

Salmonelles et salmonellose

Salmonella

En 1885, aux Etats-Unis, Theobald Smith, sous la direction du Dr Daniel Elmer Salmon, travaille sur l'efficacité d'un vaccin bactérien chez le porc et découvre ce qu'il pense être l'agent causal du choléra porcin. Il s'agit en fait d'une nouvelle espèce bactérienne, *Salmonella enterica* (Figures 0.1 et 0.2).



Figure 0.1 : *Salmonella* Typhimurium envahissant des cellules humaines, microscope électronique à balayage (source : U.S. National Institute of Health)

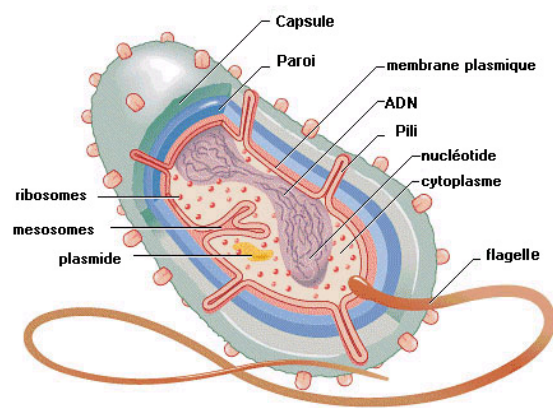


Figure 0.2 : Coupe de salmonelle (http://www.interet-general.info/article.php3?id_article=9632)

1.1.1 Caractéristiques bactériologiques

Salmonella est un bacille Gram négatif non sporulant, proche d'*Escherichia coli*, dont la mobilité propre est assurée par des flagelles péritriches (à l'exception de *S. Gallinarum* qui n'en possède pas) et qui est de type aéro-anaérobie. Ces bâtonnets de 2 à 3 μm de long sont des bactéries mésophiles, peu exigeantes d'un point de vue nutritionnel. Leur développement est optimal pour des températures proches de la température corporelle des animaux à sang chaud, 35 à 37°C, et un pH de 6,5 à 7,5. Leur multiplication reste assurée pour des températures de 6,7 à 41°C. Le large spectre de températures (-20 à 60°C) et de pH (4,1 à 9) auxquels elles sont capables de survivre, ainsi que leur capacité à résister à de a_w (activité de l'eau) de 0,94 en font des bactéries extrêmement résistantes aux conditions environnementales même difficiles (congélation) et expliquent leur caractère ubiquiste.

Les caractéristiques biochimiques spécifiques des salmonelles sont la réduction du nitrate en nitrite ; la possibilité de se contenter de citrate comme source de carbone ; pour le test des trois sucres : la fermentation du glucose mais pas du lactose, ni du saccharose ; la production de gaz à partir du glucose (à l'exception de *S. Typhi*) ; la synthèse de H₂S en milieu triple sucre et la réaction négative au test à l'oxydase. Les caractéristiques biochimiques des différentes espèces et sous-espèces¹ sont résumées dans la table 0.1 (Korsak 2004).

L'isolement et la caractérisation des salmonelles se fait en 4 étapes : pré-enrichissement (afin de revivifier les souches), enrichissement sur milieu sélectif (afin de favoriser la multiplication des salmonelles au détriment de la flore compétitrice), isolement en boîte de Pétri sur milieu sélectif et enfin identification sur gélose triple sucre. La méthode est adaptée en fonction de la matrice à examiner (aliment, échantillon environnemental, etc.) et fait l'objet de normes en constante évolution. La méthode normalisée ISO 6579:2002, de détection dans les aliments est présentée sur la figure 0.3.

Propriétés et caractères biochimiques	<i>Salmonella enterica</i>						<i>S. bongori</i>
	Habitat	Hommes et animaux à sang chaud		Animaux à sang froid et environnement			
Sous-espèce	<i>enterica</i>	<i>salamae</i>	<i>arizonae</i>	<i>diarizonae</i>	<i>houtenae</i>	<i>indiana</i>	
Nombre de sérovars (2005)	1504	502	95	333	72	13	22
<u>Caractères biochimiques :</u>							
ONPG (2h)	-	-	+	+	-	d	+
Gélatinase à 36°C	-	+	+	+	+	+	-
β-glucuronidase	d	d	-	+	-	d	-
γ-glutamyl transférase	d	+	-	+	+	+	+
Culture sur KCN	-	-	-	-	+	-	+
Dulcitol	+	+	-	-	-	d	+
Malonate	-	+	+	+	-	-	-
Galacturonate	-	+	-	+	+	+	+
L(+)-tartrate	+	-	-	-	-	-	-
Salicine	-	-	-	-	+	-	-
Sorbitol	+	+	+	+	+	+	-
Lyse par le phage O1	+	+	-	+	-	+	+

Table 0.1 : Caractères généraux et classification des *Salmonella* (Le Minor, Popoff et al. 1986)

+ : positif pour 90 à 100% des souches ; - : négatifs pour 90 à 100% des souches ;
d : variable selon les souches

¹ Cf. § 1.1.2. suivant relatif à la nomenclature.

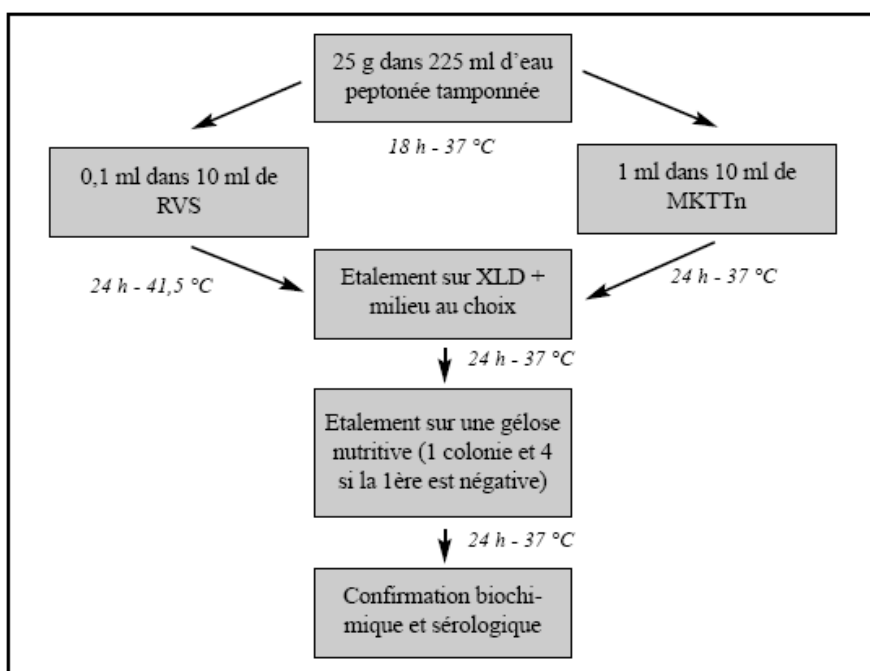


Figure 0.3 : Détection de *Salmonella* spp. dans les aliments selon la méthode normalisée ISO 6579 :2002 – Mode opératoire (Korsak 2004) (RVS, MKTTn, XLD désignent des milieux de culture de composition spécifique)

1.1.2 Nomenclature

Salmonella est une entérobactérie de la famille des *Enterobacteriaceae*. Le genre *Salmonella* comporte 3 espèces : *enterica*, *bongori* et *subterranea* (Le Minor and Popoff 1987), cette dernière espèce ayant été reconnue très récemment (Shelobolina, Sullivan et al. 2004). L'espèce *enterica*, qui possède un spectre d'hôtes très large, comprend elle-même 6 sous-espèces différenciées par leur biotype : *arizonae*, *diarizonae*, *enterica*, *houtenae*, *indica* et *salamae*. Les salmonelles sont enfin subdivisées selon leurs caractères antigéniques en plus de 2500 sérovars, ou sérotypes, dont la majeure partie appartient à la sous-espèce *S. enterica* subsp. *enterica* (table 0.1). Les sérovars sont définis selon les antigènes somatiques O (de nature polysaccharidique), flagellaires H (de nature protéique), et capsulaires Vi. Ces derniers sont rares, ils n'ont été identifiés que chez 3 sérovars, Typhi, paratyphi C et Dublin. Leurs formules simplifiées peuvent être trouvées dans le tableau de Kauffmann-White (Popoff and Le Minor 1997). Les sérovars relatifs à la sous-espèce *enterica*, portent un nom correspondant usuellement au lieu de leur premier isolement et s'écrivent avec une majuscule et en caractère romain (et non en italique). Ainsi, le sérotype Typhimurium par exemple, s'écrit *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovar Typhimurium ou de façon plus concise *Salmonella* Typhimurium ou *S.* Typhimurium. Un extrait du tableau de Kauffmann-White est présenté pour les sérotypes de la sous-espèce *enterica* les plus fréquemment isolés (table 0.2).

L'adoption de cette nomenclature est le fruit d'un processus complexe, entre controverses et confusions, qui a donné lieu à un avis de la Commission Judiciaire recommandant d'utiliser le nouveau système présenté ici. Ce système est basé sur les nomenclatures validement publiées par l'Opinion judiciaire n°80, couplées à l'interprétation taxonomique de Le Minor et Popoff (1987) et à l'interprétation taxonomique de Reeves et al 1989 (Tindall, Grimont et al. 2005).

Groupe	Sérotype	Ag O	Ag H ₁	Ag H ₂
B (O : 4)	Typhimurium	<u>1</u> ,4,[5],12	i	1,2
	Saintpaul	<u>1</u> ,4,[5],12	e,h	1,2
	Brandenburg	<u>1</u> ,4,[5],12, <u>27</u>	l,v	e,n,z ₁₅
	Derby	<u>1</u> ,4,[5],12	f,g	[1,2]
C1 (O : 6,7)	Infantis	6,7, <u>14</u>	r	1,5
C2 (O : 6,8)	Bovismorbificans	6,8, <u>20</u>	r,[i]	1,5
	Hadar	6,8	z10	e,n,x
D (O : 9)	Enteritidis	<u>1</u> ,9,12	[f],g,m,[p]	-
	Dublin	<u>1</u> ,9,12[Vi]	g,p	-

Table 0.2 : Formules antigéniques des sérovars les plus fréquemment isolés de *Salmonella enterica* subsp *enterica*, extrait du tableau de Kauffmann-White (Le Minor and Popoff 1987; Popoff and Le Minor 1997), d'après (Brisabois 2001)

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Réservoirs

Les salmonelles sont des pathogènes intestinaux (D'Aoust 1991). Présentes dans les intestins de l'homme et des animaux - leur réservoir principal - elles peuvent, suite à une contamination fécale, survivre dans l'environnement (eau et sol) plusieurs mois (Korsak 2004). Leur ubiquité se traduit par un large spectre de réservoirs : humains (Todd, Greig et al. 2008) et animaux, mammifères (Dechet, Scallan et al. 2006; Swanson, Snider et al. 2007), volatiles (Uyttendaele, Debevere et al. 1998; Hennessy, Cheng et al. 2004; Kimura, Reddy et al. 2004; Arsenault, Letellier et al. 2007b; Arsenault, Letellier et al. 2007c), reptiles (Woodward, Khakhria et al. 1997; De Jong, Andersson et al. 2005), crustacés (Butt, Aldridge et al. 2004)... Leur capacité de survie leur permet également de persister dans des réservoirs secondaires comme les boues d'épuration (Sahlstrom, de Jong et al. 2006), les aliments d'origine animale (Haeghebaert, Sulem et al. 2003; Oliver, Jayarao et al. 2005) ou végétale (Kirk, McKay et al. 2008), les fruits et légumes (Brandl 2006)... La variété de réservoirs potentiels est ainsi illustrée par la figure 0.4, qui présente le nombre de notifications de contamination par *Salmonella* recensées par le système européen d'alerte rapide en 2008

par type de source, et la table 0.3, qui synthétise les facteurs de risques d'infection à *Salmonella* les plus fréquemment évoqués dans la littérature selon le sérotype.

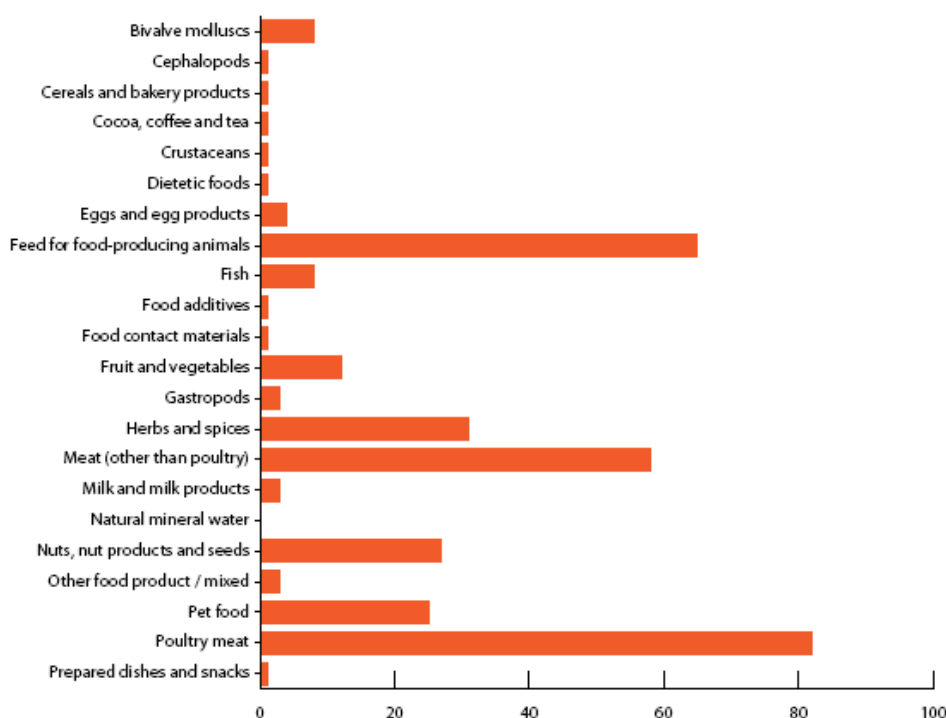


Figure 0.4 : Nombre de notifications auprès du RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) selon le type de produits pour *Salmonella* en 2008 (Anonymous 2009b)

<i>Salmonella enterica</i> serotype	Risk factors
<i>S. Typhimurium</i>	Consumption of undercooked meat or ground beef and dairy products, particularly eggs (raw eggs are associated with the highest risk); receipt of antibiotics, H2 antagonists, or proton pump inhibitors before exposure; residence on a farm with livestock; international travel; playing in a sand box
<i>S. Enteritidis</i>	Consumption of eggs, particularly outside of the home; international travel
<i>S. Newport</i>	Receipt of antibiotics before exposure; consumption of uncooked ground beef, runny scrambled eggs, or omelets prepared in the home; consumption of ground beef
<i>S. Heidelberg</i>	Consumption of poultry or eggs, especially consumption of eggs outside of the home
All <i>Salmonella</i> serotypes	In addition to the risk factors above, consumption of raw vegetables, including sprouts; nosocomial acquisition; exposure to reptiles (lizards, snakes, and turtles), amphibians (frogs and newts), baby poultry, and household pets fed natural pet treats, raw food diets, and other animal food; and cleaning aquaria in sinks
Antibiotic-resistant <i>Salmonella</i> strains ^a	Antibiotic use in animals, receipt of antibiotics before exposure

^a Most strains found in foods are antibiotic resistant.

Table 0.3 : Facteurs de risque concernant les infections à salmonelles non typhiques (DuPont 2007)

Comme le mentionne la table 0.3, certains sérotypes sont plus particulièrement présents chez certains hôtes, ils peuvent être ainsi classés selon l'espèce animale cible (Korsak 2004).

Un premier groupe de sérotypes particulièrement pathogènes pour l'homme (ils sont responsables de la fièvre typhoïde et paratyphoïde) n'est exclusivement isolé que chez celui-ci. On ne connaît pas de réservoir animal à *S. Typhi*, *S. Paratyphi* et *S. Sendai*. Ces sérotypes dits typhiques ne seront pas considérés dans ces travaux qui concernent les infections à salmonelles non typhiques dont l'origine est majoritairement alimentaire.

D'autres sérotypes sont spécifiques d'espèces animales, auxquelles ils sont étroitement adaptés et chez qui ils sont responsables de pathologies parfois graves (diarrhées, avortements...). On peut ici citer *Abortus ovis* chez les ovins, *Abortus equi* chez les équidés, *Gallinarum-pullorum* chez les volailles, *Dublin* chez les bovins et *Choleraesuis* et *Typhisuis* chez les porcins. Bien que fortement liés aux espèces citées, ces sérotypes sont transmissibles à l'homme pour qui ils peuvent être pathogènes, voire hautement pathogènes (D'Aoust 1991).

Enfin, la majorité des salmonelles sont ubiquistes. Elles franchissent la barrière d'espèce et peuvent se transmettre de l'animal à l'homme et réciproquement. Elles sont potentiellement pathogènes pour l'homme, à différents degrés (Jones, Ingram et al. 2008) et font la plupart du temps l'objet d'un portage sain chez l'animal voire d'une infection subclinique (Korsak 2004). Ainsi, dans la plupart des cas, l'infection à salmonelles d'un animal est silencieuse. La détection de la contamination nécessitera donc soit une recherche bactériologique sur prélèvement soit une recherche sérologique.

Ainsi, les salmonelles non typhiques sont des pathogène zoonotiques, c'est-à-dire transmissibles de l'animal à l'homme et vice-versa.

1.2.2 Voies de transmission

La principale voie de contamination pour l'homme est alimentaire (D'Aoust 1994; Angulo, Johnson et al. 2000). Mead (1999) estime en effet que l'alimentation est, aux Etats-Unis, la cause de 95% des infections à salmonelles (Mead, Slutsker et al. 1999). L'infection résulte alors de la consommation d'aliments contaminés. Pour ceux-ci, la contamination peut être intrinsèque, comme cela peut être le cas pour les œufs (Tauxe 1997; Rabsch, Tschäpe et al. 2001), ou secondaire, suite au contact avec des matières fécales lors de l'abattage pour les aliments issus d'animaux contaminés, ou encore avec une surface ou un autre aliment contaminé lors de la préparation ou de la transformation des denrées ; on parle alors de contamination croisée.

Cependant, la contamination peut également avoir lieu par contact avec des animaux infectés, notamment avec des animaux de compagnie et des NAC (nouveaux animaux de

compagnie) (Woodward, Khakhria et al. 1997; De Jong, Andersson et al. 2005; Swanson, Snider et al. 2007). Une équipe américaine a ainsi attiré l'attention sur la nécessité de tenir compte de ces voies de transmission non alimentaires dont l'importance serait sous-estimée selon eux (Barber, Miller et al. 2003). Une étude d'attribution récente (Evers, Van Der Fels-Klerx et al. 2008) concernant *Campylobacter*, autre pathogène zoonotique majeur, vient à l'appui de cette idée. Il y apparaît que la transmission par contact direct avec des animaux serait une voie majeure de transmission de ce pathogène. Ces derniers résultats sont cependant à prendre avec précaution en raison de fortes incertitudes liées à la méthode utilisée.

1.2.3 Dynamique de la contamination humaine

Les salmonelles sont à l'origine soit d'infections en apparence isolées, dites sporadiques, les plus nombreuses (Tauxe 1997), soit de phénomènes épidémiques : cas groupés ou foyers appelés encore toxi-infections alimentaires collectives (TIAC, définies comme au moins deux cas d'infection d'une même maladie survenant chez des personnes ayant partagé le même repas). Les TIAC ont évolué ces dernières décennies (Tauxe 1997), avec l'industrialisation et la globalisation des approvisionnements. Aux foyers restreints, liés à un aliment fortement contaminé consommé par un petit groupe de personnes (lors d'un rassemblement familial par exemple), se sont ajoutées des épidémies de plus grande ampleur, diffuses, pouvant impliquer plusieurs pays et des centaines de cas (Ammon and Tauxe 2007), et qui sont liées à une plus faible contamination d'aliments largement distribués. Ces dernières sont beaucoup plus difficiles à détecter.

Différents facteurs jouent sur la contamination humaine : dose ingérée (Bollaerts, Aerts et al. 2008), susceptibilité de la personne (degré d'immunité) (Flint, Van Duynhoven et al. 2005), mais également virulence et pathogénicité de la souche ingérée qui dépend notamment du sérotype (Coleman, Marks et al. 2004; Weinberger, Andorn et al. 2004; Foley and Lynne 2008; Jones, Ingram et al. 2008). Ainsi, la contamination d'un aliment seule ne suffit pas à prédire les infections qui vont résulter de sa consommation. Et ceci d'autant moins que tous les aliments ne vont pas avoir la même capacité à véhiculer les salmonelles ; celle-ci varie selon leurs propriétés physico-chimiques, selon le processus de fabrication mais aussi selon le mode de consommation (D'Aoust 1989). Ainsi, une mayonnaise à base d'œufs crus sera potentiellement plus « contaminante » qu'un morceau de bœuf consommé en ragoût. Globalement la relation dose-réponse (en terme d'infections), sera à considérer pour un couple sérotype-aliment (Bollaerts, Aerts et al. 2008).

1.3 Salmonellose non typhique

1.3.1 Pathologie

Les salmonelles non typhiques sont chez l'homme des pathogènes intracellulaires facultatifs, principalement d'origine alimentaire (Mead, Slutsker et al. 1999). Elles peuvent causer des gastroentérites aiguës avec céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, dont l'évolution est le plus souvent favorable en quelques jours (InVS 2004) (Table 0.4). Cependant, chez les personnes fragiles, l'infection à salmonelles peut se traduire par une infection systémique sévère, usuellement de type intestinal, qui peut évoluer en infection extra-intestinale (ostéomyélite, bactériémie, infection urinaire...) notamment chez les patients immunodéprimés (Hohmann 2001). Les sérotypes Enteritidis et Typhimurium sont responsables de la majeure partie de ces infections particulièrement sévères (respectivement 26% et 50%). Dans le cas des infections extra-intestinales, le taux de décès est plus élevé, de l'ordre de 9% pour les enfants et de 17% pour les immunodéprimés (Ruiz, Rodriguez et al. 2004).

Pour les formes les plus courantes, l'excrétion après infection dure moins d'un an et dans la plupart des cas moins de trois mois. Cependant, il existe des porteurs chroniques (moins de 1% des infections), pour lesquels l'excrétion peut durer au-delà d'un an. Les salmonelles peuvent alors se nicher dans les schistosomes (parasites) ou dans des anomalies structurelles des systèmes urinaires et biliaires.

Symptômes	Salmonellose non typhique
Période d'incubation	8-72 heures
Diarrhée	+++ (liquide)
Douleurs abdominales	+++
Fièvre	+ (<48h)
Infection systémique	Rare (S. Choleraesuis, S. Dublin)
Durée	≤5 jours

Table 0.4 : Symptomatologie des salmonelloses non typhiques (D'Aoust 1991)

1.3.2 Traitement

Population générale

La plupart des infections à salmonelles ne nécessite pas de traitement antibiotique, elles relèvent essentiellement d'un traitement symptomatique, réhydratation orale principalement (Cezard, Chouraqui et al. 2002). Une méta-analyse de la collaboration Cochrane concernant le traitement des salmonelloses de l'adulte et de l'enfant bien portant montre que le traitement antibiotique des salmonelloses n'est associé à aucun bénéfice clinique et augmente les effets adverses et la durée d'excrétion (Sirinavin and Garner 2000). Les effets négatifs des traitements antibiotiques s'expliqueraient par la destruction de la flore de barrière intestinale. Cependant, le traitement antibiotique reste nécessaire chez les patients présentant un risque de développer des complications.

Population à risque

La population à risque de développer une bactériémie se compose des nouveau-nés de moins de trois mois voire moins d'un an, des personnes de plus de 50 ans et des patients dont le système immunitaire est affaibli (transplantés, immunodéprimés, maladies lymphoprolifératives, schistosomoses, HIV, joints prosthétiques, ...). Le traitement de première intention est alors un traitement oral ou en intraveineuse de 48 à 72 heures (ou jusqu'à tombée de la fièvre) d'ampicilline ou triméthoprime-sulfaméthoxazole si le germe est sensible. En cas de résistance à ces antibiotiques, les céphalosporines de troisième génération (C3G) ou les fluoroquinolones seront utilisées. Chez l'enfant, les fluoroquinolones étant contre-indiquées, elles ne seront prescrites qu'en cas de résistance aux C3G. Le traitement de première intention est court, afin d'éviter les risques de portage chronique et de récurrence associés aux traitements prolongés (Ruiz, Rodriguez et al. 2004; Stoycheva and Murdjeva 2006).

2 Les toxi-infections alimentaires à salmonelles, un enjeu majeur

2.1 Enjeux sanitaires

2.1.1 Les toxi-infections alimentaires, un problème persistant

L'importance des toxi-infections alimentaires (TIA) ne peut qu'être estimée, mais se mesure en millions de cas annuels, quel que soit le pays concerné (Flint, Van Duynhoven et al. 2005). Ces chiffres restent élevés malgré les mesures de prévention et de lutte mises en place, des classiques mesures d'hygiène (pasteurisation et réfrigération) aux stratégies de lutte intégrée (plans de contrôles européens en élevage), en passant par l'investigation d'épidémies et la mise en place de la méthode HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) chez les professionnels de l'agroalimentaire. En effet, un certain nombre d'éléments de contexte concourent à favoriser le succès de ces infections (Allard 2002; Desenclos, Vaillant et al. 2002; DuPont 2007; Sofos 2008). D'une part, Les modes de production industriels et la globalisation de l'approvisionnement conduisent en cas de contamination à une large diffusion des aliments contaminés et ainsi potentiellement à des foyers épidémiques de grande ampleur et diffus. L'évolution des habitudes alimentaires favorise également l'exposition aux pathogènes alimentaires, en s'orientant vers la consommation de produits crus ou peu cuits et la restauration hors-foyer qui est un facteur de risque connu, notamment pour les infections à salmonelles (Hennessy, Cheng et al. 2004; Jones and Angulo 2006). Il en va de même pour la circulation des aliments et des personnes, qui favorise l'exposition des populations à des pathogènes « exotiques ». D'autre part, le vieillissement de la population et l'efficacité des soins conduisent à l'augmentation de la population à risque, personnes âgées et fragilisées, telles que les malades du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La persistance des TIA trouve donc probablement ses racines dans ces facteurs favorisant l'exposition d'une part et l'augmentation des populations vulnérables d'autre part. Enfin, l'impact de l'amélioration des systèmes de surveillance des cas de TIA sur les tendances mesurées ne doit pas être négligé.

2.1.2 Un pathogène d'importance

Dans les pays occidentaux, les salmonelles non typhiques comptent parmi les principaux pathogènes responsables des TIA évoquées ci-dessus. Elles sont en effet la deuxième cause bactérienne de gastro-entérites, après *Campylobacter*, en Europe (Anonymous 2009a) et aux Etats-Unis (Mead, Slutsker et al. 1999), où elles sont en revanche au premier rang en ce qui concerne les hospitalisations et les décès relatifs. Ainsi, 1,4 millions de cas pour 15 000 hospitalisations et 400 décès seraient dus chaque année à *Salmonella* sur le territoire américain (Voetsch, Van Gilder et al. 2004), alors que plus de 150 000 cas confirmés sont enregistrés en Europe (Anonymous 2009b). En Australie, *Salmonella* apparaît au deuxième rang en ce qui concerne les cas sporadiques et au premier rang des causes de foyers épidémiques (Anonymous 2005), pour un total estimé de 5,4 millions de cas chaque année (Flint, Van Duynhoven et al. 2005). Au Royaume-Uni, près de 107 000 cas seraient liés annuellement à *Salmonella*, qui y est la quatrième cause de gastro-entérites aiguës et se place au premier rang en terme de décès relatifs (Flint, Van Duynhoven et al. 2005).

En France enfin, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS 2004) a évalué le nombre annuel de cas confirmés (sporadiques ou liés à des foyers) en 2004 entre 30 600 et 41 140 cas dont 92 à 535 décès, soit un taux de mortalité de 0,3 à 1,3%, ce qui en fait la première cause de gastro-entérites bactériennes d'origine alimentaire. Ce chiffre de quelques dizaines de milliers de cas peut paraître modeste, mais il ne s'agit que de la pointe émergée de l'iceberg. En effet, les cas confirmés correspondent à des malades ayant consulté un médecin pour la gastro-entérite, auxquels a été prescrite une recherche de salmonelles, dont les résultats (positifs) ont été enregistrés dans l'une des sources ayant servi à l'estimation faite par l'InVS. Si l'on se réfère à la pyramide décrivant la surveillance des infections d'origine alimentaire (Figure 0.5), la surveillance basée sur les laboratoires, tel que c'est le cas en France, ne touche que la pointe de la pyramide, menant à une probable forte sous-estimation du nombre réel de cas correspondants.

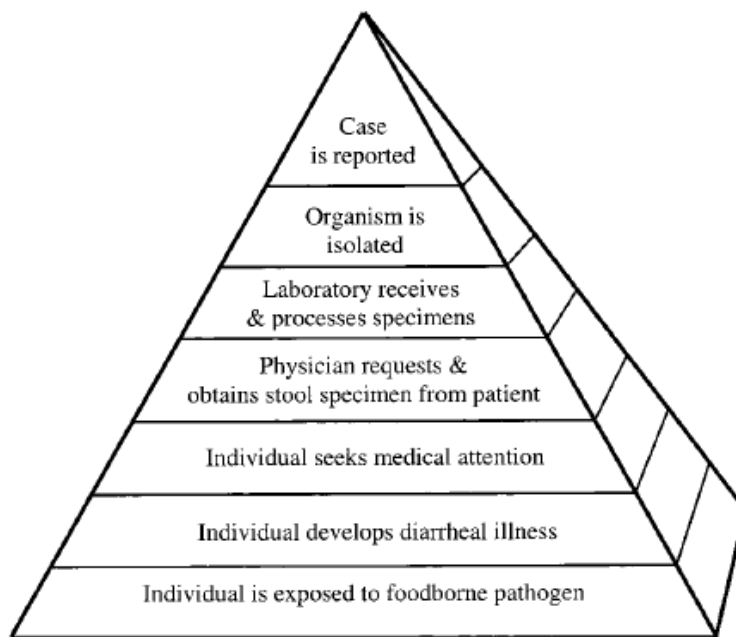


Figure 0.5 : Pyramide du « burden of illness » utilisée aux Etats-Unis (FoodNet) pour évaluer le nombre de cas lié à des infections alimentaires (Allos, Moore et al. 2004)

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux cas groupés (ou foyers), *Salmonella* se range en France au premier rang des agents confirmés lors de toxi-infections alimentaires collectives (Delmas, Gallay et al. 2007), que l'on considère le nombre de foyers, de cas, d'hospitalisation ou de décès pour la période 1996-2005 (Table 0.5).

Par ailleurs, les taux d'hospitalisation et de décès observés dans les différents pays et la place prédominante qu'y occupe *Salmonella* signent la sévérité des symptômes liés à cette bactérie, sévérité confirmée par ailleurs dans la littérature, que l'on considère les conséquences à court ou à long terme (Helms, Vastrup et al. 2003; Kennedy, Villar et al. 2004; Helms, Simonsen et al. 2006).

Agent	Foyers		Cas		Hospitalisations		Décès	
	N	% ^a	N	% ^a	N	% ^a	N	% ^b
Agents confirmés								
<i>Salmonella</i>	1 713	64,2 %	16 230	48,8 %	2 961	61,0 %	21	0,13 %
dont Enteritidis	936	54,6 %	9 152	56,4 %	1 759	10,8 %	13	0,14 %
Typhimurium	312	18,2 %	2 976	18,3 %	500	3,1 %	5	0,17 %
Autres sérotypes ^c	132	7,7 %	1 999	12,3 %	312	1,9 %	2	0,10 %
Sérotypes indéterminés	333	19,4 %	2 103	13,0 %	390	2,4 %	1	0,05 %
<i>Clostridium perfringens</i>	136	5,1 %	5 375	16,2 %	42	0,1 %	2	0,04 %
<i>Shigella</i>	42	1,6 %	337	1,0 %	58	0,2 %	0	-
<i>Campylobacter</i>	37	1,4 %	426	1,3 %	55		1	0,23 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	366	13,7 %	5 750	17,3 %	1 182	3,6 %	2	0,03 %
<i>Bacillus cereus</i>	94	3,5 %	1 766	5,3 %	148	0,4 %	4	0,23 %
Histamine	89	3,3 %	777	2,3 %	149	0,4 %	0	-
Virus	38	1,4 %	950	2,9 %	3	0,0 %	0	-
Autres pathogènes ^d	152	5,7 %	1 622	4,9 %	258	0,8 %	2	0,12 %
Total agents confirmés	2 667	45,6 %	33 233	100,0 %	4 856	14,6 %	32	0,10 %
Agents suspectés								
<i>Salmonella</i>	261	12,6 %	3 558	11,4 %	316	1,0 %	1	0,03 %
<i>Clostridium perfringens</i>	383	18,5 %	8 956	28,8 %	65	0,2 %	3	0,03 %
<i>Shigella</i>	3	0,1 %	20	0,1 %	1	0,0 %	0	-
<i>Campylobacter</i>	10	0,5 %	250	0,8 %	15	0,0 %	0	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	744	35,9 %	8 926	28,7 %	812	2,6 %	0	-
<i>Bacillus cereus</i>	196	9,5 %	3 532	11,4 %	225	0,7 %	0	-
Histamine	143	6,9 %	926	3,0 %	162	0,5 %	1	0,11 %
Virus	191	9,2 %	3 759	12,1 %	47	0,2 %	0	-
Autres pathogènes ^e	143	6,9 %	1 166	3,8 %	102	0,3 %	2	0,17 %
Total agents suspectés	2 074	35,5 %	31 093	38,7 %	1 745	5,6 %	7	0,02 %
Total agents indéterminés	1 106	18,9 %	16 025	19,9 %	763	2,5 %	6	0,04 %
Total foyers	5 847	100,0 %	80 351	100,0 %	7 364	100,0 %	45	100,0 %

^a Pour les différents agents, % par rapport au total des agents confirmés ou suspectés. Pour les sérotypes de *Salmonella*, % par rapport au total des *Salmonella*.

^b Nombre de décès pour 100 malades pour chaque germe.

^c *S. Hadar* (21 foyers) - *S. Heidelberg* (19 foyers) - *S. Virchow* (19 foyers) - *S. Newport* (10 foyers) – Autres sérotypes (63 foyers).

^d *E. Coli* (44 foyers) - *C. Botulinum* (22 foyers) - Coliformes (18 foyers) - *V. Parahaemolyticus* (12 foyers) - DSP (20 foyers) - Toxique (6 foyers) - VTEC O 157 (4 foyers) - VTEC O 148 (1 foyer) - *Streptococcus* (2 foyers) - *Trichinella* (4 foyers) - *Bruceella* (1 foyer) - Levures (1 foyer) - Toxopl. (1 foyer) - VHA (1 foyer) - *Yersinia enterocolitica* (1 foyer) - Autre (14 foyers).

^e *E. Coli* (46 foyers) - *Ciguatera* (39 foyers) - Agent allergisant (10 foyers) - DSP (20 foyers) - *C. botulinum* (5 foyers) - Toxique (5 foyers) - *V. Parahaemolyticus* (2 foyers) - Champignons (1 foyer) - Levures (1 foyer) - Autre (14 foyers).

Table 0.5 : Nombre de foyers de TIAC, de cas, d'hospitalisations et de décès, selon l'agent étiologique confirmé ou suspecté entre 1996 et 2005 (Delmas, Gallay et al. 2007)

2.1.3 Evolution des infections à salmonelles

Salmonella est un danger en constante évolution, doté d'une forte capacité adaptative. Dans les dernières années, deux phénomènes majeurs illustrent cela (Rabsch, Tschäpe et al. 2001; Velge, Cloeckart et al. 2005).

Ainsi, dans les années 80, émerge aux Etats-Unis et en Europe le sérotype Enteritidis qui est particulièrement associé aux espèces aviaires et a la capacité de provoquer une infection trans-ovarienne et par conséquent de contaminer les œufs. Rapidement, l'épidémie devient une pandémie mondiale et depuis des années, Enteritidis caracole en tête des classements de sérotypes parmi les cas humains (Rabsch, Tschäpe et al. 2001). C'est également le sérotype le plus souvent identifié lors de cas groupés ou foyers épidémiques (Delmas, Gallay et al. 2007; Greig and Ravel 2009). Les raisons de l'émergence et du succès fulgurant de ce sérotype ne sont à l'heure actuelle pas connues. L'hypothèse d'introduction d'une souche d'Enteritidis par un rodenticide (*Salmonella* étant utilisée comme agent biologique pour lutter contre les rongeurs) a été écartée et les hypothèses vont plutôt vers l'occupation d'une niche écologique restée vacante suite à l'éradication des salmonelles de sérotype Gallinarum chez le poulet (Rabsch, Tschäpe et al. 2001). Il reste que ce sérotype particulièrement pathogène demeure le plus représenté parmi les cas humains avec Typhimurium dans la majorité des pays occidentaux (Galanis, Lo Fo Wong et al. 2006; Maraki, Samonis et al. 2006; Kirk, McKay et al. 2008; Anonymous 2009a).

Plus récemment, *Salmonella* a acquis le statut de risque émergent par l'acquisition de résistances aux antibiotiques (Sofos 2008). Deux points sont ici en cause : d'une part la multi-résistance, et d'autre part l'émergence et la diffusion de résistances aux quinolones (Molbak, Gerner-Smidt et al. 2002b) et aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (Miriagou, Tassios et al. 2004; Devasia, Varma et al. 2005), classes d'antibiotiques critiques pour les traitements thérapeutiques chez les populations à risques et notamment les enfants (DuPont 2007). En effet, outre le risque d'échec thérapeutique en cas de résistance, il a été montré que la multi-résistance et/ou les résistances aux quinolones et C3G sont associées chez les salmonelles à une morbidité et une mortalité accrues (Table 0.6) (Helms, Vastrup et al. 2002; Helms, Simonsen et al. 2004; Martin, Fyfe et al. 2004; Molbak 2005; Varma, Mølbak et al. 2005). Les mécanismes qui y sont associés seraient un avantage sélectif en cas de traitement antibiotique préalable (Glynn, Reddy et al. 2004), et une virulence accrue liée à des co-sélections de gènes de virulence avec les gènes de résistance (Barza 2002; Martinez and Baquero 2002; Molbak 2005; Foley and Lynne 2008). La multi-résistance, associée ou non aux résistances aux fluoroquinolones et C3G, est particulièrement associée au sérotype Typhimurium et au clone DT104, qui représente une part importante des souches de

Typhimurium (Rabatsky-Ehr, Whichard et al. 2004). Pour ce clone, les gènes de la penta-résistance sont situés sur le chromosome, dans l'îlot génomique SGI1 (Velge, Cloeckert et al. 2005), et non sur des éléments génétiques mobiles, et la multi-résistance y est donc très stable.

Resistance pattern	No. of patients	Relative mortality compared with the general population (95 % CI)
Pansusceptible	953	2.3 (1.5–3.5)
ACSSuT	283	4.8 (2.2–10.2)
Nx ^a	83	10.3 (2.8–37.8)
ACSSuTNx	40	13.1 (3.3–51.9)

NOTE. Adapted from [38]. All estimates are hazard ratios, calculated by conditional proportional hazard regression analysis, compared with an age- and sex matched sample of the general Danish population, and adjusted for underlying illness. A, resistant to ampicillin; C, resistant to chloramphenicol; Nx, resistant to nalidixic acid; S, resistant to streptomycin; Su, resistant to sulfonamides; T, resistant to tetracycline.

^a Resistant to at least nalidixic acid (i.e., first-generation quinolones); these strains have reduced susceptibility to fluoroquinolones, such as ciprofloxacin.

Table 0.6 : Survie après une infection à *Salmonella* Typhimurium selon le profil d'antibiorésistance, Danemark, 1995-1999 (Molbak 2005)

Ainsi, les salmonelles restent une cause majeure de gastro-entérites sévères, malgré un nombre de cas stables (Anonymous 2005) voire en décroissance (Anonymous 2009a) sur les dernières années. Elles représentent de plus un danger en constante mutation. L'incidence importante des salmonelloses ainsi que l'émergence de la multi-résistance et de résistances à des antibiotiques critiques en thérapeutique humaine, dans un contexte où le danger de l'antibiorésistance fait l'objet de toutes les attentions, notamment en France (Sabuncu, David et al. 2009), en font un enjeu sanitaire de premier ordre.

2.2 Enjeux socio-économiques

La salmonellose est une maladie à forte incidence, responsable d'une morbidité importante mais d'une faible mortalité. Ainsi, son importance économique est-elle considérable notamment en termes de perte de productivité liée aux arrêts maladie. Ainsi, des études américaines intégrant à la fois les coûts médicaux et les pertes de productivité estiment le coût annuel lié aux infections à salmonelles non typhiques entre 500 millions et 3,5 milliards de dollars par an (Frenzen, Riggs et al. 1999). L'étude de Frenzen base ses estimations sur un coût moyen, de 0,5 à 3,8 millions de dollars par décès (selon la méthode d'évaluation

utilisée), de 5 460 dollars par patient hospitalisé, de 315 dollars par patient ayant consulté et de 24 dollars par malade ayant spontanément guéri (Frenzen, Riggs et al. 1999).

En Australie, chaque année, 1,2 millions de visites chez un médecin, 300 000 prescriptions d'antibiotiques et 2,1 millions de jours de congé maladie sont associés aux TIAC, dont les salmonelloses, pour un coût annuel de 1,2 milliards de dollars (Kirk, McKay et al. 2008). En Europe, les coûts annuels liés aux salmonelloses d'origine alimentaire sont estimés entre 560 millions et 2,8 milliards d'euros. Ces estimations sont basées sur un coût par cas de 24 euros à 3,8 millions pour un décès (Anonymous 2001).

Un dernier point peut être abordé ici : le bilan coût bénéfice de la lutte contre les salmonelles. En effet, certains pays ont mis en place des mesures de lutte contre les salmonelles dès l'élevage afin de diminuer le nombre de cas de salmonelloses. Le Danemark, par exemple, estime avoir économisé en 2001 25,5 millions d'euros grâce à un plan de lutte dont les coûts (8,5 millions d'euros) sont intégrés par les professionnels. Les coûts économiques liés aux salmonelloses évalués à 15,5 millions en 2001 auraient en effet été de 41 millions d'euros en l'absence d'intervention (Wegener, Hald et al. 2003).

2.3 Enjeux commerciaux

Les salmonelles sont la première cause de signalement de contamination par des micro-organismes pathogènes dans les aliments au niveau européen en 2008 (Anonymous 2009b). Or, en raison de l'obligation réglementaire d'absence de salmonelles dans certains aliments, dont les produits d'origine animale (Règlement 2073/2005/EC), la détection d'une contamination se traduit par le retrait de l'aliment incriminé.

Par ailleurs, les critères de contamination microbiologique peuvent donner lieu à des restrictions concernant les importations. Ainsi, la Commission Européenne a mis en place une politique de lutte contre les agents zoonotiques, dont *Salmonella*, qui lui permettra d'exiger des pays tiers qu'ils fournissent des denrées présentant des garanties sanitaires équivalentes à celles exigées dans l'Union Européenne (Beloeil 2007). La Suède, précurseur en matière de lutte contre les salmonelles en élevage, bénéficie d'ores et déjà d'un statut « *Salmonella* free » qui lui permet d'imposer des tests supplémentaires sur les denrées d'origine animale importées. Enfin, le risque alimentaire est parfois mis en lien avec des enjeux identitaires, comme c'est le cas au Danemark (Delavigne 2001), ce qui est à l'origine de réflexes protectionnistes. D'une part, des interventions de grande ampleur et dans plusieurs filières (poule pondeuse, poulet de chair et porc) ont été mises en place afin d'éradiquer le risque

domestique de salmonelles (Wegener, Hald et al. 2003). D'autre part, des publications scientifiques issues du Danemark, mais aussi de pays scandinaves, pointent le danger *Salmonella* lié aux voyages ou encore aux produits importés (Kapperud, Lassen et al. 1998; Hald, Vose et al. 2004; Sahlstrom, de Jong et al. 2006; de Jong and Ekdahl 2006b; Hald, Lo Fo Wong et al. 2007). Tout comme les communiqués des autorités nationales, elles alimentent le rejet des produits étrangers (Delavigne 2001) et elles peuvent être utilisées pour justifier la volonté d'appliquer des mesures restrictives aux frontières, justification scientifique exigée par les accords SPS (sanitaires et phytosanitaires) de l'OMC et la Food Law européenne.

Pour un pays comme la France, pays d'élevage et grand producteur de denrées animales, les enjeux commerciaux relatifs à la problématique salmonelles sont importants : image des filières, contraintes à l'export, coût des mesures préventives. En effet, les mesures à mettre en place tout au long de la chaîne alimentaire, de l'élevage à la distribution afin de limiter le risque salmonelles (dépistage, gestion des porteurs, mesures d'hygiène, auto-contrôles...) ont un coût qui se répercute sur le prix de production (Wegener, Hald et al. 2003) et donc sur la compétitivité des filières.

3 La lutte contre les salmonelles

Les salmonelles, comme souligné précédemment, sont des pathogènes zoonotiques ubiquitaires, présents tout au long de la chaîne alimentaire, de l'élevage à l'assiette. De nombreux pays ont mis en place des plans de lutte contre ce pathogène, ciblant divers points du continuum de la chaîne alimentaire (Figure 0.6) avec un certain succès (Edel 1994; Wegener, Hald et al. 2003; Gillespie and Elson 2005; Rostagno, Hurd et al. 2005; Poirier, Watier et al. 2008).

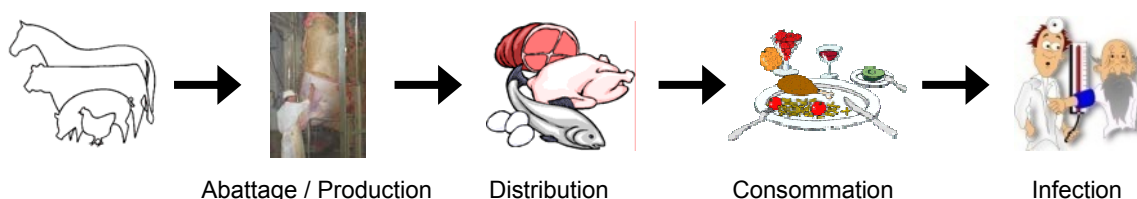


Figure 0.6 : Points d'intervention potentiels pour la lutte contre les salmonelles

3.1 Elevage

Les mesures viseront ici à réduire le niveau de contamination des troupeaux, c'est-à-dire le portage de *Salmonella* par les animaux.

Cela peut reposer sur une démarche d'assainissement des élevages situés en amont des filières organisées, par l'abattage systématique des reproducteurs contaminés, afin de limiter la contamination verticale des filières (Wegener, Hald et al. 2003; Poirier, Watier et al. 2008). Au niveau des troupeaux de production, les mesures prises pourront concerner le contrôle de la contamination des aliments (par acidification par exemple), la vaccination des animaux (Denagamage, O'Connor et al. 2007), le traitement spécifique des troupeaux contaminés (dirigés vers des filières de transformation différentes) éventuellement assorti à un prix indexé sur le niveau de contamination des troupeaux (Wegener, Hald et al. 2003), et enfin une action sur tous les facteurs de risques spécifiques identifiés en production primaire, diminution du stress au cours du transport (Rostagno, Hurd et al. 2005), conduite en bande avec respect de la marche en avant, tout plein tout vide avec nettoyage et désinfection des bâtiments, vides sanitaires entre bandes, etc.

3.2 Abattage et transformation

A ce niveau, la mise en œuvre du système HACCP permet de détecter et contrôler d'éventuelles contaminations en combinaison avec les bonnes pratiques d'hygiène (Edel 1994). En ce qui concerne spécifiquement l'abattoir, agir au niveau de l'ordre d'abattage en traitant les animaux contaminés en dernier peut permettre de limiter les contaminations croisées (Wegener, Hald et al. 2003). Celles-ci sont en effet imputables au transfert, via la chaîne, des contaminants digestifs libérés lors de l'éviscération. La maîtrise de cette étape critique est donc essentielle et peut nécessiter le recours à des dispositifs particuliers de type 'bung bag'¹ (Lo Fo Wong, Hald et al. 2002). De plus, une étape de décontamination des carcasses en fin de chaîne peut se révéler efficace, bien qu'actuellement non autorisée sur le territoire européen (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1178715010871.htm). On peut noter ici que la traçabilité est un outil indispensable qui permet en cas de contamination d'un aliment de remonter aux matières premières incriminées et au producteur (Sofos 2008).

¹ Le 'bung bag' correspond à l'ensachage de la partie terminale du tube digestif afin d'éviter la dispersion de contenu résiduel dans la cavité abdominale après levée des viscères.

3.3 Distribution

On peut ici évoquer deux points importants, le respect de la chaîne du froid qui permet de limiter le développement des salmonelles en cas de contamination des aliments et de la même façon que pour l'étape précédente, les bonnes pratiques d'hygiène. Enfin, on peut citer l'initiative danoise qui consiste à labelliser les produits issus d'animaux indemnes « *Salmonella free* » (Wegener, Hald et al. 2003).

3.4 Consommation

Enfin, le dernier maillon de la chaîne ne doit pas être négligé. Deux points sont ici essentiels. D'une part, la détection et l'investigation des foyers épidémiques visent à identifier et procéder au retrait de l'aliment responsable des cas de salmonellose groupés (Haeghebaert, Sulem et al. 2003). D'autre part, il est essentiel d'éduquer la population aux bonnes pratiques d'hygiène et de préparation des aliments (Kohl, Rietberg et al. 2002).

3.5 Stratégie de lutte et outils de gestion

Il existe ainsi des mesures de contrôle et de prévention potentielles à chaque point de la chaîne alimentaire. Nombre d'auteurs soulignent l'importance de stratégies intégrées, consistant à agir de façon coordonnée à toutes les étapes de la transmission des salmonelles, de la fourche à la fourchette (Tauxe 1997; Allard 2002; DuPont 2007; Havelaar, Bräunig et al. 2007; Sofos 2008). Cela suppose l'implication de l'ensemble des acteurs, institutions nationales voire supra-nationales (Commission Européenne), professionnels (éleveurs, abatteurs, industrie agro-alimentaire, distributeurs), mais également consommateurs (Allard 2002), et la mise en place d'une réglementation adaptée (Sofos 2008).

Un point essentiel dans la conception d'une stratégie de lutte globale et coordonnée sera de pouvoir identifier les interventions potentielles, de les hiérarchiser en fonction d'un bilan coût-efficacité et enfin de pouvoir évaluer leur impact. Outre la mise en place d'un système de surveillance intégré et efficace, l'un des outils qui permet actuellement de répondre à de tels objectifs est l'attribution de sources. Celle-ci consiste à déterminer la part des infections humaines liées à différentes sources (aliments, animaux, eau, ...) ou différentes voies de transmission (alimentaire, contact, ...) et ainsi de cibler les sources à risque.

4 Méthode d'attribution des salmonelloses humaines aux sources animales

Les salmonelles sont des pathogènes zoonotiques alimentaires majeurs, que l'homme acquière à partir d'une multitude de réservoirs, animaux principalement, et par différentes voies de transmission. Le contrôle et la lutte contre ces infections ont fait l'objet de nombreux efforts, notamment en France, ces dernières décennies. Identifier, prioriser et évaluer les interventions potentielles, est un point clé pour optimiser les stratégies de lutte et décider de l'allocation des moyens publics. Pour ce faire, il est essentiel d'évaluer l'importance relative des différents réservoirs et des différentes voies d'infection, notamment grâce aux méthodes d'attribution. L'article qui suit décrit les différentes approches existantes d'attribution de sources, leur principe, leurs avantages et inconvénients et leur utilité pour répondre aux questions de santé publique. Il s'intitule « Attribuer les cas humains d'infections d'origine alimentaire à des sources spécifiques » et a été rédigé dans le cadre du groupe de travail européen sur l'attribution de source (réseau d'excellence Med-Vet-Net, workpackage 28), cadre dans lequel s'inscrivent également les travaux de thèse. Il a fait l'objet d'une publication dans Foodborne Pathogens and Disease en 2009.