

Premier cas de fièvre typhoïde due à une *Salmonella enterica serovar typhi* ultrarésistante aux antibiotiques (XDR) en Belgique

First case of typhoid fever due to an extremely drug resistant (XDR) strain of *Salmonella enterica serovar typhi* in Belgium

REPETTO E.^{1*}, ETOGO-ASSE F.², FAGNART O.³ et MULONGO NKULU B.³

¹Service des Maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

²Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, Clinique Saint-Jean, Bruxelles

³Laboratoire CEBIODI (CEntre de BIOlogie Diagnostique), Clinique Saint-Jean, Bruxelles

RÉSUMÉ

Introduction : la fièvre typhoïde, causée par *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*), est endémique dans de nombreux pays. Depuis 2016, une épidémie de fièvre typhoïde ultrarésistante (XDR) est apparue dans la province du Sindh au Pakistan : dans ce cas l'azithromycine et les carbapénèmes restent les deux choix thérapeutiques possibles. Des cas de fièvre typhoïde XDR revenant du Pakistan ont été rapportés sporadiquement en Europe, Amérique du Nord et Asie. Nous rapportons le premier cas, à notre connaissance, importé en Belgique.

Cas Clinique : un homme de 41 ans qui avait récemment voyagé au Pakistan, est admis aux urgences d'un hôpital de Bruxelles avec une symptomatologie fébrile et gastro-intestinale. Diagnostiquée comme diarrhée du voyageur, un traitement antibiotique à base de ciprofloxacine et de métronidazole intraveineuse a été initié. Les hémocultures étaient positives pour *Salmonella spp* avec profil de résistance BLSE (béta-lactamases à spectre élargi) et sensibilité aux carbapénèmes (azithromycine pas testé) : le méropénème intraveineux a été prescrit, avec une amélioration progressive des symptômes. Le résultat définitif provenant du laboratoire national de référence a confirmé la présence d'une souche de *Salmonella typhi* avec une sensibilité aux carbapénèmes, à la tétracycline et à l'azithromycine.

Discussion : la résistance à la ciprofloxacine et à la ceftriaxone doit être prise en compte lors du choix du traitement empirique des patients revenant du Pakistan avec une suspicion de fièvre typhoïde. Une meilleure promotion de la vaccination contre la fièvre typhoïde pour les voyages à risque peut contribuer à réduire le risque de contracter l'infection à germe multi résistant et d'éviter une hospitalisation.

Rev Med Brux 2023; 44 : 587-590

Doi : 10.30637/2023.22-058

Mots-clés : *Salmonella typhi*, résistante aux médicaments, voyage, Pakistan, Belgique

ABSTRACT

Introduction: typhoid fever, caused by *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*), is endemic in many countries. Since 2016, an epidemic of ultra-resistant typhoid fever (XDR) appeared in the province of Sindh in Pakistan: in such case, azithromycin and carbapenems remain the two possible therapeutic options. Cases of XDR typhoid fever returning from Pakistan are sporadically reported in Europe, North America, and Asia. To our knowledge, we report the first imported case into Belgium.

Clinical case: a 41-year-old man, who recently traveled to Pakistan, was admitted to the emergency room of a Brussels hospital with fever and gastrointestinal symptoms. Framed as travelers' diarrhea, ciprofloxacin and intravenous metronidazole were started. Blood cultures were positive for *Salmonella spp* with ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) resistance profile and sensitivity to carbapenems (azithromycin not tested): intravenous meropenem was prescribed, with progressive symptoms improvement. The national reference laboratory confirmed the presence of an XDR- strain of *Salmonella typhi* susceptible to carbapenems, tetracycline and azithromycin.

Discussion: resistance to ciprofloxacin and ceftriaxone must be considered when choosing empirical treatment for patients returning from Pakistan with suspected typhoid fever. Better promotion of typhoid fever vaccination for travelers in high-risk countries can help in reducing the risk of contracting multi-resistant pathogen infection and avoiding hospitalization.

Rev Med Brux 2023; 44: 587-590

Doi: 10.30637/2023.22-058

Key words: *Salmonella typhi*, drug resistant, travel, Pakistan, Belgium

INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est une bactériémie causée par *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*)¹. Elle est endémique dans de nombreux pays où les conditions sanitaires sont médiocres et plusieurs millions de cas surviennent chaque année, causant plus de 200 000 décès¹. Depuis 2016, une épidémie de fièvre typhoïde ultrarésistante (XDR) est apparue dans la province du Sindh au Pakistan; la bactérie responsable s'est révélée résistante à l'ampicilline, au triméthoprim-sulfaméthoxazole, au chloramphénicol, aux fluoroquinolones et aux céphalosporines². Dans ce cas de fièvre typhoïde XDR, l'azithromycine est recommandée pour le traitement des formes non compliquées et les carbapénèmes pour les formes compliquées³. Des cas de fièvre typhoïde XDR importés revenant du Pakistan ont été rapportés sporadiquement en Europe, en Amérique du Nord et en Asie⁴⁻⁷. Nous rapportons le premier cas, à notre connaissance, importé en Belgique.

CAS CLINIQUE

Un homme de 41 ans, sans anamnèse particulière, a été amené au Service des Urgences d'un hôpital bruxellois avec une histoire de 5 jours de frissons, fièvre élevée (39,8 °C), douleurs générales, nausées, vomissements, céphalées et diarrhée. Il avait récemment voyagé au Pakistan et était de retour en Belgique depuis deux semaines. Avant son départ il ne s'était pas rendu dans une clinique du voyage et n'avait reçu aucun conseil spécifique en matière de vaccination.

La veille de son admission, son médecin traitant lui a prescrit un traitement contre la grippe (oseltamivir, paracétamol) sans amélioration clinique. Le diagnostic

à la sortie des urgences était une diarrhée du voyageur traitée par ciprofloxacine 500 mg 2 x jour et métronidazole 500 mg 3 x jour par voie orale.

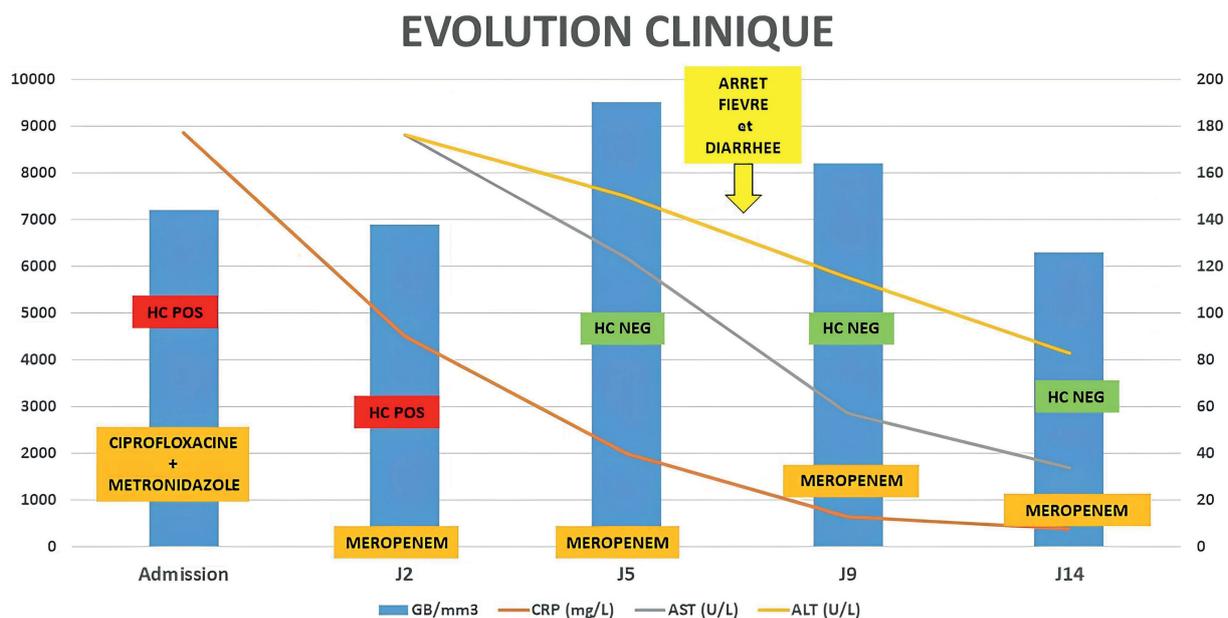
Après 2 jours, en raison de la persistance d'une fièvre élevée et de l'altération de son état psychologique (il avait développé des pensées suicidaires), il s'est représenté aux urgences et a été admis dans le Service de Gastroentérologie. A l'examen physique, il y avait une certaine sensibilité à la palpation abdominale et sur le plan biologique, l'absence de leucocytose et une augmentation de la protéine C réactive. La figure résume les examens de laboratoire réalisés à l'admission et durant l'hospitalisation, l'évolution des symptômes et le traitement antibiotique prescrit.

A l'admission, des échantillons de sang, de selles et d'urine ont été collectés pour culture et une hydratation ainsi qu'une antibiothérapie intraveineuse à base de ciprofloxacine 400 mg 2 x jour et de métronidazole 500 mg 3 x jour a été prescrite. Les cultures d'urine et les coprocultures étaient négatives, tandis que les hémocultures étaient positives pour *Salmonella spp.* L'antibiogramme automatisé (BD Phoenix™ 100) a identifié une résistance à tous les antibiotiques de première ligne (ampicilline, chloramphénicol, cotrimoxazole), de deuxième ligne (ciprofloxacine) et à la ceftriaxone avec un test BLSE positif. La sensibilité à l'azithromycine n'avait pas été testée.

Vu la suspicion d'une souche XDR, du méropénème intraveineux à raison de 1 gr 3 fois par jour pendant 14 jours a été prescrit et l'inspecteur d'hygiène a été contacté pour lui communiquer la forte suspicion d'une fièvre typhoïde à souche probablement XDR. Le patient a été placé sous précautions additionnelles pendant son hospitalisation et, après une amélioration progressive endéans deux semaines, il est sorti

Figure

Evolution clinique du patient avec fièvre typhoïde à *Salmonella typhi* XDR durant l'hospitalisation.



GB : globules blancs ; Hb : hémoglobine ; CRP : protéine C réactive ; AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; HC : hémoculture.

avec le conseil de contacter un service de médecine du voyage avant tout autre séjour à l'étranger pour mettre à jour son statut vaccinal. Le patient avait voyagé seul et aucun de ses colocataires n'a développé une symptomatologie similaire pendant son hospitalisation.

L'identification et l'antibiogramme de la souche bactérienne effectués au laboratoire national de référence ont confirmé la présence d'une souche de *Salmonella typhi* avec un spectre de résistance XDR et une sensibilité aux carbapénèmes, à la gentamycine, à la tétracycline et à l'azithromycine.

DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit du premier cas de fièvre typhoïde due à *S. typhi* XDR rapporté en Belgique. Il s'ajoute aux autres cas d'importation décrits dans la littérature et souligne à quel point l'épidémiologie de la résistance aux antimicrobiens est fluide et suit les mouvements des populations.

Salmonella typhi a développé depuis longtemps une résistance aux traitements antibiotiques, créant des souches multi-résistantes (MDR) au chloramphénicol, à l'ampicilline et au triméthoprim-sulfaméthoxazole¹ et, dans certaines régions d'Asie et d'Afrique, une résistance sporadique aux fluoroquinolones². Dans la province du Sindh (Pakistan), une souche de *S. typhi* XDR est apparue résistante à tous les antibiotiques de

première et deuxième lignes incluant les céphalosporines de troisième génération; en conséquence, elle ne peut être traitée qu'avec des carbapénèmes ou de l'azithromycine³.

Les premiers résultats de la culture de la souche de notre cas ont montré une sensibilité aux carbapénèmes, à la pipéracilline/tazobactam et aux aminoglycosides. L'azithromycine n'avait pas pu être testée, et étant donné le cadre clinique et les études récentes qui avaient signalé la présence de souches de *S. typhi* également résistantes à l'azithromycine⁸, nous avons choisi de prescrire du méropénème pour lequel la sensibilité était confirmée. La fièvre et la diarrhée ont persisté pendant une semaine, bien que le traitement ait été ciblé en fonction des résultats de l'antibiogramme; la disparition lente de la fièvre et de la diarrhée lors d'un traitement antibiotique adéquat a été documentée dans la fièvre typhoïde et ne doit pas inquiéter si les conditions cliniques générales s'améliorent. Les hémocultures sont rapidement devenues négatives et les paramètres d'inflammation ont diminué rassurant sur la bonne évolution clinique. Le laboratoire national de référence a confirmé la sensibilité aux carbapénèmes, aux tétracyclines, à la gentamycine et à l'azithromycine. L'azithromycine aurait pu être un choix de « *step-down* » antibiotique vu les données disponibles sur son efficacité par rapport aux tétracyclines⁴. Malheureusement, le résultat n'a été disponible qu'après la guérison et sortie du patient.

CONCLUSION

Ce cas reflète l'importance de la médecine du voyage. Le patient n'était pas vacciné contre la fièvre typhoïde et ne connaissait pas les recommandations en matière d'hygiène alimentaire pour éviter les infections transmises par voie féco-orale (ex. hygiène des mains avant les repas, éviter de boire de l'eau non embouteillée, etc...). En Belgique, depuis avril 2021, seul le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire est disponible; son efficacité est d'environ 60-70%, raison pour laquelle maintenir des mesures générales d'hygiène est très important. Malgré le fait que l'efficacité vis-à-vis de l'infection est moyenne, la vaccination aurait probablement pu éviter une forme grave nécessitant l'hospitalisation⁹⁻¹⁰. De nouveaux vaccins prometteurs du point de vue de l'efficacité et de la durée de protection, comme les polysaccharides conjugués, sont en phase de déploiement et d'évaluation¹¹ ou de développement¹².

Les voyages internationaux étant de plus en plus fréquents, nous devons être vigilants quant aux maladies couramment importées de l'étranger et aux profils de résistance que ces infections peuvent abriter. La résistance à la ciprofloxacine et à la ceftriaxone doit être prise en compte lors du choix du traitement empirique des patients revenant du Pakistan avec une suspicion de fièvre typhoïde. Désormais, un choix raisonné pourrait être l'azithromycine orale pour les formes non sévères et un carbapénème intraveineux dans les formes compliquées.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med.* 2002;347(22):1770-82.
2. Cohen J. 'Frightening' typhoid fever outbreak spreads in Pakistan. *Science.* 2018;361(6399):214.
3. Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, Qamar FN, Judge K, Saeed DK *et al.* Emergence of an Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *mBio.* 2018;9(1):e00105-18.
4. Engsbro A, Riis Jespersen HS, Goldschmidt MI, Mollerup S, Worming P, Pedersen M S *et al.* Ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi in a pregnant traveller returning from Karachi, Pakistan to Denmark, 2019. *Euro Surveill.* 2019; 24(21):pii=1900289.
5. Wong W, Rawahi HA, Patel S, Yau Y, Eshaghi A, Zittermann S *et al.* The first Canadian pediatric case of extensively drug-resistant *Salmonella* Typhi originating from an outbreak in Pakistan and its implication for empiric antimicrobial choices. *IDCases.* 2019;15:e00492.
6. Chatham-Stephens K, Medalla F, Hughes M, Appiah GD, Aubert RD, Caidi H *et al.* Emergence of Extensively Drug-Resistant *Salmonella* Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan - United States, 2016-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(1):11-3.
7. Wang Y, Lu D, Jin Y, Wang H, Lyu B, Zhang X *et al.* Extensively Drug-Resistant (XDR) *Salmonella* Typhi Outbreak by Waterborne Infection - Beijing Municipality, China, January-February 2022. *China CDC Wkly.* 2022;4(12):254-8.
8. Wong MH, Yan M, Chan EW, Biao K, Chen S. Emergence of clinical *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates with concurrent resistance to ciprofloxacin, ceftriaxone, and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3752-6.
9. World Health Organization Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018 – Recommendations. *Vaccine.* 2018;37(2):4-6.
10. Yousafzai MT, Qamar FN, Shakoor S, Saleem K, Lohana H, Karim S *et al.* Ceftriaxone-resistant *Salmonella* Typhi Outbreak in Hyderabad City of Sindh, Pakistan: High Time for the Introduction of Typhoid Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2019;68(Suppl 1):S16-21.
11. Shakya M, Neuzil KM, Pollard AJ. Prospects of Future Typhoid and Paratyphoid Vaccines in Endemic Countries. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S770-4.
12. Medise BE, Soedjatmiko S, Gunardi H, Sekartini R, Satari HI, Hadinegoro SR *et al.* One-month follow up of a randomized clinical trial-phase II study in 6 to <24 months old Indonesian subjects: safety and immunogenicity of Vi-DT Typhoid Conjugate Vaccine. *Int J Infect Dis.* 2020;93:102-7.

Travail reçu le 11 juillet 2022 ; accepté dans sa version définitive le 11 janvier 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

E. REPETTO
CHU Saint-Pierre
Service des Maladies infectieuses
Rue aux Laines, 105 - 1000 Bruxelles
E-mail : ernestina.repetto@stpierre-bru.be