

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 26/05/2023

Par M. VILLE QUENTIN

Toxi-infection alimentaire collective à *Salmonella* : de la pathogénicité à la thérapeutique, rôle du pharmacien dans la prévention et la prise en charge de l'infection.

Membres du jury :

Président : GERVOIS Philippe - HDR, MCU, pharmacien

Directeur, conseiller de thèse : GERVOIS Philippe - HDR, MCU, pharmacien

Assesseur : BALDUYCK Malika - MCU-PH Pharmacien

Membres Extérieurs : GUILLAIN Charlotte - Pharmacien

PESCHARD Simon - Pharmacien

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean- François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR- TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne- Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie- Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie- Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile- Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI- BLIM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON- HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa- Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie- Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre- Arthur	Sciences végétales et foncières	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et foncières	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune
approbation aux opinions émises dans les thèses ;
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon président de jury et directeur de thèse, M. Phillipe Gervois, pour son soutien inconditionnel tout au long de la rédaction de ma thèse et la réalisation de mes projets professionnels. Sa disponibilité, sa patience, son expertise et sa bienveillance ont été d'un grand réconfort, et m'ont permis de progresser sereinement dans mon travail de recherche.

Je tiens également à remercier Mme Malika Balduyck pour avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et pour sa sympathie tout au long de mon cursus.

Je souhaite également remercier Charlotte Guillain et Simon Peschard, tous deux docteurs en pharmacie, pour avoir accepté d'être présents dans ce jury.

Enfin, je voudrais exprimer ma profonde gratitude envers ma famille et mes amis pour leur soutien moral et leur encouragement tout au long de cette aventure académique.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon père et ma mère pour m'avoir donné toutes les clés pour m'épanouir sereinement et réaliser mes rêves. Leur amour inconditionnel, leur confiance, leur savoir-faire et leur soutien sont les piliers fondateurs de ce que je suis aujourd'hui et je ne saurais jamais réellement exprimer l'immensité de la gratitude que j'ai et que j'aurais pour eux tout au long de ma vie.

Je tiens également à remercier ma sœur qui, malgré la distance, a toujours été présente et fascinée par mes projets. Sa force, son soutien et sa bienveillance ont été d'un grand réconfort pour moi.

Je voudrais également exprimer ma gratitude envers ma compagne, Marine, pour son soutien et son amour inconditionnel tout au long de cette aventure. Elle a été une source de motivation et de réconfort pour moi, m'encourageant à poursuivre mes objectifs et à aller au bout de mes capacités. Sa présence et son soutien ont été inestimables, et je suis reconnaissant de l'avoir à mes côtés.

Je remercie également Anne Sophie pour son soutien et son encouragement constants dans tout ce que j'ai entrepris depuis le début de mes études. Sa présence, sa spontanéité et sa tendresse ont été pour moi un véritable refuge, je n'aurais pu rêver mieux.

En outre, je souhaite exprimer ma gratitude envers Elias et Sébastien, qui ont toujours su trouver les mots pour rire, me motiver et m'encourager à aller plus loin dans mes projets.

Enfin, je remercie toute ma famille, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines ainsi que mes amis, Julien, Guillaume, Bryan, Max, Victor, Emma, Raph, Lucas, Florian, Léo, Gaelord, Hubert, Marion, Léa, Céline et Antoine qui furent plus que présents chacun à leur manière tout au long de mon parcours et qui m'accompagnent au quotidien avec amour et bienveillance.

Table des matières

Introduction	18
I. TIAC et Salmonelle	19
A. Les TIAC	19
1. La toxi-infection alimentaire : définition	19
2. Épidémiologie des TIAC	21
3. Agents incriminés.....	23
4. Aliments suspectés	24
5. Répartition géographique et mensuelle des TIAC déclarées.....	25
B. Salmonella	27
1. Historique de la salmonelle	27
2. Taxonomie	28
3. Morphologie et caractéristiques de Salmonella	30
4. Schéma de White Kauffmann-Le Minor	35
5. Épidémiologie Salmonella.....	35
C. Diagnostic	37
II. Pathogénicité, Adaptation et Clinique	39
A. Génome et virulence	39
1. Pangénome et adaptation à l'humain	39
2. Les facteurs de virulence	40
B. Adaptation de la salmonelle au tractus gastro-intestinal	50
1. Acidité gastrique et temps de vidange	51
2. Sécrétions biliaires.....	54
3. Enzymes digestives	55
4. Concentration d'oxygène	55
5. Péristaltisme	55
6. Microbiote intestinal	56
C. Cycle de l'infection	57
D. Réponse Immunitaire à l'infection à Salmonella	62
E. Clinique	65
1. Dose infectieuse	65

2.	Réservoir animal et humain	65
3.	Mode de contamination.....	66
4.	Clinique	69
III.	Traitements de la salmonellose non typhique.....	73
A.	Traitement médicamenteux	74
1.	Traitement symptomatique	74
2.	Antibiothérapie	79
3.	Outil en pratique pour le pharmacien : Antibioclic.....	81
B.	Évolution des thérapeutiques	82
C.	L'antibiorésistance	85
1.	Mécanisme de résistance	86
2.	Conséquences cliniques	86
IV.	Rôle du pharmacien et conseils au comptoir	88
A.	Recommandations et prophylaxie : Mesures générales d'hygiène	88
1.	L'hygiène.....	88
2.	Hygiène stricte lors de contacts avec les animaux	89
3.	Les aliments.....	90
4.	Manipulation et préparation des aliments	90
5.	Conservation des aliments.....	91
6.	Population vulnérable et conseils lors de voyages	91
7.	Recommandations en restauration collective	92
8.	Recommandation en milieu professionnel : éviter la contamination .	92
9.	Législation en vigueur pour lutter contre la Salmonellose	93
B.	Recommandations diététiques et conseils au comptoir pour les	
	patients atteints de salmonellose	94
1.	Alimentation	94
2.	Conseils face aux symptômes	95
3.	Conseils lors de la délivrance de SRO	99
4.	Conseils lors de la délivrance d'un pot stérile pour coproculture	102
ANNEXE 1.....		106

Table des Illustrations et Tableaux

Figure 1 CERFA maladie à déclaration obligatoire, fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes (3).....	20
Figure 2 Nombre de TIAC déclarées en France aux ARS et/ou aux DD(CS)PP entre 1987 et 2020 (4).....	21
Figure 3 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP selon le lieu du repas- France, 2006-2020(4)	23
Figure 4 Caractéristiques des TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP-France, 2020 (4).....	24
Figure 5 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP, selon le type d'aliment suspecté et par pathogène (confirmé ou suspecté)-France, 2020 (4)	25
Figure 6 Distribution du nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP pour 100 000 habitants par région – France, 2020 (4)	26
Figure 7 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP en fonction du mois de survenue, pour les principaux agents en cause, confirmés ou suspectés (5).....	27
Figure 8 Classification du genre Salmonella SPI-1 et SPI-2 : îlots de pathogénicité de type 1 et 2 (10).....	29
Figure 9 Bacille Salmonella (17).....	31
Figure 10 caractéristiques de Salmonella enterica enterica TSI Triple Sugar iron gélose, + positive, - négative (14)	33
Figure 11 Structure antigénique de Salmonella.	35
Figure 12 Épidémiologie des sérotypes : principaux sérovars en fonction des produits consommés (17)	37
Figure 13 Facteurs de virulence de S.enterica ssp.enterica (14)	41
Figure 14 Schéma du T3SS-1 : localisation des protéines de structure du T3SS-1, représentation schématique de l'îlot de pathogénicité 1 codant pour les protéines du T3SS-1 et classification des protéines en fonction de leur rôle. (38).....	43
Figure 15 Salmonella enteritidis et ses flagelles. Vue au microscope optique, observée à l'aide d'un objectif à immersion dans l'huile(45).....	44
Figure 16 Structure du flagelle (41)	44
Figure 17 Vue au microscope électronique de Salmonella montrant des flagelles et des fimbriae (41)	45

Figure 18 Origine et structure chimique des lipopolysaccharides. A : Bactérie Gram négatif, B : paroi cellulaire des bactéries à gram négatif, C : LPS, D : O-polysaccharide externe, E : polysaccharide interne, F : lipide A (49)	47
Figure 19 Tractus gastro-intestinal d'un adulte en bonne santé et principaux processus physiques et chimiques. T1/2 : temps de demi-vidange gastrique (16)....	51
Figure 20 Composantes des mécanismes d'adaptation et de résistance à l'acide. Un faible pH induit l'expression (a) des systèmes de décarboxylases d'acides aminés, (b) la synthèse des ASPs et (c) des modifications de la composition de la membrane. (16).....	53
Figure 21 Composition du microbiote résident d'un adulte sain, dans les différentes parties du tube digestif (16).....	56
Figure 22 Les différentes voies d'entrée de Salmonella pour le franchissement de la barrière intestinale (41)	59
Figure 23 Réponse mucosale aux entérobactéries pathogènes (73).....	63
Figure 24 Différents moyens de contaminations des salmonelles (21)	67
Figure 25 Facteurs de risque spécifiques pour la salmonellose (14)	69
Figure 26 caractéristiques de la salmonellose non typhique (2)	70
Figure 27 Composition d'un SRO : ADIARIL© (88).....	74
Figure 28 Démarche diagnostique et thérapeutique (84).....	79
Figure 29 Capture d'écran d'Antibiocllic (99).....	82
Figure 30 Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (127).....	97
Figure 31 Exemple de probiotique du laboratoire PILEJE (128)	97
Figure 32 Probiotiques enfant et adulte du laboratoire BIOCOCODEX (130)	98
Figure 33 Exemple de SRO disponibles sur le marché (88)	100
Figure 34 Signes de la déshydratation (134).....	101
Figure 35 Exemple de technique de recueil de selles avec un sac poubelle sur les sanitaires (137).....	103
Figure 36 Pot stérile et sa spatule pour coproculture(137).....	103
Figure 37 Salmonella sur gélose SS (28).....	107
Figure 38 Culture mixte de Salmonella (Lactose- H ₂ S+) et Escherichia coli (Lactose+ H ₂ S-) sur gélose SS, 24h à 37°C. (29).....	107
Figure 39 Colonies de salmonelles en milieu Hektoen (A) et XLD (B) (18)...	108

Introduction

Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont un problème de santé publique mondial, avec des répercussions importantes sur la santé humaine et l'économie. En effet, elles sont responsables de plusieurs milliers de décès chaque année, ainsi que de coûts importants pour les systèmes de santé et les industries alimentaires. La bactérie *Salmonella*, l'un des principaux agents responsables des TIAC, représente une menace particulièrement importante en raison de sa capacité à s'adapter et à évoluer pour résister aux méthodes de prévention et de traitement actuelles.

Salmonella est largement répandue dans le monde entier. Elle possède une grande diversité génétique, ce qui lui permet de s'adapter à différents environnements et de développer des stratégies pour survivre et se multiplier dans des conditions difficiles. Cette capacité d'adaptation a conduit à l'émergence de souches de *Salmonella* de plus en plus résistantes aux antibiotiques, ce qui complique la prise en charge des infections chez l'homme.

Lorsqu'elle est ingérée, *Salmonella* peut provoquer un large panel de symptômes allant d'une légère gastro-entérite à des infections systémiques potentiellement mortelles. La pathogénicité de la bactérie repose sur un ensemble de facteurs de virulence qui lui permettent de s'adapter aux conditions de l'hôte et de coloniser efficacement le tractus gastro-intestinal.

Salmonella représente un défi pour la santé publique et la prise en charge clinique. Dans cette thèse, nous abordons le sujet des toxi-infections alimentaires collectives causées par *Salmonella*. La première partie traite des TIAC en général et de l'épidémiologie de *Salmonella*. La deuxième partie examine la pathogénicité de la bactérie et son cycle d'infection, ainsi que les réponses immunitaires et cliniques associées. La troisième partie explore les recommandations en matière de prévention et de traitements de l'infection, qu'ils soient médicamenteux ou non, ainsi que le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'infection.

I. TIAC et Salmonelle

A. Les TIAC

1. La toxi-infection alimentaire : définition

La toxi-infection alimentaire (TIA) est une intoxication à symptomatologie digestive dominante. Elle est secondaire à l'ingestion d'aliments contaminés, le plus souvent par des micro-organismes pathogènes ou par leurs toxines mais aussi par des virus ou substance chimique. (1) La toxi-infection alimentaire collective (TIAC) est caractérisée par l'apparition d'au moins 2 cas groupés, similaires, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.

Les TIAC sont des maladies à déclaration obligatoire depuis 1987. En 2021, 36 maladies sont à déclaration obligatoire comme la diphtérie, la dengue, la rougeole, la rubéole, la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes. Ces dernières sont considérées comme maladies nécessitant une intervention urgente locale, nationale ou internationale (dites de catégorie 1) mais aussi dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique (dites de catégorie 2). Les salmonelloses non typhiques sont également surveillées dans le cadre de cette déclaration obligatoire. L'apparition de souches résistantes aux antibiotiques représente une inquiétude et fait donc l'objet d'une surveillance. (2)

Ainsi, la déclaration d'une TIAC auprès de l'Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction départementale (de la Cohésion Sociale) de la protection des populations (DD(CS)PP) est obligatoire pour les médecins, les biologistes et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC.

Les déclarations de maladie à déclaration obligatoire doivent être envoyées à l'ARS via un document CERFA dûment complété. La figure n°1 ci-dessous représente ce dernier.

Une TIAC est généralement liée à plusieurs facteurs. Tout d'abord l'utilisation de matières premières contaminées peut être à l'origine d'une intoxication. Le non-respect des bonnes pratiques d'hygiène, détaillées dans la partie III de cette thèse, et la rupture de la chaîne du froid ou du chaud lors de la préparation des aliments sont des facteurs prépondérants. Une mauvaise maîtrise des contaminations croisées lors de la manipulation des aliments s'ajoute à la liste des facteurs d'apparition de TIAC. Enfin, en raison des températures élevées et des conditions de préparation parfois négligées, la saison estivale peut elle aussi favoriser l'apparition de TIAC.

2. Épidémiologie des TIAC

L'analyse des données relatives aux déclarations de toxi-infections alimentaires collectives en France montre une augmentation régulière du nombre de cas de 1987 à 2019, comme la montre la figure n°2. En 2019, 1783 cas de TIAC ont été signalés, soit une augmentation significative par rapport aux années précédentes.

Cependant, les données de la figure n°2 montrent une forte diminution du nombre de cas de TIAC en 2020, avec environ 1010 déclarations. Cette baisse de cas peut être attribuée indirectement à la pandémie de la COVID-19 et aux mesures de distanciation sociale mises en place, telles que le confinement et la fermeture des lieux de restauration.

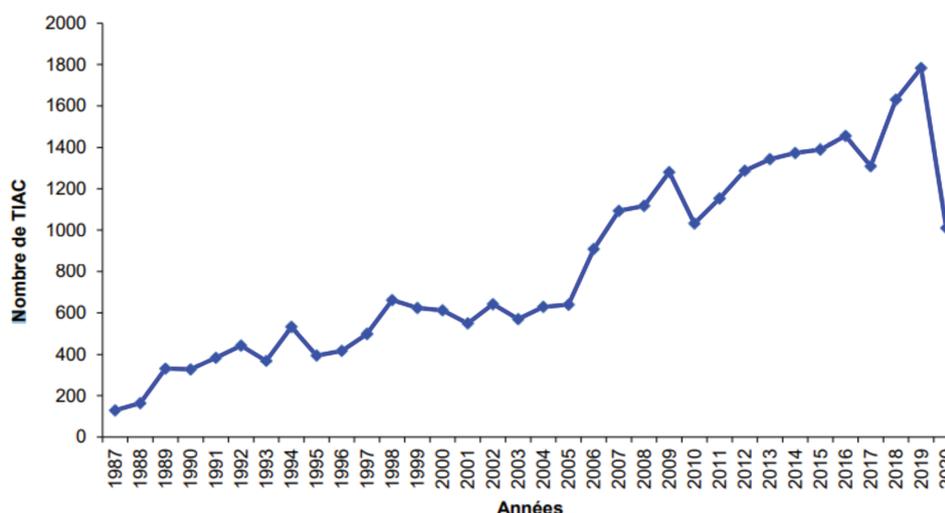


Figure 2 Nombre de TIAC déclarées en France aux ARS et/ou aux DD(CS)PP entre 1987 et 2020 (4)

En effet, la pandémie de COVID-19 a eu un impact majeur sur les habitudes alimentaires et les pratiques de consommation des aliments. Les mesures de

confinement et de distanciation sociale ont entraîné une diminution des activités sociales et une réduction des déplacements et des sorties, y compris dans les lieux de restauration collective. Par conséquent, cela a réduit le risque d'exposition aux sources potentielles de contamination alimentaire.

Cependant, il convient de souligner que cette diminution observée du nombre de cas de TIAC peut également être influencée par d'autres facteurs, tels que l'amélioration des pratiques de sécurité alimentaire, la sensibilisation accrue du public et des professionnels de l'alimentation, ou encore la surveillance et la détection plus efficaces des cas de TIAC. Par conséquent, une analyse plus approfondie et une étude comparative de la fréquence des TIAC avant et après la pandémie de COVID-19 seront nécessaires pour mieux comprendre les causes de cette diminution du nombre de cas de TIAC.

La prévalence des intoxications alimentaires touche un grand nombre de personnes et représente un enjeu de santé publique important. Selon les données de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), la majorité des cas d'intoxications alimentaires collectives se produisent dans des contextes de restauration commerciale (41%) ou collective (27%), tels que des entreprises, des cantines scolaires, des banquets, des instituts médico-sociaux, etc.

Par ailleurs, les repas familiaux sont également une source importante d'intoxication, représentant presque un tiers des TIAC déclarées en 2019 (32%). Ces données soulignent l'importance de la sécurité alimentaire dans ces contextes de repas collectifs et familiaux, ainsi que la nécessité d'une surveillance accrue des pratiques de préparation et de stockage des aliments.

Les résultats sont corroborés par les résultats présentés dans la figure n°3, qui montre une fois de plus que les lieux de repas les plus incriminés sont de loin la restauration commerciale et le repas familial. Ces données peuvent être utilisées pour cibler les efforts de prévention et de contrôle des TIAC, notamment en développant des formations pour les professionnels de la restauration et en sensibilisant les particuliers aux bonnes pratiques alimentaires à la maison.

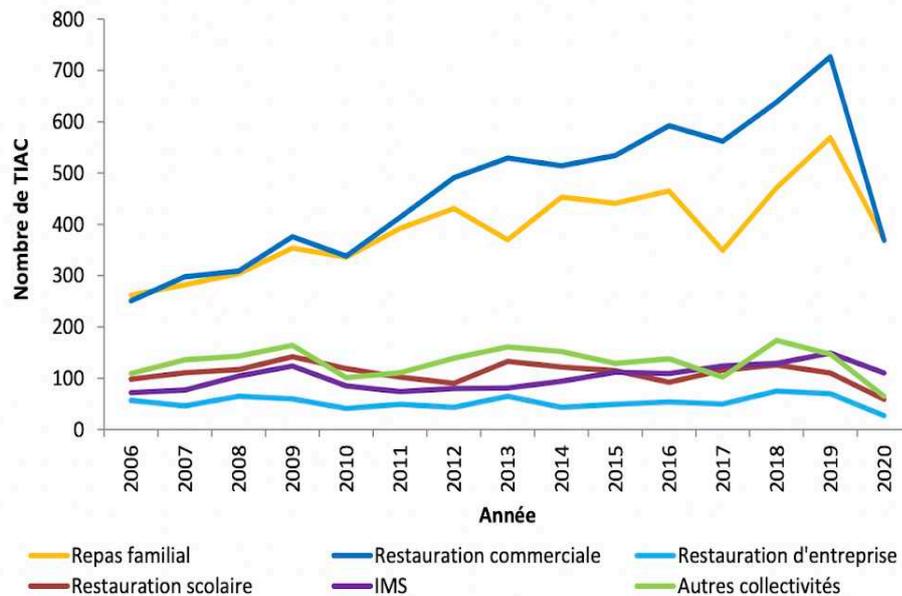


Figure 3 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP selon le lieu du repas- France, 2006-2020(4)

3. Agents incriminés

Le tableau de la figure n°4 révèle la complexité de la problématique des toxi-infections alimentaires collectives, impliquant plus d'une dizaine d'agents pathogènes différents. Parmi ces agents, la salmonelle est l'un des plus fréquemment identifiés, représentant 43% des cas enregistrés en 2020.

Plus précisément, *S.enteritidis* et *S.typhimurium* sont les sérotypes les plus courants, représentant respectivement 33% et 8% des cas. Les 43% restants correspondent à des sérotypes indéterminés de salmonelle.

En outre, d'autres agents pathogènes sont également couramment impliqués dans les TIAC, tels que *Campylobacter* (23%), *Bacillus cereus* (13%) et *Staphylococcus aureus* (13%).

Un point particulièrement préoccupant est l'impact significatif de la salmonelle sur les hospitalisations. En effet, elle est responsable de 65% des cas d'hospitalisation liés aux TIAC. (4)

Agent	TIAC déclarées aux ARS ou DDPP					
	Foyers		Malades		Hospitalisations	
	N	%‡	N	%‡	N	%‡
Total agents confirmés (1)	276	27%	2 054	30%	208	53%
<i>Salmonella</i> dont* :	120	43%	519	25%	135	65%
Enteritidis	40	33%	197	38%	52	39%
Typhimurium	10	8%	51	10%	12	9%
Variant monophasique Typhimurium	6	5%	30	6%	5	4%
Autres sérotypes**	12	10%	39	8%	12	9%
Sérotypes indéterminés	52	43%	202	39%	54	40%
<i>Campylobacter</i>	63	23%	244	12%	19	9%
<i>Bacillus cereus</i>	37	13%	581	28%	7	3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	5%	265	13%	8	4%
<i>Clostridium perfringens</i>	17	6%	324	16%	17	8%
Norovirus	6	2%	50	2%	1	0%
Histamine	4	1%	23	1%	0	0%
Autres pathogènes (2)	16	6%	48	2%	21	10%
Total agents suspectés(3)	555	55%	3 456	51%	140	35%
<i>Salmonella</i>	19	3%	56	2%	7	5%
<i>Campylobacter</i>	6	1%	27	1%	0	0%
<i>Bacillus cereus</i>	160	29%	1 264	37%	40	29%
<i>Staphylococcus aureus</i>	221	40%	1 054	30%	53	38%
<i>Clostridium perfringens</i>	30	5%	294	9%	5	4%
Virus entériques	61	11%	481	14%	9	6%
Histamine	20	4%	79	2%	10	7%
Toxine diarrhéique DSP	11	2%	59	2%	1	1%
Autres pathogènes (4)	27	5%	142	4%	15	11%
Total agents indéterminés (5)	179	18%	1 304	19%	48	12%
Total foyers	1 010	100%	6 814	100%	396	100%

‡ Pour les différents agents (*Salmonella*, *Clostridium perfringens*...) : pourcentage du total des agents confirmés ou suspectés

* Pour les sérotypes de salmonelles, pourcentage du total des salmonelles confirmées

** Autres sérotypes : 2 TIAC S. Dublin, 1 S. Infantis, 1 S. Rissen, 1 S. Arizona, 1 S. Hessarek, 1 S. Strathcona, 1 S. Chester, 1 S. Kaapstad, 1 S. Stanley, 1 S. Miami, 1 S.IV.40:z4,z23 :-

(1) Foyers dans lesquels un agent pathogène compatible avec les signes cliniques présentés par les malades est isolé dans un échantillon d'origine humaine (selles, sang, vomissement) et/ou dans les aliments consommés par les malades

(2) *Escherichia coli* productrice de shigatoxines (STEC) (5), *Yersinia enterocolitica* (3), *Clostridium botulinum* (2), *Shigella* (1), *Listeria monocytogenes* (1), végétaux toxiques (1), toxines (1), *Trichinella pseudospiralis* (1), *Cryptosporidium* (1)

(3) Foyers dans lesquels aucun agent pathogène n'a été retrouvé ou recherché. L'agent est alors suspecté à partir de la durée médiane d'incubation, des signes cliniques présentés par les malades et des aliments suspectés

(4) Végétaux toxiques (10), Ciguatera (9), *Vibrio parahaemolyticus* (3), STEC (1), *Yersinia enterocolitica* (1), toxines (1), Anisakis (1), *Clostridium botulinum* (1)

(5) Foyers répondant à la définition d'une TIAC, mais dans lesquels les informations recueillies n'ont pas permis de suspecter un agent

Figure 4 Caractéristiques des TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP-France, 2020 (4)

4. Aliments suspectés

Les agents incriminés cités ci-dessus sont chacun retrouvés dans des catégories d'aliments spécifiques. Dans 43% des cas, confère le tableau de la figure n°5, les aliments suspectés sont d'origine multiple, composés de divers ingrédients comme les plats cuisinés (pizza, sandwichs, buffet...) ne permettant pas d'écartier un aliment plus qu'un autre.

En revanche, certains aliments se démarquent comme les œufs (ou produits à base d'œufs) qui représentent 10% des TIAC en 2020 avec comme pathogène prépondérant la salmonelle à 48%. Les volailles, viandes et poissons sont à la suite des aliments responsables de TIAC. *Clostridium perfringens* est retrouvé dans les volailles (15%), *Bacillus cereus* dans les viandes (12%), *staphylococcus aureus* dans les poissons (8%).

Type d'aliment	Salmonella		Clostridium perfringens		Bacillus cereus		Staphylococcus aureus		Virus		Autres*		Total**	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Autres aliments ⁽¹⁾	27	19%	34	72%	122	62%	137	59%	16	24%	25	17%	361	43%
Aliments non identifiés	6	4%	1	2%	6	3%	14	6%	3	4%	6	4%	36	4%
Viandes	11	8%	4	9%	24	12%	16	7%	1	1%	14	10%	70	8%
Coquillages	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%	38	57%	13	9%	52	6%
Œufs / produits à base d'œufs ⁽²⁾	67	48%	0	0%	9	5%	10	4%	1	1%	2	1%	89	11%
Volailles	3	2%	7	15%	13	7%	15	6%	2	3%	39	27%	79	10%
Poissons	3	2%	1	2%	7	4%	19	8%	3	4%	35	24%	68	8%
Fromages / produits laitiers	9	6%	0	0%	8	4%	11	5%	0	0%	5	3%	33	4%
Crustacés	1	1%	0	0%	1	1%	5	2%	2	3%	3	2%	12	1%
Charcuteries	11	8%	0	0%	6	3%	6	3%	1	1%	4	3%	28	3%
Boissons	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	0	0%	1	1%	3	0%
Total	139	100%	47	100%	197	100%	234	100%	67	100%	147	100%	831	100%

⁽¹⁾ Plusieurs aliments suspectés, plats contenant plusieurs ingrédients, plats cuisinés ou plats prêts à être consommés

⁽²⁾ Produits à base d'œufs crus ou peu cuits : mousse au chocolat, pâtisseries, mayonnaise, tiramisu, etc.

* STEC, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella*, *Listeria monocytogenes*, toxique, toxines, *Trichinella pseudospiralis*, *Cryptosporidium*, *Clostridium botulinum*, Ciguatera, *Vibrio parahaemolyticus*, *Anisakis*

** 831 TIAC pour lesquelles un agent pathogène a été confirmé ou suspecté

Figure 5 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP, selon le type d'aliment suspecté et par pathogène (confirmé ou suspecté)-France, 2020 (4)

5. Répartition géographique et mensuelle des TIAC déclarées

La figure n°6 illustre la répartition des déclarations des TIAC en 2020 au niveau national pour 100 000 habitants. Ainsi, on remarque que 5 régions ont eu des déclarations comprises entre 0 et 1 pour 100 000 habitants, illustré en jaune. Les Hauts-de-France sont en orange clair. Cela signifie que le nombre de TIAC déclarées pour 100 000 habitants est compris entre 1 et 2. La région avec le plus de TIAC déclarées pour 100 000 habitants en 2020 est la Guadeloupe.

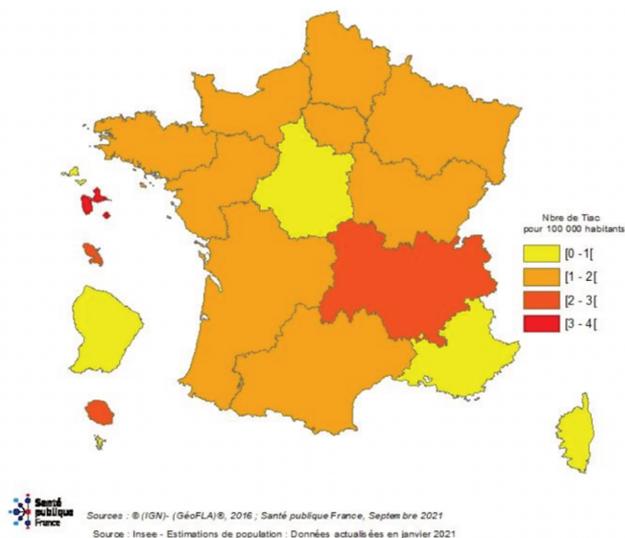


Figure 6 Distribution du nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP pour 100 000 habitants par région – France, 2020 (4)

On observe également une saisonnalité pour les TIAC. Par exemple, 61% des TIAC à *salmonella* sont majeures de juin à septembre comme le montre la courbe rose de la figure n°7.

Pour les pathogènes *staphylococcus aureus*, *bacillus cereus* et *clostridium perfringens*, il n'existe pas réellement de saisonnalité. Ils sont présents tout au long de l'année dont un tiers de juin à août avec une légère augmentation des TIAC à *staphylococcus aureus* en décembre.

Le plus flagrant sur ce graphique est la courbe verte représentant les virus entériques qui croissent énormément en hiver. La consommation de coquillages, notamment les huîtres, est incriminée. La moitié des TIAC provoquées par des virus entériques notifiés en décembre 2019 (134 déclarations) sont liées à la consommation d'huîtres (norovirus principalement).

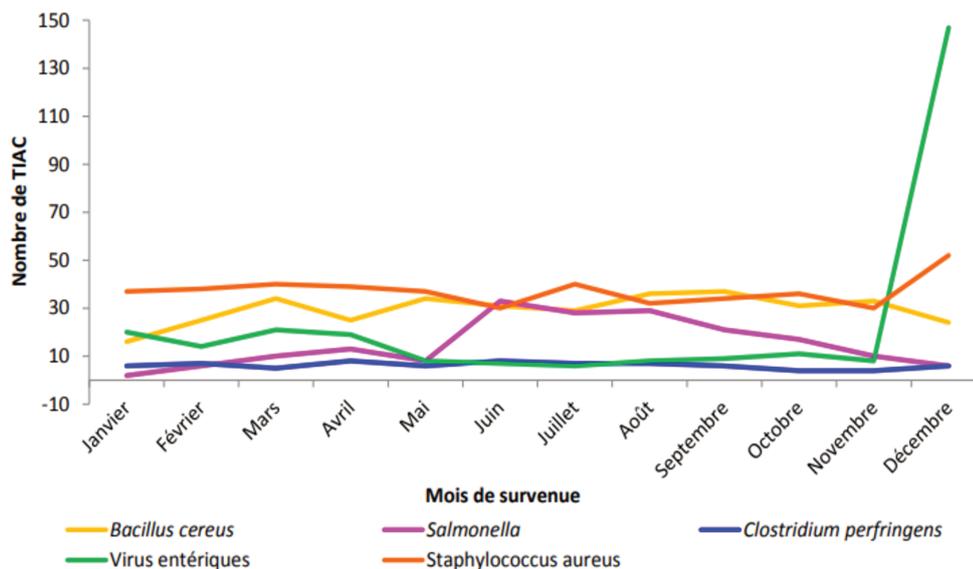


Figure 7 Nombre de TIAC déclarées aux ARS et/ou aux DD(CS)PP en fonction du mois de survenue, pour les principaux agents en cause, confirmés ou suspectés (5)

B. Salmonella

1. Historique de la salmonelle

L'histoire de la découverte des salmonelles remonte à 1884, lorsque Theobald Smith, un scientifique américain, travaillait sous la direction de Daniel Elmer Salmon au Bureau of Animal Industry. Leur mission était d'enquêter sur une épidémie de maladie porcine qui ravageait l'est des États-Unis à cette époque.

Ensemble, ils ont isolé une bactérie responsable de la maladie, qui a ensuite été nommée *Salmonella choleraesuis* en l'honneur de Salmon, qui était alors chef de la division vétérinaire du ministère de l'Agriculture américain. (6)

En Europe, durant la Première Guerre mondiale, en août 1914, éclate une épidémie de fièvre typhoïde à la suite des concentrations des troupes dans des espaces étroits où la promiscuité ne permet pas une hygiène correcte. La mortalité grimpe et les soldats touchés sont mis hors combat.

Un collaborateur de Pasteur, André Chantemesse, et son élève Fernand Widal vaccinent pour la première fois l'homme contre la typhoïde en 1899. Ses travaux sont poursuivis par le médecin militaire Hyacinthe Vincent qui voit l'intérêt de la vaccination pour l'armée. Les résultats prometteurs incitent le sénateur Léon Labbé à déposer un projet de loi pour rendre obligatoire la vaccination antityphoïdique dans toute l'armée

française. Cette loi est votée le 28 mars 1914, 4 mois avant la déclaration de la guerre. Le premier vaccin alors dirigé uniquement contre la *salmonella typhi* n'est plus suffisant et un nouveau vaccin voit le jour. Le vaccin TAB, administré à partir de 1916, protège également de *salmonella paratyphi* A et B.

Face au succès de ces travaux et de la vaccination, l'Académie des sciences remet le prix Osiris de 1915 "à l'œuvre de la vaccination antityphoïdique" décerné à Chantemesse, Widal et à Vincent. La presse célèbre ces trois inventeurs "les vainqueurs de la fièvre typhoïde". (7)

D'autres sérotypes de salmonelles font aussi parler d'elles. Dans l'actualité, de nombreux exemples existent. Au cours des trois premières semaines d'août 2019 dans les Hauts-de-France, une épidémie de salmonelloses à *salmonella* sérotype *bovismorbificans* se déclenche à la suite d'ingestion de viande chevaline. La consommation de chevaline crue, sous forme de hachis ou peu cuite contaminée par *salmonella bovismorbificans* est incriminée (Cf. le rapport de santé publique France (8)).

Plus récemment, l'épidémie de salmonellose à la suite de consommation de chocolats Kinder de Ferrero en juin 2022 est un autre exemple parmi tant d'autres. La suspicion se porte sur *salmonella typhimurium*. En 2020, le pathogène le plus fréquemment confirmé pour les TIAC est *salmonella*.

Le sérotype le plus fréquent est *enteritidis*. D'après l'OMS, les salmonelles sont l'une des 4 causes principales de maladies diarrhéiques dans le monde. (9)

2. Taxonomie

Salmonella appartient à l'ordre des entérobactéries, à la famille des *Enterobacteriaceae*, au genre *Salmonella*. Les espèces (en bleu) et sous espèces (en orange) se distinguent comme le montre le schéma de la figure n°8. De nombreux sérotypes existent.

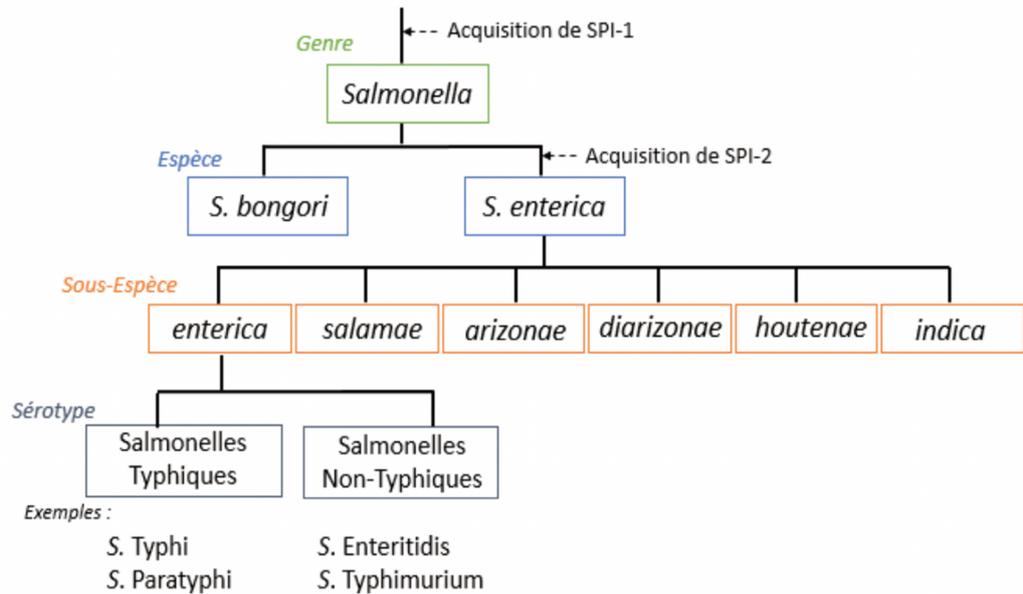


Figure 8 Classification du genre *Salmonella* SPI-1 et SPI-2 : îlots de pathogénicité de type 1 et 2 (10)

Le genre *Salmonella* est créé en 1900 pour recevoir une espèce impliquée dans des bactériémies porcines accompagnées de lésions hémorragiques. (11) (12)

Le genre *salmonella* a divergé, il y a 100-160 millions d'années, d'un ancêtre commun avec *Escherichia coli*. Le genre *salmonella* a souvent été sujet à des remaniements. Grâce aux travaux récents de taxonomie, en particulier par l'hybridation de l'ADN, il comporte aujourd'hui deux espèces : *bongori* et *enterica*.

Comme le montre la figure n°8, *salmonella enterica* comporte six sous-espèces. *Salmonella enterica enterica* est la plus fréquente. Cette dernière subit aussi des divisions et donne naissance à de nombreux sérovars tels que : *enteritidis*, *derby*, *hadar*, *infantis*, *paratyphi*, *typhi*, *typhimurium*, *virchow*, etc. Actuellement plus de 2 600 sérovars (ou sérotypes) sont décrits avec plus de 50 % appartenant à la sous-espèce *S. enterica enterica*.

Les sérotypes *typhi* et *paratyphi* A,B et C des salmonelles typhiques *enterica* sont les principaux responsables des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

Les sérotypes *typhimurium* et *enteritidis* des salmonelles non typhiques *enterica* représentent 70% des salmonelles isolées chez l'homme en France. (13)

3. Morphologie et caractéristiques de *Salmonella*

a) Habitat

L'infection à *Salmonella* peut se propager directement ou indirectement à travers les humains et les animaux. Les principaux vecteurs de contamination sont les excréments d'animaux porteurs de *Salmonella*, qui constituent également leur réservoir principal dans le tube digestif des vertébrés. Toutefois, certains sérotypes, tels que *S. Typhi* et *Paratyphi*, ont pour unique réservoir l'être humain. De plus, *Salmonella* est capable de survivre et de persister dans des environnements non-hôtes, comme des milieux secs ou de l'eau pendant plusieurs mois, voire des années pour certains sérotypes.

Les volailles, bovins et ovins sont les animaux les plus fréquemment contaminés par *Salmonella*. Les produits d'origine animale, tels que la viande et les œufs crus ou insuffisamment cuits, peuvent être porteurs de *Salmonella*. Les fruits, les légumes, les noix peuvent également être contaminés, en particulier lorsqu'ils sont consommés crus. D'autres animaux, tels que les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les poissons, peuvent également héberger la bactérie. (14)

Les animaux domestiques peuvent également être porteurs asymptomatiques et contribuer à la propagation de la maladie. Les chats et les chiens peuvent être infectés et transmettre *Salmonella* à l'être humain par contact direct, comme les léchages, ou indirectement par l'intermédiaire de leur environnement. Les nouveaux animaux de compagnie (NAC) tels que les lézards, les serpents ou les tortues, sont également des porteurs asymptomatiques connus de *Salmonella* et peuvent infecter les humains, en particulier les enfants, lorsqu'ils sont manipulés sans précaution. (15)

Les différents sérotypes de *Salmonella* ont tendance à infecter des espèces animales spécifiques, par exemple *S. Heidelberg* touche principalement la volaille, tandis que *S. Dublin* touche plutôt les bovins. Les porteurs sains, tels que les porcs et les volailles, peuvent être infectés sans présenter de signes cliniques et représenter un risque majeur pour la propagation de l'infection entre les troupeaux. Cela peut

entraîner une contamination de la chaîne alimentaire et la transmission de l'infection à l'être humain. (16)

b) Morphologie

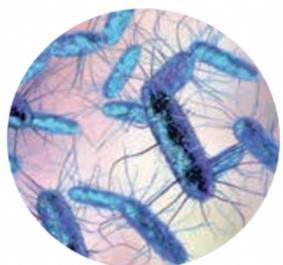


Figure 9 Bacille Salmonella (17)

De la famille des *Enterobacteriaceae*, les salmonelles sont des bactéries à Gram négatif. Leur forme allongée en bâtonnets leur confère le terme de bacille comme le montre l'image de la figure n°9. Elles mesurent, avec le flagelle, entre 2 à 5 μm de long pour un diamètre de 0,7 à 1,5 μm de large. Les bacilles sont non sporulés. La mobilité de ces dernières est assurée par une ciliature péritriche (à l'exception de *Salmonella Gallinarum-pullorum*). (18)

c) Caractéristiques microbiologiques

Selon le sérotype, il persiste une grande variabilité de cinétique de croissance. Les principales caractéristiques de croissance des salmonelles de manière générale sont décrites ci-dessous.

Sensibles à la chaleur, elles sont tuées à 70°C. Elles peuvent se multiplier entre 5 et 50°C mais la température optimale de croissance avoisine les 35-37°C. Par exemple, la pasteurisation élimine efficacement *Salmonella* (72°C pendant 15 secondes). (2)

Elles résistent à la réfrigération, on note simplement un ralentissement de la multiplication. La congélation les détruit partiellement. Par ailleurs, la thermorésistance dépend du sérotype et de la matrice alimentaire. La résistance à la chaleur est reconnue comme variable selon la disponibilité en eau dans la matrice alimentaire considérée. (2)

L'activité de l'eau (A_w) est également un paramètre à prendre en compte. L' A_w d'un corps est le rapport entre la pression de vapeur d'eau P au-dessus de la surface de celui-ci et la pression de vapeur d'eau P_o de l'eau pure soit : $A_w = P/P_o$

L'activité de l'eau représente la quantité d'eau libre contenue dans un aliment. Elle ne représente pas la teneur totale en eau d'un aliment, qui est l'humidité, mais la partie de cette eau qui est disponible (ou libre) pour être utilisée par les micro-organismes, les enzymes ou encore les réactions chimiques. (19)

Elle varie entre 0 (absence d'eau disponible) et 1 (eau disponible saturante). Plus il y a d'eau disponible, plus la croissance des micro-organismes est facile. (20) *Salmonella* a besoin d'eau. La croissance est inhibée pour une A_w inférieure à 0,93. Cependant, les cellules survivent bien dans les aliments secs.

Le pH optimal de croissance est compris entre 6,5 et 7,5. Le pH minimal est d'environ 4,5 alors que le pH maximal est de 9.

La teneur en sel supérieure à 3-4% inhibe la croissance des salmonelles (peu de fromages, par exemple, atteignent des taux de sel aussi élevés). La croissance ne nécessite pas de chlorure de sodium. Néanmoins, elles peuvent se développer en présence de 0,4 à 4% de sodium. (2)

Les salmonelles peuvent se multiplier dans diverses conditions dans l'environnement, en dehors de l'hôte vivant. (14) (21) Par exemple, *S.Choleraesuis* peut survivre dans les excréments humides de porcs pendant au moins 3 mois et dans les excréments secs de porcs pendant au moins 13 mois. *S.Dublin* peut survivre presque 6 ans dans des excréments sur du béton, du caoutchouc ou du polyester. *S.Typhimurium* peut survivre dans le lisier de bovins pendant 19 à 60 jours, dans le fumier de bovins pendant 48 jours, dans le sol pendant 231 jours et dans l'eau pendant un maximum de 152 jours. De plus, certaines études ont montré que les mouches peuvent excréter certains sérotypes pendant 8 jours, tandis que les punaises de lit peuvent excréter le bacille pendant un maximum de 21 jours.

Enfin, il est intéressant de noter que certains sérotypes de *Salmonella* peuvent survivre jusqu'à 80 minutes sur le bout des doigts, selon la quantité d'inoculum. En termes de persistance dans les aliments, on a constaté que des sérotypes de *Salmonella* peuvent vivre jusqu'à 63 jours sur la laitue, 231 jours sur le persil, 32 semaines sur des noix de pécan, 10 mois sur du fromage au réfrigérateur, 9 mois dans

le beurre, jusqu'à 63 jours dans le yaourt congelé et jusqu'à 20 semaines dans du bœuf haché et du poulet congelé. (22)

d) Caractéristiques biochimiques

Les salmonelles possèdent des caractères communs tels que : aéro-anaérobie facultative, uréase et oxydase négative, glucose et nitrate positive, indole négative. La grande majorité des souches de *Salmonella* isolées chez l'Homme et les animaux à sang chaud appartiennent à la sous-espèce *enterica*. Ainsi, le tableau de la figure n°10 rassemble les caractéristiques de *Salmonella enterica enterica*. Par exemple, elle fermente le glucose mais pas le lactose, elle est H₂S positive. (23)

Caractéristiques	Réaction usuelle
Catalase	+
Oxydase	-
Acide produit par D-glucose	+
H ₂ S à partir de TSI	+
Indole	-
Citrate	+
Lysine décarboxylase	+
Ornithine décarboxylase	+
Uréase	-
Rouge de méthyle	+
Voges-Proskauer	-
Dulcitol	+
Galacturonate	-
Gélatinase	-
Glucose	+
Lactose	-
Malonate	-
Salicine	-
Sorbitol	+

Figure 10 caractéristiques de *Salmonella enterica enterica* TSI Triple Sugar iron gélose, + positive, - négative (14)

e) Caractères antigéniques

Les salmonelles peuvent posséder trois types d'antigènes.

(1) Antigène O

L'antigène O, premier individualisé, somatique, est un polysaccharide thermostable présent sur la surface externe du lipopolysaccharide. Il se divise en deux catégories : les facteurs O majeurs et les accessoires. L'ancienne nomenclature désignait les groupes par les lettres de l'alphabet. Désormais, les chiffres tendent à remplacer les lettres.

(2) Antigène H

L'antigène flagellaire H, de nature protéique, est composé de sous-unités de flagelline et est la partie filamenteuse du flagelle. Cet antigène est présent chez les bactéries mobiles. Il est dit diphasique puisque la plupart des sérotypes de *Salmonella* sont capables d'exprimer alternativement deux spécificités de leur antigène H : phase I et phase II. La variation de phase permet le passage d'une à l'autre.

L'antigène est dit monophasique pour quelques rares sérotypes et ne peut donc fabriquer que des flagelles d'une seule spécificité (*Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A*, *Salmonella Dublin*, *Salmonella Enteritidis*).

(3) Antigène Vi

L'antigène capsulaire ou d'enveloppe Vi, de nature polysidique, est retrouvé principalement chez *S. Typhi* et *S. Paratyphi C*, dans quelques souches de *S. Dublin* et *Citrobacter freundii*. Il est peu fréquent chez les *Salmonella* et peut masquer l'antigène O rendant ainsi les bactéries O-inagglutinables. Le polysaccharide capsulaire interfère avec les défenses spécifiques et non spécifiques de l'hôte et est considéré comme un facteur de virulence principal. (24)

Le schéma de la figure n°11 représente la répartition des trois antigènes de *Salmonella* cités ci-dessus.

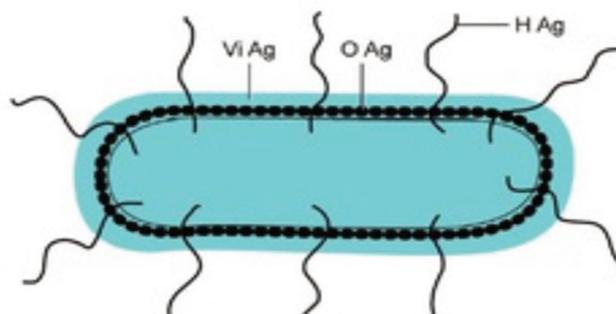


Figure 11 Structure antigénique de *Salmonella*.

Légende : Vi Ag : antigène Vi, O Ag : antigène O, H Ag : antigène H (25)

4. Schéma de White Kauffmann-Le Minor

La taxonomie a évolué et est désormais établie sur des bases scientifiques. Cette évolution permet d'éviter les confusions et de gagner en précision.

Le travail des formules antigéniques de surface des sérovars de *Salmonella* a permis de regrouper dans l'ordre, selon les antigènes O, Vi et H phase I et II les différents sérovars. Ainsi, les sérovars appartenant à *S. enterica* et *S. bongori* sont identifiés et enregistrés en fonction du schéma de White Kauffmann - Le Minor. Il permet de résumer la formule antigénique de tous les sérovars connus. Il est destiné principalement aux centres nationaux de référence et laboratoires qui disposent des sérums agglutinants. Ce tableau de facteurs antigéniques représente un schéma dans un but diagnostique. (26)

5. Épidémiologie *Salmonella*

Les salmonelloses typhiques sont rares et sporadiques en France métropolitaine. La plupart des cas sont importés. Dite "maladie d'importation", les touristes non vaccinés peuvent s'infecter en zone d'endémie et développer la maladie de retour de voyage. Par exemple, en Guyane ou à Mayotte, la fièvre typhoïde est endémique. (21) Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes touchent les pays à ressources limitées. L'Afrique recense 95% des cas dans le monde, c'est le continent le plus touché. (27)

En 2019 en France, l'ANSES annonce que les salmonelles non typhiques sont responsables de 39% des TIAC confirmées. En Europe, les infections par ces dernières sont la deuxième cause de maladie d'origine alimentaire (EFSA, 2018). Les salmonelloses sont des maladies fréquentes avec environ 300 cas par million d'habitants par an en France d'après le ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire. Il affirme également que chez les bovins adultes, depuis 2000, les diarrhées à salmonelles sont en chute. Pour ce qui est des volailles, cela reste mitigé. La filière de la ponte est de moins en moins touchée tandis que la filière viande reste la plus concernée. (28)

Néanmoins, les chiffres tendent à baisser depuis 2001 reflétant l'efficacité des mesures prises par l'Europe au sujet de la sécurité sanitaire des élevages et abattoirs ainsi que des mesures d'hygiène au cours de la chaîne de production. (29)

Tous les sérovars de *Salmonella enterica* sont potentiellement pathogènes. Par exemple, le sérovar *derby* est le plus fréquemment isolé dans l'alimentation humaine, particulièrement dans les filières porcines et aviaires. (30)

De plus, le tableau de la figure n°12 décrit les différents sérovars selon la filière bovine et produits laitiers. *S.enteritidis* est retrouvé dans la majorité des cas.

Produits	Nbrs de souches	Nbrs total de sérovars retrouvés	Principaux sérovars
Filière bovine	n=342	27 sérovars	Issus de prélèvement d'animaux malades et de leur environnement d'élevage. S. Enteritidis (32,7%), S. Montevideo (13,5%) et S. Mbandaka (10,8%)
Lait de vache	n=114	16 sérovars	S. Montevideo (26,3%), S. Mbandaka (21,1%), S. Dublin (17,3%) et S. Enteritidis (14,0%).
Fromages à base de lait de vache	n=189	21 sérovars	S. Enteritidis (31,2%), S. Dublin (21,7%), S. Typhimurium (14,8%) et les variants monophasiques de Typhimurium (S. 1,4,[5],12:i:-) (9,5 %)
Autres produits laitiers	NC	29 sérovars	S. Bredeney (40,5 %)

Figure 12 Épidémiologie des sérotypes : principaux sérovars en fonction des produits consommés (17)

Les scandales médiatiques attirent l'attention de la population mais l'OMS affirme que 60 à 80% des cas de salmonellose ne sont pas reconnus comme faisant partie "d'une flambée épidémique connue" et "sont classés comme des cas sporadiques ou ne sont pas diagnostiqués du tout comme tels". (9)

C. Diagnostic

Face à la clinique, le diagnostic est confirmé en cherchant le pathogène par hémoculture, coproculture, ou lors d'une sérologie spécifique. Dans le cas d'une gastro-entérite, la bactérie sera isolée à partir d'une coproculture. Les selles doivent être recueillies avant l'antibiothérapie dans un pot stérile. Dans le cas d'une fièvre typhoïde ou paratyphoïde, une hémoculture avec des milieux sélectifs est réalisée. (21) (31) Le diagnostic direct s'effectue par isolement et identification de l'agent pathogène. L'isolement des *Salmonella*, à partir de prélèvements (selles) contenant un grand nombre d'autres bactéries, nécessite l'emploi de milieux sélectifs, favorables

à la croissance des premières et inhibant celle des autres. En phase aiguë, *Salmonella* est retrouvé en quantité abondante dans les selles. Elles sont isolées sur des milieux sélectifs de type Hektoen, XLD (xylose lysine désoxycholate), gélose chromogène ou gélose SS "*Salmonella-Shigella*" (Cf. Annexe 1 avec des exemples pour la gélose SS ou le milieu Hektoen.)

Le diagnostic de genre *Salmonella* s'établit sur la base de caractères biochimiques, puis celui de sérotype sur la base de l'étude des antigènes. Le diagnostic indirect représente la recherche dans le sérum du patient des agglutinines correspondant à la bactérie en cause. Cette recherche est habituellement limitée au diagnostic des fièvres typho-paratyphoïdiques. Le titre des agglutinines O et H, leur coexistence et leur évolution permettent d'établir un diagnostic de probabilité ; seul l'isolement de la bactérie autorise un diagnostic de certitude. (21) (23) (32)

L'hémoculture est généralement négative dans le cas d'une TIAC. Lors des fièvres typho-paratyphoïdiques de l'adulte (non traité), les fréquences de positivité de l'hémoculture sont les 7 premiers jours de 90%. Les prélèvements peuvent être répétés plusieurs fois dans la journée. Le sang est ensemencé sur un bouillon nutritif. (23) Lorsque c'est possible, le sérotypage des salmonelles est appréciable. La souche est envoyée au centre de référence des *Salmonella* pour confirmation du sérotypage. (32)

Les antibiotiques ne sont pas toujours indiqués. L'antibiothérapie est généralement utilisée pour les patients présentant un risque (jeunes enfants, personnes âgées, immunodéprimés.). Un antibiogramme est réalisé pour analyser les bactéries et déterminer les antibiotiques efficaces sur le sérotype incriminé. (33) Les antibiotiques à tester doivent être choisis selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. (34)

II. Pathogénicité, Adaptation et Clinique

A. Génome et virulence

1. Pangénome et adaptation à l'humain

La néolithisation se définit comme l'ensemble des transformations propres au néolithique (apparition de l'agriculture, de l'élevage, de la poterie, sédentarisation, etc.). À la suite de l'étude de génomes d'*enterica* sur des squelettes humains de la préhistoire, il serait envisageable que l'adaptation à l'humain de *Salmonella enterica* soit liée au processus de néolithisation.

Les squelettes humains de chasseurs-cueilleurs et agropasteurs dans l'ouest de l'Eurasie, datant jusqu'à 6 500 ans, ont été étudiés. Les anciens génomes bactériens étaient regroupés dans une branche non caractérisée, contenant *S. enterica*, adaptée à plusieurs mammifères. Malgré une grande diversité génétique de *S. enterica*, les anciens génomes bactériens de ces agro-éleveurs préhistoriques appartiennent à une branche qui comprend *S. enterica Paratyphi C*, qui est spécifique à l'humain. Ainsi, cela permet d'illustrer qu'un agent pathogène spécifique à l'humain aurait évolué sur une période de 5 000 ans. (35)

Les comparaisons génomiques bactériennes suggèrent que les anciennes souches n'étaient pas spécifiques à l'hôte. Elles diffèrent par leur potentiel pathogène et connaissent une pseudogénéisation convergente qui accompagnait leur adaptation à l'hôte. On parle de pseudogénéisation pour qualifier le processus par lequel un gène fonctionnel devient un pseudogène (un gène inactif au sein d'un génome, du fait d'altérations génétiques le rendant non fonctionnel). *S. enterica* se serait adapté à l'humain à la suite des transformations culturelles humaines du néolithique permettant son émergence. (12)

Les avancées des technologies de biologie moléculaire et bio-informatique ont permis de séquencer un grand nombre de génomes. D'utilité majeure en santé publique, elles permettent de caractériser et identifier les souches. C'est ainsi que *Escherichia coli* et *Salmonella*, issues de la même famille, ont été comparées. En résulte qu'elles sont génétiquement étroitement liées. Elles ont divergé d'un ancêtre commun il y a environ 150 millions d'années. (36) Par exemple, Les chromosomes de

ces deux entérobactéries sont parfois composés d'îlots codants pour des fonctions de pathogénicité : nommés îlots de pathogénicité. (Cf. partie II.2.)

“Pangénome” définit le génome entier de *Salmonella*. On dit qu'il est “ouvert” puisque *Salmonella* a la capacité d'occuper différents environnements, grâce à plusieurs mécanismes d'échange de matériel génétique. (37) Le pangénome se divise en deux fractions : le génome fondamental et le génome accessoire.

La fraction fondamentale rassemble les gènes impliqués dans la survie et la croissance de la bactérie. Essentiels, ils sont présents chez toutes les souches de *Salmonella*.

La fraction accessoire rassemble les gènes uniques à une espèce, sous espèce, sérotype.

Nombreux de ces gènes appartiennent à des îlots génomiques tels que les îlots de pathogénicité. Grâce à des transferts horizontaux, de recombinaison de gènes, la fraction accessoire montre l'évolution de *Salmonella*.

2. Les facteurs de virulence

Un facteur de virulence se définit comme une molécule produite par un agent infectieux (ici *Salmonella*), contribuant au caractère pathogène (la virulence) de l'organisme. (38)

La principale caractéristique de la pathogénie de *Salmonella* est sa capacité à entrer chez l'hôte et à y demeurer comme parasite intracellulaire facultatif. (39)

Le transfert horizontal de gènes (ou latéral) se définit comme un processus au cours duquel un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Ce transfert est considéré comme un des principaux facteurs de l'émergence de résistance aux antibiotiques. (13) Par ce procédé, *Salmonella* a acquis des facteurs de virulence. Son caractère virulent s'est donc développé par l'acquisition d'îlots de pathogénicité, d'opérons fimbriaires, de flagelles et de plasmides comme la montre la figure n°13.

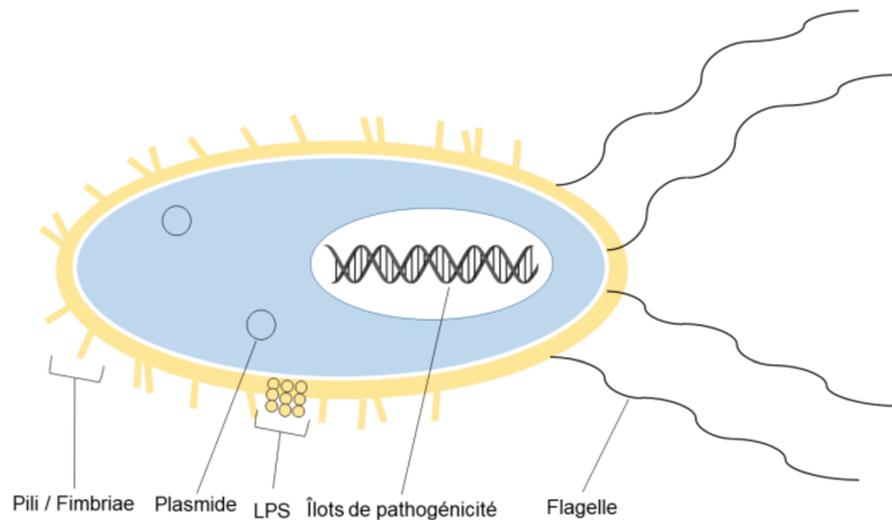


Figure 13 Facteurs de virulence de *S. enterica ssp. enterica* (14)

a) Les îlots de pathogénicité

Les îlots de pathogénicité, autrement nommés SPIs pour « *Salmonella Pathogenicity Islands* » sont « des blocs d'éléments génétiques mobiles sur le chromosome associés à l'adaptation à l'hôte, à son invasion et à la survie du pathogène chez l'hôte ». (30)

Ils jouent un rôle prépondérant dans la virulence de la bactérie. Chez les bactéries non pathogènes, on ne les retrouve pas. Ces îlots codent pour différents systèmes permettant l'invasion des cellules cibles ou la survie intracellulaire de *Salmonella*. On y retrouve notamment le système de sécrétion de type III (T3SS) qui injecte des protéines dans le cytosol de la cellule cible, à l'image d'une seringue moléculaire. Aujourd'hui, plus d'une vingtaine de SPIs sont décrits dans la littérature mais les SPIs 1 à 5 sont les plus importants vis-à-vis de la virulence qu'ils confèrent. (23)

L'îlot de pathogénicité-1, SPI-1, rassemble les gènes codant les protéines de structure du T3SS-1, ainsi que la majorité des effecteurs sécrétés et des protéines chaperonnes. Lorsque *Salmonella* se retrouve dans le milieu intestinal, les gènes codés par SPI-1 sont exprimés, permettant alors l'assemblage du T3SS-1. La sécrétion des effecteurs, nécessaire à l'entrée, requiert ensuite un contact avec la cellule hôte.

Comme le montre la figure n°14, par exemple, SPI-1 code des protéines chaperonnes (SicA, InvB, SicP), des régulateurs transcriptionnels de gènes (HilA, HilD, SirC, InvF), des protéines sécrétées par le T3SS-1 (gènes *sptP* et *avrA*) ou encore des protéines de structures du T3SS-1 (gènes *inv-spa* et l'opéron *prgHIJK*). (40)

Le deuxième SPI, SPI-2, est crucial pour la survie et la prolifération de *Salmonella* dans les cellules de l'hôte. Les gènes de SPI-2 codent pour des protéines qui contribuent à la formation d'une vacuole intracellulaire appelée vacuole *Salmonella*. Cette vacuole fournit à la bactérie un environnement favorable à sa survie et à sa multiplication, tout en lui permettant d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte.

Le troisième SPI, SPI-3, est impliqué dans l'adhérence et l'invasion des cellules épithéliales de l'intestin. Les gènes de SPI-3 codent pour des protéines nécessaires à la formation de pili de type 1, des structures qui permettent à la bactérie de s'attacher à la surface de la cellule hôte. (41)

Le quatrième SPI, SPI-4, est associé à la formation de biofilms. Les biofilms sont des communautés de bactéries qui se forment sur des surfaces et qui peuvent protéger les bactéries des traitements antimicrobiens. (42)

Enfin, SPI-5, contient des gènes codant pour des protéines impliquées dans la production de lipopolysaccharides (LPS) spécifiques de *Salmonella*. Les LPS sont des composants importants de la paroi cellulaire des bactéries et jouent un rôle crucial dans la virulence de *Salmonella* en déclenchant une réponse inflammatoire de l'hôte.

Un centisome est une unité de longueur définie comme un pour cent de la longueur d'un chromosome particulier. Ainsi, l'îlot SPI-1 se trouve au niveau du centisome 63 sur le chromosome des deux espèces *Salmonella enterica* et *Salmonella bongori*. Il code pour 39 gènes comme le montre la colonne de gauche de la figure n°14. (43)

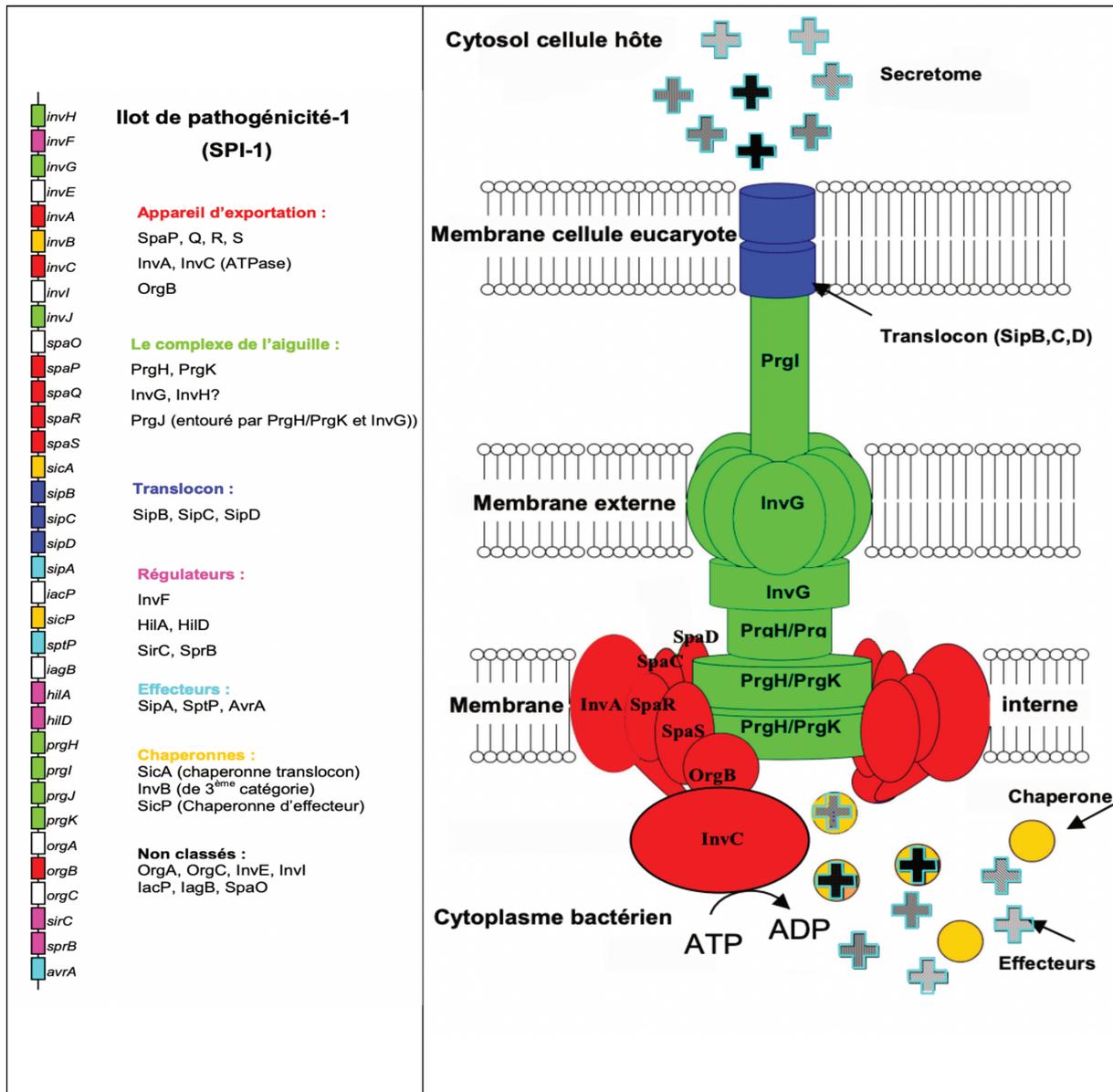


Figure 14 Schéma du T3SS-1 : localisation des protéines de structure du T3SS-1, représentation schématique de l'îlot de pathogénicité 1 codant pour les protéines du T3SS-1 et classification des protéines en fonction de leur rôle. (38)

b) Flagelle

On dénombre entre six à huit flagelles pour une bactérie. Ils sont répartis à la surface de cette dernière.

La figure n°15 montre *Salmonella enteritidis* au microscope optique, observée à l'aide d'un objectif à immersion dans l'huile. On constate qu'ils sont très nombreux et s'étendent des cellules bactériennes. (44)

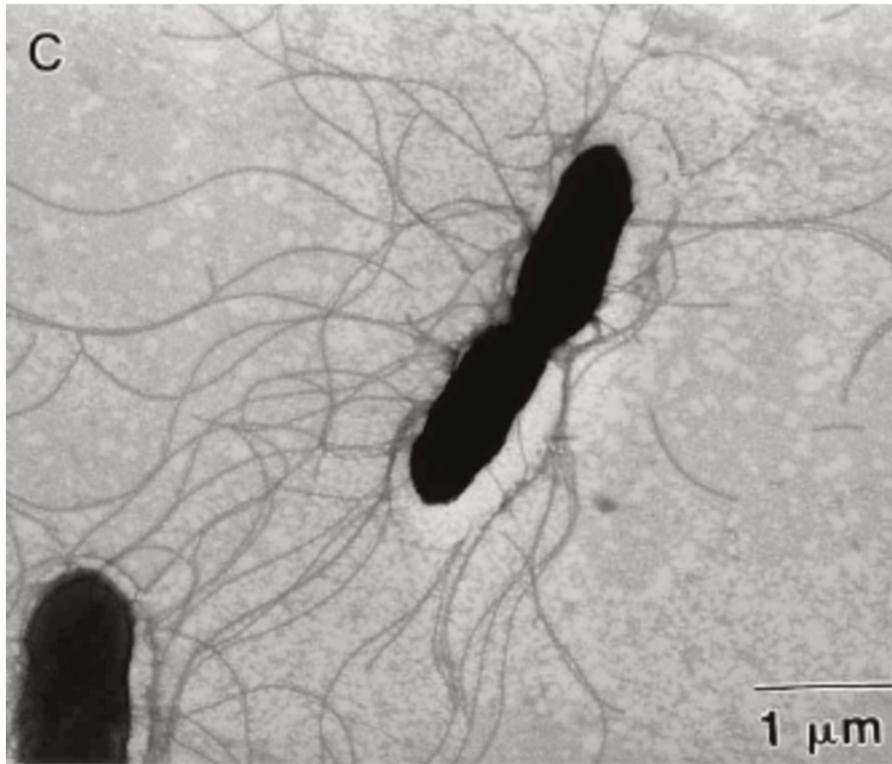


Figure 15 *Salmonella enteritidis* et ses flagelles. Vue au microscope optique, observée à l'aide d'un objectif à immersion dans l'huile(44)

Le flagelle se distingue en 3 parties. Le corps basal est inclus dans la membrane bactérienne et constitue la base du flagelle. Le filament est composé d'un polymère de flagelline. Il représente la partie la plus libre du flagelle. Enfin, ces deux parties sont reliées par le crochet comme le montre la figure n°16.

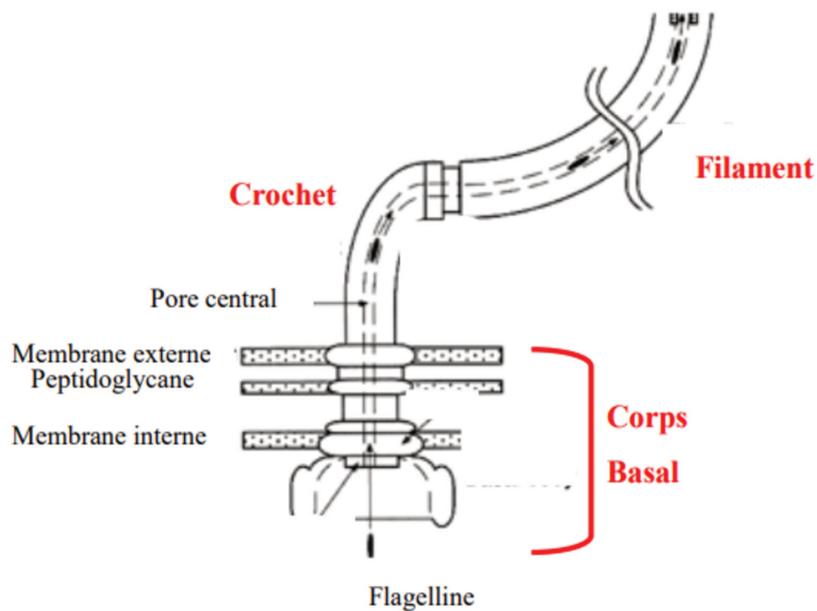


Figure 16 Structure du flagelle (40)

La motilité de *Salmonella* contribue à sa virulence. En effet, le flagelle lui confère le pouvoir de s'adhérer aux cellules hôtes. Lorsqu'une souche possède des flagelles paralysés, manquants ou dysfonctionnels, elle souffre d'une baisse de pouvoir infectieux puisque ses capacités à initier un contact avec les cellules hôtes sont amoindries. (16)

In vivo, l'implication du flagelle dans la pathogénie n'est pas tout à fait élucidée. Il semblerait tout de même que son rôle diffère d'un hôte à l'autre. Par exemple, chez le poulet, le flagelle permet à *S. Enteritidis* un meilleur pouvoir de colonisation des organes profonds après infection orale de poussins d'un jour. Tandis que chez le rat, un mutant aflagellé n'est pas altéré dans la colonisation des organes profonds. (40)

c) Fimbriae

À la surface des bactéries, on retrouve également les fimbriae. Ce sont des pili de petite taille, des excroissances de la membrane externe de la bactérie. Elles sont majoritairement composées de protéines hélicoïdales nommées fimbrines. Ils sont plus fins et plus courts que les flagelles, et ne permettent pas à la bactérie d'effectuer des rotations. La figure n°17 permet de visualiser la différence de taille entre les flagelles et les fimbriae. Dotées de multiples compétences, elles agissent dans la formation du biofilm, l'adhésion aux cellules hôte ou encore le déclenchement de la réponse pro-inflammatoire. L'existence d'une grande variabilité phylogénétique chez *S. enterica* semble justifier qu'une association persiste entre la possession d'un large répertoire de fimbriae et la colonisation de différentes espèces hôtes. (16)

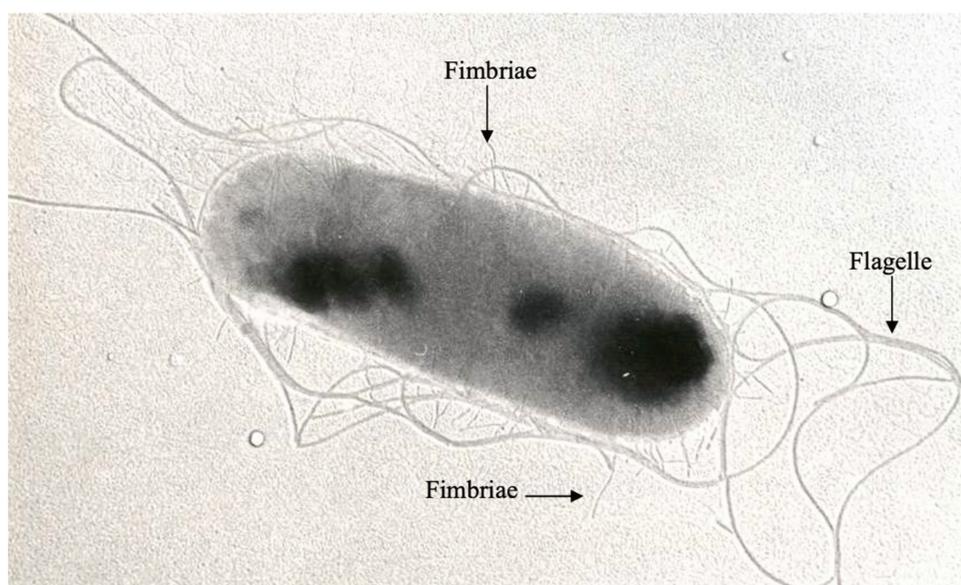


Figure 17 Vue au microscope électronique de *Salmonella* montrant des flagelles et des fimbriae (40)

d) Plasmide et phage

Les plasmides sont des petits fragments d'ADN circulaires non chromosomiques présents dans la bactérie (mais indépendants du génome bactérien). Ils peuvent réaliser des réplifications autonomes et ne sont pas essentiels à la survie de la cellule qui les contient. (45) (46)

Leur fonction principale réside dans la dissémination des gènes entre les populations bactériennes. Cela leur permet certains avantages en termes de sélection, comme la résistance acquise aux antibiotiques.

Pour ce qui est de *Salmonella*, sa diversité génétique est majoritairement due à l'intégration des plasmides, de bactériophages ou de phages dans son génome. Les bactériophages sont des virus qui s'attaquent uniquement aux bactéries, se multiplient à l'intérieur jusqu'à la lyse et les tue. Ils servent dans la transduction et permettent le transfert horizontal des gènes entre les populations bactériennes. (47) Ainsi, la perte et le gain de gènes accessoires serait la cause à la fois de la diversité phénotypique mais également la cause de la diversité de virulence des salmonelles. (16)

e) Lipopolysaccharide (LPS)

Les lipopolysaccharides sont également connus sous le nom de lipoglycanes ou endotoxines. Comme le montre la figure n°18, le LPS se compose d'un lipide A, d'un noyau oligosaccharidique et d'un antigène O (ou polysaccharide O) qui constitue la chaîne externe. Ce dernier est porteur de l'activité endotoxique des LPS et entraîne l'activation du système immunitaire. (48)

Ces LPS sont présents sur la membrane externe des bactéries Gram négatif. Ils protègent la bactérie des attaques des composés toxiques comme les antibiotiques ou les sels biliaires par exemple. (16)

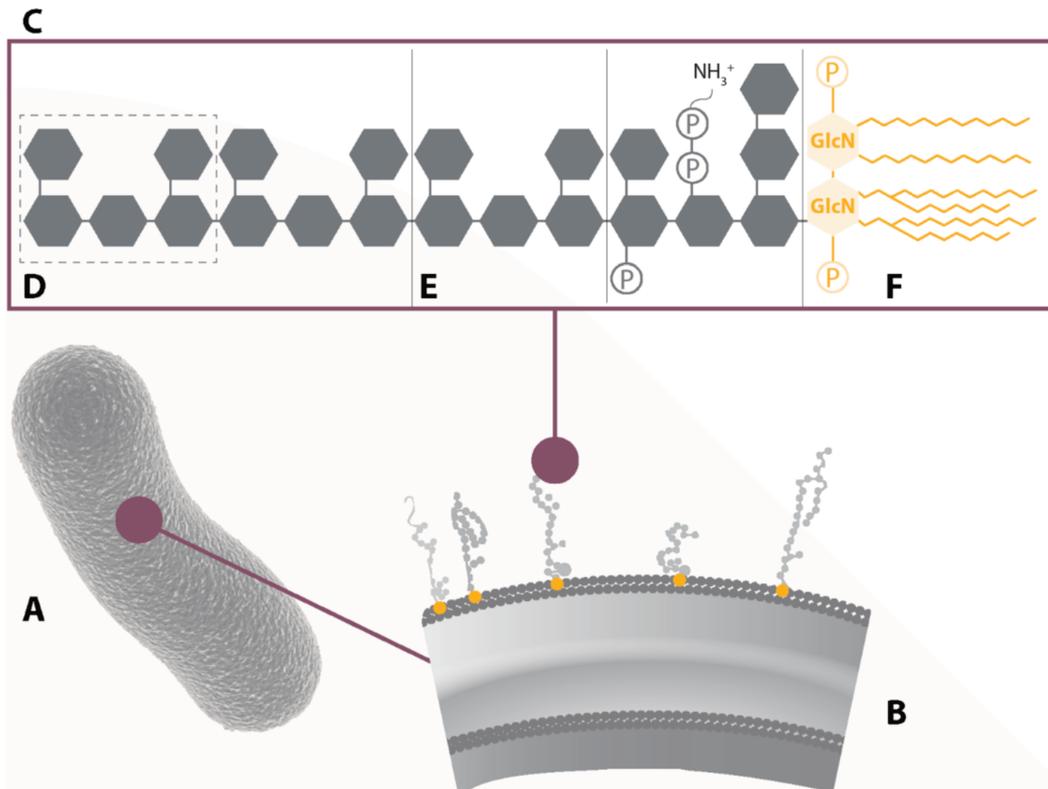


Figure 18 Origine et structure chimique des lipopolysaccharides. A : Bactérie Gram négatif, B : paroi cellulaire des bactéries à gram négatif, C : LPS, D : O-polysaccharide externe, E : polysaccharide interne, F : lipide A (48)

(1) Antigène O

L'antigène O est composé d'une répétition de polysaccharides de galactose, rhamnose et mannose. La longueur du polymère O est variable et le nombre de sous-unité peut être court (11 ou 17 monosaccharides), long (16 à 35 sous unités) voire très long (35 à 100 sous-unités ou plus). Les deux dernières formes jouent un rôle dans certains processus d'adaptation bactérienne et de colonisation intestinale. On peut citer comme exemple la résistance à l'action des neutrophiles et à la lyse des phages. Ainsi, la longueur du polymère est corrélée aux interactions avec l'hôte. (49)

(2) Lipide A

Le lipide A, composé de glucosamine phospholipidique, est la partie hydrophobe du LPS. Il est responsable d'une grande partie de la toxicité et de la virulence de la bactérie. Lors de la lyse des cellules bactériennes par le système immunitaire, les fragments de la membrane contenant ce lipide A sont libérés dans la circulation. Cela provoque alors les effets indésirables digestifs, voire fièvre ou choc endotoxique (choc septique) chez l'hôte. (50)

Le LPS se lie, via le lipide A, au récepteur TLR4 (Toll Like Receptor 4) dans différentes cellules telles que : monocytes, cellules dendritiques, macrophages. Dans les macrophages, l'activation du lipide A du TLR4 déclenche la biosynthèse des médiateurs de l'inflammation tels que le $TNF\alpha$ (Tumoral Necrosis Factor alpha) et l'IL-1 β (interleukine 1) et active la production de molécules co-stimulatrices nécessaires à la réponse immunitaire adaptative. (51)

f) Exotoxines

Les exotoxines sont des molécules produites par les bactéries et qui sont libérées dans l'environnement extracellulaire pour interagir avec les cellules de l'hôte. Ces molécules peuvent être de nature protéique ou non-protéique et leur activité biologique peut être très variée. Dans le cas de *Salmonella*, les exotoxines jouent un rôle clé dans la pathogénicité de la bactérie.

1) Les toxines de type III

Les toxines de type III sont des protéines produites par la voie de sécrétion de type III (T3SS) de *Salmonella*. Ces toxines sont transmises directement dans les cellules de l'hôte via un injecteur sécrétoire et leur action est essentielle pour la survie de la bactérie dans l'organisme infecté. Elles sont impliquées dans plusieurs processus, tels que l'invasion des cellules de l'hôte, la modulation de la réponse immunitaire et la suppression de la mort cellulaire programmée.

Les toxines de type III de *Salmonella* ont été étudiées en détail et plusieurs d'entre elles ont été identifiées. Parmi les plus importantes, on peut citer : SipA, SipB et SopB.

- SipA est impliquée dans l'invasion des cellules de l'hôte et la régulation du cytosquelette d'actine. Elle se lie à l'actine et modifie son organisation pour faciliter l'entrée de la bactérie dans la cellule.

- SipB : est impliquée dans l'invasion des cellules de l'hôte et la formation d'un pore transmembranaire permettant la formation d'un complexe de translocation des toxines dans la cellule hôte.

- SopB : est impliquée dans la régulation de la mort cellulaire programmée et la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Elle a une activité de phospholipase qui altère la composition lipidique de la membrane plasmique et facilite la colonisation de la bactérie. (52)

2) Les toxines de type I

Les toxines de type I de *Salmonella*, également appelées α -hémolysines, sont des protéines cytotoxiques qui peuvent causer des lésions cellulaires en perturbant la membrane plasmique des cellules hôtes. Leur mode d'action est similaire à celui des toxines de type I produites par *Escherichia coli* de la famille des colicines. Les toxines de type I de *Salmonella* sont connues pour leur capacité à lyser les érythrocytes ainsi que d'autres types de cellules eucaryotes. (53)

3) Les autres toxines

Salmonella produit également d'autres toxines, telles que les entérotoxines et les cytotoxines. Les entérotoxines sont des protéines qui agissent comme des super antigènes, stimulant une réponse inflammatoire excessive dans l'intestin. Elles sont responsables de la diarrhée aiguë et sont souvent associées à des éclosions de gastro-entérite.

Parmi les entérotoxines produites par *Salmonella*, on peut citer la toxine STn, la toxine STa et la toxine LT. La toxine STn est une glycoprotéine qui est produite par certaines souches de *Salmonella* et qui est impliquée dans la diarrhée. La toxine STa est une petite protéine produite par la plupart des souches de *Salmonella* et qui agit comme un super-antigène en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires. (54) La toxine LT est une toxine produite par certaines souches et qui est similaire à la toxine cholérique produite par *Vibrio cholerae*. (55)

Les cytotoxines produites par *Salmonella* sont des protéines qui induisent la mort cellulaire en perturbant la fonction de la membrane plasmique. Parmi ces cytotoxines, on peut citer la toxine SopE et la toxine SptP. SopE induit la formation de

protrusions membranaires et facilite l'entrée de la bactérie dans la cellule hôte. Tandis que la toxine SptP facilite la sortie de la bactérie de la cellule hôte.

En résumé, *Salmonella* produit une grande variété d'exotoxines qui sont essentielles pour la pathogénicité de la bactérie. Les toxines de type III sont impliquées dans l'invasion des cellules de l'hôte, la modulation de la réponse immunitaire et la suppression de la mort cellulaire programmée, tandis que les toxines de type I induisent des lésions cellulaires en perturbant la membrane plasmique. Les entérotoxines et les cytotoxines produites par *Salmonella* sont également impliquées dans la diarrhée et la mort cellulaire.

B. Adaptation de la salmonelle au tractus gastro-intestinal

Les infections à *Salmonella* sont généralement d'origine intestinale et impliquent une étape de colonisation et de multiplication dans le tube digestif. Le tractus gastro-intestinal est un environnement complexe constitué de facteurs biotiques et abiotiques qui peuvent influencer la survie et la virulence des pathogènes.

Les facteurs biotiques comprennent les autres organismes présents dans l'écosystème intestinal, tels que les bactéries commensales, qui peuvent interagir avec la bactérie pathogène et affecter sa survie et sa capacité à coloniser l'hôte.

Les facteurs abiotiques incluent les conditions physico-chimiques du tractus gastro-intestinal, telles que la température, le pH, les nutriments et la présence d'oxygène.

Avant l'infection de l'hôte, la bactérie doit être capable de survivre à la digestion dans le tractus gastro-intestinal. *Salmonella* a développé des mécanismes de résistance et d'invasion pour lui permettre de survivre dans cet environnement hostile.

La figure n°19 illustre les nombreux processus chimiques et physiques qui se produisent dans le tractus gastro-intestinal et qui peuvent affecter la survie et la virulence des pathogènes. Ces processus comprennent la digestion des aliments, la production de mucus et d'enzymes digestives, ainsi que les mouvements péristaltiques qui peuvent aider à éliminer les pathogènes du tractus gastro-intestinal. (56)

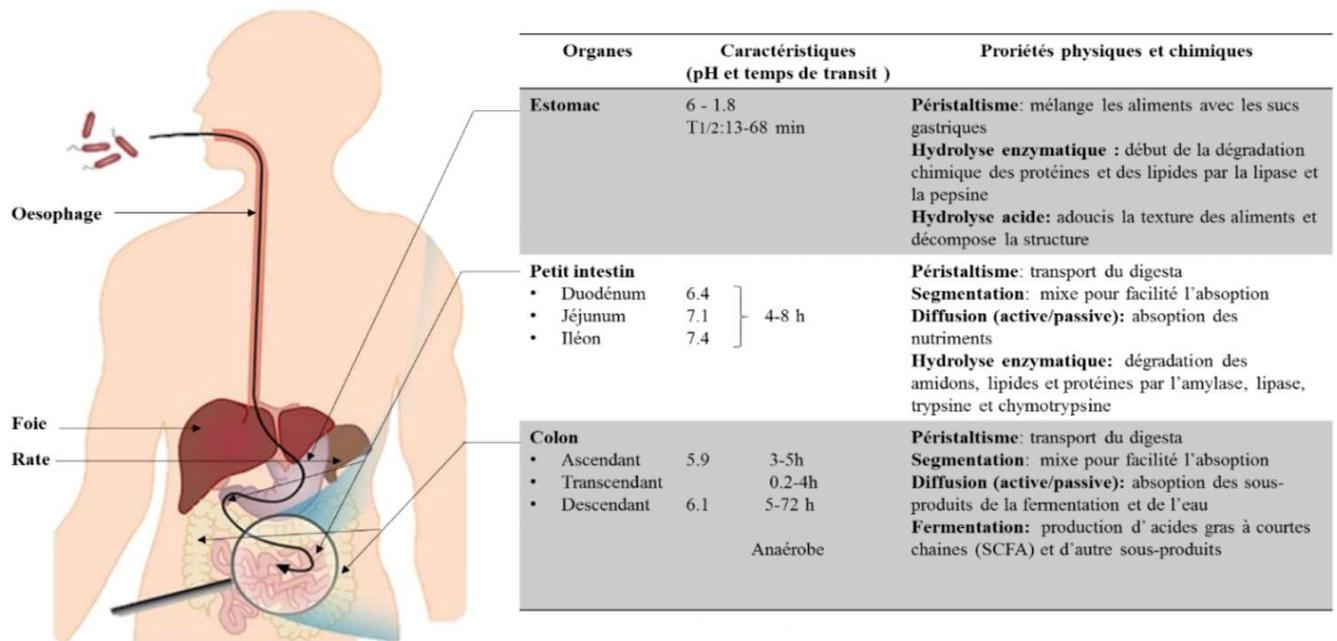


Figure 19 Tractus gastro-intestinal d'un adulte en bonne santé et principaux processus physiques et chimiques. T1/2 : temps de demi-vidange gastrique (16)

1. Acidité gastrique et temps de vidange

• Le pH

Après l'ingestion, les bactéries *Salmonella* traversent l'œsophage, l'estomac et l'intestin où elles sont exposées à des pH et des temps de transit variables. Le pH de la salive, qui se situe entre 6,3 et 7,3, est le premier pH rencontré par les bactéries. Ensuite, elles sont confrontées au pH de l'estomac, qui est d'environ de 5 à 6 au début de l'ingestion des aliments, mais qui peut diminuer jusqu'à 1,8 pendant la digestion en raison des sécrétions d'acide chlorhydrique et de pepsine.

En présence de certains aliments, l'acidification du contenu gastrique peut être retardée, augmentant ainsi la durée d'exposition des bactéries à un environnement moins acide. Cela peut potentiellement augmenter la capacité de survie des bactéries, qui peuvent alors résister à des pH plus bas dans l'intestin. Les aliments riches en protéines et en graisses sont connus pour prolonger le temps de vidange gastrique et

réduire l'acidification, tandis que les aliments riches en glucides sont plus facilement vidangés et augmentent l'acidification. Les variations individuelles dans la composition et la consommation alimentaire peuvent influencer la résistance de *Salmonella* à l'acidité gastrique et affecter la gravité de l'infection. (16)

- **Le temps de vidange gastrique**

Le temps de vidange gastrique est un facteur influent dans la survie des bactéries pathogènes dans le tractus gastro-intestinal. Ce temps varie en fonction de l'hôte, notamment selon son genre, son âge et son état de santé, ainsi que de la composition des aliments ingérés. Des repas liquides ont tendance à réduire le temps de vidange gastrique, ce qui diminue l'exposition des bactéries à l'acidité gastrique.

- **État cellulaire de la bactérie**

Le devenir des *Salmonella* dépend également de leur état cellulaire, qui évolue au fil des phases de croissance. *Salmonella* se montre plus résistante à l'acidité en phase stationnaire, c'est-à-dire lorsqu'elle a atteint le maximum de son rendement de croissance et que le milieu est épuisé. En revanche, elle est plus vulnérable en phase logarithmique, pendant laquelle la population bactérienne croît rapidement. (57)

La tolérance à l'acidité est un trait de virulence important chez *Salmonella*, notamment dans le cas d'une faible dose infectieuse. Des études ont mis en évidence une association positive entre la tolérance à l'acidité et la régulation de la virulence de la bactérie au niveau du TSS3. (56)

- **Mécanismes d'adaptation**

Pour pouvoir coloniser et survivre dans le tractus gastro-intestinal, *Salmonella* a développé divers mécanismes d'adaptation qui lui permettent de résister aux conditions hostiles de l'environnement gastro-intestinal.

L'un de ces mécanismes d'adaptation est la régulation du pH intracellulaire. *Salmonella* est capable de maintenir un pH optimal dans l'environnement acide de l'estomac grâce à ses mécanismes ATR (Acid Tolerance Response). Ils permettent de réguler le pH intracellulaire de la bactérie en modifiant la fluidité membranaire. Cette adaptation est cruciale pour la survie de la bactérie dans des conditions acides,

notamment lors de l'infection de l'hôte. La régulation du pH intracellulaire est réalisée grâce à la consommation de protons internes suivie de la libération d'ions tels que le potassium (K⁺) ou le sodium (Na⁺), permettant ainsi de maintenir l'homéostasie du pH intracellulaire optimal pour les processus cellulaires de la bactérie.

Les mécanismes ATR induisent également la synthèse de protéines nommées ASP (Acid Shock Protein) ainsi que des systèmes de décarboxylases, dont l'activation dépend de l'état cellulaire de la bactérie et de la nature des acides présents.

Salmonella possède trois systèmes de décarboxylases : l'arginine, la lysine et l'ornithine décarboxylase. L'exposition à un stress acide modéré peut mener à la synthèse de protéines qui protègent la bactérie contre un stress subséquent plus sévère. Cette réponse adaptative permet à la bactérie de s'adapter à l'environnement acide rencontré plus tard, durant l'infection de l'hôte. De plus, la synthèse de ces protéines peut être régulée par des protéines chaperonnes, qui aident à plier correctement les protéines nouvellement synthétisées.

Comme la montre la figure n°20, la lysine décarboxylase convertit la lysine en cadavérine par la consommation d'un proton. C'est un déterminant majeur à la résistance à l'acide de *Salmonella enterica*.

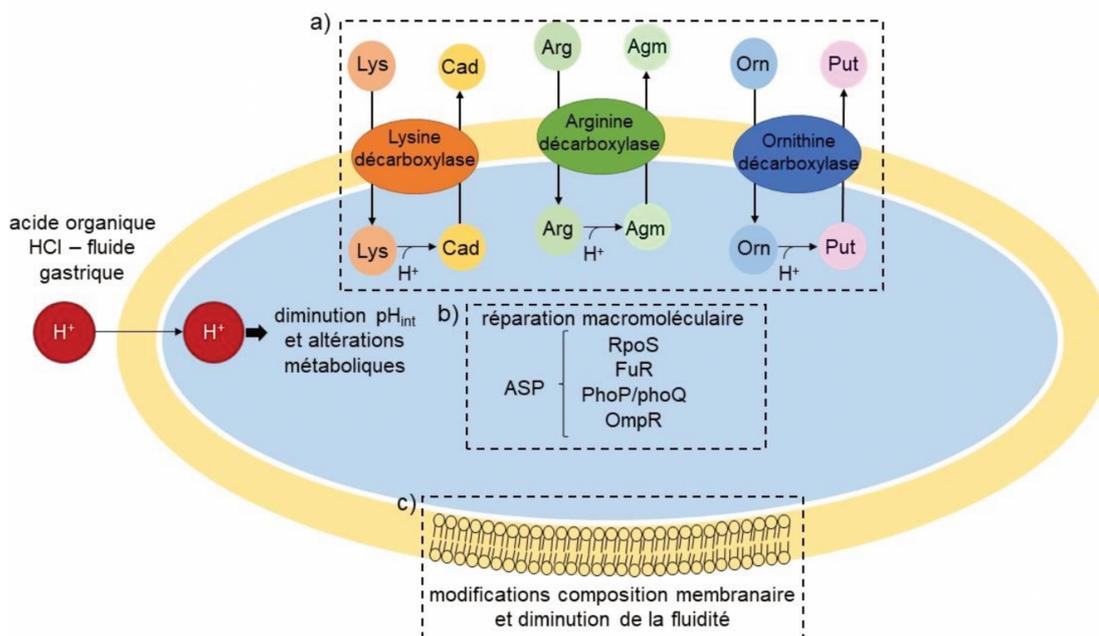


Figure 20 Composantes des mécanismes d'adaptation et de résistance à l'acide. Un faible pH induit l'expression (a) des systèmes de décarboxylases d'acides aminés, (b) la synthèse des ASPs et (c) des modifications de la composition de la membrane. (16)

2. Sécrétions biliaires

Après avoir surmonté le stress acide de l'estomac, les bactéries survivantes arrivent au niveau de l'intestin grêle où le pH est plus basique. La présence de bile présente un nouveau défi pour la bactérie. La bile, stockée dans la vésicule biliaire, est sécrétée par le foie. D'un pH basique (entre 7,6 et 8,6), la bile est un liquide biologique jaune-verdâtre. Elle est constituée majoritairement d'eau (97%) ainsi que d'électrolytes, de sels biliaires (jouant un rôle détergent), de cholestérol et de bilirubine. Les sels biliaires, présents dans la bile, jouent un rôle clé dans la digestion des graisses grâce à la formation de micelles ou de microgouttelettes. La sécrétion de ces sels biliaires est variable selon les caractéristiques de l'hôte, tels que l'âge et le sexe. La bile contribue également à l'absorption des nutriments par l'épithélium intestinal ainsi qu'à l'élimination de l'excès de cholestérol. (58)

Une fois de plus, *Salmonella enterica* développe des mécanismes de résistance contre l'action détergente de la bile et plus particulièrement celle des sels biliaires. Des pompes à efflux et des protéines membranaires externes de la famille Tol (TolA et TolC) effectuent l'élimination des composés biliaires. L'étude des diversités génétiques de TolA, par exemple, montre que la résistance aux sels biliaires diffère selon le sérotype étudié. La séquence peptidique de TolA chez *Salmonella Typhi* possède 27 acides aminés de moins que celle de *Salmonella Typhimurium*. L'étude suggère que cette différence soit à l'origine de la différence de résistance à la bile des deux sérotypes. La concentration minimale inhibitrice en bile pour *Salmonella Typhimurium* est de 18% tandis qu'elle s'élève à 12% pour *Salmonella Typhi*. (56)

In vitro, il a été observé que chez *Salmonella enterica* les mutations induisant une sensibilité à la bile donnent régulièrement lieu à une atténuation de la virulence dans des modèles murins. (59)

Salmonella est également plus résistante à la bile en phase stationnaire plutôt que lorsqu'elle a subi une adaptation par un contact à des concentrations de bile élevées ou alors par contamination croisée. On entend par contamination croisée, la production d'une variété de protéine qui a pour but d'améliorer la survie sous divers stress après que la bactérie ait subi un stress spécifique.

3. Enzymes digestives

Les enzymes digestives ont pour rôle de dégrader les macromolécules en monomères, petites unités moléculaires facilitant leur assimilation par l'organisme. (60) On les retrouve à différents niveaux du tube digestif, dans la salive, l'estomac, les intestins. Il existe différents types tels que les peptidases, lipases ou glycosidases. *Salmonella* doit à son tour, une fois de plus, résister à ces enzymes digestives. La littérature scientifique recense peu de travaux au sujet de ces enzymes digestives et leur influence sur la survie des *Salmonella*. Néanmoins, l'exposition à la salive contenant l'alpha-amylase n'aurait aucun impact sur la survie de *Salmonella Enteritidis* et de *Salmonella Typhimurium*. (61) Par ailleurs, il a été démontré que *Salmonella* est capable de survivre aux fluides pancréatiques par le biais du régulateur RscB qui permet de contrôler une grande variété de fonctions cellulaires dont celle impliquée dans la virulence de la bactérie. (41)

4. Concentration d'oxygène

Le tractus gastro-intestinal humain présente un gradient décroissant de concentration en oxygène de la partie supérieure à la partie inférieure du tube digestif. La lumière intestinale est majoritairement anaérobie, bien qu'une zone d'oxygène soit présente près de la surface de la muqueuse. *Salmonella*, une bactérie aéro-anaérobie facultative, préfère un environnement contenant une faible quantité d'oxygène mais peut tout de même s'adapter à des conditions anaérobies. Les mécanismes qui permettent à *Salmonella* de s'adapter aux changements environnementaux sont multiples et complexes. Les variations de concentration en oxygène tout au long du tractus gastro-intestinal ne semblent pas avoir d'effet négatif sur la survie de la bactérie. Cependant, les conditions anaérobies du tube digestif inférieur humain, telles que celles présentes dans l'iléon, peuvent déclencher la sécrétion de protéines effectrices du TSS3 par *Salmonella* et une réponse inflammatoire de l'hôte. (16) (62)

5. Péristaltisme

Lors de la digestion, le péristaltisme permet d'écraser, broyer et augmenter le contact des sécrétions gastriques avec le bol alimentaire. La littérature n'est à ce jour

pas encore très fournie sur ce sujet et les mécanismes encore méconnus. Néanmoins, il convient de constater que “l’incubation de plusieurs sérotypes de *Salmonella* avec des contraintes de cisaillement équivalentes à celles rencontrées dans le tractus intestinal démontre qu’elle est capable de détecter et de réagir à ces altérations notamment en régulant leur virulence”. (16)

6. Microbiote intestinal

Lors de leur passage dans le tractus gastro-intestinal, les salmonelles sont confrontées à un environnement complexe et dynamique, caractérisé par la présence de nombreuses bactéries qui constituent le microbiote intestinal. Ce dernier est un écosystème hautement variable et spécifique à chaque individu, influencé par divers facteurs tels que le mode de vie, l'alimentation, l'âge, le sexe, l'état de santé et les traitements médicaux. Il est important de noter que les salmonelles ne sont pas les seules bactéries à interagir avec le microbiote intestinal. D'autres bactéries, telles que *Escherichia coli* et *Clostridium*, peuvent également être présentes dans le tube digestif et peuvent avoir un impact sur les interactions entre les salmonelles et le microbiote comme le montre la figure n°21. De plus, les interactions entre les bactéries intestinales et les cellules de l'hôte, y compris le système immunitaire, sont également complexes et peuvent jouer un rôle dans la réponse de l'hôte à l'infection par les salmonelles.

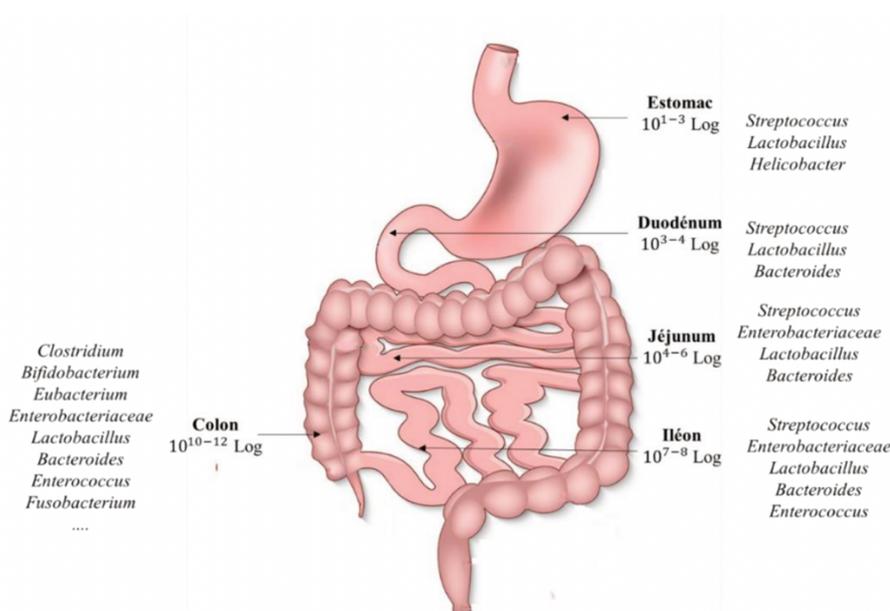


Figure 21 Composition du microbiote résident d'un adulte sain, dans les différentes parties du tube digestif (16)

C. Cycle de l'infection

Salmonella se transmet majoritairement par la voie fécale-orale. Après l'ingestion d'aliments contaminés, la bactérie se retrouve alors au niveau de l'estomac grâce à ses capacités d'adaptation. Un grand nombre de bactéries survivent à l'environnement acide et antimicrobien de l'estomac. Elles atteignent enfin l'intestin où la colonisation se déroule.

Cette colonisation intervient principalement au niveau de l'iléon. L'invasion de *Salmonella* est favorisée par la présence d'acétate de formate (présent en grande quantité dans l'iléon) qui sur-régule les gènes du SPI-1. De plus, la concentration en sels biliaires étant plus importante dans la partie proximale du petit intestin, cela pourrait expliquer la raison pour laquelle *Salmonella* colonise préférentiellement la partie inférieure. (63)

a) Adhésion

L'adhésion des salmonelles non typhiques aux cellules épithéliales de l'intestin est un processus complexe impliquant plusieurs étapes. L'adhésion non spécifique est la première étape au cours de laquelle les cellules bactériennes se fixent à la surface de la cellule hôte par des interactions électrostatiques ou hydrophobes.

Cette étape est suivie par l'adhésion spécifique, au cours de laquelle les adhésines de surface des salmonelles non typhiques se lient spécifiquement aux récepteurs de surface de la cellule hôte. Les adhésines sont des protéines de surface qui se lient spécifiquement aux récepteurs de surface de la cellule hôte. Il existe plusieurs types d'adhésines, notamment les fimbriae, les pili, les protéines d'adhésion invasives (invA) et les protéines d'adhésion à la fibronectine (FimH). (64) Ces adhésines sont capables de se lier à des récepteurs spécifiques tels que les récepteurs de la fibronectine, les récepteurs de l'intégrine ou les récepteurs de l'acide sialique, qui sont exprimés à la surface des cellules épithéliales de l'intestin.

Le système de sécrétion de type III est un autre mécanisme impliqué dans l'adhésion des salmonelles non typhiques aux cellules épithéliales de l'intestin. Le T3SS permet à la bactérie de transférer des protéines effectrices dans la cellule hôte,

ce qui lui permet de modifier le cytosquelette de la cellule et de favoriser ainsi son propre attachement. Une fois qu'un contact étroit est établi entre la bactérie et la cellule hôte, cela permet à la bactérie de transloquer à travers la cellule épithéliale en utilisant les protéines effectrices transférées par le T3SS. Cette translocation permet à la bactérie de pénétrer dans la *lamina propria*, où elle peut ensuite coloniser les tissus et continuer son cycle infectieux.

b) Invasion

Salmonella utilise une variété de gènes de virulence codés par l'îlot de pathogénicité SPI-1 pour accéder aux cellules épithéliales intestinales. Ces gènes codent pour des protéines qui forment le T3SS, comprenant une base ancrée dans la membrane et une aiguille creuse qui permet le transport de protéines bactériennes directement dans le cytosol de la cellule hôte. Le T3SS, codé par SPI-1, permet à *Salmonella* d'envahir les cellules non phagocytaires et de coloniser le tractus gastro-intestinal de leurs hôtes. (65)

De plus, un autre système de sécrétion de type III, codé par SPI-2, permet à *Salmonella* de survivre dans les cellules eucaryotes et de se propager aux organes internes, tels que le foie et la rate. Ces deux T3SS sont présents dans tous les sérovars de *S. enterica* et constituent les déterminants de virulence les plus importants chez *Salmonella*.

Un autre système de sécrétion, le type IV, codé par le SPI-19, est nécessaire pour *S. Gallinarum* pour infecter les macrophages. Les protéines effectrices transloquées par ces systèmes de sécrétion permettent effectivement aux bactéries de « détourner » de nombreux processus intracellulaires essentiels à travers deux mécanismes : « Trigger » et « Zipper ».

Le mécanisme Trigger induit de grands réarrangements du cytosquelette d'actine de l'hôte, ce qui entraîne une érosion intense de la membrane et une internalisation des bactéries. (40)

Le mécanisme Zipper, quant à lui, implique des petits réarrangements des protéines du cytosquelette. Les protéines de surface des bactéries interagissent avec les

récepteurs de la membrane cellulaire, ce qui active les voies de signalisation des cellules hôtes et conduit au remodelage de l'actine.

Salmonella, après attachement aux cellules épithéliales intestinales, peut traverser l'épithélium intestinal par différentes portes d'entrées telles que : les cellules M, l'invasion des entérocytes et la capture luminaire par les cellules phagocytaires CD 18+ comme le montre la figure n°22. Le choix de la porte d'entrée varie en fonction du sérotype mais permet, dans tous les cas, de coloniser le tractus intestinal.

La pénétration à l'intérieur des entérocytes se réalise grâce à un mécanisme complexe de macropinocytose induite par SPI-1 : c'est la membrane « ruffling ». (66)

La macropinocytose désigne la formation de vésicules endocytaires à la suite de l'invagination de la membrane cellulaire.

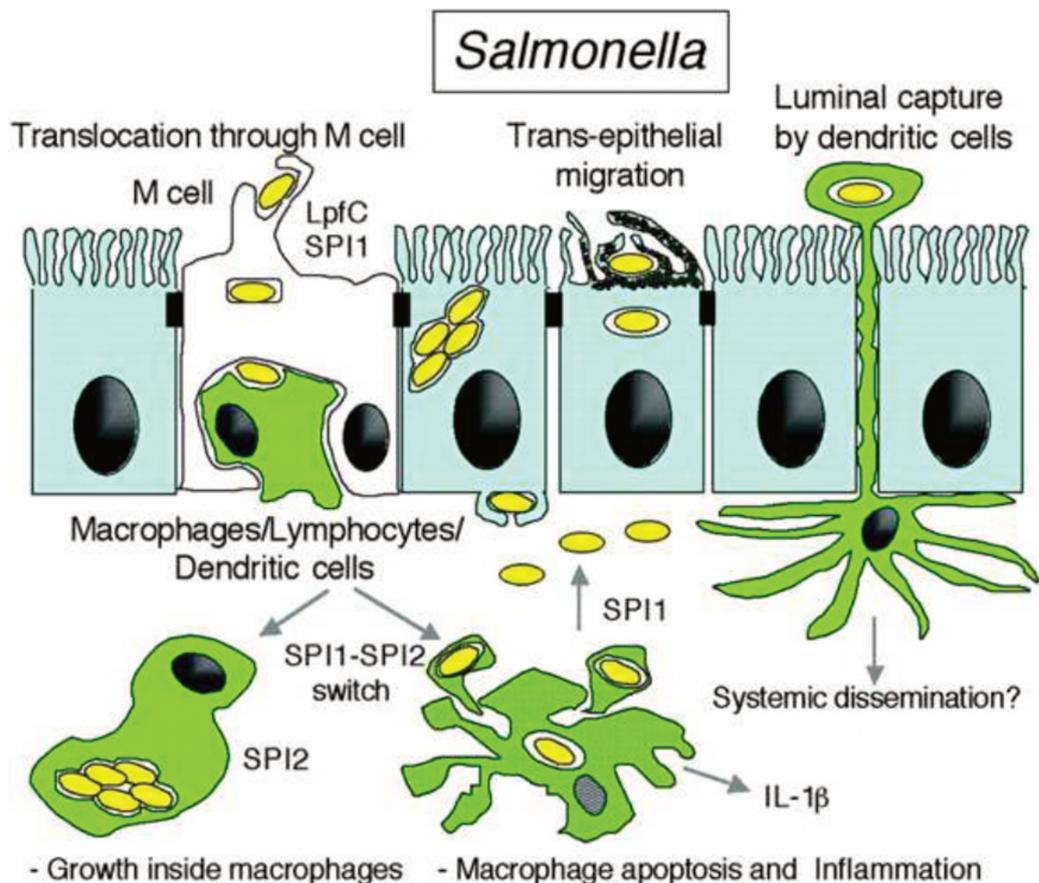


Figure 22 Les différentes voies d'entrée de *Salmonella* pour le franchissement de la barrière intestinale

(40)

Les cellules M, que l'on retrouve au niveau de l'épithélium associé aux follicules, sont capables d'échantillonner et transloquer les antigènes ou micro-organismes de la lumière intestinale vers les tissus sous-jacents. Par l'invasion des entérocytes, les salmonelles peuvent traverser également la barrière intestinale. Ces deux choix de traversée amènent au même résultat pour les bactéries. Elles sont ensuite phagocytées par les macrophages de la *lamina propria*, en contact avec les plaques de Peyer et les cellules M. Il s'ensuit un transport de ces bactéries vers les ganglions mésentériques sous-jacents.

La troisième voie est celle de la capture luminale des salmonelles par les cellules phagocytaires CD 18+, comme les cellules dendritiques par exemple. En projetant leurs dendrites à travers l'épithélium intestinal, elles permettent de transporter la bactérie vers le pôle basolatéral de l'épithélium. Ils transporteraient, donc eux aussi, les salmonelles. Il s'ensuit un transport de ces bactéries vers les ganglions mésentériques sous-jacents.

c) Réplication

À la suite de l'invasion de la cellule hôte par *Salmonella*, des événements cellulaires complexes se produisent, conduisant à la formation de vacuoles intracellulaires appelées *Salmonella Containing Vacuoles* (SCV). Ces vacuoles sont capables de protéger la bactérie des mécanismes de défense de la cellule hôte, en particulier la fusion avec les lysosomes (processus important pour la dégradation des bactéries ingérées par les cellules phagocytaires).

Le mécanisme d'échappement de la fusion lysosomale de *Salmonella* est basé sur l'utilisation de protéines injectées par le T3SS de la bactérie, qui modifient la membrane du SCV et empêchent sa fusion avec les lysosomes. Cette stratégie permet à *Salmonella* de survivre et de se répliquer dans le compartiment intracellulaire, en exploitant les ressources de la cellule hôte. (67)

Chez les macrophages et les cellules épithéliales, une fois que la bactérie a envahi la cellule hôte, elle entre dans une phase de latence d'environ 3 à 4 heures, avant de commencer la phase de réplication intracellulaire. Pendant cette phase, la

bactérie se localise dans des structures appelées Salmonella-induced Filaments (SiFs), dont la fonction reste incertaine, bien qu'elles soient supposées jouer un rôle dans la survie et la réplication de *Salmonella*.

Les SCV migrent vers une localisation proche de l'appareil de Golgi et se déplacent dans la sous-muqueuse. Dans le SCV, la bactérie modifie l'environnement acide pour réguler l'expression de ses gènes et établir une niche intracellulaire favorable à sa survie et à sa réplication.

d) Colonisation des macrophages et dissémination

Les salmonelles peuvent être phagocytées par différents types de cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, les monocytes inflammatoires, les macrophages et les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques peuvent même absorber directement les bactéries de la lumière intestinale en envoyant des dendrites à travers les jonctions serrées. Cependant, *Salmonella* peut induire l'apoptose dans les macrophages en utilisant le système SPI-1 pour échapper aux cellules immunitaires et empêcher l'inflammation.

Les macrophages infectés par *Salmonella* peuvent migrer et faciliter la dissémination systémique de la bactérie via la circulation sanguine vers plusieurs autres tissus tels que la rate, le foie et le système réticuloendothélial. La bactérie peut se déplacer par les ganglions lymphatiques afférents aux ganglions lymphatiques mésentériques et finalement être drainée à travers les tissus systémiques par les vaisseaux lymphatiques.

Pour échapper à la réponse immunitaire des cellules T, la salmonelle utilise différents mécanismes, tels que l'immunosuppression directe de cellules T. Par exemple, elle peut induire l'apoptose des cellules T effectrices et inhiber la prolifération des lymphocytes T par des mécanismes dépendant du type III.

A ce niveau, l'infection peut rester localisée et entraîner une gastro-entérite. L'invasion cellulaire induit la réponse inflammatoire caractérisée par la production d'interleukine (IL-8). Les neutrophiles s'infiltrèrent ensuite en grand nombre provoquant

à la fois la destruction de l'épithélium intestinal mais aussi la formation d'œdème et la sécrétion de fluide au niveau de la muqueuse intestinale. Ainsi, chez l'adulte en bonne santé, l'infection intestinale localisée se traduit par une gastro-entérite généralement à l'origine de sérotypes généralistes. (40)

Cependant, l'infection peut se généraliser par dissémination de la bactérie au niveau systémique. Ce sont alors les monocytes qui s'infiltrent (à la différence des neutrophiles) dans l'épithélium intestinal, ne provoquant pas de destruction de ce dernier. Les bactéries, véhiculées par les macrophages, rejoignent la voie sanguine à partir des ganglions mésentériques et accèdent au foie et à la rate qui sont alors colonisés. (33)

D. Réponse Immunitaire à l'infection à *Salmonella*

a) Immunité Innée

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes telles que celle causée par *Salmonella*. Cette réponse est déclenchée dès que la bactérie pénètre dans l'intestin. Les premiers obstacles sont la couche de mucus et les peptides antimicrobiens qui recouvrent la surface de l'épithélium de l'intestin. Les peptides antimicrobiens sont des protéines qui agissent comme des antibiotiques en endommageant la membrane cellulaire de la bactérie. Les cellules de Paneth des cryptes intestinales sont les principaux producteurs de peptides antimicrobiens. (68)

Une fois que *Salmonella* est passée à travers les cellules M et les entérocytes, elle est confrontée aux macrophages et aux cellules dendritiques qui phagocytent la bactérie et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. (69) Les monocytes expriment tous des récepteurs de reconnaissance de motifs pathogènes (PRR) qui détectent les molécules PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern). Les Toll-like Receptors (TLRs) dans la membrane des cellules et dans les vésicules intracellulaires sont les premiers PRRs qui détectent la présence de *Salmonella*. Les TLRs détectent différents PAMPs tels que les LPS, les lipoprotéines bactériennes, le peptidoglycane, la flagelline, l'ADN, etc. (70)

Les macrophages infectés et activés par *Salmonella* ont des mécanismes pour limiter la réplication bactérienne ou tuer les bactéries. Ils produisent des enzymes lysosomales, des enzymes intermédiaires de l'oxygène réactif, des enzymes intermédiaires du nitrogène réactif et d'autres peptides pour éliminer la bactérie. Les lymphocytes, quant à eux, ont développé des mécanismes de surveillance pour détecter la présence de PAMPs dans le cytosol, tels que les récepteurs NOD-like (NLR). (14)

Les macrophages activés par *Salmonella* produisent également des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (Cf. figure n°23). Ces cytokines stimulent la réponse inflammatoire, qui aide à éliminer la bactérie, mais peut également endommager les tissus environnants.

En outre, les neutrophiles sont recrutés vers le site de l'infection pour détruire les bactéries, mais peuvent également contribuer à l'inflammation locale. Les cellules Natural Killer (NK) peuvent également détecter les cellules infectées par *Salmonella* et les détruire par lyse. (71)

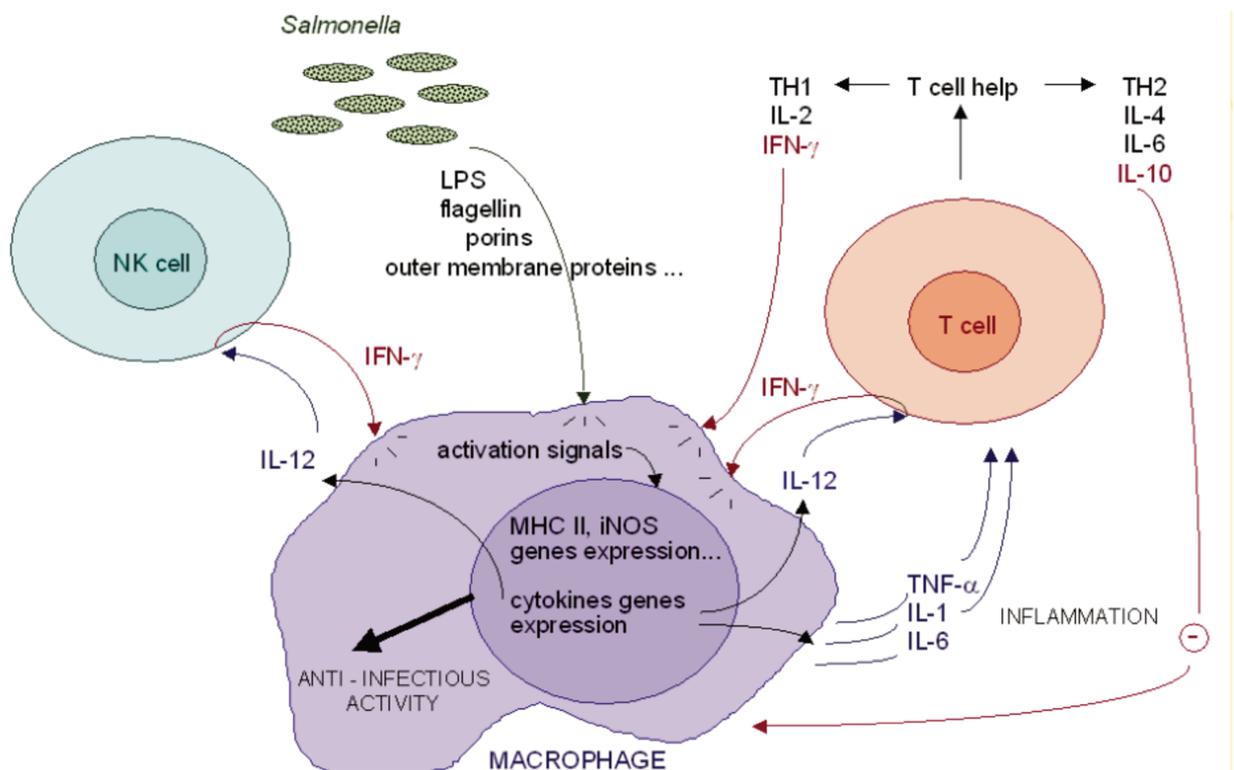


Figure 23 Réponse mucoale aux entérobactéries pathogènes (72)

b) Immunité adaptative

L'immunité adaptative contre *Salmonella* implique à la fois une réponse des lymphocytes T et des immunoglobulines. Après avoir été ingérée et avoir traversé l'épithélium intestinal, la bactérie est disséminée dans les phagocytes qui colonisent les organes tels que le foie et la rate. Les immunoglobulines spécifiques produites par les cellules B peuvent opsoniser les bactéries extracellulaires qui sont ensuite phagocytées par les macrophages. Les macrophages, en tant que cellules présentatrices d'antigènes, présentent l'antigène aux récepteurs des cellules T via le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC).

Les cellules dendritiques peuvent également agir comme cellules présentatrices d'antigènes et reconnaître le LPS ou la flagelline de *Salmonella*, ce qui permet la présentation de l'antigène aux cellules T CD4+.

La reconnaissance de l'antigène par le TCR active et exprime les cellules CD4+. Ces cellules sont essentielles pour contrôler l'infection de *Salmonella*, car elles stimulent la production d'anticorps et de lymphocytes cytotoxiques CD8+ par les lymphocytes B activés. L'expansion massive de cellules T CD4+ spécifiques à *Salmonella* et l'acquisition rapide des fonctions de Th1 stimulent la libération de cytokines immunomodulatrices telles que les INF- γ , TNF- α , IL-12 et IL-18. (73)

La présence du LPS à la surface des bactéries Gram-négatives entraîne une forte réponse des anticorps (IgG) spécifiques aux salmonelles pendant l'infection. Les anticorps spécifiques contre *Salmonella* sont principalement dirigés contre les chaînes polysaccharidiques de l'antigène O (spécifiques à chaque sérovar) mais également contre d'autres structures telles que les porines, la protéine Flic ou la protéine OmpA. Ces anticorps spécifiques sont considérés comme protecteurs.

Bien que *Salmonella* soit principalement localisée dans les SCV (vacuoles) des phagocytes, elle peut également être extracellulaire pendant une courte période, pendant laquelle les anticorps peuvent agir directement sur elle et entraver sa colonisation *in vivo*. (74)

E. Clinique

1. Dose infectieuse

La première étape de l'infection est la transmission à un hôte. *Salmonella* se transmet par consommation d'aliments contaminés ou péril fécal-oral. Il est estimé que 10^5 à 10^{10} bactéries sont nécessaires pour déclencher une infection. La dose infectieuse "type" n'existe pas et dépend de divers facteurs. Tout d'abord la souche infectante, selon sa pathogénicité, n'aura pas le même effet d'un sérovar à un autre.

L'hôte est à prendre en compte dans sa globalité car il peut présenter des facteurs de sensibilité individuels, ou un environnement favorisant une infection par exemple. De plus, il est supposé qu'un grand *inoculum* est nécessaire pour surmonter l'acidité de l'estomac et entrer en compétition avec la flore du tractus intestinal. Les personnes ayant un pH gastrique élevé, comme les personnes âgées, sont plus sensibles aux infections. Les aliments ingérés lors du repas infectant sont également à prendre en compte. Par exemple, la dose infectieuse diminue lorsque *Salmonella* est consommée avec des aliments qui traversent rapidement l'estomac (type liquide) ou avec des aliments qui neutralisent l'acidité de l'estomac (fromage, lait).

Enfin, il a été montré qu'un prétraitement des souris avec de la streptomycine, qui réduit la quantité de la flore normale, diminue la dose de *Salmonella* nécessaire pour infecter 50% des souris : des effets similaires du traitement antibiotique ont été observés chez l'homme. (64)

2. Réservoir animal et humain

Le réservoir principal des salmonelles non typhiques est le tractus gastro-intestinal des animaux à sang chaud : les mammifères (porcs, bovins, rongeurs...), les oiseaux sauvages et domestiques (volailles). Certaines souches peuvent être isolées à partir d'animaux à sang froid comme les mollusques, poissons. Les NAC (nouveaux animaux domestiques) tels que les reptiles, les tortues de Floride sont également concernés. Le réservoir animal représente donc la principale source de danger. Les animaux, qu'ils soient sauvages ou domestiques, de production ou de compagnie, sont

souvent porteurs asymptomatiques. La multiplication des salmonelles s'effectue dans le tube digestif et elles se retrouvent dans les excréments en grande quantité. Les matières fécales peuvent alors contaminer les sols, l'eau. Leur pouvoir de résistance leur confère un pouvoir contaminant durable pendant plusieurs semaines dans le milieu extérieur sans se multiplier. Ainsi, elle peut survivre 35 jours dans le fumier, 3 mois dans l'eau et plus de 2 mois dans le sol. *S.dublin* et *S.typhimurium* peuvent survivre plus de 6 mois dans l'environnement. Il est possible de retrouver les salmonelles à n'importe quel moment de la chaîne alimentaire, des denrées pour les animaux aux services de restauration.

3. Mode de contamination

La salmonellose est la deuxième zoonose la plus répandue dans l'Union Européenne, après la campylobactériose. (75) L'importance de la transmission par voie alimentaire à l'infection à *Salmonella* est très élevée (91 à 96%).

Elle peut se transmettre par contact direct des mains avec les selles de personnes ou animaux infectés. Il faut rester vigilant puisque l'animal peut être infecté sans avoir eu de diarrhée, il est donc considéré comme porteur sain.

La seconde manière de transmission est le contact indirect. Il s'agit par exemple de manger un aliment préalablement contaminé par une personne (ou un animal) ou en touchant des surfaces d'objets contaminés (par exemple par des selles humaines ou animales.). C'est le cas notamment pour les légumes contaminés par du fumier.

La dernière contamination est dite "contamination croisée". Une surface de travail est contaminée par la salmonelle pendant la préparation de viande ou d'aliments crus. Par exemple, lorsque l'on coupe des légumes sur une planche à découper utilisée au préalable pour découper du poulet cru, sans l'avoir nettoyée entre deux.

Comme le montre la figure n°24, les moyens de contamination sont multiples et chaque maillon de la chaîne alimentaire est susceptible d'être atteint.

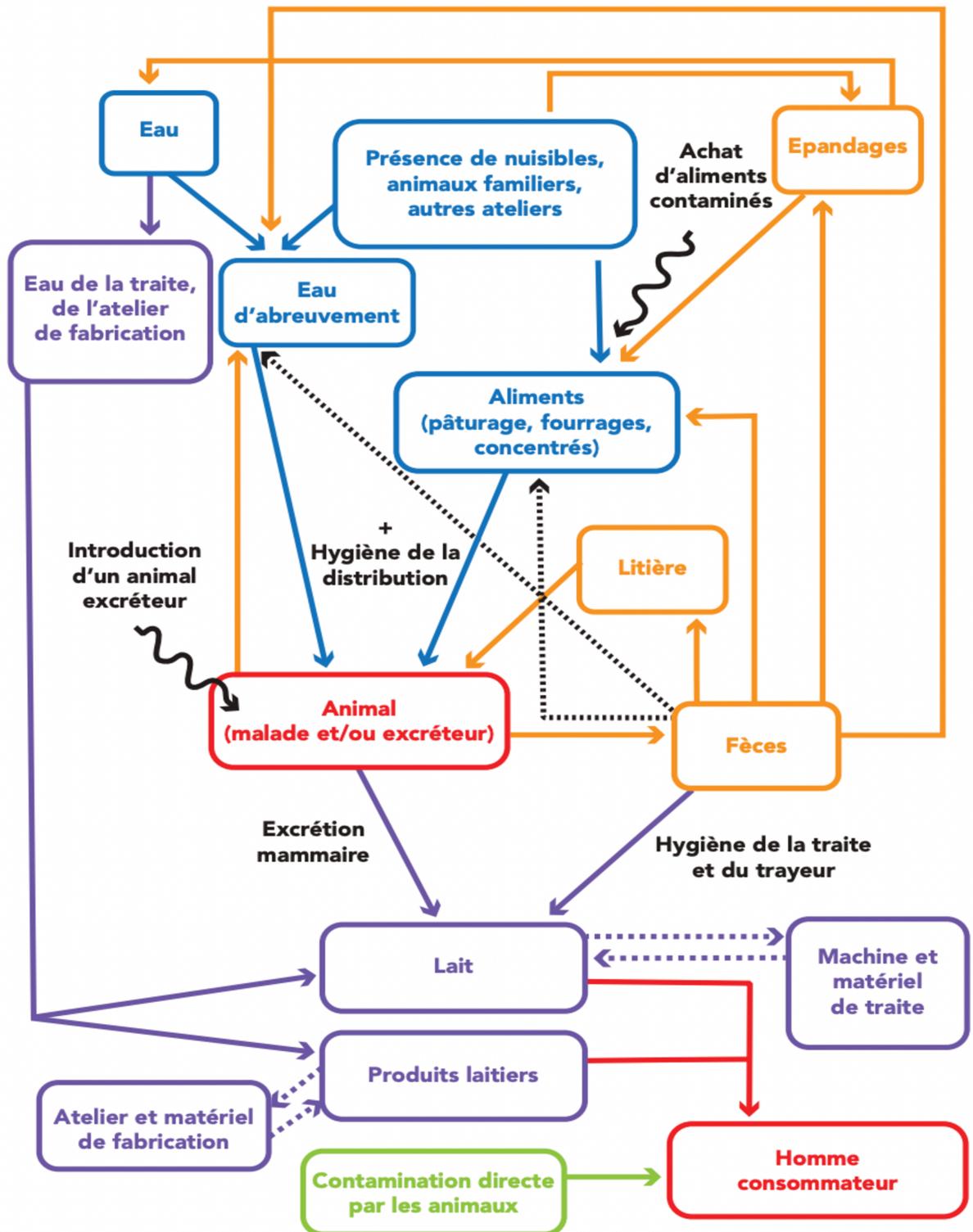


Figure 24 Différents moyens de contaminations des salmonelles (21)

Aliments susceptibles d'être contaminés

Tous les aliments sont susceptibles d'être contaminés mais certains le sont plus d'autres. Entre 2006 et 2025, dans environ 45% des cas, les œufs (crus ou insuffisamment cuits) et les aliments à base d'œufs crus (mayonnaise, crèmes, mousse au chocolat, tiramisu etc.) sont identifiés à l'origine de TIAC dues à *salmonella*. Les salmonelles peuvent infecter les ovaires des poules et par conséquent les œufs avant la ponte. *S.enteritidis*, par voie transovarienne, est à même de contaminer le vitellus (ou se déposer à la surface de la coquille).

Les viandes (bovine, porcine, volaille) représentent 30% des TIAC. Au cours des abattages des animaux, particulièrement lors de l'éviscération, les carcasses sont sujettes à contamination.

Les produits laitiers et fromage au lait cru, non pasteurisés, ne représentent que 9% des TIAC dans les aliments suspectés. Les plats préparés (type couscous, lasagnes, pizza, tartiflette etc.) et les produits de la pêche sont au total associés à environ 5% des TIAC à salmonelles. (76)

Salmonella peut survivre pendant une longue période en milieu sec. Ainsi, de nombreux aliments peuvent être d'excellents véhicules. Elle peut être retrouvée dans des produits faiblement dosés en eau tels que : les poudres de lait pour nourrissons, les fruits secs, le chocolat, les céréales, les épices. Les salmonelles résistent au froid mais sont tuées par la chaleur. C'est pourquoi les aliments crus sont le plus souvent incriminés.

La figure n°25 représente, selon chaque origine animale, le risque de transmission à l'homme de la salmonelle. Les réservoirs sont multiples (porcs, bovins, volailles). La cuisson de la viande, l'usage d'inhibiteurs de pompes à protons et d'antibiotiques sont des facteurs de risque supplémentaires. Les inhibiteurs de pompes à protons diminuent l'acidité gastrique augmentant le risque de contracter la salmonellose. L'ingestion de salmonelles n'entraîne pas forcément de salmonellose. C'est dépendant du sérotype de bactérie, de la dose ingérée, de la sensibilité des consommateurs. Par ailleurs, certains individus peuvent être porteurs sains. (14)

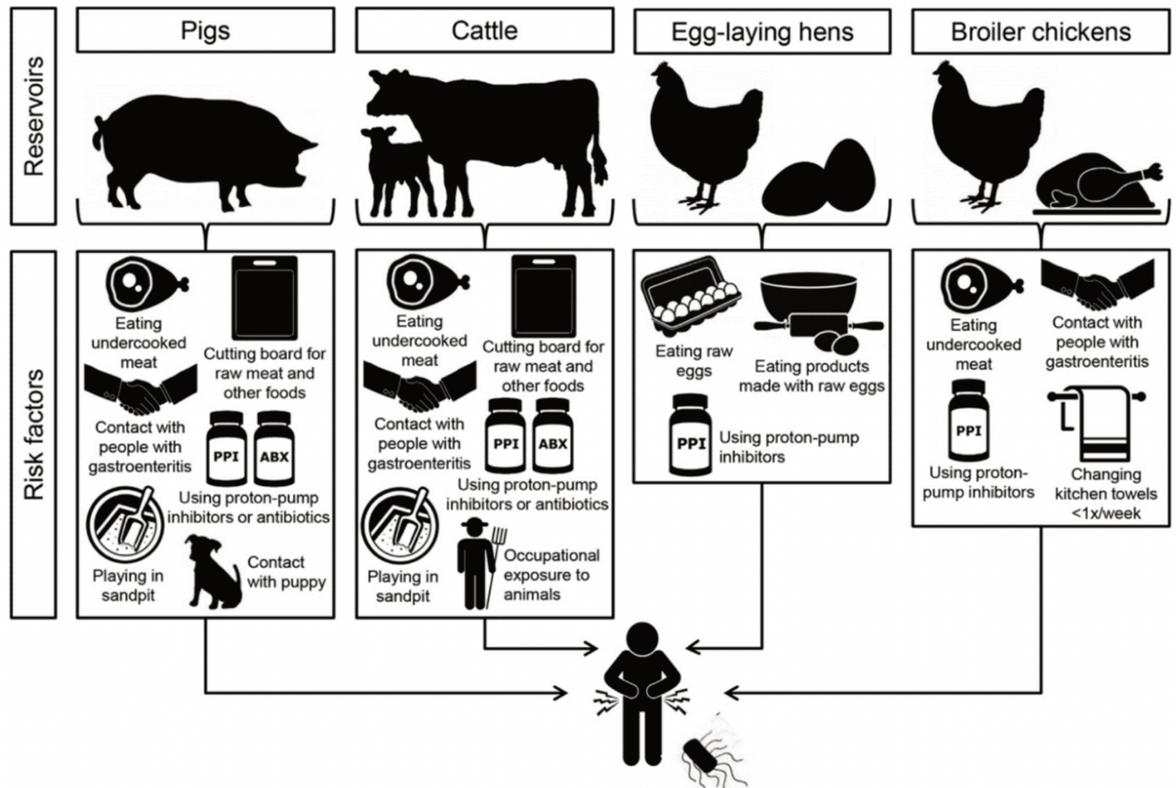


Figure 25 Facteurs de risque spécifiques pour la salmonellose (14)

Activités professionnelles à risque.

Travailler en présence d'animaux infectés ou de leur environnement souillé (litières, locaux d'élevage, véhicule de transport...) peut être un risque. Cela concerne par exemple les vétérinaires et personnel des laboratoires vétérinaires, les éleveurs, ouvriers d'abattoir, personnels d'équarrissage etc. Les salmonelloses d'origine animale ne font pas l'objet, à ce jour, d'un tableau de maladie professionnelle indemnisable. (14)

4. Clinique

Les infections par les salmonelles non typhiques se manifestent le plus souvent sous forme de gastro-entérite aiguë. C'est une infection intestinale invasive. La bactérie infecte le tube digestif mais peut migrer par la circulation sanguine vers d'autres parties de l'organisme. Les salmonelles sont l'une des quatre causes principales de maladies diarrhéiques dans le monde d'après l'OMS. De plus, elles représentent la deuxième cause de maladies d'origine alimentaire en Europe. (29)

La durée d'incubation est d'un à deux jours. Elle dépend de différents facteurs comme la dose de bactéries ingérées, la santé de l'hôte, les caractéristiques de la souche de *Salmonella*. *Salmonella enterica enteritidis* et *Salmonella enterica Typhimurium* sont les 2 principaux sérotypes de salmonellose transmis de l'animal à l'homme dans la plupart des régions du monde. A la suite d'une analyse réalisée sur 33 épidémies causées par 7 sérovars, l'OMS indique que chez 50% des consommateurs, la dose provoquant des troubles est de l'ordre de 10 000 bactéries. (2)

Néanmoins, l'ANSES explique que "d'autres travaux indiquent que la dose infectieuse causant la salmonellose chez 50 % des sujets exposés serait de l'ordre de quelques dizaines de bactéries pour les sérotypes *Typhimurium* et *Enteritidis*, quelle que soit la population exposée." (2)

Le tableau de la figure n°26 ci-dessous résume les différentes caractéristiques de la clinique.

Durée moyenne d'incubation	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Durée de la période contagieuse	Complications	Formes asymptomatiques
6-72 heures, Le plus souvent 12-36 heures	nausées vomissements douleurs abdominales diarrhées céphalées frissons fièvre à 39 40°C	5-7 jours	Généralement de plusieurs jours à plusieurs semaines. Parfois plusieurs mois : 1% des patients adultes et 5% des enfants de moins de 5 ans peuvent rester excréteurs jusqu'à un an.	Bactériémie dans 3 à 10% des cas Déshydratation Hospitalisation (22,1% des cas) Mortalité dans 0,8% des cas	Oui

Figure 26 caractéristiques de la salmonellose non typhique (2)

L'acidité gastrique tend à détruire les salmonelles. Donc un grand nombre de bactéries doit être ingéré pour qu'une infection se développe. La relation dose-effet est présente puisque les troubles gastro-intestinaux se manifestent d'autant plus vite que la dose ingérée est élevée.

L'évolution est spontanément résolutive et généralement favorable en quelques jours.

Les premiers symptômes apparaissent 6 à 72 heures (le plus souvent de 12 à 36 heures) après l'ingestion du repas contaminé ou le contact avec l'animal porteur de la bactérie. Les principaux symptômes sont digestifs : diarrhée (peut devenir sanglante car mécanisme entéro-invasif), nausées, vomissements et douleurs ou crampes abdominales. Ces derniers s'accompagnent de céphalées, de frissons et d'une fièvre élevée à 39-40°C comme le précise le tableau de la figure n°26. Ces symptômes peuvent durer de 5 à 7 jours. (77)

La durée de la période contagieuse est variable. Elle dure tant que la bactérie est présente dans les selles. Les salmonelles peuvent demeurer dans l'intestin pendant plusieurs jours, semaines et même plusieurs mois. Certains patients peuvent donc être, après disparition des symptômes, "porteurs sains" de salmonelles. Les salmonelles sont excrétées dans les selles pendant plusieurs jours, semaines : une hygiène rigoureuse est de mise (Cf. IV). Le risque est de transmettre encore la maladie même si les symptômes ont disparu. C'est propre à chacun, mais par exemple, les enfants de moins de 5 ans peuvent excréter la bactérie plus longtemps : jusqu'à un an après l'infection. (78)(79)

La plupart des cas de salmonellose sont bénins et le patient guérit sans traitement particulier. Néanmoins, cette infection peut évoluer vers une forme septicémique ou localisée, nécessitant un traitement spécifique voire une hospitalisation. Toute personne est sujette à développer une infection à la salmonelle. Certaines populations peuvent s'avérer être plus sensibles : personnes atteintes de malnutrition, patients au système immunitaire affaibli (maladie auto-immune, maladie immunosuppressive, etc.), les nourrissons, les femmes enceintes, les personnes âgées. La sensibilité à l'infection ou à la maladie est également accrue chez les patients sous traitement antiacide, sous antibiothérapie à large spectre, souffrant de certaines maladies : achlorhydrie, hypochlorhydrie, d'asplénie fonctionnelle ou anatomique, maladie néoplasique, maladies gastro intestinales chroniques.

Les salmonelles peuvent franchir la barrière intestinale et provoquer des complications graves telles que la septicémie, l'ostéoarthrite, les œdèmes pulmonaires, une méningite. Les bactéries peuvent s'agglutiner et provoquer une infection au niveau de prothèses articulaires ou des valves cardiaques artificielles (le

patient peut être essoufflé). L'infection peut se développer également sur la paroi des artères, le plus souvent au niveau de l'aorte ; le patient peut ressentir des douleurs au niveau du dos et de l'abdomen.

Entre 10 à 30% des adultes développent une arthrite réactionnelle au cours des semaines ou des mois suivant l'arrêt des symptômes. Il s'en suit notamment des douleurs et gonflements au niveau des hanches, genou et tendon d'Achille.(80)
Dans certains cas, la déshydratation associée peut devenir grave et engager le pronostic vital (comme chez les personnes âgées ou les nourrissons). (81)

III. Traitements de la salmonellose non typhique

Le traitement de la salmonellose non typhique dépend de la gravité de l'infection. Dans la plupart des cas, en particulier chez l'adulte immunocompétent, les symptômes disparaissent d'eux-mêmes en quelques jours avec certaines recommandations hygiéno-diététiques. En revanche, une antibiothérapie peut être nécessaire chez les patients en établissement de soins de longue durée, les nourrissons et les personnes atteintes de maladies affaiblissant le système immunitaire.

Traditionnellement, le traitement de cette infection impliquait l'utilisation d'antibiotiques tels que l'ampicilline, le cotrimoxazole et le chloramphénicol pendant au moins deux semaines. Toutefois, l'augmentation des résistances à ces antibiotiques nécessitent maintenant l'utilisation de fluoroquinolones (bien que leur taux de résistance augmente également, en particulier en Asie du Sud et du Sud-Est) ainsi que de céphalosporines de 3^e génération. (82) L'OMS déplore la résistance aux antibiotiques qui est une réelle source d'inquiétude pour la santé publique. Les salmonelles font partie des micro-organismes pour lesquels des sérotypes résistants sont apparus. (83) Il est important de noter que l'utilisation d'antibiotiques peut prolonger l'excrétion des bactéries dans les selles, augmentant ainsi le risque de propagation de l'infection. L'usage systématique d'antibiotiques pour traiter la diarrhée à *Salmonella* non typhique pourrait augmenter la transmission communautaire et la durée de l'excrétion bactérienne. En outre, leur utilisation inutile accroît le risque de propagation de souches résistantes. Les résultats d'études sur l'administration d'antibiotiques pour les salmonelles non typhiques restent controversés. (84)

En plus du traitement antibiotique, il est important de respecter certaines règles essentielles d'hygiène. Il est indispensable de maintenir une hydratation adéquate pour éviter la déshydratation causée par la diarrhée. Dans les cas les plus graves, une hospitalisation peut être nécessaire pour une réhydratation intraveineuse et une surveillance médicale étroite. (85)

A. Traitement médicamenteux

1. Traitement symptomatique

a) Prévention et correction des pertes hydro-électriques

Le but est de prévenir ou de corriger une déshydratation installée. La réhydratation peut se faire par voie orale, sous cutanée ou intraveineuse selon l'importance de la déshydratation et la capacité du sujet à boire.

La voie orale est préférable face à une déshydratation modérée et en l'absence de signes de gravité. Elle nécessite néanmoins la coopération du patient et de l'entourage ainsi qu'une surveillance clinique quotidienne pour apprécier l'évolution. C'est dans ce cas-là que l'on utilise les SRO. L'objectif de la réhydratation en cas de diarrhée est de fournir de l'eau et des électrolytes qui ont été perdus dans l'iléon et le cæcum. Le soluté de réhydratation est efficacement absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum. Les SRO sont des solutions contenant des sels et des sucres qui aident à rétablir l'équilibre électrolytique et hydrique du corps (le détail de la composition de l'ADIARIL® est exposé ci-dessous dans la figure n°27).

Ingrédients : Glucose, saccharose, gluconate de potassium, citrate de sodium, chlorure de sodium.
1 sachet = 200 ml de produit reconstitué.

Analyse moyenne		p 100 g	p sachet	p 1 L de soluté reconstitué
Valeur énergétique	kcal	300	21	105
	kJ	1243	87	435
Lipides		traces	traces	traces
Glucides totaux	g	73,4	5,1	25,7
Sucres :				
- Glucose	g	37,9	2,7	13,3
- Saccharose	g	35,6	2,5	12,5
Protéines		traces	traces	traces
Sel	g	9,8	0,7	3,45
Sodium (Na)	g	3,9	0,27 (12 mmol)	1,37 (60 mmol)
Potassium (K)	g	2,2	0,16 (4 mmol)	0,78 (20 mmol)
Chlorure (Cl)	g	3,0	0,21 (5,9 mmol)	1,1 (30 mmol)
Citrate	g	5,4	0,38 (2 mmol)	1,9 (10 mmol)

Osmolarité : 250 mOsm/l de solution prête à l'emploi.

Figure 27 Composition d'un SRO : ADIARIL® (86)

Les SRO sont souvent recommandées pour les patients atteints de salmonellose non typhique qui présentent des symptômes légers à modérés. Elles sont préférables aux boissons à base de cola qui ne sont pas adaptées car pauvres en sodium et potassium. En pratique, elles sont administrées chez l'adulte sur la base de 1 à 2 litres le premier jour en alternance avec de l'eau selon l'importance de la diarrhée. Cela permet notamment de prévenir le risque d'hyponatrémie iatrogène plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées. (87)

La perfusion sous cutanée peut être une alternative à la voie per os pour corriger les déshydratations modérées. Cela ne nécessite aucune coopération de la part du patient. La perfusion intraveineuse s'impose en cas de signes de gravités tels que nausées, vomissements, diarrhée profuse, déshydratation sévère. Les solutions IV permettent une réhydratation rapide et efficace en contournant le système digestif. Le volume de réhydratation initial dépend du patient, de la potentielle perte de poids, du degré de déshydratation. (82) Le choix de la solution de réhydratation est fonction de l'importance relative des déficits en eau et en sel. L'hyponatrémie (carence en eau plus profonde qu'en sel) implique des apports hypotoniques. Tandis que l'hyponatrémie (carence en sel plus profonde qu'en eau) implique un apport isotonique au sérum physiologique. (87) (82)

b) Prise en charge des vomissements

Le traitement de première intention des vomissements est la métopimazine. Disponible sous différentes formes (suspension buvable, gélule, lyophilisat oral...) il est aisé d'adapter la posologie en fonction du patient. La forme buvable permet d'adapter la prise pour les nourrissons et enfants (jusque 15kg) à raison de 1mg/kg de poids et par prise, jusqu'à trois prises par jour. Il suffit d'utiliser la pipette graduée en fonction du poids. Chez les enfants de plus de 12ans (plus de 15kg) et les adultes, la posologie usuelle est entre 15 à 30 mg/kg à répartir en 3 prises. La durée maximale du traitement est de 5 jours. La prise se fait de préférence 15 minutes avant les repas avec un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 administrations. (88)

c) Prise en charge des douleurs et troubles digestifs

Les **anti-diarrhéiques** sont déconseillés. Le loperamide, ralentisseur du transit, est contre indiqué si un germe invasif est suspecté. L'utilisation doit être limitée dans le temps et adaptée à l'évolution du syndrome diarrhéique afin d'éviter la survenue d'une constipation secondaire. Le loperamide, bien qu'il diminue la durée des symptômes, n'empêche pas la survenue d'une déshydratation éventuelle.

Les **antisécrétoires** intestinaux tel que le racécadotril, n'induisant pas de ralentissement du transit, peuvent être utilisés si la diarrhée est abondante.

Pour l'enfant, il existe différentes formes pour permettre l'administration en fonction de son poids (suspension buvable, sachets). La posologie usuelle est établie en fonction du poids corporel de l'enfant : elle est de 1,5 mg/kg/prise. Le médicament s'administre au moyen d'une seringue pour administration orale (graduée en kg de poids corporel) qui délivre une dose de 1,5 mg de racécadotril par graduation indiquée en kg. Les prises doivent se faire de préférence au début des trois principaux repas. La posologie journalière maximale est de 3 prises.

L'usage de la forme sachet diffère selon le poids de l'enfant (supérieur ou égal à 13kg) comme le suggère le tableau ci-dessous :

Age	Nombre de sachets
Nourrisson de moins de 9 kg	1 sachet de 10 mg, 3 fois par jour
Nourrisson de 9 à 13 kg	2 sachets de 10 mg, 3 fois par jour
Enfant de 13 à 27 kg	1 sachet de 30 mg, 3 fois par jour
Enfant de plus de 27 kg	2 sachets de 30 mg, 3 fois par jour

Tiorfan© 10 mg est indiqué chez le nourrisson à partir d'un mois et de moins de 13 kg.

Tiorfan© 30 mg est indiqué chez l'enfant d'un poids supérieur ou égal à 13 kg.

Pour les adultes, il existe deux formes pour la prise en charge de la diarrhée aiguë :

- Tiorfan© 100 mg en gélule : 1 gélule 3 fois par jour
- Tiorfanor© 175 mg en comprimé : 1 comprimé 2 fois par jour (89)

Les **antispasmodiques** peuvent contribuer à soulager les symptômes tels que trimébutine, météospasmyl ou encore le phloroglucinol.

Le phloroglucinol peut être conseillé chez l'enfant de plus de 2 ans à raison d'un comprimé de 80 mg à renouveler si besoin sans dépasser 2 comprimés par jour. Chez l'enfant, le comprimé est à laisser fondre sous la langue (ou à dissoudre dans un verre d'eau). Chez l'adulte la posologie est de 2 comprimés de 80 mg jusqu'à 3 fois par jour en respectant un minimum de 2 heures entre chaque prise. (90)

Le spasfon© (association de phloroglucinol et triméthylphloroglucinol), existe sous différentes formes (comprimé, injection, suppositoire). Chez l'adulte, la posologie usuelle pour la forme comprimé est de 2 comprimés par prise, trois fois par jour, en respectant un intervalle minimum de 2 heures entre chaque prise, sans dépasser 6 comprimés par 24 heures. Les comprimés peuvent être utilisés en relais d'un traitement d'attaque par voie injectable. La forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans. Chez l'enfant de plus de 6 ans, il conviendra de s'assurer que les comprimés peuvent être avalés sinon la forme lyophilisat sera préférée. La posologie usuelle est de 1 comprimé enrobé par prise, deux fois par jour, en respectant un intervalle minimum de 2 heures entre chaque prise, sans dépasser 2 comprimés par 24 heures. La posologie de l'ampoule est d'une ampoule administrée en cas de crise et renouvelée en cas de spasmes importants sans dépasser 3 ampoules par 24 heures. Bien que peu conseillée en cas de diarrhées, la forme suppositoire est disponible sur le marché à la posologie d'un suppositoire par prise, 3 fois par jour en respectant l'intervalle de 2 heures entre chaque prise.

La **trimébutine** est indiquée chez l'adulte à raison de 1 comprimé de 100 mg, 3 fois par jour et qui peut être augmentée exceptionnellement jusqu'à 2 comprimés de 100 mg, 3 fois par jour. (91)

Le **météospasmyl** (citrates d'alvérine et siméticone) indiqué chez l'adulte également, peut être prescrit à raison d'une capsule à répartir 2 à 3 fois par jour au début des repas ou au moment des douleurs. (92)

L'intérêt de la **diosmectite** a été démontré dans les gastro-entérites infantiles, pour la diminution des douleurs et du nombre de selles. C'est indiqué dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant de plus de 2 ans en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte. La posologie usuelle chez l'enfant à partir de 2 ans est de 4 sachets par jour pendant 3 jours puis 2 sachets par jour pendant 4 jours.

Chez l'adulte c'est en moyenne 3 sachets par jour pendant 7 jours.

Chez l'enfant, le contenu du sachet peut être délayé dans un biberon de 50 ml d'eau à répartir au cours de la journée, ou bien mélangé à un aliment semi-liquide : bouillie, compote, purée, « petit-pot ». Chez l'adulte, le contenu du sachet peut être délayé dans un demi-verre d'eau.

Les propriétés adsorbantes de la diosmectite peuvent interférer avec les délais et/ou les taux d'absorption d'un autre médicament. Il est donc recommandé d'administrer tout autre médicament à distance de plus de 2 heures, si possible. (93)

Enfin, le **paracétamol** peut être conseillé pour soulager la fièvre et les douleurs à raison de 60 mg/kg/jour répartie en 4 prises espacées soit 15mg/kg toutes les 6 heures. Il existe sous de nombreuses formes (sachet, suspension buvable, comprimé, gélule, lyophilisat, injection etc.) permettant une adaptation à tout âge et selon chaque patient. (87)

2. Antibiothérapie

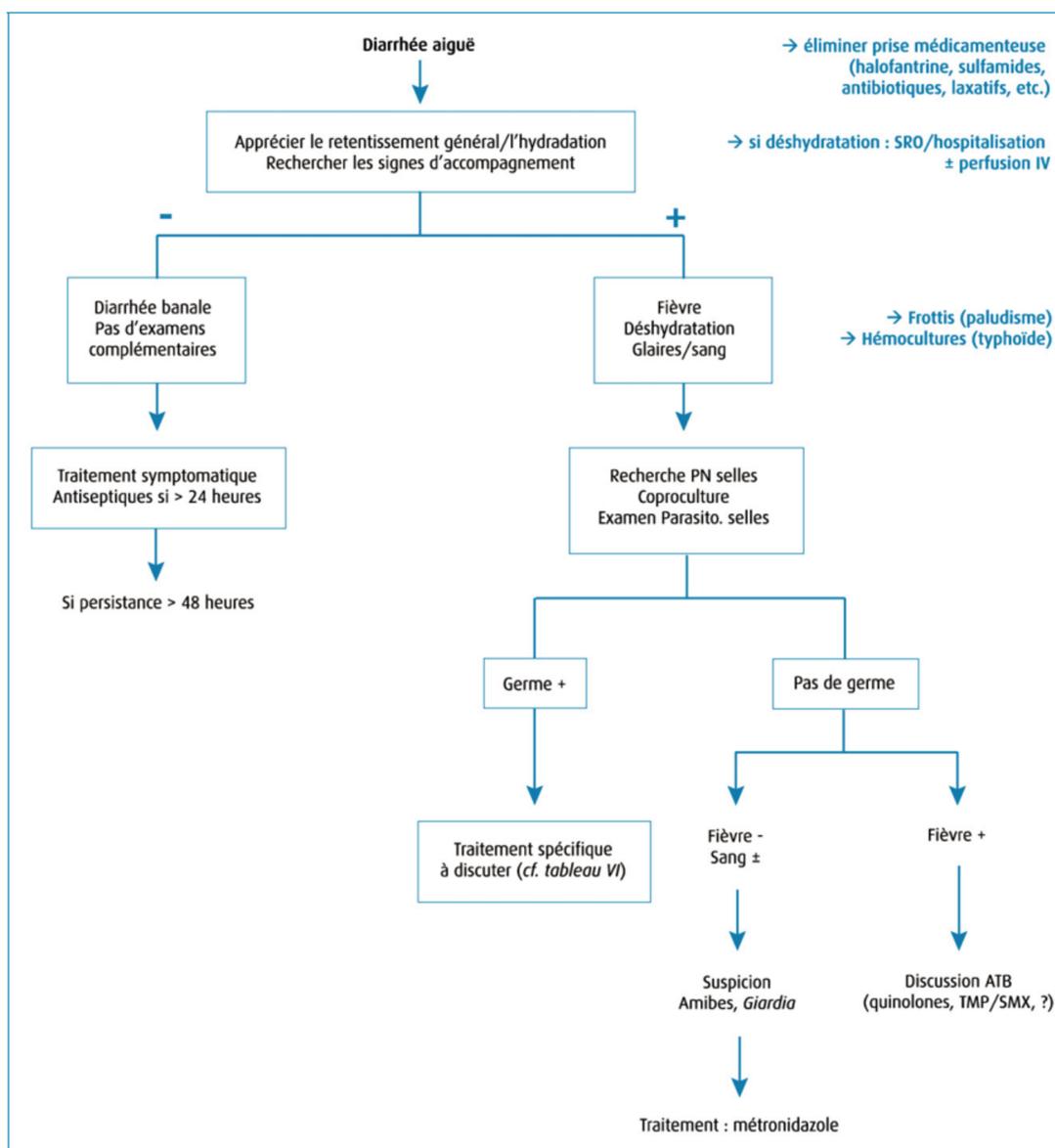


Figure 28 Démarche diagnostique et thérapeutique (82)

La prise en charge de la diarrhée nécessite de répondre au préalable à certaines questions pour orienter de la meilleure manière qu'il soit le diagnostic.

Comme le montre la figure n°28, il est nécessaire d'avoir des informations telles que les symptômes associés (fièvre, déshydratation, sang dans les selles...). (83)

Les antibiotiques ne raccourcissent ni la durée des symptômes ni le portage. Chez les patients qui ont une gastro-entérite non compliquée à *Salmonella* non typhoïdique, les antibiotiques peuvent prolonger l'excrétion du microorganisme et sont injustifiés. (94)

Néanmoins, si cela touche un patient fragile avec par exemple une fièvre prolongée ou une diarrhée persistante, l'antibiothérapie peut être indiquée. (95)

Le choix de l'antibiothérapie de première intention dépend donc du contexte clinique de survenue de la diarrhée permettant de suspecter certains germes. Cette antibiothérapie doit être efficace sur le germe responsable : ici *salmonella*.

Ne seront traités ici que les traitements antibiotiques en cas d'infection à une salmonelle non typhique, responsable de TIAC.

En première intention : l'azithromycine (macrolide) *per os* à dose de 20mg/kg/jour (max 500 mg/j) sur une durée de 3 jours peut être prescrite. Par exemple pour un adulte cela représente 500mg en une prise pendant 3 jours. Chez l'enfant, à partir de 3 ans, la forme en suspension buvable peut être indiquée. Il faut rester vigilant sur le poids de l'enfant pour la forme pédiatrique :

- Si l'enfant pèse moins de 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/j) avec la graduation sur la pipette poids
- Si l'enfant pèse 25 kg ou plus : dans tous les cas, la posologie journalière est fixe (500 mg/jour) ce qui correspond à la graduation « 25 kg = dose max/jour » sur la seringue. (96)

En seconde intention : si contre-indication ou échec du premier traitement, la ciprofloxacine (fluoroquinolone) *per os* 10-15mg/kg 2 fois par jour peut être indiqué. Chez l'adulte cela représente 500mg 2 fois par jour pendant 3 jours.

La mise en évidence d'un risque d'effets indésirables très rares, mais graves, a conduit les autorités de santé à restreindre leur usage aux situations où elles sont indispensables. Le patient doit être averti lors de la dispensation par le pharmacien de la nécessité de consulter le médecin en cas d'apparition de symptômes tels que dyspnée et trouble du rythme cardiaque, douleurs musculaires ou tendineuses (troubles musculosquelettiques surtout au niveau de la jambe et du pied), atteinte nerveuse, trouble de la vue. Il est également photosensibilisant. (97)

Enfin, en traitement hospitalier des formes graves la ceftriaxone (β -lactamine, Céphalosporine 3^e génération) à la posologie de 50mg/kg/j en une injection IV (max 2g/l) est indiquée sur une durée de 3 jours.

Le choix entre azithromycine ou ciprofloxacine peut se faire également en fonction des résistances des salmonelles venant d'Inde et d'Asie. (98)

Ces antibiotiques, s'ils permettent de traiter la bactériémie, ne permettent en général pas d'éliminer les salmonelles du tube digestif, voire sont susceptibles de prolonger le portage (démonstré pour les β -lactamines (84)). Les salmonelles non typhoïdiques induisent généralement des diarrhées et sont souvent spontanément résolutive, bien que parfois les patients contractent une septicémie et une déshydratation. L'utilisation systématique d'antibiotiques pour cette infection pourrait entraîner une colonisation persistante et la propagation de souches bactériennes résistantes. Il convient donc de ne pas chercher à éliminer les salmonelles dès qu'elles sont identifiées en culture et de ne traiter que les patients avec des signes cliniques sévères et/ou des facteurs de risque. (99)

3. Outil en pratique pour le pharmacien : Antibioclik

Au quotidien, le pharmacien est amené à vérifier la posologie et l'indication du traitement. Antibioclik est un site simple d'accès et d'usage pour vérifier rapidement ces informations à propos des antibiotiques et des dernières recommandations en vigueur. Il est possible de choisir différents critères pour affiner la recherche. La figure n°29 montre une simulation sur antibioclik avec les critères suivants : antibiotique indiqué pour une diarrhée aiguë bactérienne validée par coproculture positive à la salmonelle chez un adulte. (98)

L'antibiotique de première intention conseillé selon les dernières recommandations est bien l'azithromycine.

Traitement conseillé

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE 1ÈRE INTENTION

- **AZITHROMYCINE PO** : 500 mg 1 fois/j pendant 3 jours

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ALTERNATIF

- CIPROFLOXACINE PO : 500 mg 2 fois/j pendant 3 jours
- ou CEFTRIAXONE IV : 1 g 1 fois/j pendant 3 jours

MESURES PRÉVENTIVES

Hygiène des mains, de l'eau et de l'alimentation, contrôle de la chaîne alimentaire.

VOTRE SITUATION

Pathologie : diarrhée aiguë bactérienne

Groupe d'âge : adulte

Raisonnement : coproculture

Germe : salmonelle

Insuffisance rénale : non

Grossesse : non

Allaitement : non

MISE À JOUR

La dernière modification de cette page date de **29 mai 2020**.

Figure 29 Capture d'écran d'Antibiocllic (98)

B. Évolution des thérapeutiques

(1) Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes non pathogènes qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, présentent des propriétés bénéfiques pour la santé. Les probiotiques peuvent être des bactéries ou des levures, telles que les espèces appartenant à *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia coli* et *Lactobacillus spp.*

Les souches probiotiques conventionnelles, telles que *Bifidobacterium spp.* et *Lactobacillus spp.*, sont capables de réduire la charge de *Salmonella Typhimurium* (ST) de plus de 90% et de prévenir voire d'éliminer complètement l'invasion des organes. (100)

Cependant, parmi les nombreuses souches probiotiques, il reste encore à déterminer lesquelles sont les plus efficaces.

Des probiotiques de nouvelle génération, tels que *Akkermansia muciniphila*, *Eubacterium hallii* et *Faecalibacterium prausnitzii*, ont récemment été identifiés et leur potentiel pour atténuer ST mérite d'être étudié.

En parallèle, les probiotiques génétiquement modifiés (GM) sont aussi étudiés, bien que leur sécurité soulève des préoccupations.

Les probiotiques GM suscitent un grand intérêt en raison de leurs avantages supplémentaires et de leurs effets renforcés. Après l'ingénierie génétique, les souches probiotiques peuvent renforcer leur adaptation à l'intestin et produire beaucoup plus de substances inhibitrices. Une étude décrit le développement d'une souche de probiotique GM capable de produire une molécule antimicrobienne en réponse à la présence de tétrathionate, un composé produit par la salmonelle. Les résultats ont montré que cette souche de probiotique était efficace pour réduire la charge de *Salmonella* chez des souris infectées par cette bactérie. (101)

En fonction des mécanismes d'infection et de prévention de *Salmonella Typhimurium*, divers gènes peuvent être livrés en utilisant des probiotiques comme hôtes à l'avenir. Par conséquent, la détermination des gènes ciblant les différents processus d'infection des salmonelles peut être aussi importante que le choix d'un hôte probiotique approprié. Les probiotiques GM peuvent être une option intéressante, même si leur efficacité nécessite une enquête approfondie, en particulier en raison de leurs effets renforcés et nouvellement ajoutés.

(2) Les phages

Des résultats encourageants suggèrent que la phagothérapie pourrait être une alternative prometteuse aux antibiotiques dans la lutte contre les infections à *Salmonella*, en particulier compte tenu de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques observée chez cette bactérie.

Les bactériophages, également connus sous le nom de phages, ont été proposés comme une alternative aux antibiotiques pour lutter contre les infections bactériennes résistantes aux traitements classiques. Les phages sont des virus qui infectent et se répliquent à l'intérieur de bactéries spécifiques, détruisant ainsi leur hôte

bactérien. L'utilisation de bactériophages présente plusieurs avantages par rapport aux antibiotiques. Les phages ont une haute spécificité d'hôte, ce qui signifie qu'ils ne ciblent que les bactéries pathogènes et n'affectent pas les bactéries bénéfiques ou les cellules humaines. De plus, les phages peuvent être adaptés rapidement à l'évolution des bactéries résistantes en étant sélectionnés à partir d'un grand pool de diversité génétique, ce qui est impossible avec les antibiotiques traditionnels.

Pour être utilisés à des fins thérapeutiques, les phages doivent être définis et standardisés selon des critères précis. Les phages doivent être sélectionnés sur la base de leur spécificité d'hôte, de leur efficacité et de leur innocuité pour les hôtes (humains, animaux, plantes) ainsi que pour leur impact environnemental minime.

Bien que les bactériophages offrent une alternative intéressante aux antibiotiques, leur utilisation doit être encadrée par des règles strictes pour garantir leur efficacité et leur innocuité. Par exemple, la phagothérapie en santé humaine ou dans l'agroalimentaire doit suivre des procédures rigoureuses pour garantir que les phages utilisés sont exempts de contaminants indésirables.

Pour donner un exemple concret de l'utilisation des bactériophages pour traiter les infections à *Salmonella*, une étude récente a montré que l'administration de bactériophages spécifiques de *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium* chez des poulets réduisait significativement la colonisation de ces souches bactériennes dans les intestins des animaux. (102)

En outre, il a été constaté que la résistance aux bactériophages n'était pas maintenue à long terme, suggérant que cette approche pourrait être efficace pour prévenir la contamination alimentaire par *Salmonella* dans les élevages avicoles. (108)

Une autre étude a également montré que l'utilisation de bactériophages peut réduire la présence de *Salmonella* dans les fruits et légumes contaminés. Les fruits (tomates, poivrons et fraises) ont été inoculés avec des souches de *Salmonella*, puis traités avec des bactériophages spécifiques pendant différentes durées et à différentes concentrations. Les résultats ont montré que les bactériophages ont réduit efficacement la présence de *Salmonella* sur les fruits. (103)

C. L'antibiorésistance

L'émergence de la résistance aux antimicrobiens dans les souches de *Salmonella* est un problème de santé sérieux dans le monde entier (104). Au début des années 1960, le premier cas de résistance de *Salmonella* à un seul antibiotique, à savoir le chloramphénicol, a été signalé. (105) Depuis, la fréquence d'isolement des souches de *Salmonella* résistantes à un ou plusieurs antibiotiques a augmenté dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Arabie Saoudite. (106)

Des agents antimicrobiens tels que l'ampicilline, le chloramphénicol et le triméthoprim-sulfaméthoxazole sont utilisés à l'époque comme traitements de première ligne traditionnels pour les infections à *Salmonella*. Les souches de *Salmonella* résistantes à ces agents sont appelées résistantes à plusieurs médicaments ou « multidrug resistant » (MDR).

Avec l'émergence de la résistance aux antibiotiques traditionnels, les fluoroquinolones et les céphalosporines à spectre étendu ont été introduites comme agents antimicrobiens de choix dans le traitement des salmonelles résistantes. (107) Cependant, des rapports montrent une augmentation du nombre de cas de *Salmonella typhi* développant une résistance aux fluoroquinolones. Dans les pays avec une incidence plus élevée d'isolats multi-résistants, *S.Paratyphi* présente un niveau plus élevé de résistance aux fluoroquinolones par rapport à *S.Typhi*. (105) La résistance à l'acide nalidixique, qui est utilisée comme indicateur de la susceptibilité réduite à la ciprofloxacine et à d'autres fluoroquinolones, est affichée par des isolats du Pakistan, d'Inde et du Vietnam, avec des taux d'incidence élevés de 59 %, 57 % et 44 %, respectivement. (108)

L'émergence de souches de *Salmonella* MDR est principalement due à l'utilisation d'antibiotiques dans l'alimentation animale pour favoriser la croissance des animaux destinés à l'alimentation, ainsi qu'en médecine vétérinaire pour traiter les infections bactériennes chez ces animaux. (109)

Cette pratique pose un risque élevé de maladies zoonotiques avec la transmission de souches de *Salmonella* multirésistantes des animaux aux humains via

l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par les excréments des animaux, un contact direct ou la consommation d'animaux destinés à l'alimentation infectés. (110) (111)

1. Mécanisme de résistance

Les études montrent que les sérotypes de *Salmonella* présentant un phénotype MDR ont la capacité de générer différents types de plasmides hybrides. La majorité des cassettes géniques situées dans ces plasmides consistent en des gènes de résistance qui confèrent aux sérotypes cette propriété de résistance antimicrobienne contre les antibiotiques traditionnels tels que le chloramphénicol, la tétracycline, l'ampicilline et la streptomycine.

L'émergence de sérotypes de *Salmonella* présentant une sensibilité réduite à la ciprofloxacine est le résultat d'une mutation chromosomique au niveau des régions de détermination de la résistance aux quinolones du gène *gyrA*. Certains sérotypes de *Salmonella* ont commencé à développer une résistance aux céphalosporines à large spectre en raison de gènes mutés qui codent pour des β -lactamases à spectre étendu, hydrolysant des antibiotiques avec des cycles β -lactames telles que les céphalosporines. (104) (112)

2. Conséquences cliniques

La résistance aux multiples antibiotiques des souches de *Salmonella* a un impact significatif sur le traitement antibiotique des infections à *Salmonella*. Les infections impliquant des souches invasives peuvent être mortelles et nécessitent un traitement antibiotique efficace. Les quinolones et les céphalosporines de troisième génération ont été les antibiotiques de choix pour traiter les infections à *Salmonelle* multirésistante. (113)

Cependant, cette émergence des souches de *Salmonella* résistantes aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération pose un nouveau défi pour le traitement des patients infectés, et le manque d'une thérapie antibiotique efficace peut entraîner une augmentation des taux de morbidité et de mortalité.

L'émergence de ces souches a également entraîné une augmentation de la gravité des infections bactériennes chez l'homme et les animaux. En outre, des études

épidémiologiques montrent aussi qu'elles causent des syndromes plus sévères ou prolongés que les souches sensibles, ce qui implique que ces souches sont plus virulentes que les souches sensibles. (114)

Les données montrent que les patients infectés par des souches multirésistantes de *Salmonella* sont plus malades et septiques dès le début de la maladie, et que la maladie est généralement accompagnée d'une forte fièvre, d'une hypertrophie de la rate et du foie, et d'un gonflement abdominal.

IV. Rôle du pharmacien et conseils au comptoir

D'après l'article R54235-48 du Code de la Santé Publique :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe

2° La préparation éventuelle des doses à administrer

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, rencontre au comptoir de nombreux patients souffrant de pathologies digestives. Les patients se dirigent aisément vers la pharmacie pour demander conseil et soulager leurs symptômes, le plus souvent avant de consulter un médecin. Le pharmacien joue un rôle dans la dispensation et le conseil avec ou sans délivrance d'un traitement associé. Il est de son devoir de prendre le temps d'expliquer et de conseiller. Une bonne compréhension des règles hygiéno-diététiques ainsi que le bon usage des médicaments permet également une meilleure observance. Le pharmacien doit néanmoins rester humble lors de son conseil, et rediriger si besoin. Il n'est pas question de se substituer à l'expertise d'un confrère.

A. Recommandations et prophylaxie : Mesures générales d'hygiène

1. L'hygiène

Il n'est pas possible de prévenir à 100% d'une infection à la salmonelle mais on cherche à en réduire les risques.

En premier lieu, le lavage des mains est primordial et doit être effectué autant que possible avant et après une situation dite “à risque” : avant la préparation de biberons pour enfant, après avoir changé la couche d’un enfant, après être allé aux toilettes, avant la manipulation d’aliments ou un repas, après avoir touché un animal ou son environnement qu’il soit domestique ou sauvage etc. Le lavage des mains s’effectue également après manipulation de volailles et viandes non cuites. Il convient de nettoyer les ustensiles de cuisine ayant été en contact avec ces aliments. (2)

L’entretien des surfaces de travail doit être rigoureux (nettoyage à l’eau chaude et détergent). Le réfrigérateur doit être régulièrement nettoyé avec un détergent. Les valeurs de pH supérieures à 9 ou inférieures à 4 sont considérées comme bactéricide vis-à-vis des souches de *Salmonella*. *Salmonella* est sensible à tous les désinfectants. Les salmonelles sont sensibles par exemple à l’acide acétique. (85)

2. Hygiène stricte lors de contacts avec les animaux

Les animaux domestiques et autres animaux, y compris ceux des zoos, ferme, foire, cirques, peuvent être porteurs de *Salmonella*. (115) Qu’ils soient à plumes, fourrure ou à écailles, quelques règles simples sont à respecter telles que :

- Se laver soigneusement les mains à l’eau et au savon après avoir touché des animaux de compagnie et d’autres animaux, ou leur nourriture, leur eau, leurs excréments, leurs effets personnels (tels que des jouets et des bols) ou des habitats (tels que des lits, des cages, des réservoirs, des poulaillers, des stalles et des granges).
- Ne pas mettre ses mains dans la bouche après avoir caressé ou joué avec des animaux
- Éviter d’embrasser les chats, les chiens, les poulets, les tortues, les lézards ou d’autres animaux qu’ils soient domestiques ou non.
- Éviter de manger ou boire à proximité d’animaux à haut risque ou dans les zones où ils vivent et se promènent.
- Pour les propriétaires d’animaux : rester vigilant sur le bon suivi vétérinaire. Garder un animal de compagnie en bonne santé, c’est préserver la santé de toute la famille qui cohabite. (116)

3. Les aliments

Les aliments les plus susceptibles d'être contaminés sont :

- Les viandes crues : notamment le poulet, mais aussi le porc et le bœuf
- Les produits frais (légumes, fruits, graines) contaminés par les selles animales
- Les produits laitiers crus ou non pasteurisés
- Les œufs crus ou préparations à base d'œufs crus (mayonnaise, mousse au chocolat etc) (2)

D'autres aliments sont sujets à contamination croisée comme les végétaux, les crudités, le lait en poudre pour nourrissons, les fruits secs, le chocolat ou les céréales. (115)

Les œufs : mesures spécifiques

Il est conseillé de conserver les œufs à une température constante : soit toujours au réfrigérateur (+4°C), soit toujours à température ambiante. Conserver les œufs à la même température permet d'éviter le phénomène de condensation d'eau à leur surface. Il ne faut pas laver les œufs avant de les stocker car le lavage favorise la migration, et la pénétration des micro-organismes de l'extérieur de la coquille vers l'intérieur d'après l'ANSES. La fabrication des préparations à base d'œufs sans cuisson (mayonnaise, crème, mousse au chocolat, pâtisseries) doit être réalisée le plus près possible du moment de la consommation et maintenue au froid pour être consommées dans les 24 heures. Il est recommandé aux personnes vulnérables d'éviter de consommer des œufs crus ou peu cuits. (115)

4. Manipulation et préparation des aliments

Salmonella est détruite par la chaleur. La pasteurisation du fromage, par exemple, permet d'éliminer efficacement *Salmonella* (72°C pendant 15 secondes). La cuisson des viandes est primordiale comme cuire au four les volailles à 200°C pendant une heure. Les volailles mais aussi les viandes de porc, bœuf, viandes hachées doivent être cuites à cœur (65-70°C pendant 5 à 6 minutes). Il faut rester vigilant sur les escalopes simplement poêlées ou les préparations lors des barbecues. (2)

Il est nécessaire de laver avec soin les fruits et les légumes, en particulier s'ils sont destinés à être consommés crus. Dans la mesure du possible, les légumes et fruits doivent être pelés. Les ustensiles, planches à découper et les plats utilisés doivent être différents ou nettoyés entre chaque usage pour les viandes et les légumes. (85)

La date limite de consommation des aliments doit être respectée. Après ouverture de produits ou après préparation de plats il convient de les consommer rapidement.

5. Conservation des aliments

Le respect de la chaîne du froid est primordial. Le froid bloque le développement de la bactérie, mais ne la tue pas. Le réfrigérateur doit être réglé à une température basse ne dépassant pas 4°C pour la conservation des aliments. La croissance de *Salmonella* est ralentie à des températures inférieures à 15°C. La décongélation des aliments doit se dérouler dans le réfrigérateur, ou au four à micro-onde mais jamais à température ambiante.

Les viandes crues doivent être correctement enveloppées et conservées dans le bas du réfrigérateur pour éviter que le sang ou les liquides coulent sur d'autres aliments. Le réfrigérateur doit être organisé et rangé de telle sorte que les viandes crues soient séparées des fruits, légumes, aliments cuits et des aliments prêts à être consommés. Cela permet de prévenir des contaminations croisées. (115)

6. Population vulnérable et conseils lors de voyages

Les personnes âgées, nourrissons, femmes enceintes, immunodéprimés sont particulièrement à risque. Les patients ayant une faiblesse intestinale à cause d'une maladie (maladie de Crohn par exemple) ou ayant un traitement avec un inhibiteur de pompe à protons (diminution de la production d'acide dans l'estomac) peuvent présenter un risque. Les conséquences peuvent également être graves chez les personnes atteintes de malnutrition.

Les personnes possédant un animal de compagnie le sont tout autant (notamment reptile, oiseau, tortue). (85)

Les voyages ou les séjours dans un pays où les salmonelles sont endémiques, la fréquentation de lieux où les conditions de salubrité sont déficientes et où l'accès à l'eau potable est limité peuvent être des facteurs de risque à prendre en compte. Pour l'eau, il est possible de conseiller de la faire bouillir au moins une minute avant consommation ou d'utiliser des pastilles de purification telles que Micropur ® ou Aquatabs ® disponibles en pharmacie. Elles permettent la désinfection de l'eau en voyage, randonnée, si besoin pour boire, se brosser les dents, laver les fruits et les légumes. Il faut être vigilant sur les dosages et la quantité nécessaire d'eau pour une pastille. Selon les modèles et l'usage, le pharmacien conseillera le patient. (2)

7. Recommandations en restauration collective

Les bonnes pratiques de transport, de stockage des repas notamment sur le respect de la chaîne du froid doivent être respectées. (115) L'ensemble des règles d'hygiène, de préparation alimentaire et de cuisson sont évidemment de rigueur. (117)

8. Recommandation en milieu professionnel : éviter la contamination

Il faut réduire les sources de contamination possibles au niveau des déjections (porter des bottes, des gants). Le nettoyage et la désinfection des locaux et du matériel doit être stricte. Il en est de même lors des mises bas, de la manipulation de cadavres ou de déchets animaux. Le stockage des cadavres doit être dans un emplacement réservé à l'équarrissage. Les règles d'hygiène sont naturellement en vigueur telles que : le lavage des mains régulier et l'usage de vêtements de travail. A la fin de la journée, il est indispensable de changer de vêtements pour éviter la contamination des effets personnels. (85)

Pour les élevages de poules pondeuses, certaines mesures supplémentaires obligatoires sont mises en place comme l'interdiction de pénétrer dans les élevages pour les personnes non autorisées ou encore l'introduction exclusive d'animaux contrôlés négatifs vis-à-vis des salmonelles. La lutte contre les salmonelles est réglementée (restriction de vente des œufs, abattage des poules pondeuses,

désinfection de l'élevage avant d'autoriser la réintroduction de nouvelles pondeuses etc.). (28)

9. Législation en vigueur pour lutter contre la Salmonellose

Les mesures prophylactiques primaires sont déterminées au début de la chaîne alimentaire, dans les élevages notamment. La mise en place de procédures de biosécurité vise à empêcher l'introduction des salmonelles. Ainsi, le maintien des règles hygiéniques et sanitaires sont fondamentales. De nombreuses règles encadrent les processus d'abattage et de transformation des animaux et de leurs produits. Toutes les phases sont touchées : conservation, distribution, préparation des repas. (118)

La mise en place de mesures strictes de prévention ou de correction des contaminations dans les élevages d'animaux de production, en particulier de porcs, de bovins et de volailles, y compris dans les élevages des animaux reproducteurs, contribue à la maîtrise des risques d'infection et de dissémination des salmonelles dans les filières de production. La vaccination est possible. D'ailleurs, un arrêté paru au journal officiel le 4 mars 2023 remet à jour le programme de lutte contre les salmonelles : les vaccins vivants contre les infections par les salmonelles sont désormais autorisés en France pour les poules pondeuses d'œufs de consommation, les poulettes (futures pondeuses), ainsi que les futurs reproducteurs (stade multiplication uniquement) de l'espèce *Gallus gallus*. Le vaccin (Cevac Salmovac®) s'administre par l'éleveur dans l'eau de boisson, évitant la manipulation des oiseaux et l'intervention d'une équipe de vaccination.

Contrôles en France

Les producteurs ou distributeurs doivent réaliser une analyse des dangers en lien avec leur processus de fabrication. Par exemple, au niveau de la santé des animaux, de l'usage du matériel, ils doivent définir les mesures préventives pour garantir la sécurité sanitaire des produits qu'ils commercialisent.

Les services de l'État mettent en œuvre des inspections officielles des établissements. Dans le but de protéger le consommateur, en cas de contamination avérée d'un aliment mis sur le marché, un retrait ou rappel de lot est mis en place. (28)

L'ANSES réalise une surveillance officielle et recueille les données sur les contaminations des animaux et des aliments, dans l'environnement des élevages et des abattoirs et ateliers de préparation des aliments. L'ANSES réalise également des évaluations de risque sur l'ensemble de la chaîne alimentaire et identifie les mesures les plus efficaces pour réduire le risque de salmonellose. (29)

Certaines méthodes de détection des salmonelles dans les aliments ou les environnements des ateliers agro-alimentaires font l'objet de procédures de validation nationale, européenne et internationale. Par exemple, la norme NF/EN/ISO 6579 (octobre 2007), décrit une méthode de référence pour la recherche de *Salmonella* dans les aliments et au stade de la production primaire. (119) D'autre part, le règlement (CE) 2160/03 impose la mise en place de programmes de maîtrise de certains sérotypes dans les filières avicoles (poules pondeuses, poulets et dindes). (2)

B. Recommandations diététiques et conseils au comptoir pour les patients atteints de salmonellose

1. Alimentation

Lorsqu'une personne est atteinte de salmonellose, il est important de prendre des mesures diététiques pour soulager les symptômes et éviter la déshydratation causée par la diarrhée. L'alimentation doit être adaptée et le pharmacien peut conseiller :

- L'éviction des aliments gras et épicés, les boissons gazeuses, l'alcool, qui peuvent irriter les intestins.
- L'éviction des aliments qui activent le transit (produits laitiers, fibres etc.)
- Favoriser les aliments constipants (riz, banane, carottes cuites etc.)
- Boire de l'eau, du bouillon et de l'eau à volonté pour réhydrater.
- Éviter l'alcool et la caféine qui peuvent aggraver la déshydratation. (82)

2. Conseils face aux symptômes

a) Bon usage des antibiotiques et gestion des effets secondaires

Il est important de prendre des précautions lors de la prise d'antibiotiques pour minimiser les effets indésirables et prévenir la résistance aux antibiotiques.

Avant chaque délivrance, il est indispensable de vérifier si le patient possède des antécédents particuliers ou des allergies aux antibiotiques. Les antibiotiques doivent être pris selon la prescription du médecin, sans omettre ou doubler une prise ni arrêter prématurément le traitement. Il est nécessaire d'insister auprès du patient sur l'observance et la durée du traitement (aller jusqu'au bout du traitement même si la clinique s'améliore).

Les effets secondaires courants des antibiotiques comprennent des nausées, des vomissements, des diarrhées et des éruptions cutanées. Il convient de prendre l'antibiotique au cours du repas pour minimiser les troubles digestifs. Si un effet secondaire grave ou non attendu se produit, le patient doit immédiatement consulter un médecin.

Le pharmacien s'assure que le patient a bien compris le plan de posologie et qu'il sera observant. Une technique simple consiste à faire répéter le patient pour vérifier sa bonne compréhension du traitement. Lors de la délivrance, il conseille et informe vis-à-vis des potentiels effets secondaires du traitement ainsi que sur les moyens de les minimiser. Il est à même de conseiller l'usage de probiotiques pour limiter les troubles digestifs lors de la prise d'antibiotiques.

Pour le bon usage des formes pédiatriques d'antibiotiques, le pharmacien doit également rappeler les règles de reconstitution des suspensions buvables (avec de l'eau adaptée et jusqu'au trait indiqué sur le flacon). Il doit également préciser s'il est nécessaire de le conserver au réfrigérateur après reconstitution. L'usage de la pipette poids est propre à chaque médicament, il ne faut pas mélanger les pipettes d'autres sirops.

En outre, le pharmacien peut aider à prévenir la résistance aux antibiotiques en s'assurant que les antibiotiques ne sont utilisés que lorsque c'est nécessaire (ne pas utiliser un stock de la pharmacie de famille sans avis médical par exemple) et qu'ils sont prescrits selon les recommandations, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dudit antibiotique.

b) Les probiotiques pour limiter les effets indésirables des antibiotiques

Pour chaque âge de la vie, il est possible de conseiller des probiotiques afin de limiter les effets indésirables digestifs que les antibiotiques peuvent produire induisant de l'inconfort pour le patient, un risque de mauvaise observance, mais risquent surtout d'aggraver la déshydratation potentiellement déjà présente à cause de la maladie.

Si de nombreuses espèces bactériennes peuvent causer certaines pathologies, d'autres restent essentielles à notre bon état de santé. L'OMS décrit les probiotiques comme des « *micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* » (120) L'efficacité d'un probiotique est souche et dose dépendante.

Dans la diarrhée associée aux antibiotiques, les études démontrent une forte évidence d'efficacité pour *Saccharomyces boulardii* ou *Lactobacillus rhamnosus GG* chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique. (121) (122) (123) (124)

Une étude montre une différence significative dans l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants recevant des préparations enrichies en probiotiques à base de *Bifidobacterium Lactis* et *Streptococcus thermophilus* (16 %) par rapport aux préparations non supplémentées (31 %). (125)

The World Gastroenterology Organisation Global Guidelines a élaboré différents tableaux en fonction de la clinique pour conseiller les patients sur les souches les plus adaptées comme le montre la figure n°30 ci-dessous. (126)

Il résume, dans le cas de la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, les souches administrées par voie orale qui se sont révélées efficaces et bénéfiques, pour lesquelles il existe une évidence, provenant d'au moins un essai clinique bien conçu

et avec une puissance statistique suffisante. (Il est possible que la liste ne soit pas complète étant donné les multiples nouvelles études publiées). Les dosages recommandés dans ce tableau sont ceux qui se sont révélés efficaces dans les études concernées. (126)

Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique	Dosage recommandé
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques	<i>S. boulardii</i> , souche de <i>S. cerevisiae</i>	250 mg, 2 x par jour
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ ufc, 1 ou 2 x par jour
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ ufc/g de formule
	<i>L. rhamnosus</i> (souches E/N, Oxy et Pen)	2 × 10 ¹⁰ , 2 x par jour

Figure 30 Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (126)

Concrètement, le pharmacien peut conseiller Lactibiane ATB® (laboratoire PILEJE) en gélules pour l'adulte. C'est un complément alimentaire à base de *Lactobacillus rhamnosus* GG LA801 dosé à 12 milliards par gélules. La posologie est d'une gélule par jour (à avaler avec un grand verre d'eau) comme le montre la figure n°31. Il est conseillé de prendre les probiotiques le matin à jeun ou 30 minutes avant l'un des principaux repas. (128)



Figure 31 Exemple de probiotique du laboratoire PILEJE (127)

Il existe une multitude de gammes. La liste est non exhaustive mais permet de développer quelques exemples. Pour les enfants, dès la naissance, Ultra-Baby® (laboratoire BIOCODÉX) peut être conseillé. Il est indiqué en cas de diarrhées aiguës, y compris lors de la prise d'antibiotiques à raison d'un ou deux sticks par jour. Le stick peut être mélangé dans un biberon (lait ou eau) ou à un aliment adapté à l'enfant (compote, yaourt, petit pot). S'il est mélangé dans le biberon, il est d'usage de le laisser tiédir avant d'y verser le contenu du stick (éviter le mélange avec des diluants trop chauds). Ultra-Baby® se compose de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 à 2,5 milliards UFC (Unité Formant Colonie) par stick, comme le montre la boîte orange sur la figure n°32. (129)

BIOCODÉX a développé les probiotiques en gélules pour les enfants à partir de 6 ans et l'adulte comme le montrent la boîte violette et verte de la figure n°32. Il est possible de répartir des prises dans la journée, à distance des repas, avec les gélules dosées à 50mg ou alors ne prendre qu'une gélule dosée à 200mg directement (posologie maximale 200mg/jour). La gélule est contre indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans pour éviter d'entraîner une fausse route. Les probiotiques sont contre indiqués chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central, dans un état critique ou immunodéficient, en raison du risque de fongémie ou de septicémie. (128)



Figure 32 Probiotiques enfant et adulte du laboratoire BIOCODÉX (130)

c) Délivrance et iatrogénie

Les interactions médicamenteuses peuvent survenir lorsque deux médicaments, pris conjointement, peuvent avoir un effet significatif sur l'efficacité ou la sécurité du traitement.

Dans le cas des salmonelles non typhiques, les patients peuvent être traités avec des antibiotiques, et il est important de vérifier les interactions avec le traitement du patient. Le dialogue avec le patient (ou à défaut la famille ou l'aidant se présentant au comptoir), la consultation du DP (Dossier patient) ou du DMP (Dossier Médical Partagé) sont des outils qui permettent d'effectuer cette surveillance. Par exemple, certains antibiotiques peuvent augmenter l'effet des anticoagulants, peuvent moduler l'effet d'antidiabétiques, ou baisser le seuil épiléptogène d'anticonvulsivants. Un document complet rédigé par L'ANSM est disponible : le Thesaurus des interactions médicamenteuses. Il rassemble l'ensemble des interactions et le seuil de vigilance selon les médicaments (précaution d'emploi, à prendre en compte, contre-indication...). C'est un outil que le pharmacien peut utiliser au quotidien pour vérifier et sécuriser sa délivrance. (129)

Le pharmacien peut aider à identifier la iatrogénie et travailler en collaboration avec le prescripteur pour trouver un traitement alternatif si nécessaire ou en cas de ruptures d'approvisionnement que nous subissons malheureusement de plus en plus actuellement.

En somme, le pharmacien garantit une délivrance éclairée, sûre, adaptée, accompagnée des conseils adéquats pour la bonne observance du patient. Le pharmacien participe également à la pharmacovigilance et peut être amené à déclarer des effets indésirables graves ou inattendus au centre régional de pharmacovigilance. (130)

3. Conseils lors de la délivrance de SRO

(1) SRO

Le SRO se présente sous forme de sachet qu'il faut diluer dans de l'eau. Pour les nourrissons, il est indispensable d'utiliser une eau adaptée à leur âge (ex : l'eau minérale Mont Roucous). Le SRO **ne peut constituer la seule source d'alimentation** de l'enfant. L'Assurance Maladie prend en charge les SRO pour les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhée aiguë dès lors que c'est prescrit par un médecin. (131)

Il est nécessaire de bien expliquer les règles de reconstitution et de conservation :

- Diluer un sachet dans 200 ml d'eau faiblement minéralisée
- Ne surtout pas ajouter de sucre, de sel, de sirops etc.
- Administrer la solution par voie orale, à volonté et par petites quantités tout au long de la journée
- La solution reconstituée se conserve 24 heures au maximum au réfrigérateur

Il existe différentes marques sur le marché (Cf. quelques exemples Figure n°33)



Figure 33 Exemple de SRO disponibles sur le marché (86)

(2) Surveillance de l'état d'hydratation

Le pharmacien peut prodiguer des conseils sur les mesures préventives. Pour les enfants et les nourrissons, il peut rappeler des règles simples de prise en charge ou signes d'alertes (Cf. figure n°34).

Les premiers signes de déshydratation se manifestent par : une soif, les lèvres sèches et langue sèche, perte de poids inférieure à 5%, une fatigue anormale, perte de forces, maux de tête. La déshydratation est grave quand la perte de poids est supérieure à 5% (lorsqu'elle dépasse les 10% le bon fonctionnement des principaux organes est compromis). Désorientation, vertiges, troubles de la conscience, modification du comportement (agitation, apathie, faiblesse) peuvent s'ajouter au tableau clinique. (132)

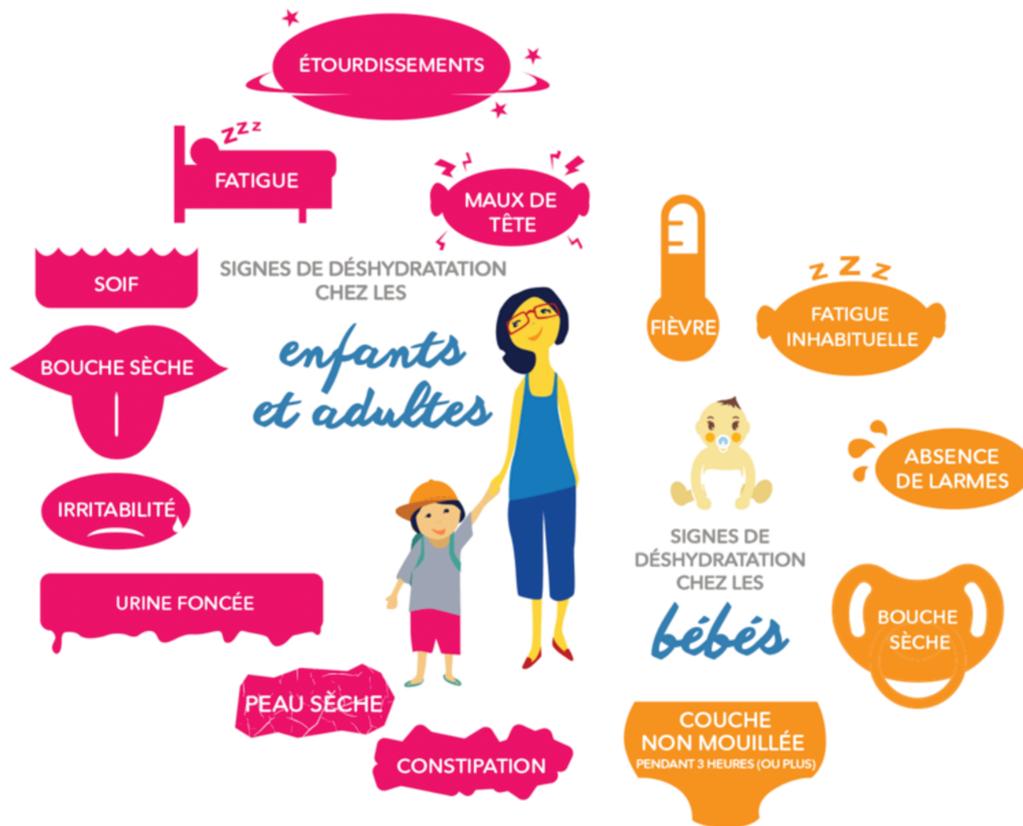


Figure 34 Signes de la déshydratation (133)

Plus spécifiquement chez le nourrisson, la perte d'eau peut être excessivement rapide et entraîner une perte de poids considérable. Avant l'âge de 6 mois il faut être vigilant quant à la fragilité maximale du nourrisson.

Certains signes évocateurs nécessitent une consultation tels que :

- Perte de plus de 5% du poids
- Comportement inhabituel, apathique, difficile à réveiller, dort beaucoup
- Pâleur et cernes
- Respiration accélérée
- Dépression des fontanelles, elles marquent le creux du doigt
- L'enfant continue de vomir malgré l'ingestion de SRO

Pour les nourrissons, le pharmacien peut conseiller de prendre le poids de l'enfant et sa température régulièrement pour suivre l'évolution, compter le nombre de selles et vomissements ainsi que le nombre de biberons et le volume de liquide absorbé en parallèle. Si l'enfant est exclusivement allaité, il faut poursuivre l'allaitement et proposer le SRO entre chaque tétée. Si l'enfant boit du lait en poudre,

remplacer le lait par le SRO. Après 4 à 6h maximum, réintroduire le lait et continuer le SRO entre chaque biberon tant que le risque de déshydratation persiste. (132)

En conclusion, le pharmacien peut jouer un rôle important dans la gestion de l'hydratation chez les patients atteints de salmonellose non typhique. Le pharmacien peut aider à choisir les fluides appropriés pour la réhydratation, surveiller l'état d'hydratation des patients et fournir des conseils pour prévenir la déshydratation quel que soit l'âge du patient.

4. Conseils lors de la délivrance d'un pot stérile pour coproculture

Le patient avec une ordonnance de coproculture a besoin d'un pot stérile pour recueillir les selles. Ce pot peut être délivré gratuitement en pharmacie ou directement au laboratoire d'analyses. Quelques règles simples sont à dispenser au comptoir pour que le patient respecte bien le protocole telles que :

- Identifier le flacon : nom, prénom, date de naissance, date et heure du recueil
- Réaliser le geste en dehors de toute antibiothérapie locale ou générale (si possible) et recueillir les selles à l'émission lors d'épisode diarrhéique sans les récupérer dans l'eau des toilettes (risque de contamination)

Afin de faciliter le recueil des selles il est possible d'envelopper l'abattant des toilettes avec un sac poubelle (Cf. figure 35). Mettre des gants et recueillir avec la spatule. Le pot doit être rempli environ aux deux tiers. Retirer délicatement le sac de l'abattant de manière à évacuer le reste des selles dans les toilettes, jeter le sac poubelle et les gants, se laver les mains, désinfecter les toilettes.

- Ne pas prendre de traitement intestinal (laxatif, charbon, suppositoire, lavement)
- Il n'est pas nécessaire d'être à jeun
- Recueillir les selles dès l'émission, en utilisant le pot stérile fourni par le laboratoire (Cf. figure 36)
- Chez l'enfant : racler un maximum de matières fécales sur la couche avec la spatule fournie par le laboratoire et la mettre dans un pot stérile : prélever l'équivalent d'une noix (maximum un tiers du pot)

Le pot stérile doit être acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais :

- Dans les **2h maximum**
- Dans les **3h pour les prescriptions de Parasitologie des selles**

En cas d'impossibilité de respect de ces délais, il est possible de conserver le pot jusqu'à 24h à 4°C. **Dans l'intérêt du patient**, et par souci **d'hygiène**, l'acheminement doit être le plus rapide possible. (134) (135)



Figure 35 Exemple de technique de recueil de selles avec un sac poubelle sur les sanitaires (135)

Figure 36 Pot stérile et sa spatule pour coproculture(135)



Conclusion

Les salmonelles sont responsables de 39 % des cas de toxi-infections alimentaires collectives confirmées en France en 2019. En Europe, les infections par des bactéries du genre *Salmonella* représentent la deuxième cause de maladies d'origine alimentaire. Le traitement de la salmonellose non typhique dépend de la gravité de l'infection. Dans la plupart des cas, en particulier chez l'adulte immunocompétent, les symptômes disparaissent d'eux-mêmes en quelques jours en associant certaines règles hygiéno-diététiques. En revanche, une antibiothérapie peut être nécessaire chez les patients plus fragiles (immunodéprimés, nourrissons, personnes âgées...). *Salmonella* a acquis des facteurs de virulence par transfert horizontal de gènes. Son caractère virulent s'est développé par l'acquisition d'îlots de pathogénicité, d'opérons fimbriaires, de flagelles et de plasmides. Ce transfert est considéré comme un des principaux facteurs de l'émergence de résistance aux antibiotiques. *Salmonella* a également développé des mécanismes d'adaptation lui conférant une meilleure résistance aux agents antimicrobiens et aux conditions environnementales défavorable dans le tractus gastro-intestinal. Les salmonelles font partie des micro-organismes pour lesquels de nombreux sérotypes résistants sont apparus. L'OMS déplore la résistance aux antibiotiques qui est une réelle source d'inquiétude pour la santé publique. La question de la prévention des infections à *Salmonella* dans les aliments d'origine animale est une préoccupation permanente pour les autorités sanitaires. De nombreuses lois encadrent la production et évoluent dans le but de limiter la propagation des salmonelles. Par exemple, le ministère de l'Agriculture a donné, par arrêté le 4 mars 2023, son feu vert officiel à l'utilisation de vaccins vivants sur les poules pondeuses pour lutter contre les salmonelles. Les TIAC et les infections à la salmonelle constituent donc un réel problème de santé publique impactant différentes sphères : de l'élevage, de l'industrie agroalimentaire pour arriver directement au patient. Face à la prévalence et l'impact sur la santé et la qualité de vie des patients quelles peuvent avoir, il est indispensable de renforcer à la fois les systèmes de contrôles et de prévention tout en insistant auprès de la population sur les règles simples d'hygiène, de conservation et préparation des aliments. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien d'officine est essentiel pour contribuer à la prévention et à la prise en charge des TIAC. En tant que professionnel de santé de proximité, il est

souvent sollicité en première ligne par les patients. Face à des symptômes digestifs suspectés d'origine alimentaire, il est disponible et à l'écoute pour conseiller ainsi que pour délivrer conseils et traitements en toute déontologie et sécurité. Accompagner la délivrance avec des conseils est une réelle valeur ajoutée afin d'assurer le bon usage des produits de santé par les patients. Une bonne compréhension permet en outre une meilleure observance. Il doit néanmoins rester humble lors de son conseil et savoir rediriger si besoin. Il n'est pas question de se substituer à l'expertise d'un confrère. La lutte contre la salmonellose requiert une approche multidisciplinaire impliquant différents acteurs de l'industrie, de l'élevage et de la santé, médecins, pharmaciens et tant d'autres, afin de prévenir et apporter une solution adaptée et efficace au patient.

ANNEXE 1

Exemple de milieux de culture : Gélose SS

En phase aiguë, *Salmonella* est retrouvé en quantité abondante dans les selles (pour les TIAC par exemple). Elles sont ensuite isolées sur des milieux sélectifs de type Hektoen, XLD (xylose lysine désoxycholate), gélose chromogène ou gélose SS "*Salmonella-Shigella*".

La gélose SS est additionnée de lactose, sels de fer, thiosulfate de sodium. (23)

Le vert brillant, le citrate de sodium et la présence de sels biliaires inhibent la croissance des bactéries Gram positives et partiellement la croissance des *Enterobacteriaceae* et *Proteus* ce qui lui confère la propriété de milieu sélectif. (136)

La présence de lactose et de l'indicateur rouge neutre permet de connaître le caractère lactose de la bactérie. Les non-fermenteurs forment une colonie incolore ou jaune (il n'y a pas d'acidification du milieu : lactose négative).

Le thiosulfate de sodium est une source de soufre utilisée par certaines bactéries pour produire du sulfure d'hydrogène (H_2S). Lorsque les bactéries métabolisent le thiosulfate, elles libèrent du soufre sous forme d'ions sulfure, qui réagissent ensuite avec les ions ferriques présents dans le milieu pour former un précipité de sulfate de fer de couleur noire.

La présence d'une colonie noire ou à centre noir sur le milieu de culture indique que la bactérie a produit du sulfure d'hydrogène (H_2S+). En revanche, la présence d'une colonie sans centre noir indique que la bactérie n'a pas produit de sulfure d'hydrogène (H_2S-).

Il convient de noter que la production de sulfure d'hydrogène peut être influencée par divers facteurs, tels que la température, le pH ou la présence d'autres composés dans le milieu. Par conséquent, il est important de prendre en compte ces facteurs et de réaliser des contrôles appropriés lors de l'interprétation des résultats.

Sur la gélose SS, les *Salmonella* forment des colonies translucides avec un centre noir : lactose négatives, H₂S positives (Cf. figure n°37). L'interprétation se fait en général après 24 heures à 37°C en aérobiose

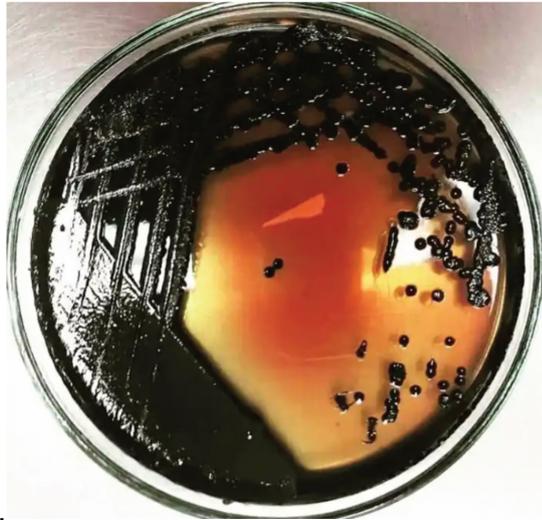


Figure 37 *Salmonella* sur gélose SS (28)

Les salmonelles se différencient de *Escherichia coli* comme le montre la figure n°38 où l'on ne retrouve pas le centre noir pour ces dernières. Il existe certains sérotypes non producteurs d'H₂S chez les salmonelles. Ils peuvent induire la croissance de colonie incolore (H₂S -) et d'autres à grand centre noir (H₂S +). (137)



Figure 38 Culture mixte de *Salmonella* (Lactose- H₂S+) et *Escherichia coli* (Lactose+ H₂S-) sur gélose SS, 24h à 37°C. (29)

L'identification par spectrométrie de masse (MALDI-TOF) permet de déterminer la sous espèce. La détermination du sérotype par agglutination est indispensable dans l'identification du sérotype en cause. (21)

Exemple de milieux de culture : HEKTOEN et XLD

Les colonies translucides à centre noir (H_2S^+) sont des colonies *Salmonella* sur les milieux Hektoen (Cf. figure n°39 A) et XLD (Cf. figure n°39 B)

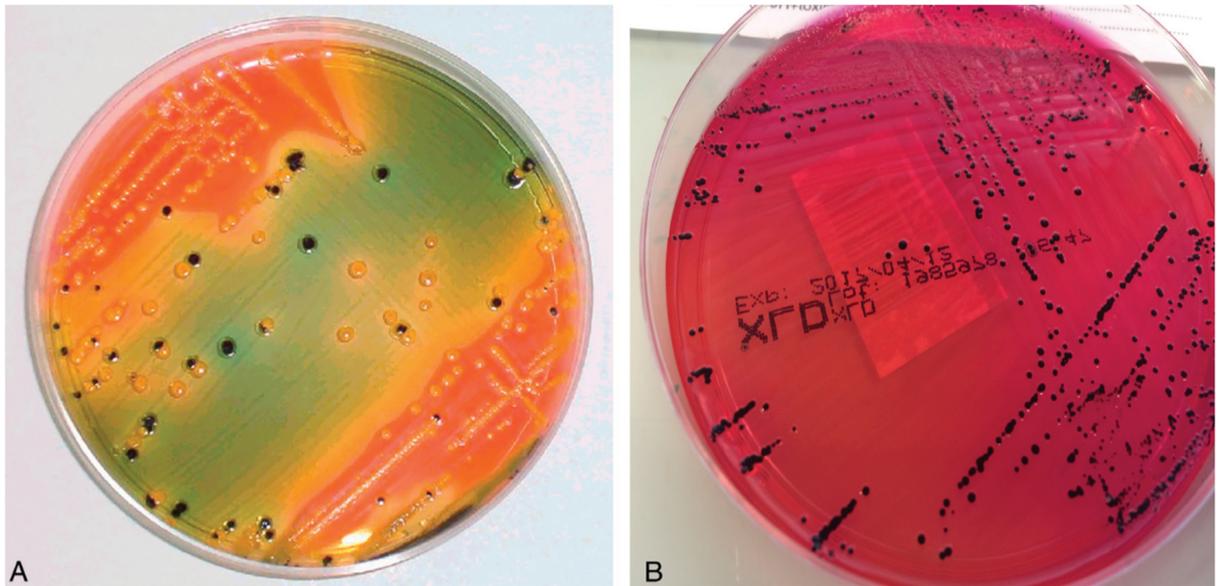


Figure 39 Colonies de salmonelles en milieu Hektoen (A) et XLD (B) (18)

BIBLIOGRAPHIE

1. Diarrhée aiguë de l'adulte - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1622/diarrhee_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge
2. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Salmonella spp ANSES [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0080Fi.pdf>
3. cerfa_12213_02.pdf formulaire service public [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa_12213_02.do
4. SPF. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2020. [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/surveillance-des-toxi-infections-alimentaires-collectives.-donnees-de-la-declaration-obligatoire-2020>
5. SPF. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2019. [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/surveillance-des-toxi-infections-alimentaires-collectives.-donnees-de-la-declaration-obligatoire-2019>
6. Monte DFM, Sellera FP. Salmonella. Emerging Infectious Disease. déc 2020;26(12):2955. [cité 14 févr 2023]
7. Les Pasteuriens pendant la Grande Guerre : la typhoïde [Internet]. Institut Pasteur. 2018 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/pasteuriens-grande-guerre-typhoide>
8. SPF. Épidémie de salmonelloses à salmonella sérotype bovismorbificans liée à la consommation de viande chevaline [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemie-de-salmonelloses-a>

salmonella-serotype-bovismorbificans-liee-a-la-consommation-de-viande-chevaline

9. Infections à *Salmonella* (non typhiques) [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
10. Cazals A. Étude de l'impact de la génétique de l'hôte et de la composition du microbiote intestinal sur le portage de *Salmonella* Enteritidis chez la souris et la poule. 2021. [cité 14 févr 2023]
11. texte S de médecine vétérinaire (France) A du. Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire... [Internet]. Gallica. 1900 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k64933100>
12. *Salmonella*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salmonella&oldid=199271390#cite_note-Key202002-8
13. Génomique épidémiologique de *Salmonella* - Alicia Tu My Linh TRAN DIEN 2018 [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02006644/document>
14. Cevallos Almeida M. *Salmonella* en filière porcine : dynamique d'infection, pouvoir colonisateur et virulence. 2018. [cité 14 févr 2023]
15. Le Hello S. *Salmonella* : une bactérie multi-résistante aux antibiotiques dans nos assiettes. *J Anti-Infect.* déc 2014;16(4):192-8. [cité 14 févr 2023]
16. Cavestri C. Étude de la survie et de la virulence de *Salmonella enterica* ssp. *enterica* dans des modèles gastro- intestinaux humains. 2020 [cité 14 févr 2023]
17. SALMONELLA SPP. [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://www.plateforme-sca.fr/sites/default/files/2020-09/1-Annexe_BD.pdf
18. LE GENRE SALMONELLA.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://fmos.usttb.edu.ml/cours/pluginfile.php/24211/mod_resource/content/0/LE%20GENRE%20SALMONELLA.pdf
19. admin. Mesure de l'Aw : Activity of water [Internet]. AGIR CRT. 2015 [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.agir-crt.com/blog/mesure-aw/>

20. BOYER VR. pH et Aw : des outils de maîtrise de la sécurité sanitaire des produits alimentaires [Internet]. Laboratoire VIGILAB | Agroalimentaire, hydrologie. 2023 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vigilab.com/documentation/documentation-agro/item/5-ph-et-aw-des-outils-de-maitrise-de-la-securite-sanitaire-des-produits-alimentaires>
21. FH. Salmonella spp [Internet]. 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: http://aemip.fr/?page_id=3658
22. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Salmonella enterica spp. [Internet]. 2001 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/salmonella-enterica.html>
23. LE GENRE SALMONELLA.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://fmos.usttb.edu.ml/cours/pluginfile.php/24211/mod_resource/content/0/LE%20GENRE%20SALMONELLA.pdf
24. Robbins JD, Robbins JB. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of Salmonella typhi. J Infect Dis. sept 1984;150(3):436-49. [cité 14 févr 2023]
25. Widal Test: Principle, Procedure, Result Interpretation and Limitations - Laboratoryinfo.com [Internet]. 2021 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://laboratoryinfo.com/widal-test-principle-procedure-result-interpretation-and-limitations/>
26. Grimont PAD, Weill FX. Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche sur les Salmonelle. 2017 [cité 14 févr 2023]
27. Fièvre jaune [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune>
28. Qu'est-ce que les salmonelles ? [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-les-salmonelles>

29. Qu'est-ce que la salmonellose et comment s'en prémunir ? [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/qu%E2%80%99est-ce-que-la-salmonellose-et-comment-s%E2%80%99en-pr%C3%A9munir>
30. Sévellec Y. Genetic diversity of Salmonella Derby in France [Internet] [phdthesis]. Institut agronomique, vétérinaire et forestier de France; 2018 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-03392473>
31. Sécurité alimentaire - Colin 2002 [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/salmonellaspp.pdf>
32. SALMONELLOSES, Diagnostic des salmonelloses - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/salmonelloses/2-diagnostic-des-salmonelloses/>
33. Infections à Salmonella - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 14 févr 2023]. Disponiblesur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-n%C3%A9gatives/infections-%C3%A0-salmonella>
34. labomedico. Procédure de coproculture: Salmonella et Shigella [Internet]. Labomedico. 2021 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://labomedico.com/procedure-coproculture-salmonelles-shigelles/>
35. Key FM, Posth C, Esquivel-Gomez LR, Hübler R, Spyrou MA, Neumann GU, et al. Emergence of human-adapted Salmonella enterica is linked to the Neolithization process. Nat Ecol Evol. mars 2020;4(3):324-33. [cité 14 févr 2023]
36. Identification et caractérisation de gènes chez Salmonella enterica sérovar Typhi impliqués dans l'interaction avec les macrophages humains Par Sébastien Sabbagh [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/10868/Sabbagh_Sebastien_2013_these.pdf?sequence=4&isAllowed=y

37. Conceptualisation et exploitation d'un graphe de pangéome partitionné comme représentation compacte de la diversité du répertoire génique des espèces procaryotes - Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay - Guillaume GAUTREAU - 2020 [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.biblio.univ-evry.fr/theses/2020/2020UPASE001.pdf>
38. Facteur de virulence. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Facteur_de_virulence&oldid=183695459
39. Le pouvoir pathogène des salmonelles : facteurs de virulence et modèles d'étude - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/58902901-Le-pouvoir-pathogene-des-salmonelles-facteurs-de-virulence-et-modeles-d-etude.html>
40. Rosselin M. Identification et rôle des mécanismes d'invasion cellulaire indépendants du T3SS-1 chez *Salmonella Enteritidis* [Internet] [phdthesis]. Université François Rabelais (Tours); 2011 [cité 21 févr 2023]. p. 302 p. Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/tel-02811527>
41. Blanc-Potard AB, Solomon F, Kayser J, Groisman EA. The SPI-3 Pathogenicity Island of *Salmonella enterica*. *J Bacteriol.* févr 1999;181(3):998-1004. [cité 14 févr 2023]
42. Kiss T, Morgan E, Nagy G. Contribution of SPI-4 genes to the virulence of *Salmonella enterica*. *FEMS Microbiol Lett.* 1 oct 2007;275(1):153-9. [cité 14 févr 2023]
43. Centisome. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Centisome&oldid=1077644798>
44. *Salmonella enteritidis* [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2009/meinhard_jaso/Adaptation_.htm
45. GÉNET - Les outils de génétique moléculaire [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: https://genet.univ-tours.fr/gen001300_fichiers/CHAP5D/GEN05D1EC35.HTM

46. docThom. Définition de « Plasmide » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/602-plasmide/>
47. Mohamed A, Taha O, El-Sherif HM, Connerton PL, Hooton SPT, Bassim ND, et al. Bacteriophage ZCSE2 is a Potent Antimicrobial against Salmonella enterica Serovars: Ultrastructure, Genomics and Efficacy. *Viruses*. 9 avr 2020;12(4):424. [cité 14 févr 2023]
48. Nutrex. Les endotoxines expliquées! [Internet]. Nutrex. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nutrex.eu/fr/articles/les-endotoxines-expliquees/>
49. Silva-Valenzuela CA, Velásquez F, Peñailillo J, Garcias-Papayani H, Fernández P, Tobar P, et al. O-antigen chain-length distribution in Salmonella enterica serovar Enteritidis is regulated by oxygen availability. *Biochem Biophys Res Commun*. 2 sept 2016;477(4):563-7. [cité 14 févr 2023]
50. Sali W. Physico-chimie des lipopolysaccharides et réponse inflammatoire: rôle des lipoprotéines. [cité 14 févr 2023]
51. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:635-700. [cité 14 févr 2023]
52. Jneid B. Evaluation de l'effet protecteur de protéines du système de sécrétion de type III de bactéries entéropathogènes pour la vaccination et l'immunothérapie. [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Saclay; 2016 [cité 26 févr 2023]. p. 1. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01447144>
53. Kokosharov T, Phetisova K. Haemolysins and aerobactin in Salmonella gallinarum strains isolated from poultry. *Rev Médecine Vét Fr* [Internet]. 2002 [cité 1 mars 2023]; Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Haemolysins+and+aerobactin+in+Salmonella+gallinarum+strains+isolated+from+poultry&author=Kokosharov%2C+T.+%28%28Regional+Veterinary+Station%2C+Haskovo+%28Bulgarie%29%29&publication_year=2002
54. Chopra AK, Huang JH, Xu X, Burden K, Niesel DW, Rosenbaum MW, et al. Role of Salmonella enterotoxin in overall virulence of the organism. *Microb Pathog*. sept 1999;27(3):155-71. [cité 14 févr 2023]

55. Holmes RK, Twiddy EM, Pickett CL, Marcus H, Jobling MG, Petitjean FMJ. The Escherichia Coli/Vibrio Cholerae Family Of Enterotoxins. In: Pohland AE, Dowell VR, Richard JL, Cole RJ, Eklund MW, Green SS, et al., éditeurs. Microbial Toxins in Foods and Feeds: Cellular and Molecular Modes of Action [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1990 [cité 24 févr 2023]. p. 91-102. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0663-4_8
56. Cavestri - Étude de la survie et de la virulence de Salmonell.pdf 2018 [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://corpus.ulaval.ca/server/api/core/bitstreams/a8a8aca8-58dd-4169-b277-132a9a541c1b/content>
57. BACTÉRIES, Croissance bactérienne - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/bacteries/7-croissance-bacterienne/>
58. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. Compr Physiol. juill 2013;3(3):1035-78. [cité 16 févr 2023]
59. Cavestri C, Savard P, Fliss I, Emond-Rhéault JG, Hamel J, Kukavica-Ibrulj I, et al. Salmonella enterica subsp. enterica virulence potential can be linked to higher survival within a dynamic in vitro human gastrointestinal model. Food Microbiol. 1 févr 2022;101:103877. [cité 16 févr 2023]
60. Enzyme digestive. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Enzyme_digestive&oldid=198549271
61. Melo ANF de, Souza GT de, Schaffner D, Oliveira TCM de, Maciel JF, Souza EL de, et al. Changes in thermo-tolerance and survival under simulated gastrointestinal conditions of Salmonella Enteritidis PT4 and Salmonella Typhimurium PT4 in chicken breast meat after exposure to sequential stresses. Int J Food Microbiol. 19 juin 2017;251:15-23.
62. Akiyama T, Khan AA, Cheng CM, Stefanova R. Molecular characterization of Salmonella enterica serovar Saintpaul isolated from imported seafood, pepper, environmental and clinical samples. Food Microbiol. sept 2011;28(6):1124-8. [cité 16 févr 2023]

63. Ly KT, Casanova JE. Mechanisms of Salmonella entry into host cells. *Cell Microbiol.* 2007;9(9):2103-11. [cité 13 févr 2023]
64. Darwin KH, Miller VL. Molecular Basis of the Interaction of Salmonella with the Intestinal Mucosa. *Clin Microbiol Rev.* juill 1999;12(3):405-28. [cité 16 févr 2023]
65. Finlay BB, Brumell JH. Salmonella interactions with host cells: in vitro to in vivo. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 mai 2000;355(1397):623-31. [cité 16 févr 2023]
66. Mahankali M, Peng HJ, Cox D, Gomez-Cambronero J. THE MECHANISM OF CELL MEMBRANE RUFFLING RELIES ON A PHOSPHOLIPASE D2 (PLD2), GRB2 AND RAC2 ASSOCIATION. *Cell Signal.* août 2011;23(. [cité 16 févr 2023]
67. Francis CL, Ryan TA, Jones BD, Smith SJ, Falkow S. Ruffles induced by Salmonella and other stimuli direct macropinocytosis of bacteria. *Nature.* 12 août 1993;364(6438):639-42. [cité 16 févr 2023]
68. Les peptides antimicrobiens - 2010 - Anne-Sophie MICHEL [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731908/document>
69. Salazar-Gonzalez RM, Srinivasan A, Griffin A, Muralimohan G, Ertelt JM, Ravindran R, et al. Salmonella flagellin induces bystander activation of splenic dendritic cells and hinders bacterial replication in vivo. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 nov 2007;179(9):6169-75. [cité 16 févr 2023]
70. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* nov 2001;1(2):135-45. [cité 16 févr 2023]
71. Chan SH, Perussia B, Gupta JW, Kobayashi M, Pospísil M, Young HA, et al. Induction of interferon gamma production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers. *J Exp Med.* 1 avr 1991;173(4):869-79. [cité 16 févr 2023]
72. Anne-Christine A.-C. Lalmanach Id H. Réponse mucoale aux salmonelles, entérobactéries pathogènes. 2020 [cité 16 févr 2023]

73. Cummings LA, Deatherage BL, Cookson BT. Adaptive Immune Responses during Salmonella Infection. *EcoSal Plus* [Internet]. 17 sept 2009 [cité 28 févr 2023];3(2). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/ecosalplus.8.8.11>
74. Brown A, Hormaeche CE. The antibody response to salmonellae in mice and humans studied by immunoblots and ELISA. *Microb Pathog.* 1 juin 1989;6(6):445-54. [cité 12 févr 2023]
75. Salmonella | EFSA [Internet]. 2022 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/salmonella>
76. ALAN2016SA0029Ra.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2016SA0029Ra.pdf>
77. Salmonelloses [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/salmonellose>
78. Salmonellose [Internet]. Gouvernement du Québec. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/salmonellose>
79. salmonellaspp.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/salmonellaspp.pdf>
80. Infections à Salmonella - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-n%C3%A9gatives/infections-%C3%A0-salmonella>
81. chap7-salmonellose.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap7-salmonellose.pdf>
82. de Truchis P, de Truchis A. Diarrhées aiguës infectieuses. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2007;36(4):695-705. [cité 16 févr 2023]
83. Infections à *Salmonella* (non typhiques) [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))

84. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 nov 2012;2012(11):CD001167. [cité 16 févr 2023]
85. La maladie - Recommandations CNR des Escherichia coli, Shigella et Salmonella [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/la-maladie-recommandations>
86. ADIARIL pdre p sol buv réhydratation - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/adiaril-pdre-p-sol-buv-rehydratation-21627.html>
87. Recommandations relatives aux conduites à tenir devant des gastro-entérites aiguës en établissement d'hébergement pour personnes âgées Commission spécialisée Maladies transmissibles 29 janvier 2010 [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100129_gastro.pdf
88. Substances Métopimazine - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univlille.fr/substance/details/3995/metopimazine.html>
89. TIORFAN 4 mg/ml susp buv nourrisson enfant - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tiorfan_4_mg_ml_susp_buv_nourrisson_enfant-209626.html
90. Résumé des caractéristiques du produit - PHLOROGLUCINOL BIOGARAN 80 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61861910&typedoc=R>
91. Fiche info - TRIMEBUTINE VIATRIS 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65444540>
92. Résumé des caractéristiques du produit - METEOSPASYL, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur:

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61204836&typedoc=R](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61204836&typedoc=R)

93. Résumé des caractéristiques du produit - DIOSMECTITE VIATRIS 3 g, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66221405&typedoc=R>
94. Infections à Salmonella non typhiques - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-n%C3%A9gatifs/infections-%C3%A0-salmonella-non-typhiques>
95. Salmonella - Antibiogramme [Internet]. AntiBioEst. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.antibioest.org/antibioguide/salmonella/>
96. ZITHROMAX 40 mg/ml pdre p susp buv enfant - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/zithromax_40_mg_ml_pdre_p_susp_buv_enfant-18337.html
97. CIPROFLOXACINE ACCORD 500 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ciprofloxacine_accord_500_mg_cp_pellic-122484.html
98. Stratégie thérapeutique : diarrhée aiguë bactérienne / ADULTE - GERME salmonelle ou shigelle - IR non - G non - A non [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://antibiocliv.com/strategie/156/1647>
99. Avis du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie sur les questions de prise en charge et de suivi, secondaire à l'épidémie de gastroentérite à Salmonella Agona [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_sfp_sur_les_questions_de_prise_en_charge_et_de_suivi_240118.pdf
100. Shi Y, Li J, Shen Y, Sun Z. Using Probiotics to Mute Salmonella enteric Serovar Typhimurium: An Opinion. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2020 [cité 27 févr 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00558>

101. Palmer JD, Piattelli E, McCormick BA, Silby MW, Brigham CJ, Bucci V. Engineered Probiotic for the Inhibition of Salmonella via Tetrathionate-Induced Production of Microcin H47. *ACS Infect Dis.* 12 janv 2018;4(1):39-45. [cité 16 févr 2023]
102. Khan MAS, Rahman SR. Use of Phages to Treat Antimicrobial-Resistant Salmonella Infections in Poultry. *Vet Sci.* août 2022;9(8):438. [cité 16 févr 2023]
103. Leverentz B, Conway WS, Alavidze Z, Janisiewicz WJ, Fuchs Y, Camp MJ, et al. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for salmonella on fresh-cut fruit: a model study. *J Food Prot.* août 2001;64(8):1116-21. [cité 16 févr 2023]
104. Chiu CH, Wu TL, Su LH, Chu C, Chia JH, Kuo AJ, et al. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med.* 7 févr 2002;346(6):413-9. [cité 16 févr 2023]
105. Eng SK, Pusparajah P, Ab Mutalib NS, Ser HL, Chan KG, Lee LH. Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Front Life Sci.* 3 juill 2015;8(3):284-93. [cité 16 févr 2023]
106. Yoke-Kqueen C, Learn-Han L, Noorzaleha AS, Son R, Sabrina S, Jiun-Horng S, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* Subsp. *enterica* isolated from indigenous vegetables and poultry in Malaysia. *Lett Appl Microbiol.* mars 2008;46(3):318-24. [cité 17 févr 2023]
107. Sood S, Kapil A, Das B, Jain Y, Kabra SK. Re-emergence of chloramphenicol-sensitive *Salmonella typhi*. *Lancet Lond Engl.* 10 avr 1999;353(9160):1241-2. [cité 16 févr 2023]
108. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ.* avr 2008;86(4):260-8. [cité 16 févr 2023]
109. Kim MS, Lim TH, Jang JH, Lee DH, Kim BY, Kwon JH, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* species isolated from chicken meats produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poult Sci.* sept 2012;91(9):2370-5. [cité 16 févr 2023]

110. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med*. 6 sept 1984;311(10):617-22. [cité 16 févr 2023]
111. Hyeon JY, Chon JW, Hwang IG, Kwak HS, Kim MS, Kim SK, et al. Prevalence, antibiotic resistance, and molecular characterization of Salmonella serovars in retail meat products. *J Food Prot*. janv 2011;74(1):161-6. [cité 16 févr 2023]
112. Carattoli A. Plasmid-mediated antimicrobial resistance in Salmonella enterica. *Curr Issues Mol Biol*. oct 2003;5(4):113-22. [cité 16 févr 2023]
113. Karon AE, Archer JR, Sotir MJ, Monson TA, Kazmierczak JJ. Human Multidrug-Resistant Salmonella Newport Infections, Wisconsin, 2003–2005. *Emerg Infect Dis*. nov 2007;13(11):1777-80. [cité 16 févr 2023]
114. Barza M, Travers K. Excess infections due to antimicrobial resistance: the « Attributable Fraction ». *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juin 2002;34 Suppl 3:S126-130. [cité 16 févr 2023]
115. Doc 1 TIAC infographie.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.jura.gouv.fr/contenu/telechargement/17256/127152/file/Doc%201%20TIAC%20infographie.pdf>
116. Prevention | General Information | Salmonella | CDC [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/salmonella/general/prevention.html>
117. chap7-salmonellose.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap7-salmonellose.pdf>
118. salmonellaspp.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/salmonellaspp.pdf>
119. Anses - Caractéristique et sources Salmonella spp [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2011sa0057Fi.pdf>

120. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
121. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* nov 1999;135(5):564-8. [cité 16 févr 2023]
122. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics.* nov 1999;104(5):e64. [cité 16 févr 2023]
123. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 sept 2005;22(5):365-72. [cité 16 févr 2023]
124. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mars 2005;21(5):583-90. [cité 16 févr 2023]
125. Corrêa NBO, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FMLS, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5):385-9. [cité 16 févr 2023]
126. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotiques et Prébiotiques [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
127. Lactibiane ATB [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-atb>
128. Résumé des caractéristiques du produit - ULTRA-LEVURE 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible

sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62989610&typedoc=R>

129. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. ANSM. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
130. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit (Formulaire 10011*07) [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R14404>
131. Mon enfant a une gastro-entérite : que faire ? [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/gastro-enterite-enfant/que-faire-quand-consulter>
132. Déshydratation [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/deshydratation>
133. Signes, symptômes et causes de déshydratation | Pedialyte® [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://pedialyte.ca/fr/deshydratation-symptomes-causes>
134. Instruction-pour-le-recueil-des-selles-v04.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.biolab33.com/wp-content/uploads/2019/10/Instruction-pour-le-recueil-des-selles-v04.pdf>
135. Bisson A, Thillard A, Delacour M, Pestel-Caron DM, Gargala DG, Caron PF, et al. Les prélèvements de selles à visée microbiologique : ce n'est pas si simple ! [cité 16 févr 2023]
136. Leifson E. New culture media based on sodium desoxycholate for the isolation of intestinal pathogens and for the enumeration of colon bacilli in milk and water. *J Pathol Bacteriol.* mai 1935;40(3):581-99. [cité 16 févr 2023]
137. Gélose Salmonella Shigella (SS) - [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-salmonella-shigella-2/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022 / 2023

Nom : VILLE Prénom : Quentin

Titre de la thèse : TIAC à *Salmonella* : de la pathogénicité à la thérapeutique, rôle du pharmacien dans la prévention et la prise en charge de l'infection.

Mots-clés : TIAC – TIA – Salmonellose – Salmonelle Non Typhique – *Salmonella* pharmacien – Conseil au comptoir

Les infections par des bactéries du genre *Salmonella* sont une cause importante de toxi-infections alimentaires collectives en France et en Europe. Les TIAC et les infections à *Salmonella* non typhique ont des impacts sur la santé publique et la qualité de vie des patients, soulignant la nécessité de renforcer les systèmes de prévention et de contrôle, ainsi que la sensibilisation sur l'hygiène alimentaire. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien d'officine est crucial pour contribuer à la prévention et à la gestion des infections à *Salmonella*, en conseillant les patients et en les orientant vers d'autres professionnels de santé spécialisés si nécessaire. Le traitement de la salmonellose dépend de la gravité de l'infection, et une antibiothérapie peut être nécessaire pour les patients fragiles. Les salmonelles ont acquis des facteurs de virulence par transfert horizontal de gènes, ce qui est considéré comme un des principaux facteurs de l'émergence de résistance aux antibiotiques. La lutte contre la salmonellose requiert une approche multidisciplinaire impliquant différents acteurs, y compris les pharmaciens, afin de prévenir et apporter une solution adaptée au patient.

Membres du jury :

Président : GERVOIS Philippe - HDR, MCU, Pharmacien

Directeur, conseiller de thèse : GERVOIS Philippe - HDR, MCU, Pharmacien

Assesseur(s) : BALDUYCK Malika - MCU-PH, Pharmacien

Membres Extérieurs : GUILLAIN Charlotte - Pharmacien

PESCHARD Simon - Pharmacien