

Fièvre typhoïde

Qu'est-ce que la fièvre typhoïde?

La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse de l'appareil digestif mettant en jeu le pronostic vital. Elle est causée par une bactérie, *Salmonella typhi*. La maladie dure plusieurs semaines et la convalescence demande un certain temps. La période d'incubation est de 10 à 20 jours selon la quantité de bactéries absorbées. Dans sa forme discrète, l'agent pathogène est éliminé très précocément au cours de l'infection et il se peut qu'il n'y ait que de légers symptômes.

Salmonella typhi est une bactérie qui se rencontre uniquement chez l'homme. La fièvre typhoïde est contractée lorsqu'une personne ingère de la nourriture ou une boisson qui a été manipulée par une personne porteuse de la bactérie. Un petit nombre d'individus guérissent de la fièvre typhoïde mais continuent à être porteurs de la bactérie. Patients et porteurs ont *Salmonella typhi* dans leurs selles. Dans de nombreux pays, les personnes ayant eu la fièvre typhoïde et qui manipulent de la nourriture ou s'occupent d'enfants peuvent être légalement interdits de revenir travailler jusqu'à ce que l'on ait établi qu'ils n'étaient plus porteurs de la bactérie. Les eaux usées contaminées par *S. typhi* constituent une autre source d'infection, via l'eau utilisée pour boire ou pour laver la nourriture.



La fièvre typhoïde classique se déroule en deux phases. Une fois que *S. typhi* a été ingérée, elle se multiplie et se propage dans la circulation sanguine. L'organisme réagit par une fièvre prolongée pouvant atteindre 40°C. L'état général des individus se détériore. Les personnes se sentent faibles, vomissent ou ont des douleurs gastriques, se plaignent de maux de tête ou de perte d'appétit. Chez certains patients, une éruption de taches plates, rosées apparaît. La bactérie pénètre dans la moelle épinière, le foie et les canaux biliaires dont elle est excrétée par les selles. Le diagnostic est confir-

mé par la présence de *S. typhi* dans les prélèvements de selles ou de sang. La première phase dure une semaine et le patient peut présenter une augmentation de son apathie et une diminution de conscience.

Dans une seconde phase, l'agent pathogène pénètre dans les tissus immunitaires de l'intestin grêle et les symptômes souvent importants débutent. Au cours de la deuxième ou troisième semaine de la maladie, on observe des symptômes d'infection intestinale alors que la température reste élevée. Au cours de la troisième semaine, il y a une diarrhée sévère. Les selles peuvent contenir du sang. Ce n'est qu'à la quatrième ou cinquième semaine que la température diminue et que l'état général du patient s'améliore.

Si un traitement antibiotique approprié est instauré à temps, la guérison commence au bout de deux à trois jours et on observe rarement des décès. Cependant, si les patients ne sont pas traités, 20 pour cent d'entre eux peuvent décéder des complications de l'infection. La fièvre typhoïde a ainsi porté atteinte à la vie de nombreuses personnes célèbres dont Franz Schubert, Wilbur Wright et le prince consort d'Angleterre, Albert de Saxe-Cobourg-Gotha.

Qui est atteint de la fièvre typhoïde?

La fièvre typhoïde est encore fréquente dans les régions du monde où les normes sanitaires sont peu exigeantes et où l'eau est susceptible d'être contaminée par les eaux usées. C'est donc essentiellement les conditions d'hygiène et les conditions sanitaires qui déterminent sa propagation. Dans les pays en voie de développement, elle touche 21,5 millions d'individus de tous âges, chaque année. Dans les zones endémiques, ce sont les enfants entre un et cinq ans qui présentent le risque maximum d'être infectés en raison de la diminution des anticorps maternels acquis de façon passive et de l'absence d'immunité. En 2000, on a évalué à 220 000 le nombre de décès causés par la fièvre typhoïde dans le monde.

Dans les pays industrialisés comme les Etats-Unis, le Canada, l'Europe de l'Ouest, l'Australie et le Japon, l'incidence est faible. En Europe et aux Etats-Unis, 500 cas environ sont observés chaque année. La plupart d'entre eux sont le résultat de voyages à l'étranger.

Quels sont les traitements actuels?

Dans les cas graves, le traitement nécessite une hospitalisation. Une réhydratation compense la perte en eau et en sels minéraux, le cas échéant. Dans un cadre hospitalier, les personnes infectées sont placées en isolement et soignées dans ce contexte. Il est essentiel d'instaurer en temps voulu un traitement par des antibiotiques. Fréquemment, les médicaments prescrits sont, soit la pénicilline, soit une association comprenant un sulfamide et de la diaminopyrimidine ou un antibiotique de type inhibiteur de la gyrase.

A titre prophylactique, deux types de vaccins sont disponibles: (i) un vaccin atténué vivant qui comporte quatre doses. Tous les deux jours, il convient de prendre une gélule. Il faut deux semaines pour que le vaccin soit efficace; (ii) un vaccin injectable par voie intramusculaire à base d'un polysaccharide capsulaire facile à administrer, étant donné qu'une seule injection est nécessaire. L'effet des vaccins anti-typhoïde se perd au bout de plusieurs années. Avec la vaccination par voie orale, il est nécessaire d'effectuer un vaccin tous les cinq ans. Avec la forme injectable, il est recommandé de faire un rappel tous les trois ans.

Dans les pays endémiques, la stratégie la plus efficace pour réduire l'incidence de la fièvre typhoïde est d'instituer des mesures de santé publique, afin de garantir la salubrité de l'eau potable et l'élimination sanitaire des déchets. Ces mesures à long terme diminuent également l'incidence d'autres infections entériques.

Quels sont les traitements en développement?

Etant donné l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques, les investigateurs cliniques étudient actuellement l'efficacité d'autres molécules, à savoir des céphalosporines de troisième génération, des inhibiteurs de la gyrase nouvellement développés et des macrolides, dans la fièvre typhoïde chez l'enfant. Les macrolides pouvant être administrés par voie orale, pourraient constituer d'autres traitements possibles de la fièvre typhoïde chez les enfants des pays en voie de développement où les ressources médicales sont limitées.

Les scientifiques étudient plusieurs projets de vaccins afin d'être en mesure d'offrir une protection rapide en dose unique contre la fièvre typhoïde. Un vaccin par voie

La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse du système digestif mettant en jeu le pronostic vital et encore fréquemment rencontrée lorsque les normes d'hygiène sont faibles. Une meilleure prévention permet de réduire la propagation de la maladie, mais de nouveaux antibiotiques et vaccins sont nécessaires. La recherche en génomique et en protéomique permettra une meilleure compréhension de la maladie.

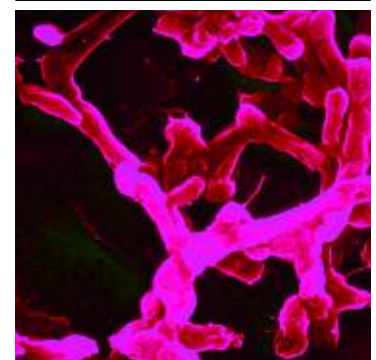
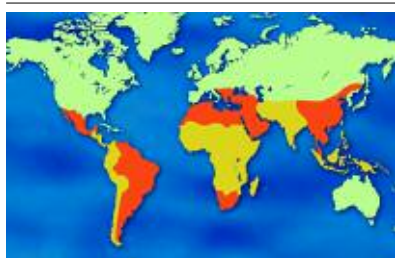


Image au microscope électronique de la bactérie *Salmonella typhi*

orale est en cours d'essai clinique de phase I de recherche de dose afin de démontrer la tolérance et l'immunogénicité chez l'homme. D'autres chercheurs étudient la vaccination par voie orale de volontaires sains avec des souches vaccinales atténuées de *S. typhi* contenant en association des mutations précises du gène *aroC* et du système de sécrétion de type III.



- foyers sporadiques
- zone d'endémicité moyenne
- zone d'endémicité élevée

Un troisième vaccin administré par voie orale vient juste d'arriver au terme d'essais cliniques de phase II, avec un schéma d'administration simple. La nouvelle formule permet une administration immédiate après reconstitution avec de l'eau potable. Le vaccin stimule à la fois le système immunitaire muqueux, première ligne de défense de l'organisme, et le système immunitaire général. Ceci est primordial pour une approche efficace utilisant une dose unique de vaccin. Le problème qui se pose avec les vaccins injectables est le fait qu'ils ne provoquent pas une réponse générale mais uniquement une faible réponse immunitaire muqueuse.

Un autre type de vaccin candidat a été évalué à ce jour au cours d'études cliniques de phase I/II. Ces études indiquent que le vaccin est hautement immunogène en dose unique avec un bon profil de tolérance. Le programme de développement des études cliniques de phase III vise maintenant à obtenir des données d'efficacité dans les zones endémiques de fièvre typhoïde. Les enfants seront un élément-clé de l'étude d'efficacité.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Les chercheurs étudient l'interaction complexe entre les cellules immunitaires et la barrière muqueuse entre l'intestin et son contenu. Parmi les exemples, il y a les cellules dendritiques porteuses d'antigène qui sont situées au-dessous de la muqueuse intestinale. Ces cellules sont régulées dans leur activité phagocytaire par le récepteur spécifique des chimiokines, le CX3CR1. Une perte de ces activités en l'absence de CX3CR1 est corrélée avec une sensibilité accrue des bactéries, laissant supposer l'existence d'un lien entre la capture trans-épithéliale de l'antigène par les cellules dendritiques et la protection à médiation immunitaire de la muqueuse intestinale.

Il a également été montré qu'une protéine connue sous le nom de CFTR (régulateur de la conductance membranaire de la fibrose kystique) agit comme un récepteur pour *S. typhi*. La fibrose kystique (ou mucoviscidose) se développe chez les enfants qui héritent de deux copies du gène mutant – un pour chacun des deux parents – qui code pour le CFTR. Un CFTR anormal bloque le mouvement des ions chlore et de l'eau au niveau pulmonaire et de l'appareil digestif et font en sorte que les cellules revêtant les organes sécrètent un mucus épais et collant. Le CFTR anormal se liant mal à *S. typhi*, les porteurs de tels gènes devraient être protégés contre ce processus infectieux. Ce résultat pourrait s'avérer utile dans la recherche de vaccins, en particulier dans le cadre des recherches actuelles sur le développement d'excipients pour le vaccin anti-*S. typhi*.

Pour mieux comprendre la pathogénie moléculaire de la fièvre typhoïde, des études de génomique et de protéomique permettront de découvrir de nouvelles cibles pour diagnostiquer et traiter l'infection. Mais une eau salubre, des installations sanitaires et la vaccination des populations restent d'une importance capitale.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles. Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice). Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat