiguë est une complication classique connue pour sa sévérité chez l'enfant drépanocytaire. Le point de départ est un foyer digestif (vésicule biliaire, la lithiase biliaire étant fréquente chez le patient drépanocytaire) ou une gastro-entérite. Au cours d'une bactériémie, les salmonelles se fixent sur l'os, au niveau d'un infarctus osseux préexistant.

L'ostéomyélite vertébrale à salmonelles (spondylodiscite) est par ailleurs très spécifique de la drépanocytose.

Les salmonelles peuvent aussi être responsables de cholécystites aiguës lithiasiques. La vaccination antityphoïdique est par conséquent très recommandée chez l'enfant drépanocytaire exposé au risque, dès l'âge de 2 ans, bien que celle-ci ne protège pas contre les salmonelles autres que *Salmonella Typhi*. [77]

3. Typhoïde et VIH

Paradoxalement, l'immunodépression de l'adulte ne semble pas être liée à des cas plus sévères de fièvre typhoïde. Au contraire, les infections à salmonelles non typhiques provoquent des tableaux de sepsis très sévères [95].

E. Diagnostic différentiel :

Les principales affections pouvant simuler une fièvre typhoïde à la phase d'invasion (tableau de fièvre isolée) sont les suivantes :

- paludisme ++
- typhus ;
- les hépatites virales dont la primo-infection à VIH, plus rarement la tuberculose.

Les autres diagnostics différentiels sont la dengue, la leptospirose, la rickettsiose, la shigellose, la méningite, la brucellose, la mononucléose infectieuse.



VI. BIOLOGIE

A. Éléments d'orientation diagnostique

On décrit classiquement une leucopénie, mais celle-ci n'est pas retrouvée de façon constante. En fait on retrouve dans la plupart des cas une leucocytose normale. Une anémie normochrome normocytaire est parfois décrite. On peut également retrouver une thrombopénie modérée. La vitesse de sédimentation est peu élevée atteignant 20 à 30 mm à la première heure.

B. Confirmation bactériologique [96]

La confirmation du diagnostic de fièvre typhoïde requiert l'isolement de la bactérie dans un liquide ou un tissu biologique en plus des éléments cliniques.

1. Hémoculture

Salmonella Typhi, *Paratyphi A*, *B* ou *C* sont isolés par hémoculture chez 30 à 90 % des patients présentant une fièvre typhoïde clinique, la sensibilité diminuant avec la durée de la maladie (sensibilité maximale au cours de la première semaine).

Que l'on ait recours à des hémocultures surveillées de manière manuelle ou automatisée, on ensemence généralement dans 2 flacons aérobie et anaérobie. Chaque flacon possède des conditions physico-chimiques et des additifs particuliers : les flacons sont sous vide, leur atmosphère est enrichie en CO₂ (celui-ci constituant un facteur de croissance pour de nombreuses espèces), ils possèdent un anticoagulant et un neutralisant d'antibiotiques.

L'hémoculture requiert une importante quantité de sang :

- 10 ml sont nécessaires chez l'adulte
- 2 à 4 ml sont suffisants chez l'enfant (les enfants ont un taux de bactériémie plus importants que chez les adultes)
- 2 à 3 hémocultures par 24 heures espacées de 30 à 60 minutes sont généralement suffisantes.

Les flacons d'hémocultures sont inoculés de 10 ml de sang et incubés à 35-37°C pendant 7 jours environ pour le système manuel et à 35°C sous agitation douce dans les automates pendant 5 jours.

Tout flacon positif amène à un examen microscopique et une mise en culture. L'examen microscopique comporte un examen à l'état frais afin d'observer la morphologie et la mobilité des bactéries, ainsi qu'une coloration de Gram pour l'affinité tinctorielle. Les cultures étant généralement monomicrobiennes, des milieux gélosés non sélectifs seront utilisés.

2. Coproculture

La coproculture est négative au cours de la première semaine mais elle reste plus longtemps positive que les hémocultures.

Le prélèvement nécessite 10 à 20 g de selles liquides, molles, glaireuses ou hémorragiques ou un écouvillonnage rectal (nourrisson ou enfant), le transport doit être rapide (<2h); il est conservé une nuit à + 4°C.

Tout prélèvement doit être orienté judicieusement en fonction des renseignements Suivant : âge, signes cliniques, origine géographique, voyage récent, antibiothérapie et cas de diarrhées dans l'entourage.

La coproculture donne lieu à un examen macroscopique puis un examen microscopique: examen direct à l'état frais visualisant des leucocytes des hématies et éventuellement des parasites et un examen du frottis après coloration de Gram.

A J1, on met en culture sur milieux sélectifs (gélose SS, milieux chromogènes) et milieux d'enrichissement (au sélénite pour *Salmonella*), à J2 repiquage sur milieu Sélectif, observation des milieux sélectifs de J1 et ensemencement sur galerie API et à J3, on réalise l'identification, le sérotypage et l'antibiogramme.

Sa sensibilité dépend de la quantité de selles mise en culture, et le taux de positivité augmente avec la durée de la maladie. Pour les porteurs chroniques, plusieurs échantillons devraient être examinés, étant donnée la nature irrégulière de l'excrétion.

3 .Autres examens :

Les localisations secondaires septiques peuvent être, suivant leur accessibilité, prélevées si le diagnostic n'a pu être établi autrement.

C. Sérodiagnostic de Widal et Félix [97]

Celui-ci vise à mettre en évidence des anticorps (Ac) agglutinants dirigés contre les antigènes (Ag) somatiques O et flagellaires H. Les anti-O apparaissent vers le 8^{ième} jour et les anti-H vers le 10-12^{ième} jour. Ils sont décelables au 2^{ième} septénaire à un taux $> 1/200$ pour les anti-O et $>1/400$ pour les anti-H. Un titre d'anti-O supérieur ou égal à $1/100$ est considéré comme positif. Ces derniers disparaissent au bout de 2 à 3 mois. Le titre des anti-H est plus élevé et peut perdurer pendant de nombreuses années.

Cependant ce test présente d'importantes limites en termes de sensibilité et de spécificité. En effet *Salmonella* Typhi partage des antigènes O et H avec d'autres sérotypes de *Salmonella* et présente des réactions croisées avec des entérobactéries, ce qui peut amener à des faux positifs. Ceci peut se produire également dans d'autres situations cliniques comme le paludisme, des bactériémies causées par d'autres organismes, le typhus ou la cirrhose. De plus, afin de tirer des conclusions quant au diagnostic, les résultats doivent être interprétés en fonction de la cinétique de ces anticorps, il est donc nécessaire, pour cela, de réaliser un deuxième test 8 jours après le premier. Toutes ces raisons rendent le test de Widal et Félix très peu contributif en clinique [96].

Dans les zones endémiques, on constate souvent un haut niveau d'anticorps au sein de la population générale. Déterminer un seuil limite pour considérer un résultat comme positif est important, mais peut s'avérer difficile car il existe des variabilités individuelles et géographiques.

Malgré ces importantes limites, ce test peut être utile, en particulier dans les régions qui ne peuvent s'offrir d'autres moyens diagnostiques plus coûteux, à condition d'interpréter les résultats avec prudence, en tenant compte des valeurs seuil déterminées au sein de la population locale [97].

D. Les nouveaux tests diagnostiques : statut actuel et utilité [98-102]

Comme alternative au test de Widal et Félix, il s'est avéré nécessaire de créer de nouveaux tests diagnostiques rapides et fiables. De récentes avancées en biologie moléculaire ont conduit à l'élaboration de plusieurs kits de diagnostic, actuellement en cours d'évaluation. On retiendra l' « IDL tubex® » test, le « TyphiDot® » test, une version plus récente qui est le « TyphiDot-M® » test, ainsi que l' « IgM dipstick® » test.

1. « IDL tubex® » test

Ce test, commercialisé par une compagnie suédoise (IDL Biotech, Solentuna, Suède), est simple et rapide; le résultat se lit en quelques minutes. Cette méthode semi- quantitative permet de détecter les Ac de type IgM du sérum dirigés contre l'Ag polysaccharidique 0:9 du sérotype Typhi.

2. « TyphiDot® » test

Ce test rapide permettant d'obtenir un résultat en 3 heures a été développé en Malaisie (Malaysian Biodiagnostic Research, Bangi, Malaisie). Il fait appel à une méthode qualitative (ELISA) basée sur la détection visuelle d'Ac spécifiques IgM et IgG dirigés contre un Ag spécifique de la membrane externe de *Salmonella* Typhi.

3. « IgM dipstick® » test

Ce test, développé aux Pays-Bas, est basé sur l'agglutination d'anticorps de type IgM spécifiques à l'antigène lipopolysaccharidique de *Salmonella* Typhi, et à la coloration de ces anticorps par des particules colloïdes colorées. Sa spécificité est de 95 à 100%.

E. La PCR (Polymerase Chain Reaction) [103]

C'est actuellement l'examen le plus intéressant en termes de spécificité et sensibilité. Il présente également le grand avantage de permettre un diagnostic très précoce, dans les 5 premiers jours de la maladie, ce qui permet non seulement de réduire la morbidité, la mortalité, l'acquisition du statut de porteur chronique, mais surtout de réduire la transmission de la maladie. De plus le résultat peut être obtenu en moins de 48 heures. Cet examen n'est pas encore très utilisé, et sera malheureusement impraticable dans les pays en voie de développement, en raison de son coût élevé.



VII. THERAPEUTIQUE

L'efficacité, la disponibilité et le coût sont des critères importants pour la sélection d'antibiotiques de première ligne à être utilisés dans des pays en voie de développement.

A. Problèmes posés par l'émergence de souches résistantes

1. Émergence de souches résistantes dans le monde, historique [104-108]

En 1948 le chloramphénicol devient l'antibiotique standard pour traiter la fièvre typhoïde, très efficace cliniquement et d'un coût modéré. La résistance à cette molécule apparaît seulement 2 ans après son introduction, mais ce n'est qu'en 1972 qu'elle devient un problème majeur. Des épidémies se produisent au Mexique, en Inde, au Vietnam, en Thaïlande, en Corée et au Pérou. Ces souches bactériennes résistantes au chloramphénicol le sont le plus souvent également aux sulfonamides, tétracyclines et streptomycine. Initialement l'amoxicilline et l'association du sulfaméthoxazole et du triméthoprime (cotrimoxazole) restent des molécules alternatives efficaces. Dès les années 80, la bactérie développe une résistance à toutes les drogues utilisées en première ligne: ampicilline, l'association du sulfaméthoxazole et du triméthoprime et le chloramphénicol.

Depuis 1990, de ces premiers cas isolés de souches multi-résistantes, un phénotype de multi résistance s'est globalement disséminé (la multi résistance se définit comme la résistance aux trois antibiotiques utilisés en première ligne : ampicilline, cotrimoxazole et chloramphénicol). Au Pakistan en 1990, on rapporte un unique plasmide transférable conférant le phénotype de multi

résistance à 90% des autres isolats. En 1990-1991, une souche multi-résistante est isolée au sud-ouest de l'Inde à Katurba, où près de 80% ont le phénotype MDR (Multi Drug Résistance). De nombreuses épidémies sont alors rapportées. Un plasmide de type IncH1 est isolé de presque toutes les souches de *SalmonellaTyphi* MDR dans le monde, et a acquis plusieurs déterminants de résistance au fil du temps en réponse à la pression de sélection. Des expériences conjuguées avec *Escherichia Coli* K12 ont également montré que le phénotype MDR était transférable.

Après l'émergence de souches multi-résistantes, les fluoroquinolones deviennent le traitement de choix. Les souches sur lesquelles le traitement par ciprofloxacine est efficace se révèlent, à l'antibiogramme, être sensibles à cette molécule avec une Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de 0,03 mg/L et sont également sensibles aux quinolones de première génération. Ceci a son importance car lors d'une épidémie de fièvre typhoïde au Tajikistan en 1997 ayant touché 8000 personnes, on s'est rendu compte que les souches de *S.Typhi* responsables avaient une sensibilité réduite aux fluoroquinolones. Ces souches étaient sensibles aux fluoroquinolones sur les antibiogrammes standards mais résistantes à l'acide nalidixique (NAR : Nalidixic Acid Résistant) et la CMI était 10 fois plus importante que pour les souches complètement sensibles (0,125 à 1 mg/L). Cette réduction de sensibilité s'exprime par une réponse clinique faible au traitement [106-108]; De telles souches se sont alors retrouvées dans plusieurs pays. Par conséquent, le « national committee for Clinical Laboratory Standards » recommande de tester les souches de *Salmonella Typhi* pour la résistance à l'acide nalidixique comme un marqueur de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones.

A la différence de la résistance plasmidique précédemment décrite, la résistance aux fluoroquinolones est une résistance chromosomique, médiée par des mutations ponctuelles sur la région déterminant la résistance du gène *gyr A* [104]. Ces mutations se produisent de façon caractéristique à la position 83 de l'enzyme de la DNA gyrase (changeant la sérine pour la phénylalanine) et à la position 87 (changeant l'aspartame pour la tyrosine ou la glycine).

L'émergence de cas de multirésistance dans les différentes parties du monde, en particulier en Afrique et en Asie (figure 11), est préoccupante et conduit à des difficultés au niveau des alternatives thérapeutiques. De ce fait ont été redéfinis des traitements optimaux dans la fièvre typhoïde non compliquée et compliquée. Les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération ont été suggérées comme alternative. Cependant leur coût élevé pose un sérieux problème dans les pays en voie de développement, et l'extension de l'émergence de souches multirésistantes dans ces pays ajoute une charge supplémentaire à des systèmes de santé déjà affaiblis.

Toute fois depuis 2004, il est intéressant de noter que la proportion de souches redevenues sensibles aux antibiotiques de 1^{ère} ligne parmi les souches NAR est en augmentation notable au Vietnam. Cette tendance est due à l'élimination du plasmide de multirésistance probablement secondaire à la baisse de sélection par ces antibiotiques, moins utilisés.

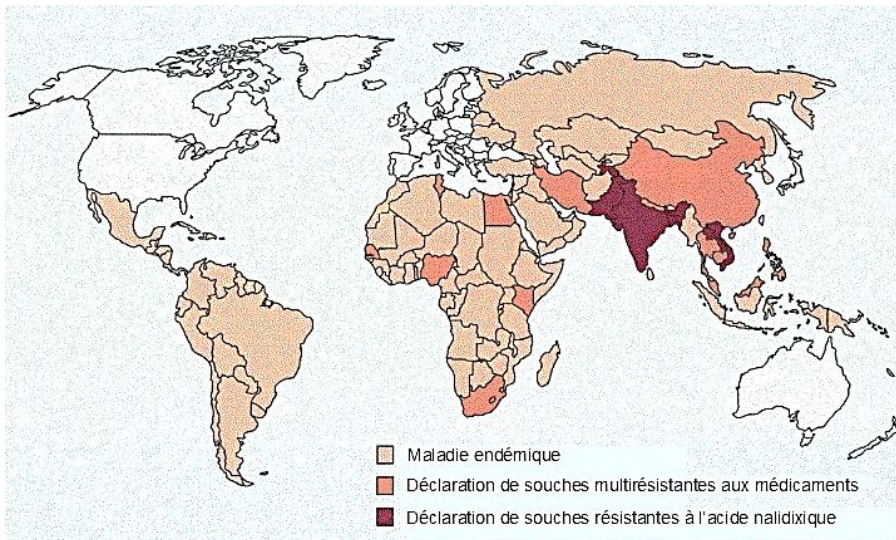


Figure 11 : Répartition mondiale de la résistance de *Salmonella Typhi* aux antibiotiques (1990–2002) [109].

2. Classification des souches

L'apparition de ces résistances amène à une classification des souches de *Salmonella Typhi* en fonction de critères de sensibilité aux différents antibiotiques, le choix initial empirique de l'antibiotique dépendant de la sensibilité des souches recueillies dans la région [110].

Les souches peuvent être classées comme suit:

- sensibles aux antibiotiques de 1^{ière} ligne
- résistantes aux antibiotiques de 1^{ière} ligne (multi-résistantes) mais sensibles à l'acide nalidixique
- résistantes à l'acide nalidixique (souches NAR) et donc le plus souvent à sensibilité diminuée aux fluoroquinolones = CMI de 0,125 à 1 mg/L
- résistantes aux fluoroquinolones

(NB : les souches à sensibilité diminuée ou résistantes aux fluoroquinolones sont toujours résistantes aux antibiotiques de 1^{ière} ligne)

Il est cependant important de préciser que le seul critère de résistance à l'acide nalidixique ne suffit pas à détecter l'ensemble des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones [108], En effet une étude menée aux Etats-Unis en 2007 a démontré qu'il existait des souches sensibles à l'acide nalidixique mais de sensibilité réduite aux fluoroquinolones. Il est donc préférable de privilégier la mesure de la CMI à la sensibilité à l'acide nalidixique pour détecter les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones.

B. Prise en charge des fièvres typhoïdes non compliquées

1. Fluoroquinolones

L'utilisation des fluoroquinolones est largement considérée comme optimale pour le traitement de la fièvre typhoïde chez les adultes [111-112], C'est un traitement relativement peu coûteux, bien toléré et rapidement efficace et avec un taux de rechute et de portage chronique de moins de 2% [80], La majorité des isolats y est toujours sensible. Les fluoroquinolones ont une pénétration tissulaire excellente, tuent *S. Typhi* dans son habitat intracellulaire dans les monocytes/macrophages et atteint un niveau d'activité plus haut dans la vésicule biliaire que d'autres médicaments. Elles produisent une réponse thérapeutique rapide, c'est-à-dire la décroissance de la fièvre et la disparition des symptômes en trois à cinq jours.

Cependant, l'apparition de souches multi-résistantes a réduit le choix d'antibiotiques dans beaucoup de secteurs. L'appellation Nalidixic-Acid-Résistant-*salmonella-Typhi* (NARST) est un marqueur de sensibilité réduite aux fluoroquinolones en comparaison avec les souches sensibles à l'acide nalidixique.

Les fluoroquinolones sont généralement très bien tolérées. Cependant, dans certains pays comme la France, l'utilisation de fluoroquinolones est proscrite chez les enfants car des lésions articulaires notamment au niveau du cartilage de croissance ont été décrites chez l'animal. Ces lésions se sont montrées réversibles à l'arrêt du traitement [113].

Cependant une large expérience de l'utilisation de ce médicament chez un grand nombre d'enfants dans la fièvre typhoïde et la shigellose n'a mis en évidence ni toxicité osseuse ni action sur la croissance [114], et en dépit de l'absence d'accord officiel, les fluoroquinolones sont à l'heure actuelle largement utilisées en pédiatrie.

Plusieurs études ont montré l'efficacité des fluoroquinolones en traitement de 2 à 3 jours pour fièvre typhoïde non compliquée de l'enfant, à souches multirésistantes mais sensibles aux fluoroquinolones [115,116, 117]. Pourtant la pratique usuelle en Europe et en Amérique du nord serait plutôt de prescrire en 1^{ière} intention une bêtalactamine, et de ne réserver la prescription de fluoroquinolone qu'en cas d'échec.

Cela prolonge le temps d'hospitalisation, alors qu'il est plus simple de traiter directement l'enfant par fluoroquinolone dès que la fièvre typhoïde est confirmée bactériologiquement [114].

Leur avantage considérable, particulièrement dans des régions où il n'y a pas d'alternatives avec un traitement par voie orale abordable, doit dépasser le risque relatif imputé à ce traitement. Le seul effet secondaire articulaire connu est la rupture de tendon d'Achille chez les patients qui prennent aussi des corticoïdes, ceci n'a été rapporté que très rarement.

Toutes les fluoroquinolones disponibles : ofloxacin (OFLOXACINE, OFLOCET), ciprofloxacine (CIPROXINE, MEGAFLOX), fleroxacin et perfloxacine sont fortement actives et ont une efficacité équivalente (à l'exception de la norfloxacine qui a une biodisponibilité orale inadéquate et ne devrait pas être utilisée dans la fièvre typhoïde). L'acide nalidixique et la norfloxacine n'obtiennent pas un taux plasmatique adéquat par voie orale et ne devraient pas être utilisés [118-120].

Des traitements de trois et cinq jours ont fait preuve d'efficacité pour les souches sensibles à l'acide nalidixique. Ces traitements très courts sont à réserver pour les cas où les antibiotiques seraient rares. Pour des infections à souches résistantes à l'acide nalidixique un minimum de sept jours de traitement est recommandé à la dose maximale tolérée, cependant 10 à 14 jours sont d'habitude exigés. Les traitements plus courts que sept jours ne sont pas satisfaisants.

2. Chloramphénicol

Si le chloramphénicol, est toujours largement prescrit dans des pays en voie de développement pour le traitement de la fièvre typhoïde, il a été abandonné dans la majorité des pays développés pour la prise en charge de la fièvre typhoïde [121].

3. Aminopénicillines

L'ampicilline et l'amoxicilline sont utilisées à 50 à 100 mg par kg et par jour oralement, par voie intramusculaire (i.m) ou intraveineuse (i.v), répartis en trois ou quatre prises sur 14 à 21 jours. Le pourcentage de rechute est important variant de 8 à 21 % selon les études. L'association d'acide clavulanique à l'amoxicilline apporte un bénéfice lorsqu'on est en présence d'une β lactamase [109].

4. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) peut être utilisée par voie orale ou i.v. chez les adultes à une posologie de 160 mg de TMP plus 800 mg de SMZ deux fois par jour ou chez les enfants à 4 mg de TMP par kg et 20 mg de SMZ par kg pendant 14 jours.

5. Céphalosporines de troisième génération

Antibiotiques de la famille des bétalactamines, elles constituent une alternative intéressante aux fluoroquinolones:

- ceftriaxone (ROCEPHINE, TRIAXON) est le produit de référence, proposé à la posologie de 75 mg/kg/jour, ou 4g/jour maximum chez l'adulte pendant 3 à 7 jours [1],
- céfixime (OROKEN, OFIKEN), sous forme orale, peut être prescrite en l'absence de signes de gravité et d'hospitalisation à la posologie de 15 à 20 mg par kg et par jour chez les adultes, soit 100 à 200 mg deux fois par jour pendant 7 à 14 jours.

Cependant le délai de décroissance de la fièvre est long (en moyenne une semaine selon des essais randomisés [109]), et le taux d'échec (5 à 10%) plus important que sous fluoroquinolones. De plus, elles sont coûteuses et la ceftriaxone ne peut être administrée qu'en intraveineux ou en intramusculaire.

6. Azithromycine [122-126]

Aux vues de l'émergence de résistance aux quinolones, il devient nécessaire d'établir des stratégies visant à mieux traiter les cas de typhoïde multi-résistante chez les enfants.

L'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, constitue une alternative très intéressante dans le traitement de la fièvre typhoïde à souche multirésistante et dans le traitement de fièvre typhoïde non compliquée chez l'enfant. Il a une bonne pénétration intracellulaire, et une demie-vie longue (72 heures).

L'azithromycine à la posologie de 500 mg (soit 10 mg/kg) une fois par jour pendant sept jours a prouvé son efficacité dans le traitement de la fièvre typhoïde chez les adultes et les enfants avec une amélioration clinique semblable à celle annoncée pour le chloramphénicol.

7. Stratégie thérapeutique des cas de fièvre typhoïde non compliquée :

La plupart des essais contrôlés randomisés ont été réalisés chez des patients traités dans les régions où la fièvre typhoïde est endémique. Il y a peu de données concernant les patients traités dans des régions où la maladie n'est pas endémique ou chez des patients de retour de voyage. La connaissance de la sensibilité antibiotique de la région de contamination est cruciale dans la

détermination du choix de l'antibiotique. Si aucune culture bactériologique n'est disponible, une connaissance du profil de résistance de la bactérie dans le pays d'importation de la souche semble être nécessaire pour optimiser la réponse au traitement.

L'ensemble des résultats suggère que les fluoroquinolones sont les molécules de choix pour le traitement de la fièvre typhoïde chez les adultes et qu'elles peuvent aussi être utilisées chez les enfants.

Dans les régions du monde où les fluoroquinolones ne sont pas disponibles ou non utilisées en pratique courante et où la bactérie est toujours sensible aux médicaments traditionnels de première ligne (chloramphénicol, amoxicilline ou triméthoprim- sulfaméthoxazole), ceux-ci restent appropriés au traitement de fièvre de typhoïde. Ils sont peu coûteux, largement disponibles et entraînent rarement des effets secondaires [96].

Tableau VIII : Stratégie thérapeutique des fièvres typhoïdes non compliquées [96].

Susceptibility	Optimal therapy			Alternative effective drugs		
	Antibiotic	Daily dose mg/kg	Days	Antibiotic	Daily dose mg/kg	Days
Fully sensitive	fluoroquinolone (e.g. ofloxacin or ciprofloxacin.)	15	5-7 ^a	Chloramphenicol	50-75	14-21
				amoxicillin	75-100	14
				TMP-SMX	8-40	14
Multidrug resistance	fluoroquinolone or cefixime	15	5-7	Azithromycin	8-10	7
		15-20	7-14	Cefixime	15-20	7-14
Quinolone Resistance ^b	Azithromycin or ceftriaxone	8-10 75	7 10-14	Cefixime	20	7-14

^a:Three-day courses are also effective and are particularly so in epidemic containment.

^b:The optimum treatment for quinolone-resistant typhoid fever has not been determined. Azithromycin, the third-generation cephalosporins, or a 10-14 day course of high-dose fluoroquinolones, is effective. Combinations of these are now being evaluated.

TMP: triméthoprime.

SMX: sulfaméthoxazole

C. Gestion des fièvres typhoïdes sévères

Les fluoroquinolones par voie parentérale sont probablement le traitement antibiotique de choix pour des infections sévères, même si aucun essai randomisé n'a jamais été réalisé sur les patients souffrant de fièvre typhoïde sévère. Le traitement doit être prescrit pendant une durée minimum de 10 jours [75]. Les posologies sont les mêmes que celles du traitement per os:

- ciprofloxacine: 500 mg 2 fois par jour (20 mg/kg/j chez l'enfant)
- ofloxacine : 200 mg 2 fois par jour

En cas de résistance aux fluoroquinolones, sont recommandées les céphalosporines de troisième génération:

- ceftriaxone : 75 mg/kg/j avec un maximum de 4 g/j chez l'adulte, 10 à 14 jours.
- cefotaxime : 80 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours

Tableau IX : Stratégie thérapeutique des fièvres typhoïdes sévères [96]

Susceptibility	Optimal therapy			Alternative effective drugs		
	Antibiotic	Daily dose mg/kg	Days	Antibiotic	Daily dose mg/kg	Days
Fully sensitive	fluoroquinolone (e.g. ofloxacin or ciprofloxacin.)	15	10-14	Chloramphenicol amoxicillin TMP-SMX	100 100 8-40	14-21 14 14
Multidrug resistance	fluoroquinolone	15	10-14	ceftriaxone or cefotaxime	60 80	10-14
Quinolone Resistance	ceftriaxone or cefotaxime	60 80	10-14	fluoroquinolone	20	7-14

TMP: triméthoprime.

SMX: sulfaméthoxazole

D. Gestion des fièvres typhoïdes compliquées

Tant les malades en consultation externe que des malades hospitalisés pour fièvre typhoïde devraient être surveillés étroitement pour évaluer le risque de complications. Une prise en charge opportune peut empêcher ou réduire la morbidité et la mortalité.

1. Complications intestinales

La plupart des hémorragies intestinales sont peu sévères et peuvent être gérées sans transfusion sanguine. Cependant le sang devra être prévu immédiatement en vue d'une éventuelle transfusion et l'équipe chirurgicale alertée.

Les patients présentant une perforation intestinale relèvent d'une intervention chirurgicale la plus précoce possible (dans les 6 heures), la rapidité de l'intervention conditionne le pronostic vital; les taux de mortalité variant entre 10 % et 32 % [127]. Au cours de l'intervention l'iléon, le caecum et l'extrémité proximale du gros intestin sont examinés à la recherche de perforations. Un traitement par métronidazole et gentamicine ou ceftriaxone devrait être administré avant et après la chirurgie.

2. Complications extra-intestinales [128-134]

Le tableau ci-après résume les alternatives thérapeutiques en fonction du type de complications.

Tableau X : Résumé des alternatives thérapeutiques en fonction des complications.[128]

Type de complications	Traitement	Durée	alternative
système nerveux central	<u>ceftriaxone</u> + <u>dexamethasone</u> (3 mg/kg par perfusion i.v. lente sur plus de 30 minutes et après six heures, 1 mg/kg est administré 8 fois en respectant un intervalle de 6 heures)	14 à 28 jours	chloramphénicol, ampicilline, TMP-SMZ
cardio-vasculaires	<u>ceftriaxone</u> <u>fluoroquinolone</u>	4 à 6 semaines	chloramphénicol, ampicilline, TMP-SMZ
pulmonaires	<u>ceftriaxone</u> <u>fluoroquinolone</u>	14 à 21 jours	chloramphénicol, ampicilline, TMP-SMZ
ostéo-articulaires	<u>ceftriaxone</u> <u>fluoroquinolone</u>	4 à 6 semaines	
<u>hépatobiliaires</u> ou spléniques	<u>ceftriaxone</u> <u>fluoroquinolone</u>	4 à 6 semaines	

E. Gestion des rechutes

Les rechutes de fièvre typhoïde, évaluées lors des coprocultures de contrôle, touchent 5 à 20 % des cas de typhoïde qui ont apparemment été traités avec succès. Le taux de rechute après un traitement par fluoroquinolones (1 à 5%) ou par céphalosporines de 3^{ème} génération (5%) est moins important qu'après un traitement par chloramphénicol, cotrimoxazole ou ampicilline. Une rechute est annoncée par le retour de fièvre rapidement après l'arrêt du traitement antibiotique. Les manifestations cliniques sont souvent moins sévères que la maladie initiale.

Les cultures doivent être refaites et le traitement standard de nouveau administré. En cas de rechute l'absence de schistosomiase doit être vérifiée.

F. Prise en charge des porteurs chroniques

Un individu est considéré comme porteur chronique s'il est asymptomatique et continue à avoir des coprocultures positives à *S. Typhi* un an après la fin de la maladie aiguë. Plus de 10% des patients convalescents d'une fièvre typhoïde non traitée excrètent la bactérie dans les selles pendant 3 mois. Parmi ces patients, 1 à 5 % de patients atteints de fièvre typhoïde deviennent des porteurs chroniques.

Le taux de portage semble légèrement plus haut parmi les patients de sexe féminin, les patients de plus de 50 ans et les patients avec des lithiases vésiculaires ou une schistosomiase. Si un patient présente des lithiases vésiculaires ou une schistosomiase (des interactions salmonelles-schistosomes ont en effet été décrites avec toutes les espèces de bilharzies et méritent d'être recherchées en cas d'échec sous traitement), le traitement doit comporter une cholécystectomie ou un traitement antiparasitaire en plus des antibiotiques.

La plupart des porteurs chroniques peuvent être traités avec succès par une antibiothérapie de longue durée, comme:

- amoxicilline ou ampicilline (100 mg par kg et par jour) pendant 3 mois
- TMP-SMZ (160 à 800 mg deux fois par jour) est administré pendant six semaines; ce traitement est efficace chez environ 60 % des porteurs chroniques.
- ciprofloxacine à la posologie de 750 mg deux fois par jour pendant 28 jours
- norfloxacine à 400 mg 2 fois par jour pendant 28 jours (le taux de réussite est de 80 %).

Chez les porteurs chroniques du germe dans les urines suite à une infection par *Schistosoma haematobium*, un traitement par praziquantel devra être instauré avant le traitement pour *Salmonella Typhi*.

Les porteurs chroniques ainsi que les patients convalescents et les personnes présentant des symptômes possibles de fièvre typhoïde, devraient proscrire toute activité impliquant la préparation et le service des aliments. Si il est difficile pour des porteurs chroniques de typhoïde dans des pays en voie de développement de suivre cette recommandation, les personnes travaillant dans la restauration ne devraient reprendre leur activité qu'après avoir obtenu 3 coprocultures négatives à un mois d'intervalle.

La recherche d'anticorps Vi a été utilisée comme une technique de dépistage pour identifier des porteurs parmi des restaurateurs et dans des enquêtes portant sur des épidémies. Le taux d'anticorps Vi est très élevé chez les porteurs chroniques de *S. Typhi* [135].



VIII. PREVENTION

A. Mesures générales

1. Dans les pays développés

A domicile, les mesures d'hygiène doivent être renforcées telle que le lavage des mains, du linge et des ustensiles de cuisine.

A l'école, la prévention repose sur l'éviction scolaire du patient jusqu'à guérison clinique et microbiologique.

A l'hôpital, elle repose sur les mesures d'isolement entérique (chambre seule, hygiène des mains, désinfection du linge.).

Une enquête épidémiologique doit être réalisée pour identifier la source de la contamination et dépister les porteurs asymptomatiques.

2. Dans les pays en développement

La transmission de la bactérie se faisant le plus souvent par ingestion d'eau ou de nourriture souillées par les selles, l'OMS base la prévention sur 4 principes [96]: l'assainissement des eaux, de la nourriture, l'hygiène publique, et l'éducation sanitaire.

B. Vaccination [136-144]

1. Réponse immunitaire protectrice

Normalement, le fait d'avoir eu la typhoïde confère une immunité à vie. Les réinfections sont rares, tout au moins lorsque la primo infection n'est pas interrompue par une antibiothérapie précoce. On pense que la protection immunologique contre la typhoïde s'opère par le biais de réponses aussi bien à médiation cellulaire qu'humorale. Après une infection naturelle, on trouve des anticorps spécifiques dans le sérum et dans les intestins. Les études chez l'animal laissent à penser que dans les intestins, les IgA (Immunoglobuline A) sécrétées spécifiques de l'antigène O peuvent avoir un rôle important. Une activité spécifique des lymphocytes T cytotoxiques a été mise en évidence après vaccination par voie orale au moyen du vaccin vivant atténué.

2. Le vaccin inactivé à germes entiers (vaccin TAB) :

Ce Vaccin antityphoïde, para-typhoïde A et B (vaccin TAB) est toujours disponible dans plusieurs pays en développement. Cependant, étant donné sa réactogénicité relativement élevée, il convient de le remplacer par les nouveaux vaccins.

A l'heure actuelle, on dispose sur le marché international de 2 vaccins antityphoïdiques dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées, à savoir le vaccin polysidique Vi pour voie parentérale et le vaccin Ty21a pour voie orale. Ce sont eux qui devraient désormais remplacer l'ancien vaccin à germes entiers.

3. Le vaccin polyosidique Vi (Typhim Vi®) :

Ce vaccin a été homologué pour la première fois aux Etats-Unis en 1994. Il est constitué du polyoside capsulaire Vi de la souche Ty2 de *S. Typhi* et suscite une réponse en IgG indépendante des lymphocytes T, qui n'est pas renforcée par des doses supplémentaires. Ce vaccin est administré par voie sous cutanée ou intramusculaire. La valeur cible de chaque dose destinée à l'homme est d'environ 25 µg d'antigène. Ce vaccin est stable pendant 6 mois à 37°C et pendant 2 ans à 22°C. La température de conservation recommandée est comprise entre 2 et 8°C. Le vaccin Vi n'entraîne pas une réponse immunitaire suffisante chez l'enfant de moins de 2 ans.

3.1. Calendrier d'administration :

Ce vaccin est homologué pour les sujets âgés de plus de 2 ans. Une seule dose est nécessaire et le vaccin confère une protection 7 jours après l'injection. Pour maintenir la protection, il est recommandé de revacciner les enfants tous les 3 ans. Le vaccin polyosidique Vi peut être administré en même temps que d'autres vaccins utiles chez les voyageurs internationaux - comme les vaccins anti-amaril et anti-hépatite A - et que les vaccins des programmes de vaccination systématique des enfants.

3.2. Innocuité

Aucune manifestation indésirable grave et un minimum d'effets secondaires locaux ont été associés à la vaccination par le Vi. Le vaccin Typhim Vi® s'est également avéré bien toléré et sûr lors de sa coadministration avec les vaccins classiques de l'enfance. En outre, la revaccination d'enfants âgés de 9 à

14 ans, 2 ans après la première dose de Vi s'est avérée sans danger. Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de ce vaccin en dehors d'une réaction d'hypersensibilité grave précédente à l'un des constituants du vaccin. Même si le vaccin polysidique Vi est sans danger pour les sujets infectés par le VIH, l'induction des anticorps protecteurs est directement corrélée au nombre de lymphocytes T CD4+.

3. 3. Degré et durée de la protection

Le vaccin polysidique Vi suscite des réponses en IgG sériques chez 85 à 95% des adultes et enfants âgés de plus de 2 ans [138-139].

4. Le vaccin Ty21a (Vivotif®, suisse) :

Ce vaccin, qui a d'abord été homologué en Europe en 1983, puis aux Etats-Unis en 1989, est constitué par des bacilles de la souche Ty21 de *S. Typhi* vivants atténués. Le vaccin lyophilisé est disponible sous 2 formes : gélules gastrorésistantes ou suspension liquide. On utilise souvent les gélules de Ty21a pour les voyageurs se rendant dans les pays en développement, tandis que la suspension liquide est la formulation la plus susceptible d'être employée par les programmes de santé publique destinés aux jeunes enfants dans les pays en développement.

A ce jour, ce vaccin a été principalement employé pour protéger les voyageurs et non pour lutter contre la fièvre typhoïde endémique dans les pays en développement.

5. Les nouveaux vaccins [96] :

5. 1. Le vaccin conjugué Vi : Vi-rEPA :

Ce nouveau vaccin est constitué du polysaccharide capsulaire Vi conjugué à l'exotoxine A non-toxinique recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*, dans le but d'améliorer l'immunogénicité du vaccin Vi déjà existant.

Des essais devront être réalisés, y compris chez l'enfant de moins de 2 ans, avant que ce nouveau vaccin puisse être homologué et peut-être même inclus dans le programmes de vaccination infantile. Les premiers résultats sont en tout cas prometteurs [143].

5. 2. Les nouveaux vaccins vivants atténués :

Les avancées considérables en biologie moléculaire et manipulation génétique ont permis de mettre au point de nouveaux vaccins vivants atténués, les vaccins recombinants, qui sont actuellement en cours d'évaluation, et montrent eux aussi des résultats prometteurs [144].



IX. CONCLUSION

La fièvre typhoïde est une infection systémique potentiellement grave se propageant par voie oro-fécale. Ainsi, elle est en relation étroite avec une hygiène alimentaire défectueuse et un assainissement insuffisant.

A l'échelle mondiale, la fièvre typhoïde a en grande partie disparu des pays industrialisés au cours des dernières décennies devenant, essentiellement, une pathologie d'importation. Par contre, dans les pays en voie de développement, on est face à un réel problème de santé publique. Au Maroc, l'épidémiologie de la fièvre typhoïde s'est considérablement modifiée depuis l'instauration de la déclaration obligatoire avec une diminution notoire de son incidence.

L'émergence depuis les années 1970 de souches multirésistantes aux antibiotiques (chloramphénicol, ampicilline et cotrimoxazole) a compliqué le pronostic de cette maladie infectieuse, notamment dans les pays sous développés, d'où l'intérêt de renforcer le système de notification et la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées .

La prévention de cette maladie doit commencer par la distribution d' eau de boisson de qualité bactériologique satisfaisante, le renforcement de l'hygiène individuelle et collective des populations et l'éducation sanitaire.le dépistage et le traitement des porteurs asymptomatiques et la vaccination des population à risque (militaires,habitants des zones rurales) contribuent aussi à maîtriser ce fléau.



RESUME

Titre : fièvre typhoïde : renforcer la vaccination par l'hygiène.

Auteur : MALIKI ALAOUI amine.

Mots clés : Fièvre typhoïde, *salmonella typhi* et *paratyphi A, B et C*, hémoculture, coproculture, fluoroquinolones .

La fièvre typhoïde est une infection bactérienne systémique à point de départ lymphatique mésentérique due à *Salmonella enterica*, sérotype *typhi* et *paratyphi A, B* et *C*. C'est une maladie du péril fécal. Ainsi, elle est en relation étroite avec une hygiène alimentaire défectueuse et un assainissement insuffisant.

Les données mondiales les plus récentes font état de plus de 21 millions de cas annuels et de plus de 200 000 morts. Le Pakistan, l'Inde et le Bangladesh rassemblent environ 85 % des cas mondiaux. Dans les pays développés, la typhoïde est devenue essentiellement une pathologie du voyageur de retour d'une zone d'endémie.

Au Maroc, la fièvre typhoïde sévit à l'état endémique avec des poussées épidémiques limitées dans le temps et dans l'espace. Mais, depuis l'instauration de la déclaration obligatoire, le taux d'incidence de la maladie a connu une baisse notable.

Le diagnostic se base sur des arguments cliniques et surtout biologiques. Les nouveaux tests diagnostiques sont d'une grande utilité mais leur usage est restreint.

Devant l'émergence et la diffusion de souches de *S. typhi* et *paratyphi* ayant acquis une résistance aux antibiotiques couramment utilisés, la ciprofloxacine est devenue le traitement de première intention chez l'adulte et l'enfant. Plus récemment, l'implication de souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones dans certaines épidémies a nécessité la mise en place de thérapeutiques plus lourdes, augmentant ainsi le portage chronique et le risque de transmission d'où l'intérêt de renforcer les moyens de prévention afin de couper la chaîne de transmission de la maladie.

ABSTRACT

Title : Typhoid fever: strengthening vaccination by hygiene.

Author : MALIKI ALAOUI amine.

Key words : typhoid fever, *salmonella typhi* and *paratyphi A, B and C*, hemoculture, stool culture, fluoroquinolone.

Typhoid fever is a systemic bacterial infection starting from mesenteric lymph nodes caused by a strictly human Enterobacteria : *Salmonella enterica* serovar *typhi* and *paratyphi A, B and C*. This disease is closely related to a defective food hygiene and inadequate sanitation.

The most recent global statistics shows more than 21 million annual cases and over 200,000 deaths. Three countries, Pakistan, India and Bangladesh gather about 85% of worldwide cases. In developed countries, typhoid has become essentially a disease of the traveler returning from an endemic area.

In Morocco, typhoid fever is endemic with limited time and space outbreaks. But since the introduction of mandatory reporting, the epidemiology of the disease has considerably changed with a notorious decreasing incidence.

The diagnosis is based on clinical and, especially, biological arguments. New diagnostic tests are very useful but their use is limited to certain countries only.

By the emergence and spread of strains of *salmonella typhi* and *paratyphi* having acquired resistance to commonly used antibiotics (chloramphenicol, ampicillin and cotrimoxazole), ciprofloxacin has become the first-line treatment among adults and children. More recently, the involvement of strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones in some epidemics required the introduction of heavier and less effective treatment, increasing chronic carriage and the risk of transmission where the interest of prevention to cut the transmission chain of the disease.

ملخص

العنوان: حمى التيفويد: ضرورة تعزيز اللقاح بالنظافة الصحية.

المؤلف: أمين مليكي علوي.

الكلمات الأساسية: حمى التيفويد، السالمونيلا التيفية و النظيرتيفية أ، ب وج، زرع الدم، زرع البراز، الفليوروكينولون.

تعتبر حمى التيفويد عدوى وبائية تتسبب فيها بكتيريا تصيب الإنسان فقط، وهي السالمونيلا التيفية و النظيرتيفية أ، ب وج. ويرتبط إنتقال هذا المرض أساسا بمشاكل النظافة الصحية للأغذية والصرف الصحي.

تبين المعطيات العالمية الحالية وجود 21 مليون إصابة و200 ألف حالة وفاة من جراء هذا الداء. و تضم ثلاثة بلدان وهي باكستان، الهند و البنكلادش 85% من الحالات العالمية. في الدول المتقدمة، تقتصر الاصابة على المسافرين العائدين من المناطق التي يكثرفيها هذا الداء.

في المغرب،تتفشى حمى التيفويد بطريقة وبائية محدودة في الزمان والمكان، وقد عرف عدد الإصابات انخفاضا ملحوظا منذ إقرار التبليغ الإجباري بهذا المرض.

يعتمد تشخيص هذا المرض على معطيات سريرية و خصوصا بيولوجية، وقد أبانت الروائز التشخيصية الجديدة عن فاعلية كبيرة، إلا أن استعمالها يقتصر على بعض البلدان فقط.

ومع ظهور أنواع من بكتيريا السالمونيلا مقاومة للمضادات الحيوية المتداولة، أصبح عقار السيبروفلوكساسين الدواء الأساسي لهذا المرض عند البالغ والطفل على حد سواء. إلا أن انتشار بعض الأنواع، ذات الحساسية المحدودة للفليوروكينولون مؤخرا، يستدعي اللجوء إلى وسائل أخرى أكثر فتكا، لكن أقل فاعلية، وهذا من شأنه أن يرفع من عدد الحاملين المزمنين للمرض و خطر انتشار الوباء. ويبقى تفعيل الوسائل الوقائية أحسن طريقة لقطع سلسلة إنتشار هذا المرض.



Bibliographie

- [1] **Ansart S, Garré M.** Fièvre typhoïde. EMC (Elsevier Masson SAS paris) ,maladies infectieuses ,8-019-A-10,2008.
- [2] **Crump JA, Mintz L and ED.** the global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004. 82(5) :346-53.
- [3] **Rowe B, Ward LR, Threjfall EJ.** Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a world wide epidemic. Clin Infec Dis. 1997. 24 suppl 1:p. s106-9.
- [4] **Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN and Baziotopoulou-Valavani E.** DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. International Journal of Infectious Diseases. 10 (2006): 206-214.
- [5] **Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, and Baziotopoulou-Valavani E.** Insufficient phylogenetic analysis may not exclude candidacy of typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens (reply to Shapiro et al.). *International Journal of Infectious Diseases*. 10 apr 2006; 335-336.
- [6] **Raoult D, Drancourt M.** *Paleomicrobiology : Past Human Infections*. Springer. Berlin – Heidelberg. 2008 ; 161-173.
- [7] **Le Minor L, Véron M .** Entérobactéries. Bactériologie médicale, Flammarion. Paris 1989 ; 2^e 2d. 389-464.
- [8] **Bonjean-Tremolet B.** contribution à l'étude des infections à *salmonella arizonae*. Thèse méd. Lyon. 1978 ; n°101.

- [9] **OMS.** Fièvre typhoïde. Aide-Mémoire [en ligne]. Mars 1997, N 149, [consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur internet <<https://apps.who.int/inf-fs/fr/am149.html>>.
- [10] **Muguet B.** Epidémie à Salmonella derby dans un hôpital d'enfant de Lyon. 1965 ; N°26.
- [11] **Brouqui P, Raoult D.** Fièvre typhoïde. Encycl Méd Chir (Paris France) F.r 8-019-A-10, 1^{ère} éd. 1992, 4p.
- [12] **Breuil J, Berger N, Dublanche A.** Sensibilité aux antibiotiques de 2800 souches de salmonelles et de shigelles en France en 1994. Méd Mal Inf.1996 ; 26 :420-25.
- [13] **E-Pilly Trop 2012 - Maladies infectieuses tropicales.** fièvre typhoïde [en ligne]. p : 492 Consulté le : 01 /09/13. Disponibilité internet sur :<www.infectiologie.com>.
- [14] **Patrick AD, Weill FX.** Formules antigéniques des sérovars de salmonella 9^{ème} éd. Centre collaborateur OMS de référence et de recherche sur les *salmonella*. Institut Pasteur.Paris.2007.
- [15] **Popoff MY, Bockemuhl J, & Gheesling, L L.** Supplement 2002 (no. 46) to the Kauffmann-White scheme. *Research in Microbiology*.2004 ;155 : 568-570.
- [16] **Shelobolina ES, Sullivan SA, O'Neill KR et al.** Isolation, characterization, and U(VI)-reducing potential of a facultatively anaerobic, acid-resistant Bacterium from Low-pH, nitrate- and U(VI)-contaminated subsurface sediment and description of *Salmonella subterranea* sp. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Nov ;70 : 2959-2965.

- [17] **Euzeby J.** Validation of publication of new names and new combinations previously effectively published outside the IJSEM. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2005 ; 55 : 547-549.
- [18] **Brenner FW, Villard RG, Angulo FJ, Tauxe R.** Salmonella nomenclature. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 2465-2467.
- [19] **Université de Franche-comté.** Salmonelles. Cours deuxième cycle des études médicales [en ligne]. consulté le : 02/09/13.
http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/salmonelles.htm
- [20] **Farmer JJ, Kelly MT.** Enterobacteriaceae. In : Manual of clinical microbiology. Washington, DC : American Society for Microbiology. 1991 : 371-373.
- [21] **Cours de bactériologie DCEM1** 2002-2003. Université Paris-VI. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie : 61-66.
- [22] **Euzéby JP.** Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. site web <http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>
- [23] **Penec YI, Garré M.** salmonelloses de l'adulte EMC ,maladies infectieuses , 8-018-A-15, 2006.
- [24] **Le Minor L, Véron M, Popoff M.** *Ann. Microbiol. Inst. Pasteur.* 1982 ; 133 B, 223-243 and 245-254.
- [25] **Le Minor L, Véron M, Popoff M.** *Ann. Microbiol. Inst. Pasteur.* 1986, 137 B, 211-217.

- [26] **Silverman M, Zieg J, Hilmen M & Simon M.** Phase variation in *Salmonella*: genetic analysis of a recombinational switch. *Proc Natl Acad Sci U S A.*1979 ; 76, 391-395.
- [27] **Yamamoto S & Kutsukake K.** FljA-mediated posttranscriptional control of phase 1 flagellin expression in flagellar phase variation of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Bacteriol.*2006. 188, 958-967.
- [28] **McQuiston JR, Parrenas R, Ortiz-Rivera M, Gheesling L, Brenner F, et al.** Sequencing and comparative analysis of flagellin genes *fliC*, *fliB*, and *flpA* from *Salmonella*. *J Clin Microbiol.* 2004. 42: 1923–1932.
- [29] **Achtman M, Wain J, Weill F-X, Nair S, Zhou Z, et al.** Multilocus Sequence Typing as a Replacement for Serotyping in *Salmonella enterica*. *PLoS Pathog.* 2012 ; 8(6): e1002776.
- [30] **Pelmont J.** bactéries et environnement : adaptations physiologiques. Grenoble : presses universitaires de grenoble . 1993.
- [31] **Grimont AD et Weill F-X.** formules antigéniques dessérovars de salmonella. centre collaborateur OMS de référence et de recherche sur les salmonella [en ligne]. 2007, 9^{ème} édition [consulté le 22/08/13] . disponibilité sur internet : www.pasteur.fr/ip/portal/action/webdriveactionevent/
- [32] **Weill EX, Le Hello S.** Rapport d'activité annuel 2011. Centre national de référence des salmonella. Institut Pasteur. Paris. 2011; p 39-40.

- [33] **Rabsch W, Andrews HL, Kingsley RA, Prager R, Tschape H, et al.** *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and its host-adapted variants. *Infect Immun.* 2002 ; 70: 2249–2255.
- [34] **Kidgell C, Reichard U, Wain J, Linz B, Torpdahl M, et al.** *Salmonella typhi*, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. *Infect Genet Evol.* 2002 ; 2: 39–45.
- [35] **Roumagnac P, Weill F-X, Dolecek C, Baker S, Brisse S, et al.** Evolutionary history of *Salmonella* Typhi. *Science.* 2006 ;314: 1301–1304.
- [36] **Sangal V, Harbottle H, Mazzoni CJ, Helmuth R, Guerra B, et al.** Evolution and population structure of *Salmonella enterica* serovar Newport. *J Bacteriol.* 2010 ; 192: 6465–6476.
- [37] **Herrera-Leon S, McQuiston JR, Usera MA, Fields PI, Garaizar J et al.** Multiplex PCR for distinguishing the most common phase-1 flagellar antigens of *Salmonella* spp. *J Clin Microbiol.* 2004 ; 42: 2581–2586.
- [38] **Achtman M.** A phylogenetic perspective on molecular epidemiology. In: Sussman M, editor. *Molecular Medical Microbiology.* London: Academic Press. 2002 ; pp. 485–509.
- [39] **Levy H, Diallo S, Tennant SM, Livio S, Sow SO, et al.** PCR method to identify *Salmonella enterica* serovars Typhi, Paratyphi A, and Paratyphi B among *Salmonella* Isolates from the blood of patients with clinical enteric fever. *J Clin Microbiol.* 2008 ; 46: 1861–1866.

- [40] **Leader BT, Frye JG, Hu J, Fedorka-Cray PJ, Boyle DS.** High-throughput molecular determination of *Salmonella enterica* serovars by use of multiplex PCR and capillary electrophoresis analysis. *J Clin Microbiol.*2009; 47: 1290–1299.
- [41] **Gatto AJ, Peters TM, Green J, Fisher IS, Gill ON, et al.** Distribution of molecular subtypes within *Salmonella enterica* serotype Enteritidis phage type 4 and *S. Typhimurium* definitive phage type 104 in nine European countries, 2000–2004: results of an international multi-centre study. *Epidemiol Infect.*2006 ; 134: 729–736.
- [42] **Baumler A J, Tsolis RM, Bowe FA, Kusters JG, Hoffmann S & Heffron F.** The *pef* fimbrial operon of *Salmonella typhimurium* mediates adhesion to murine small intestine and is necessary for fluid accumulation in the infant mouse. *Infection and Immunity.*1996 ; 64, 61-68.
- [43] **Van Asten AJ & van Dijk JE.** Distribution of "classic" virulence factors among *Salmonella* spp. *FEMS Immunol MedMicrobiol .*2005 ;44, 251-259.
- [44] **Humphreys S, Stevenson A, Bacon A, Weinhardt AB & Roberts M.** The alternative sigma factor, sigmaE, is critically important for the virulence of *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun.* 1999 ;67 :1560-1568.

- [45] **Humphreys S, Rowley G, Stevenson A, Anjum MF, Woodward MJ, Gilbert S, Kormanec J & Roberts M.** Role of the two-component regulator CpxAR in the virulence of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. *Infect Immun.* 2004 ;72 : 4654-4661.
- [46] **Humphries AD, Raffatellu M, Winter S & other authors .**The use of flow cytometry to detect expression of subunits encoded by 11 *Salmonella enterica* serotype Typhimurium fimbrial operons. *Mol Microbiol.* 2003 ;48 : 1357-1376.
- [47] **Baumler AJ, Tsolis RM. & Heffron F.** Contribution of fimbrial operons to attachment to and invasion of epithelial cell lines by *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun.* 1996 ;64 :1862-1865.
- [48] **Baumler AJ, Tsolis RM. & Heffron F.**The *lpf* fimbrial operon mediates adhesion of *Salmonella typhimurium* to murine Peyer's patches. *Proc Natl Acad Sci US A.* 1996; 93 : 279-283.
- [49] **Van der Velden AW, Baumler AJ, Tsolis RM. & Heffron F.** Multiple fimbrial adhesins are required for full virulence of *Salmonella typhimurium* in mice. *Infect Immun.* 1998 ;66 : 2803-2808.
- [50] **Lawley TD, Chan K, Thompson LJ, Kim CC, Govoni GR & Monack DM .**Genome-wide screen for *Salmonella* genes required for long-term systemic infection of the mouse. *PLoS Pathog.* 2006 ;2, e11.
- [51] **Weening EH, Barker JD, Laarakker MC, Humphries AD, Tsolis R M & Baumler AJ .**The *Salmonella enterica* serotype Typhimurium *lpf*, *bcf*, *stb*, *stc*, *std*, and *sth* fimbrial operons are required for intestinal persistence in mice. *Infect Immun.* 2005 ;73 : 3358-3366.

- [52] **Edwards RA, Schifferli DM & Maloy SR.** A role for *Salmonella* fimbriae in intraperitoneal infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 ;97 :1258-1262.
- [53] **Morgan E, Campbell JD, Rowe SC, Bispham J, Stevens MP, Bowen AJ, Barrow PA, Maskell D J & Wallis T S.** Identification of host-specific colonization factors of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Mol Microbiol.* 2004 ;54 : 994-1010.
- [54] **Shah DH, Lee MJ, Park JH et al.** Identification of *Salmonella gallinarum* virulence genes in a chicken infection model using PCR-based signature-tagged mutagenesis. *Microbiology* .2005 ;151 : 3957-3968.
- [55] **Allen-Vercoe E, Dibb-Fuller M, Thor, CJ & Woodward MJ.** SEF17 fimbriae are essential for the convoluted colonial morphology of *Salmonella enteritidis*. *FEMS Microbiol Lett.* 1997 ;153 :33-42.
- [56] **Allen-Vercoe E, Sayers AR & Woodward MJ.** Virulence of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis aflagellate and afimbriate mutants in a day-old chick model. *Epidemiol Infect.* 1999 ;122, 395-402.
- [57] **Rajashekara G, Munir S, Alexeyev MF, Halvorson DA, Wells CL & Nagaraja KV.** Pathogenic role of SEF14, SEF17, and SEF21 fimbriae in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis infection of chickens. *Appl Environ Microbiol* .2000 ;66 :1759-1763.
- [58] **[58] Nikaido H.** Outer membrane. In *Escherichia coli and Salmonella: cellular and molecular biology*. Edited by F. Neidhardt. Washington DC: ASM Press. 1996 ; pp. 29-47.

- [59] **Nevola JJ, Laux DC & Cohen PS.** In vivo colonization of the mouse large intestine and in vitro penetration of intestinal mucus by an avirulent smooth strain of *Salmonella typhimurium* and its lipopolysaccharide-deficient mutant. *Infect Immun.* 1987 ;55 : 2884-2890.
- [60] **Turner AK, Lovell MA, Hulme SD, Zhang-Barber L & Barrow PA.** Identification of *Salmonella typhimurium* Genes Required for Colonization of the Chicken Alimentary Tract and for Virulence in Newly Hatched Chicks. *Infect Immun .* 1998 ;66 :2099-2106.
- [61] **Licht TR, Krogfelt KA, Cohen PS, Poulsen LK, Urbance J & Molin S.** Role of lipopolysaccharide in colonization of the mouse intestine by *Salmonella typhimurium* studied by in situ hybridization. *Infect Immun .* 1996 ;64 : 3811-3817.
- [62] **Dobrindt U, Hochhut B, Hentschel U & Hacker J.** Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nat Rev Microbiol. .* 2004 ;2 : 414-424.
- [63] **Hensel M.** Evolution of pathogenicity islands of *Salmonella enterica*. *Int J Med Microbiol .* 2004 ;294 : 95-102.
- [64] **Figueroa-Bossi N, Coissac E, Netter P & Bossi L.** Unsuspected prophage-like elements in *Salmonella typhimurium*. *Molecular Microbiology .* 1997 ;25 :161-173.
- [65] **Figueroa-Bossi N & Bossi L.** Inducible prophages contribute to *Salmonella* virulence in mice. *Molecular Microbiology.* 1999 ;33 : 167-176.

- [66] **Figueroa-Bossi N, Uzzau S, Maloriol D & Bossi .** Variable assortment of prophages provides a transferable repertoire of pathogenic determinants in *Salmonella*. *Mol Microbiol*. 2001 ; 39 : 260-271.
- [67] **Kingsley RA, Baumler AJ.** Host adaptation and the emergence of infectious disease: the *Salmonella* paradigm. *Mol Microbiol*. 2000 ; 36: 1006–1014.
- [68] **Breuil J, Casin I, Hanau-Bercot B et le collège de bactériologie, virologie et hygiène des hôpitaux.** Troisième enquête nationale sur la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles : résultats de l'étude 2000 du collège de bactériologie, virologie et hygiène des hôpitaux. *Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire*. 23 oct 2001 ; n°43 /2001.
- [69] **Leroy JP.** Zone d'endémie de la fièvre typhoïde-Paris 2004 . [http. //WWW.chu-rouen.fr/cap/Typhoïde.html](http://WWW.chu-rouen.fr/cap/Typhoïde.html).
- [70] **Rohon lezou M L.** Les données biologiques dans la fièvre typhoïde à Dakar. Thèse Pharm., Dakar, 1983.
- [71] **Sumon Kumar D, Jobayer Chisti M, Abdul Malek M et al.** Socio-demographic, host and clinical characteristics of people with typhoidal and non-typhoidal *salmonella* gastroenteritis in urban Bangladesh. *J Biomedical science and Engineering*. 2013 ; 6:834-842.
- [72] **Morand P, Stahl JP.** Vaccins antityphiques. *Rev prat*. 1992 ; 18 : 2292-94.
- [73] **World Health Organisation.** Weekly epidemiological record. 11 aug 2000. N°. 32, 2000, 75 :257–264.

- [74] **Vollaard AM, Ali S, Van Asten HA, et al.** Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *JAMA* 2004;291(21):2607-615.
- [75] **Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ.** Typhoid fever. *N Engl. J Med* 2002;347:1770-82 .
- [76] **René E, Sobhani I, Verdon R, Bouchaud O.** Diarrhées au cours du SIDA. *Rev Prat.* 1992 ;2,189-92.
- [77] **Girot R, Begue P, Galacteros F.** La drépanocytose Editions John Libbey. juin 2003.
- [78] **Terrier B., Martinez V.** Salmonelloses. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1050, 2006.
- [79] **Crump JA, Luby SP, and Mintz ED.** The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ*, 2004. 82(5): p. 346-53.
- [80] **Maurice J.** *A first step in bringing typhoid fever out of the closet.* *Lancet.* 379(9817): p. 699-700.
- [81] **Ochia I.** *A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for Controls.* *Bulletin of the World Health Organization*, 2008.86(4): p. 260-8.
- [82] **Siddiqui F., et al.** *Typhoid fever in children: some epidemiological considerations from Karachi, Pakistan.* *Int J Infect Dis*, 2006. 10(3): p. 215-22.
- [83] **Sinha A, et al.** Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet*, 1999. 354(9180): p. 734-7.
- [84] **Connor BA and Schwartz E.** *Typhoid and paratyphoid fever in travellers.* *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(10): p. 623-8.

- [85] **Delmas G, Jourdan N, Le Hello S, Weill F, De Valk H.** *Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009.* Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2011. 2: p. 9-12.
- [86] **Mermin JH et al.** *Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance.* Arch Intern Med, 1998. 158(6): p. 633-8.
- [87] http://www3.churouen.fr/Internet/services/sante_voyages/pathologies_typhoïde
- [88] **Abdelkhalek H, Barkia A, Ben Mamoun A.** investigation de l'épidémie de fièvre typhoïde au secteur sanitaire d'itzer, circonscription sanitaire d'itzer, province de khenifra, juillet - août 2005.
- [89] **DELM** (direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies). données recueillies le 09 /09/13.
- [90] **Brusch JL, Garvey T, Corales R, Schmitt SK.** *Typhoid fever. EMedicine Infectious Diseases, Updated: Sep 2, 2009.*
- [91] **Boulet A.** Fièvre typhoïde : étude descriptive rétrospective au CHU de Bordeaux de janvier 2000 à décembre 2007. Thèse pour le doctorat de Médecine. N°47. Année 2010. Université Bordeaux2-victor segalen.
- [92] **Decrock C.** La fièvre typhoïde à Mayotte en 2007 et 2008 : étude rétrospective de 73 cas; Thèse pour le doctorat de Médecine. année 2009. Faculté de Médecine d'Amiens.

- [93] **Pommelet V.** Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en pédiatrie : à propos de 45 cas dans un hopital parisien. Thèse pour le doctorat de Médecine. N° 2012PA06S104. Année 2012. Faculté de médecine Pierre et Marie curie.
- [94] **Cunha BA.** *Typhoid fever: the temporal relations of key clinical diagnostic points.* Lancet Infect Dis, 2006. 6(6): p. 318-20; author reply 320-1.
- [95] **Gordon MA.** Salmonella infections in immunocompromised adultes. J Infect. 2008;56(6):413-22.
- [96] **World Health Organization** Department of Vaccines and Biologicals. *Background document: the diagnosis, prévention and treatment of typhoid fever.* Geneva: WHO, 2003:19-23. (www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/typhoid_diagnosis.pdf.)
- [97] **Lateef A Olopoenia, Aprjleona L King.** Widal agglutination test - 100 years later : still plagued by contreversy. *Postgrad Med J* 2000;76:80-84 © The Fellowship of Postgraduate Medicine, 2000.
- [98] **Lim PL, Tam FCH, Cheong YM, Yegathesan M.** One-step 2 minute test to detect typhoid specified antibodies based on particule séparation in tubes. *Journal of Clinical microbiologie.* 1998;36(8):2271-8
- [99] **Surojit D, Rajendran K, Phalguni D et al .**Validation of a new serology-based dipstick test for rapid diagnosis of typhoid fever. *Diagnostic Microbiology an Infetcious Disease.* 16 feb **2013** ; 76(2013) :5-9.

- [100] **Razel LK, Susan AL, Dorothy May AA.** Comparison of serological test kits for Diagnosis of typhoid fever in philippines. *Journal of clinical Microbiology.* Jan 2007 ; 45(1) :246-247.
- [101] **Sako F.**Evaluation d'un test rapide (sérodiagnostic qualitatif) dans le diagnostic de la fièvre typhoïde dans les centres de santé périphériques du district de Bamako. Thèse Med. Bamako. 2004 ; n°64.
- [102] **Hatta M, Goris MGA, Heerkens GC, Gooskens J, Smits HL.**Simple dipstick assay for the détection of *Salmonella* typhi-spécifique immunoglobulin M antibodies and the évolution of the immune response in typhoid fever. *The american Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2002;66:416-21.
- [103] **Chaudhry R, Laxmi BV, Nisar N, Ray K, Kumar D.** Standardisation of polymérase chain réaction for the détection of *Salmonella* typhi in typhoid fever. *J Clin Pathol.* 1997;50:437-439.
- [104] **Wain J, Kidgell C.**The emergence of multidrug resistance to antimicrobien agents for the treament of typhoid fever.*Transactions of the royal society of tropical medecine and hygiene.* 2004;98:428-430.
- [105] **Cooke FJ, Wain J.**The emergence of antibiotic résistance in typhoid fever. *Travel medicine and infectious disease.* 2004;2:67-74.
- [106] **Kadhiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A.** Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixique acid- resistant *Salmonella typhi*.*BMC Infectious Diseases.* 2005;5(37): 10p.

- [107] **Slinger R, Desjardins M, Mccarthy A, Ramotar K, Jessamine P, Guibord C, TOYE B.** Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp with reduced fluoroquinolone susceptibility : a case series. BMC Infectious Diseases. 2004;4(36) :4p.
- [108] **Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S et al.** Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype *typhi* with decreasing susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet Multicenter Retrospective cohort Study. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52:1278-1284.
- [109] **Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ.** Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347(22):1770-82
- [110] **BAHN MK, BAHL R, BHATNAGAR S.** Typhoid and paratyphoid fever. Lancet 2005;366:749-762.
- [111] **CHINH NT, PARRY CM, LY NT, et al.** A randomised controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for multidrug-resistant and nalidixic acid resistant enteric fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1855-9.
- [112] **Doherty CP, Saha SK, Cutting WA.** Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in Young children. Ann Trop Paediatr. 2000;20:297-303
- [113] **institut de veille sanitaire.** Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France de 2001 à 2003.
http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/fievres_typhoïdes.html

- [114] **Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J.** Fluoroquinolones in peditrics: a risk for the patient or for the community?.*Lancet Infect Dis.* 2003;3(9):537-546.
- [115] **Hien TT, Bethell DB, Hoa NT et al.** Short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid.*Clin Inf Dis.* 1995;20:917-923.
- [116] **Vinh H, Wain J, Hanh et al.** Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1996;40:958-961.
- [117] **Dutta P, Rasaily R, Saha MR et al.** Ciprofloxacin for treatment of severe typhoid fever in children.*Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 1993;37:1197-1199.
- [118] **Bryskier A.** Fluoroquinolones usage enthérapeutique et tolérence. *Encycl Méd Chirurg.* 1999 ; 8004-B-11 :4.
- [119] **Ronald N, KHie Chen L, Suharyo H et al..** A single blind comparative randomized non-inferior multicenter study for efficacy and safety of levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated typhoid fever.*Advances in microbiology.* 2013.3 :122-127.
- [120] **Thaver D et al..** *A comparison of fluoroquinolones versus other antibiotics for treating enteric fever: meta-analysis.* *Bmj.* 2009. 338: p. b1865.
- [121] **Epaulard O, Brion JP.** Phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). *Encycl Méd Chirurg.* 2009 ; 5-0070.
- [122] **Effa EE , Bukirwa H.** Azithromycin for traeting uncomplicated typhoid and paratyphoid fever. *The Cochrane Collaboration* 2008

- [123] **Wallace MR et al.** *Azithromycin and typhoid*. Lancet, 1994. 343(8911): p. 1497-8.
- [124] **Tribble D et al.**, *Efficacy of azithromycin for typhoid fever*. Clin Infect Dis, 1995. 21(4): p. 1045-6.
- [125] **Frenck RW et al.** *Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents*. Clin Infect Dis. 2004 ; 38(7): p. 951-7.
- [126] **Girgis NI et al.** *Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance*. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43(6): p. 1441-4.
- [127] **Van Basten JP, Stockenbrugger R.** Typhoid perforation. A review of the littérature since 1960. *Tropical and Geographical Medicine* 1994; 46: 336-9.
- [128] **Huang DB, Dupont HL.** Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. Lancet Infect Dis. 2005;5:341-48.
- [129] **Hamaguchi H, Okabayashi Y, Yoneda R, Ueno H, Yoon S, Sakaue M, et al.** A case of acute pancreatitis complicating *Salmonella* enteritis. Int JPancreatol 1999;26:189-92.
- [130] **Gnadinger MP, Eigenmann F, Bekier A, Galeazzi RL.** Pseudopankreatitis bei enteroinvasiver salmonellose. Schweiz Med Wochenschr 1993;123:1482-6.

- [131] **Johanet H, Marmuse JP, Toublanc M, Alkhani R, Benhamou G, Charleux H.** Abscès pancréatique à salmonelle. Traitement par drainage sans cholécystectomie. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:669-71.
- [132] **Murphy S, Beeching NJ, Rogerson SJ, Harries AD.** Pancreatitis associated with *Salmonella* enteritis. *Lancet* 1991;338:571.
- [133] **Hermans P, Gerard M, Van Laethem Y, De wit S, Clumeck N.** Pancreatic disturbances and typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1991;23:201-5.
- [134] **Runkel NSF, Rodriguez LF, Moody FG.** Mechanisms of sepsis in acute pancreatitis in opossums. *Am J Surg* 1995;169:227-32.
- [135] **Lanata CF, Levine MM, Ristori C, Black RE, Jiménez L, Salcedo M, Garcia J, Sotomayor V.** Vi serology in the détection of chronic *Salmonella typhi* carriers in an endemic area. *Lancet*, 1983; ii: 441-3.
- [136] **Martin LB.** *Vaccines for typhoid fever and other salmonellosis.* *Curr Opin Infect Dis.* Oct 2012; 25(5):489-99.
- [137] **OMS.** Relevé Epidémiologique Hebdomadaire. «Vaccins antityphoïdiques : note d'information de l'OMS ». 8 Février 2008. N°6.2008 ;83 : 49-60.
- [138] **Keddy KH et al.** Persistence of antibodies to *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*, 1999, 17(2): 110-113.

- [139] **Yang HH et al.** An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(12): 1775-1780.
- [140] **Engels EA et al.**, *Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity.* *BMJ*, 1998. 316(7125): p. 110-6.
- [141] **Fraser A et al.**, *Typhoid fever vaccines: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* *Vaccine*, 2007. 25(45): p. 7848-57.
- [142] **Johnson KJ.** *Crossing borders: one world, global health: CDC updates recommendations for typhoid vaccination.* *Clin Infect Dis.* 54(7): p. v-vi.
- [143] **Tacket CO, Pasetti MF, Sztein MB, Livio S, Levine MM.** Immune responses to an oral typhoid vaccine strain that is modified to constitutively express Vi capsular polysaccharide. *J Infect Dis* 2004; 190/565-70.
- [144] **Wahid R, Salerno-Goncalves R, Tacket CO, Levine MM, Stein MB.** Cell-mediated immune responses in humans after immunization with one or two doses of oral live attenuated typhoid vaccine CVD 909. *Vaccine* 2007;25(8):1416- 1425.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

حمى النفويد:
ضرورة تعزيز اللقاح بالنظافة الصحية
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: أمين مليكي علوي

المزاد في: 23 دجنبر 1986 بالرشيدية

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: حمى النفويد - السالمونيلا التيفية والنظير تيفية أ، ب و ج - زرع الدم - زرع البراز
الفليوروكينولون. -

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: حورية شاهد الوزاني

أستاذة في الجهاز الهضمي

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية