



Salmonella enterica serovar Typhi de sensibilité diminuée à la ciprofloxacin

V Gaborieau, François-Xavier Weill, B Marchou

► To cite this version:

V Gaborieau, François-Xavier Weill, B Marchou. *Salmonella enterica serovar Typhi de sensibilité diminuée à la ciprofloxacin*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2010, 40 (12), pp.691-5. 10.1016/j.medmal.2010.06.009 . pasteur-01133825

HAL Id: pasteur-01133825

<https://pasteur.hal.science/pasteur-01133825>

Submitted on 12 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

***Salmonella enterica* serovar Typhi de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine : propositions thérapeutiques à propos d'un cas et d'une revue de la littérature.**

Decreased ciprofloxacin susceptibility *Salmonella enterica* serovar Typhi : case report, review of the literature and therapeutic management propositions.

V. Gaborieau (1), F.-X. Weill (2), B. Marchou (3).

(1) Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Pau. 4, boulevard Hauterive 64046 Pau.

(2) Institut Pasteur. Centre National de Référence des Salmonella. Unité des Bactéries Pathogènes Entériques. 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris 15.

(3) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse-Purpan. Place du Docteur Baylac 31059 Toulouse Cedex 9. Tel: 05-61-77-20-49. Fax: 05-61-77-21-38. Mail: marchou.b@chu-toulouse.fr

Résumé :

L'émergence de souches asiatiques de *Salmonella* Typhi et Paratyphi A de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones, qui ne sont pas toujours détectées par le test de résistance à l'acide nalidixique, incite à demander systématiquement la CMI de la ciprofloxacine et remet en question le choix de l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne par fluoroquinolones des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. Nous proposons, à partir d'une observation clinique de rechute précoce de fièvre typhoïde et d'une revue de la littérature, un schéma d'antibiothérapie pouvant être utilisé dans tous les cas de fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes non compliquées. La ceftriaxone à forte dose et l'azithromycine y ont une place de choix en cas de souche de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine.

Mots clés: fièvre typhoïde ; résistance aux antibiotiques ; fluoroquinolones ; ceftriaxone ; azithromycine.

Summary :

The emergence of fluoroquinolones decreased susceptibility *Salmonella* Typhi or Paratyphi A Asian strains, which are not always identified by a nalidixic acid resistance test, conduce to recommend systematic ciprofloxacin MIC determination and to revise fluoroquinolone first-line antibiotic treatment for typhoid and paratyphoid fever. Following a case report of typhoid fever relapse and a review of the literature, we propose a new antibiotic strategy for all uncomplicated typhoid fever. High dose ceftriaxon and azithromycin have proved clinical efficiency on reduced susceptibility strains.

Keywords: typhoid fever ; antibiotic resistance ; fluoroquinolones ; ceftriaxon ; azithromycin.

Les Fièvres typhoïdes (FT) sont des septicémies à *Salmonella enterica* serovar Typhi ou Paratyphi dont le réservoir est strictement humain. Elles sont fréquentes dans les pays à bas niveau d'hygiène alors qu'en France, une centaine de cas sont rapportés chaque année, en majorité importés d'Inde, du Maroc et d'Afrique de l'Ouest.¹. Le traitement de première intention des FT fait appel aux fluoroquinolones (FQ) depuis l'apparition de souches multi-résistantes (MDR) dans les années 1980. Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) comme la ceftriaxone sont efficaces à forte dose mais leur pénétration intra-cellulaire est moins bonne que celle des FQ. L'azithromycine, un azalide de la famille des macrolides, reste peu utilisé malgré une très bonne efficacité démontrée dans les formes non compliquées par plusieurs essais comparatifs randomisés. Le choix de l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne par FQ pourrait être remis en question par l'apparition de souches de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine (SDC) qui ne sont pas toujours détectées sur antibiogramme standard par le test de résistance à l'acide nalidixique. Suivant la présentation d'un cas de FT hospitalisé au CHU de Toulouse (SMIT, hôpital Purpan) avec rechute précoce après un traitement par FQ, nous proposons une attitude thérapeutique fondée sur les données publiées.

Cas clinique :

Un homme de 51 ans a été hospitalisé en septembre 2008 pour un syndrome fébrile survenu 15 jours après le retour d'un voyage en Inde. Le tableau clinique associait une fièvre élevée à 40°C, une diarrhée liquide et une asthénie importante. Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire modéré (CRP : 61mg/l, VS : 11mm à la 1^{ère} heure) et une insuffisance rénale modérée d'allure fonctionnelle. Cinq hémocultures sont revenues positives à *Salmonella* Typhi, également retrouvée dans les selles. Sur l'antibiogramme, la souche apparaissait résistante au chloramphénicol, à la pénicilline A et au cotrimoxazole (MDR) mais sensible à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine. Frottis sanguin, QBC, sérologies virales, ECBU étaient négatifs. Sous un traitement initial par Ceftriaxone (4 g i.v./24h, 2jours) relayé par Ofloxacine (200 mg 2 fois /24h par voie orale) l'apyrexie a été obtenue à J5. Le patient rentrait à domicile après 5 jours d'hospitalisation avec poursuite de l'ofloxacine per os pour une durée totale d'antibiothérapie de 10 jours. Quinze jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, le patient a de nouveau présenté un syndrome fébrile accompagné de céphalées, insomnie et asthénie importante. L'examen clinique retrouvait une sensibilité abdominale prédominant en fosse iliaque droite. L'échographie abdominale montrait un aspect inflammatoire de la partie distale de l'iléon, à l'exclusion de toute autre anomalie intra-abdominale. L'hypothèse diagnostique de rechute de fièvre typhoïde a été confirmée par la positivité d'une hémoculture sur trois. Après un nouveau traitement de

ceftriaxone (4g IV par 24h pendant 5 jours), l'évolution clinique et microbiologique a été favorable sans rechute avec un suivi de 18 mois. L'étude des CMI a été réalisée *a posteriori* pour les 2 souches de *Salmonella* Typhi isolées chez le patient (initialement puis lors de la rechute) : dans les 2 cas, la CMI de l'acide nalidixique était de 16 mg/l, la CMI de la ciprofloxacine de 0,19mg/l et la CMI de l'ofloxacine de 0,38 mg/l, traduisant une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones avec une sensibilité (intermédiaire) à l'acide nalidixique. Une recherche des mécanismes de résistance a été réalisée par le Centre National de Référence (CNR) des *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) : les 2 souches possédaient une mutation dans le gène *gyrB* (codant pour la sous-unité B de l'enzyme DNA gyrase), responsable de la substitution Ser464Phe ; aucune mutation n'était retrouvée dans les gènes *Gyr A*, *parC* et *parE*.

Discussion :

Depuis une dizaine d'années, nous assistons à l'émergence de souches SDC, définie par une CMI de la Ciprofloxacine allant de 0,125 à 1 mg/l. Celle-ci fait suite à l'utilisation massive (pour contrôler les épidémies de Typhoïde MDR) et parfois inadéquate (prophylaxie, traitement de tout syndrome fébrile) des FQ en Inde et Asie du Sud-Est depuis le début des années 1990. La première souche de ce type a été isolée en 1992 au Royaume-Uni : il s'agissait d'un enfant de 1 an revenant d'Inde chez qui le traitement par ciprofloxacine était inefficace.² La fréquence d'isolement de souches de *Salmonella* Typhi et Paratyphi A de SDC est en augmentation à l'échelle internationale. En Europe, une étude rétrospective a été menée au Royaume-Uni sur toutes les souches de *Salmonella* Typhi répertoriées au centre de référence entre 2001 et 2006. Celle-ci retrouve une augmentation de la proportion des souches SDC, passant de 35% en 2001 à 68% en 2006.³ En France ce pourcentage se situe autour de 30% alors qu'il était de 5% en 2000.¹ Quasiment toutes les souches de ce type rapportées dans la littérature proviennent de pays d'Asie du Sud ou Sud-Est, régions où elles sont devenues endémiques. Quelques cas en provenance d'Afrique ont également été décrits.⁴ Un travail prospectif publié en 2008 par l'OMS a permis d'étudier la FT dans cinq pays asiatiques où cette maladie représente un problème majeur de santé publique. L'incidence annuelle de la FT (/ 100 000 habitants / an) variait dans la tranche d'âge 5-15 ans entre 24,2 et 29,3 pour les sites vietnamiens et chinois, atteignait jusqu'à 180,3 pour le site indonésien et se situait entre 412,9 et 493,5 pour les sites pakistanais et indiens. Près de 60% des souches d'Inde et du Pakistan étaient résistantes à l'acide nalidixique. Deux souches en Inde (1,6%) étaient résistantes à la ciprofloxacine.⁵ L'étude de la sensibilité à l'acide nalidixique semble être un bon moyen de détecter les souches de sensibilité aux fluoroquinolones.⁶ En effet, une résistance à l'acide nalidixique sur antibiogramme standard (méthode des

disques) doit faire suspecter une SDC, même si la souche est rendue sensible à la ciprofloxacine. Mais l'identification de ces souches peut être plus difficile en cas de sensibilité conservée à l'acide nalidixique. Depuis quelques années, la littérature internationale rapporte l'existence de souches SDC avec sensibilité conservée à l'acide nalidixique. Un travail rétrospectif a étudié la sensibilité aux antibiotiques de 692 souches de *Salmonella* Typhi isolées entre 2000 et 2003 en Angleterre, Ecosse et au Pays de Galles. Le pays d'acquisition était connu dans 60% des cas et était majoritairement l'Inde ou le Pakistan. Vingt deux pour cent des isolats étaient MDR et 39% présentaient une moindre sensibilité aux FQ. Une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine avec sensibilité conservée à l'acide nalidixique était retrouvée chez 49 souches (soit 18% des souches SDC).⁷ Dans une autre étude rétrospective menée aux Etats-Unis, parmi les 71 souches isolées entre 1992 et 2002, 24 (34%) présentaient une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine. Parmi ces 24 souches, 3 d'entre elles (12,5%) avaient une sensibilité conservée à l'acide nalidixique.⁸ L'étude de la sensibilité à l'acide nalidixique ne permet donc pas de détecter toutes les souches SDC. Dans ce cas, seule la détermination de la CMI de la ciprofloxacine pour la souche permet de déceler une sensibilité diminuée. En France, sur toutes les souches isolées et recensées au CNR des *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) depuis 1997, des souches SDC sensibles à l'acide nalidixique n'ont été que très rarement observées : 4 en 11 ans, toutes en provenance d'Inde. Les travaux du CNR ont permis de trouver un mécanisme de résistance chez ces souches de sensibilité dissociée différent de celui conduisant à une résistance à l'acide nalidixique : il s'agit d'une mutation dans le gène *gyrB*. Alors que le mécanisme conduisant à une résistance à l'acide nalidixique est en rapport avec une mutation dans le gène *gyrA*). Ce résultat n'avait encore jamais été décrit chez *Salmonella* Typhi ou Paratyphi A de sensibilité dissociée acide nalidixique/ciprofloxacine.

Comme l'illustre notre cas clinique, plusieurs études montrent que l'apparition de ces souches SDC n'est pas sans conséquence clinique. Des études rétrospectives retrouvent un allongement du délai d'efficacité, un échec de traitement ou des rechutes à court terme plus fréquents.⁶⁻¹¹ Chez notre patient, nous pouvons toutefois penser que la dose d'ofloxacine a pu être insuffisante ; une posologie plus forte à 15 mg/Kg/j soit 900mg/j aurait peut-être permis une meilleure efficacité malgré une légère élévation de la CMI de la ciprofloxacine. Bien que ce type de souche reste rarement isolé en France, l'observation récente au CHU de Toulouse et les données de la littérature internationale montrent que leur émergence est réelle. Cela doit donc inciter à demander la détermination de la CMI de la ciprofloxacine pour toute souche isolée de *Salmonella* Typhi ou Paratyphi A, même si les données de l'antibiogramme standard montrent une sensibilité conservée à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine.

Sur le plan thérapeutique, ces connaissances nous incitent à remettre en cause l'utilisation des FQ en 1^{ère} ligne de traitement des FT contractées en Asie. Les FQ ne sont plus le traitement antibiotique initial de choix dans tous les cas de FT. Une résistance aux C3G restant exceptionnelle chez *Salmonella* Typhi, la ceftriaxone peut être utilisée en traitement court de 5 jours à la dose de 4 g (75 mg/kg/j) IV /24h. Les C3G sont toutefois moins efficaces que les FQ sur les souches sensibles avec près de 15% d'échecs cliniques, probablement expliqués par une moins bonne diffusion intra-cellulaire de l'antibiotique, même à forte dose. L'azithromycine, active sur les BGN a une très bonne pénétration intra-cellulaire²³ et de nombreuses études ont démontré son efficacité clinique et microbiologique dans les FT non compliquées, même sur les souches MDR et SDC. Il s'agit d'un antibiotique bien toléré, mais coûteux pour les pays en développement, et il semble exister moins de portage chronique comparativement aux autres antibiotiques.^{19,20} Une méta-analyse publiée en 2004 a inclus 5 essais contrôlés randomisés comparant l'utilisation de l'azithromycine (posologie de 10-20mg/kg/j maximum 1g/j, pendant 5 à 7 jours) à la ciprofloxacine (500mg 2 fois /j per os pendant 7 jours), l'ofloxacine (200mg 2 fois/j per os pendant 5 jours), la ceftriaxone (75mg/kg/j IV pendant 5 jours) ou le chloramphénicol (14 jours) dans le traitement de FT chez l'adulte et l'enfant.²¹ Un total de 361 patients, dont 188 dans les groupes recevant l'azithromycine, ont été inclus. Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'azithromycine est aussi efficace dans le traitement des FT que les antibiotiques de référence. Plus récemment en 2008, une autre méta-analyse a inclus 7 essais contrôlés randomisés (regroupant 773 patients) comparant l'azithromycine aux autres antibiotiques dans le traitement des FT non compliquées chez l'adulte et l'enfant.²² En comparaison aux FQ dans 4 essais incluant des souches de *Salmonella* Typhi ou Paratyphi MDR et SDC, l'azithromycine a réduit significativement les échecs cliniques et la durée d'hospitalisation. En comparaison à la ceftriaxone, il y avait significativement moins de rechutes dans le groupe traité par azithromycine. Les résultats de ces études sont repris dans le tableau 1. Ainsi, les données de la littérature apparaissent suffisantes pour placer l'azithromycine comme antibiotique de 1^{ère} ligne dans le traitement des FT non compliquées.

En France, en 2009, nous proposons le schéma d'antibiothérapie suivant pouvant être utilisé dans tous les cas de FT non compliquées : antibiothérapie initiale par ceftriaxone IV à forte dose (75mg/kg/j, sans dépasser 4 g/j) en 1 injection/24h dans l'attente d'une confirmation diagnostique et des résultats de l'antibiogramme et de la CMI de la ciprofloxacine, puis relais per os par ciprofloxacine (15mg/kg/j) si la souche est sensible (CMI ciprofloxacine < 0,125mg/l), ou bien relais per os par azithromycine (8-10 mg/kg/j après une dose double le 1^{er} jour, sans dépasser 1 gr) en cas de souche SDC [Figure 1].

Conclusions :

Une proportion de 30% ou plus des souches de *Salmonella enterica* serovar Typhi et Paratyphi isolées actuellement présentent une SDC, principalement en provenance d'Asie du Sud et du Sud-Est. En conséquence, la CMI de la ciprofloxacine doit être demandée dans tous les cas de FT. La recherche d'une résistance à l'acide nalidixique ne suffit pas pour dépister toutes ces souches car il existe des souches de sensibilité dissociée. En 2009, cette évolution des résistances remet en question le traitement de 1^{ère} ligne par FQ alors que la ceftriaxone et l'azithromycine restent actives sur les souches SDC.

Tableau 1. Essais contrôlés randomisés comparant l'azithromycine (posologie de 10 à 20 mg/kg/j, maximum 1g/j) à une fluoro-quinolone (ofloxacin à 200mg x 2/j, ciprofloxacine 500mg x 2/j) ou à la ceftriaxone (75mg/kg/j) dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes non compliquées.

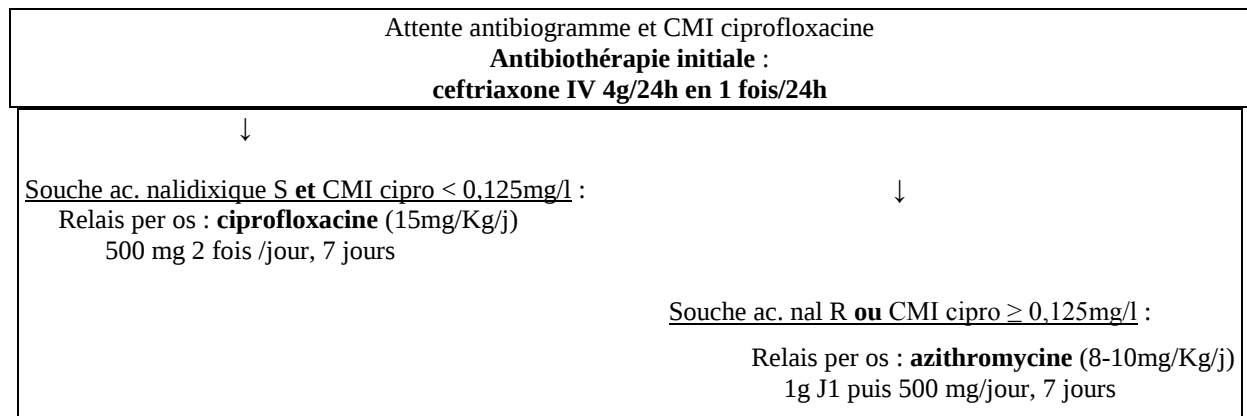
Figure 1. Proposition d'antibiothérapie de 1^{ère} ligne des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes non compliquées.

Tableau 1.

étude	comparaison	nb patients, âge	nb souches Nal-R	événements	résultats
Chinh et al. 2000	azithromycine	97	68	échec clinique	OR 0.30 [0.06,1.59]
	vs ofloxacin	âge > 14 ans		délai obtention apyrexie (h)	- 4 [-29.5,21.5]
				durée hospitalisation (j)	- 0.90 [-2.12,0.32]
Parry et al. 2007	azithromycine	241	172	échec clinique	OR 0.38 [0.16,0.86]
	vs ofloxacin	1 à 42 ans		délai obtention apyrexie (h)	- 57.60 [-86.89, -28.31]
				durée hospitalisation (j)	- 1.10 [-1.94,-0.26]
Dolecek et al. 2008	azithromycin	358	153	échec clinique	pas de différence
	vs gatifloxacin	1 à 42 ans		délai obtention apyrexie (h)	pas de différence
Girgis et al. 1999	azithromycine	64	nc	guérison clinique et microbiologique	pas de différence
	vs ciprofloxacine	adultes			
Frenck et al. 2000	azithromycine	108	nc	rechute	OR 0.09 [0.00,1.66]
	vs ceftriaxone	âge < 18 ans		échec clinique	pas de différence
				délai obtention apyrexie	pas de différence
Frenck et al. 2004	azithromycine	128	nc	rechute	OR 0.09 [0.00,1.66]
	vs ceftriaxone	âge < 18ans		échec clinique	pas de différence
				délai obtention apyrexie	pas de différence

nc : non connu

Figure 1. Proposition d'antibiothérapie de 1^{ère} ligne des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes non compliquées.



Références

- 1- Centre National de Référence des Salmonella. Rapport d'activité annuel 2008. www.pasteur.fr
- 2- Rowe B, Threlfall EJ, Ward LR. Ciprofloxacin and typhoid fever. *Lancet* 1992;339:740.
- 3- Threlfall EJ, de Pinna E, Day M, et al. Alternatives to Ciprofloxacin use for enteric fever, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:860-1.
- 4 - Nkemngu NJ, Asonganyi ED, Njunda AL. Treatment failure in a typhoid patient infected with nalidixic acid resistant *S. enterica* serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin: a case report from Cameroon. *BMC Infect Dis* 2005;5:49.
- 5- Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holiday MC, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:241-320. www.who.int/bulletin.fr
- 6- Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, et al. Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infectious Diseases* 2004;4:36.
- 7- Cooke FJ, Day M, Wain J, et al. Cases of typhoid fever imported to England, Scotland and Wales (2000-3). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007;101:398-404.
- 8- Crump JA, Kretsinger K, Gay K, et al. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet Multicenter Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1278-84.
- 9- Wain J, Hoa NT, Chinh NR, et al. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1404-10.
- 10- Rupali P, Abraham OC, Jesudason MV, et al. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:1-3.
- 11- Kadiravan T, Wig N, Kapil A, et al. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis* 2005;5:37.
- 12- Islam MN, Rahman ME, Rouf MA, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of childhood typhoid fever. *Mymensingh Med* 2007;16:149-53.
- 13- Chin NT, Parry CM, Ly NT, et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000;44:1855-9.

- 14- Frenck RW, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis* 2000;31:1134-8.
- 15- Frenck RW, Mansour A, Nakhla I, et al. Short course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004;38:951-7.
- 16- Islam MN, Rahman ME, Rouf MA, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of childhood typhoid fever. *Mymensingh Med J* 2007;16:149-53.
- 17- Parry CM. The treatment of multidrug resistant and nalidixic acid resistant typhoid fever in Vietnam. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2004;98:413-22.
- 18- Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006;333:78-82.
- 19- Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347:1770-82.
- 20- Parry CM, Ho VA, Phuong Le T, et al. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:819-25.
- 21- Katrina P. Ferrera, M.D. and Emily S. Bomarang, M.D. Azithromycin versus first line antibiotics in the therapeutic management of documented cases of typhoid fever: a meta-analysis. *Phil J Microbiol Infect Dis* 2004;33:163-8.
- 22- Effa EE, Burkirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.
- 23- Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:356-60.