

**Synthèse des investigations des épisodes de cas  
groupés de salmonellose  
liés à un excès d'isollements de *Salmonella*  
dans le laboratoire X à Paris  
1997-2002**

**Décembre 2002**

## **Institutions et personnes ayant contribué aux investigations**

### **Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Paris**

Chantal Cosson , Marie-Aleth Guillemain,

### **Centre National de Référence des salmonelles et des shigelles, Institut Pasteur, Paris**

Philippe Bouvet, Francine Grimont

### **Institut de Veille Sanitaire**

Anne Brisabois, Elisabeth Delarocque-Astagneau, Emmanuelle Espié, Françoise Gauchard, Sylvie Haeghebaert, Alberto Perra, Véronique Vaillant, Jet de Valk

Synthèse rédigée par Emmanuelle Espié

Entre 1997 et 2000, 4 épisodes de cas groupés de salmonellose à différents sérotypes survenus à Paris et liés à un excès d'isolements de *Salmonella* dans un seul laboratoire X du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris ont été signalés à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) par le Centre National de Référence des *Salmonella* et *Shigella* (CNRSS). Devant la survenue de ces épisodes, l'InVS a initié et réalisé des enquêtes épidémiologiques.

## **1. Bilan des investigations épidémiologiques**

Le premier épisode concernait une augmentation anormale du nombre d'isolements de *Salmonella* Heidelberg, en novembre-décembre 1997 à Paris. Entre le 23 novembre et le 30 décembre 1997, 28 souches avaient été isolées par le laboratoire X. Aucun autre isolement n'avait été signalé par d'autres laboratoires privés ou hospitaliers de Paris, et aucune augmentation de cas n'était observée pour le reste de la France (26 souches). Les souches isolées par le laboratoire X provenaient majoritairement de prélèvements réalisés chez de jeunes enfants. Le laboratoire X ayant refusé de communiquer les coordonnées des médecins prescripteurs, aucune enquête auprès des patients n'a pu être réalisée. L'hypothèse d'une épidémie communautaire n'a donc pas pu être confirmée. En janvier 1998, le nombre de cas était revenu à la normale.

Le deuxième épisode concernait une augmentation anormale du nombre d'isolements de *Salmonella* Enteritidis à Paris, entre janvier et mars 1998. Au total, 58 souches avaient été envoyées au CNRSS, en provenance de laboratoires parisiens ; 46 (79%) de ces souches avaient été transmises par le laboratoire X du 15<sup>e</sup> arrondissement. Toutes les souches du laboratoire X avaient été isolées chez des enfants âgés de moins de 14 ans. Ce laboratoire avait une clientèle majoritairement pédiatrique résidant surtout dans le 15<sup>e</sup> arrondissement, mais également dans d'autres arrondissements de Paris et d'autres départements de la petite couronne.

L'enquête épidémiologique avait montré que les tableaux cliniques, ayant motivé la prescription des coprocultures étaient relativement discrets et souvent peu typiques pour une salmonellose : diarrhée modérée ou selles molles peu fréquentes, fièvre peu fréquente (13 % des cas). Aucun cas n'avait été hospitalisé. Dans la période durant laquelle l'augmentation d'isolements était observée, aucune Toxi-Infection Alimentaire Collective suspectée à

Salmonelle ou confirmée à *Salmonella* Enteritidis n'avait été déclarée à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales ou à la Direction Départementale des Services Vétérinaires de Paris. Aucun lien épidémiologique entre les cas (aliments, lieux ou collectivités communs) n'avait pu être mis en évidence.

Cet épisode présentait des caractéristiques différentes de celles observées habituellement lors d'épidémies de salmonelloses : survenue pendant la période hivernale, tableau clinique peu évocateur de salmonellose, absence d'hospitalisation, absence de TIAC à *Salmonella* concomittante, absence de source commune identifiée pouvant être à l'origine des cas, excès de cas observé dans un seul laboratoire.

Le troisième épisode correspondait à la survenue de 4 cas de salmonellose à *Salmonella* Kisangani en mai 1999 à Paris. Du fait de la rareté de ce sérotype en France métropolitaine (isolé antérieurement chez des résidents de l'Ile Maurice ou de la Réunion), l'isolement de 4 souches par un même laboratoire, sur une période de 2 semaines, avait été jugée comme anormale et avait fait l'objet d'un signalement par le CNRSS à l'InVS.

L'enquête épidémiologique avait permis d'identifier 3 cas âgés de 9 mois, 21 mois et 86 ans (une souche d'un même patient ayant été envoyée au CNRSS en double), pour lesquels les isollements avaient eu lieu les 13, 14 et 16 mai 1999. Le premier cas (isolement en date du 13 mai) avait présenté les symptômes de salmonellose lors d'un séjour à l'Ile Maurice. L'enquête n'avait retrouvé aucun lien épidémiologique entre ces 3 cas (aliment, lieu, activité, voyage ou contact commun). Par ailleurs, les 3 souches avaient le même profil en analyse par macro-restriction d'ADN, alors que les profils des autres souches de *Salmonella* Kisangani étudiées simultanément (souches d'origine alimentaire isolées en 1998 ou d'origine humaine isolées en 1999 et non « épidémiologiquement » reliées) étaient différents.

Au vu de ces faits, la possibilité d'une contamination au sein du laboratoire X, à partir de l'isolement réalisé chez le premier cas, avait été envisagée.

Le quatrième épisode investigué correspondait à une augmentation anormale du nombre d'isollements de *Salmonella* Brandenburg, à Paris, entre septembre et novembre 2000. Vingt-et-un isollements avaient été reçus au CNRSS dont 20 en provenance du laboratoire X. La recherche active de cas auprès des autres laboratoires parisiens n'avait pas retrouvé d'autres cas de salmonellose à *Salmonella* Brandenburg. Tous les cas étaient âgés de moins de 5 ans.

L'enquête auprès de 16 cas a montré que les signes cliniques observés étaient modérés, atypiques, différents de ceux observés habituellement lors d'épidémies de salmonellose. Sept

enfants présentaient des symptômes depuis plus de 2 semaines au moment de la coproculture. Quatre de ces enfants avaient eu, pour le même épisode, une coproculture antérieure, analysée dans le même laboratoire, pour laquelle un autre pathogène avait été isolé : *Campylobacter* pour 2 enfants, *Salmonella* Typhimurium ou salmonelles non typés. Le délai médian entre le début des symptômes et la date d'isolement de la souche de *Salmonella* Brandenburg était de 13 jours [extrêmes : 0-180 jours]. L'interrogatoire auprès des cas et de leurs familles n'avait pas mis en évidence de source alimentaire commune : près de la moitié des cas interrogés (7/16) étaient nourris exclusivement avec une alimentation lactée (lait maternel ou maternisé de marques différentes) et 6 autres, avec une alimentation très peu diversifiée. Une transmission inter-humaine avait pu être écartée en l'absence de contact entre les cas, entre leurs proches et en l'absence d'un même lieu fréquenté par les cas.

Au vu des informations recueillies, la réalité d'un phénomène épidémique avait été remise en question pour les arguments suivants : 1- la quasi-totalité des cas confirmés (96%) avait été identifiée par un seul laboratoire, 2- les signes cliniques observés étaient modérés, atypiques, différents de ceux observés habituellement lors d'épidémies de salmonelloses, 3- l'isolement antérieur d'une salmonelle ou d'un autre pathogène pour 25% des cas qui présentaient des symptômes prolongés, 4- les délais inhabituels entre le début des symptômes et la date d'isolement de la souche de *Salmonella* Brandenburg, supérieurs à ceux observés lors d'une étude sur les facteurs de risque des salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis chez des enfants de moins de 5 ans (délai médian de 4 jours [0-30 jours]) [Delarocque et al 1998].

## Synthèse des signes cliniques lors des 4 épisodes de cas groupés diagnostiqués par le laboratoire X

Les signes cliniques évoqués lors de ces 4 épisodes sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Signes cliniques lors des épisodes de cas groupés diagnostiqués par le laboratoire X et lors d'épidémies et d'études sur des cas sporadiques de salmonellose. France, 1994-2000.

Sérotype de <i>Salmonella</i>	Situation	Date	Lieu	Nombre de cas	Diarrhée + fièvre <sup>1</sup>	Diarrhée <sup>2</sup>	Fièvre	Hospitalisation
Heidelberg		Nov-déc 1997	Paris 15 <sup>e</sup>	28	Refus de collaboration du laboratoire (aucune donnée disponible)			
Enteritidis		Janv-mars 1998	Paris 15 <sup>e</sup>	46	0%	13%	13%	0%
Kisangani		Mai 1999	Paris 15 <sup>e</sup>	3	100%	66%	66%	0%
Brandenburg		Sept-nov 2000	Paris 15 <sup>e</sup>	20	25%	69%	31%	0%
Brandenburg	Epidémie	Juil-août 1994	Loire-Bretagne	182	79%	86%	77%	33%
Typhimurium	Epidémie	Juillet 1997	Jura	98	80%	98%	73%	20%
Enteritidis	Cas sporadiques	Mars-sept 1995	France entière	108	84%	100%	80%	30%
Typhimurium	Cas sporadiques	Juil-sept 1997	France entière	101	-	99%	84%	24%

<sup>1</sup> chez les enfants de moins de 5 ans

<sup>2</sup> plus de 3 selles par jour

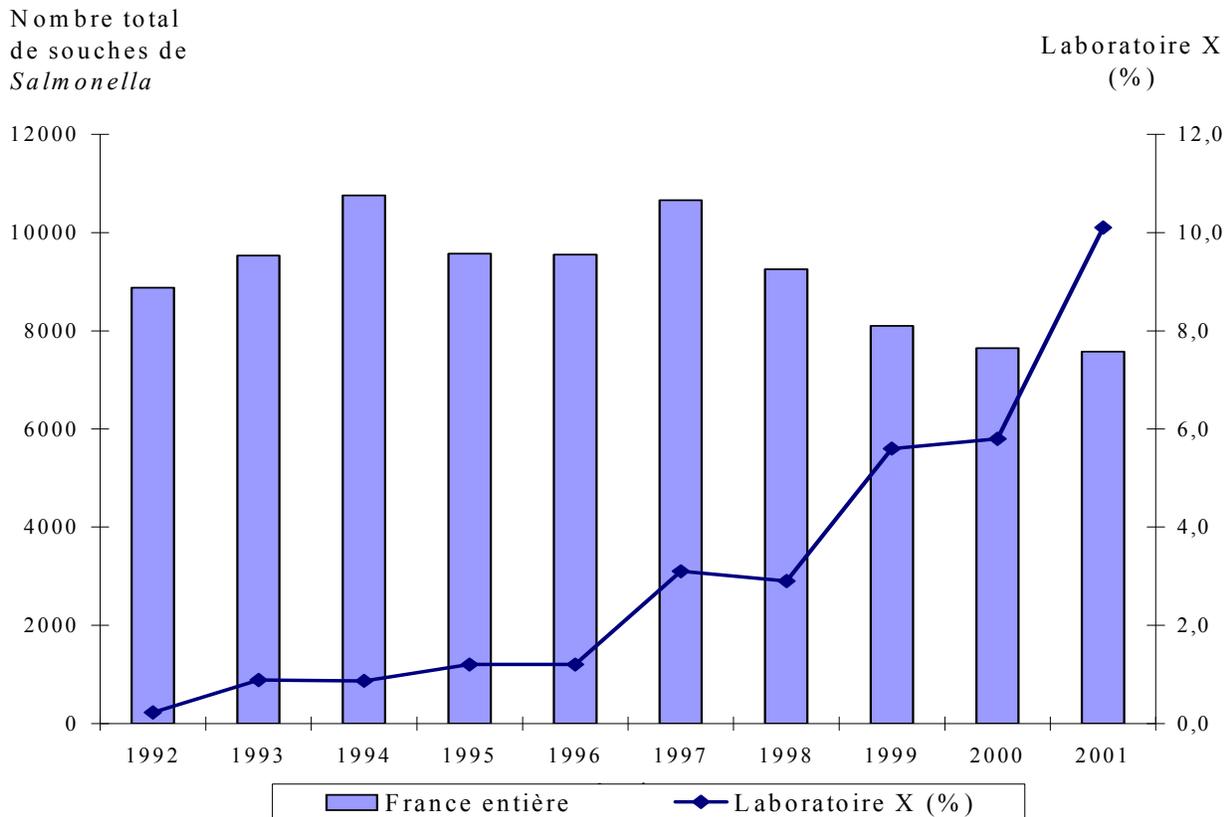
La survenue à répétition d'épisodes de cas groupés, avec des caractéristiques inhabituelles et « épidémiologiquement » inexpliqués, a conduit l'InVS à remettre en cause la validité des résultats des coprocultures réalisées par le laboratoire X et à évoquer une possible contamination de laboratoire. Afin de conforter cette hypothèse, une analyse des données concernant les souches envoyées par le laboratoire X du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris, pour les années 2000 et 2001, a été demandée au CNRSS.

## 2. Bilan des données du CNRSS sur les souches adressées par le laboratoire X

Le CNRSS a communiqué à l'InVS une synthèse des informations concernant le laboratoire X (données jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2002) (figures 1-5).

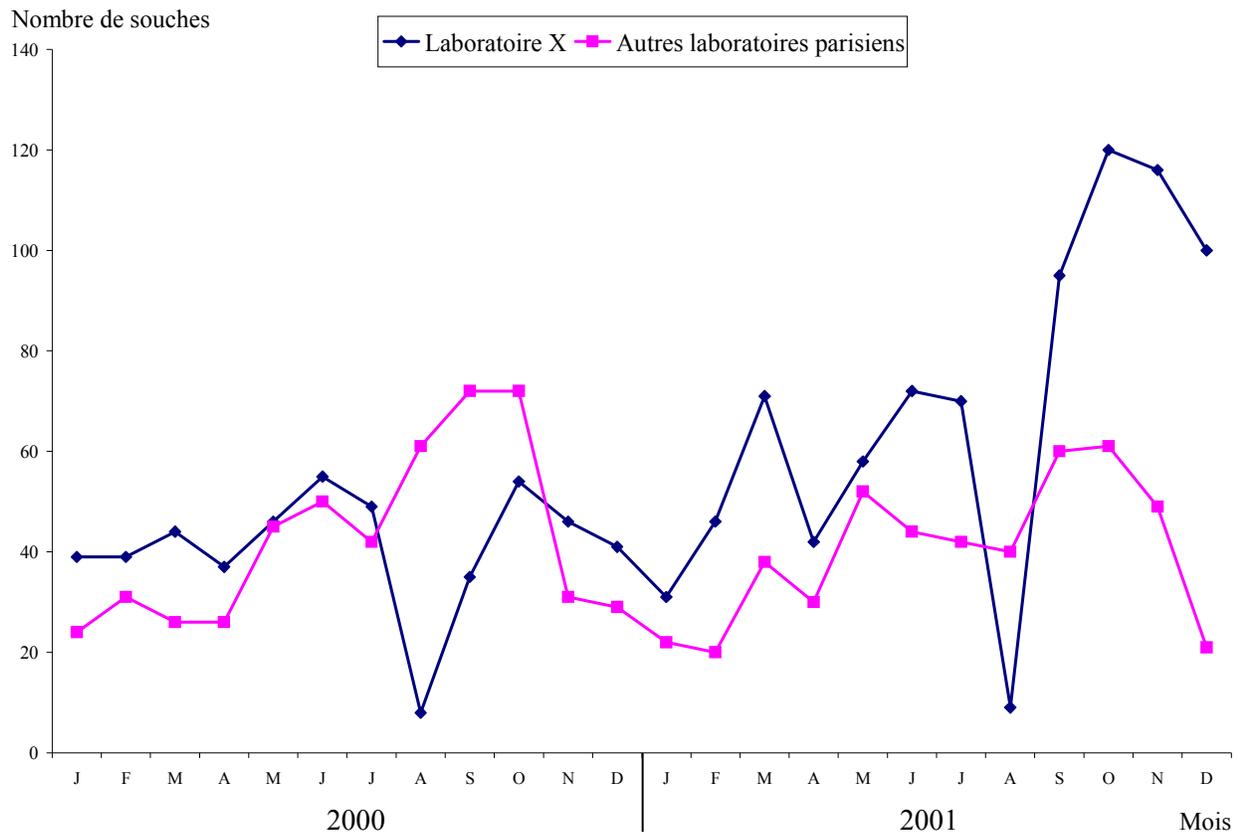
Contrairement à la tendance nationale observée depuis 1997 (diminution du nombre total de souches de *Salmonella* sp. reçues au CNRSS), le nombre de souches envoyées par le laboratoire X a augmenté, surtout depuis 1998 pour atteindre 6% de la totalité des souches reçues au CNRSS pour la France entière en 2000 et 10% en 2001 (figure 1). Pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2002, le nombre de souches de *Salmonella* envoyées par le laboratoire X représentait 84% du total des souches du département et 26 % du total des souches nationales.

Figure 1 : Nombre de souches de *Salmonella* reçues au CNRSS pour la France et par le laboratoire X, 1992-2001.



En 2000 et 2001, le nombre de souches de salmonelles envoyées au CNRSS par le laboratoire X est toujours supérieur au nombre de souches de salmonelles envoyées par l'ensemble des autres laboratoires de Paris (figure 2). Cependant, une très forte diminution du nombre de souches isolées au laboratoire X est observée en août 2000 et 2001, contrairement à ce qui est observé dans les autres laboratoires. Le laboratoire n'était pas fermé pendant la période estivale.

Figure 2 : Nombre mensuel de souches de *Salmonella* reçues au CNRSS en 2000 et 2001 pour la ville de Paris.



En 2001, la comparaison de l'évolution temporelle du nombre de souches des 3 principaux sérotypes de *Salmonella*, Typhimurium, Enteritidis et Hadar, isolés par le laboratoire X, met en évidence que les 3 courbes suivent exactement les mêmes tendances et que le nombre mensuel de souches de *Salmonella* Enteritidis est quasi identique à celui de *Salmonella* Typhimurium (figure 3). Cette similarité est inhabituelle et n'est pas observée pour l'ensemble des souches reçues au CNRSS pour le reste de la France (figure 4) et les autres laboratoires parisiens (figure 5).

Figure 3 : Nombre de souches de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium et *Salmonella* Hadar envoyées par le laboratoire X au CNRSS en 2001.

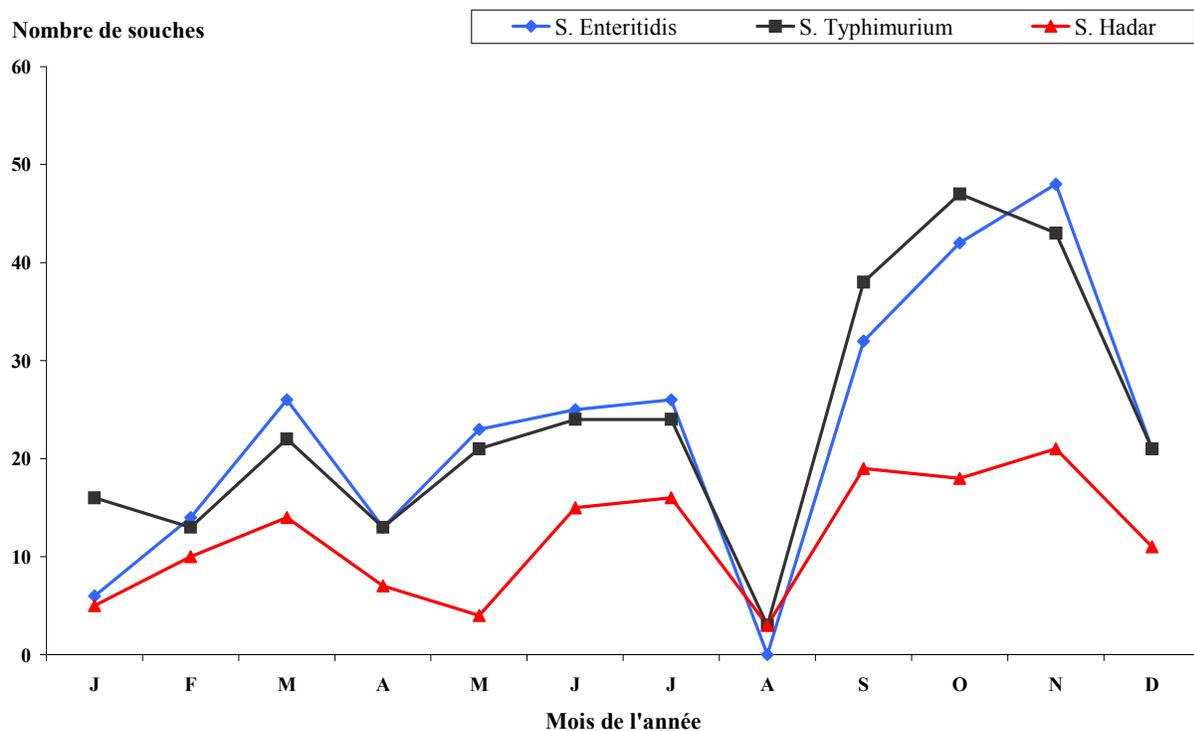


Figure 4 : Nombre de souches de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium et *Salmonella* Hadar envoyées par l'ensemble des autres laboratoires participant au CNRSS en 2001.

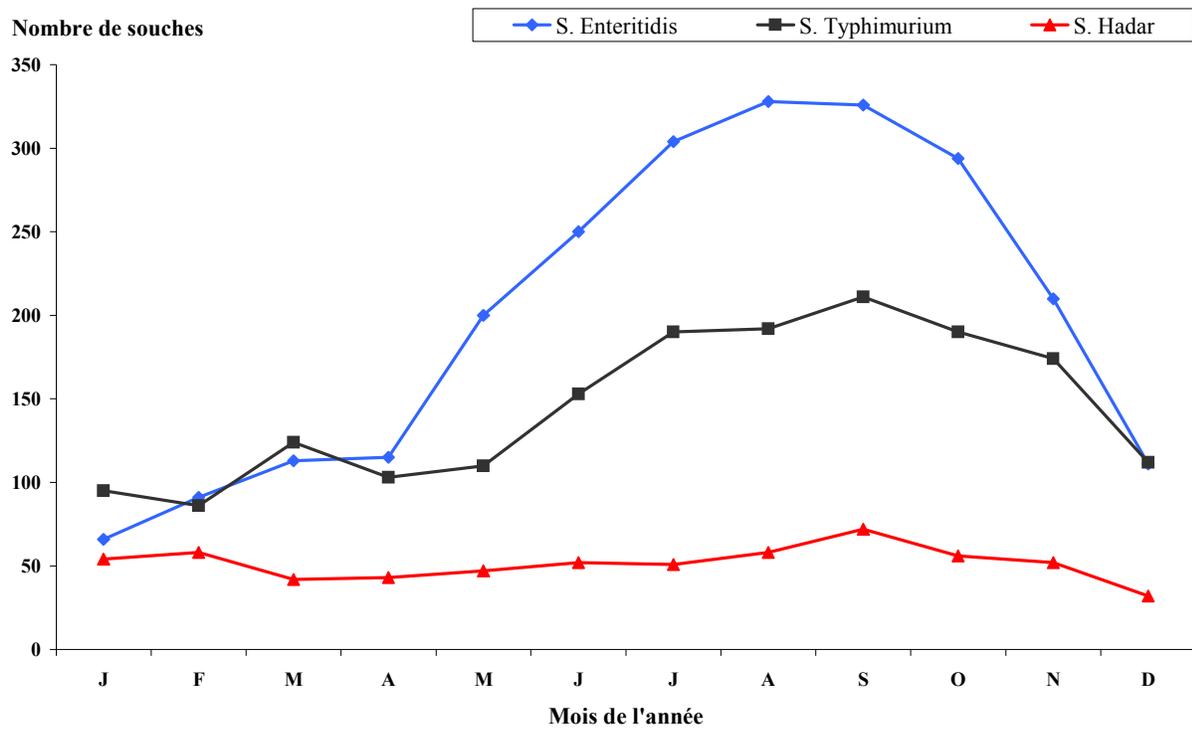
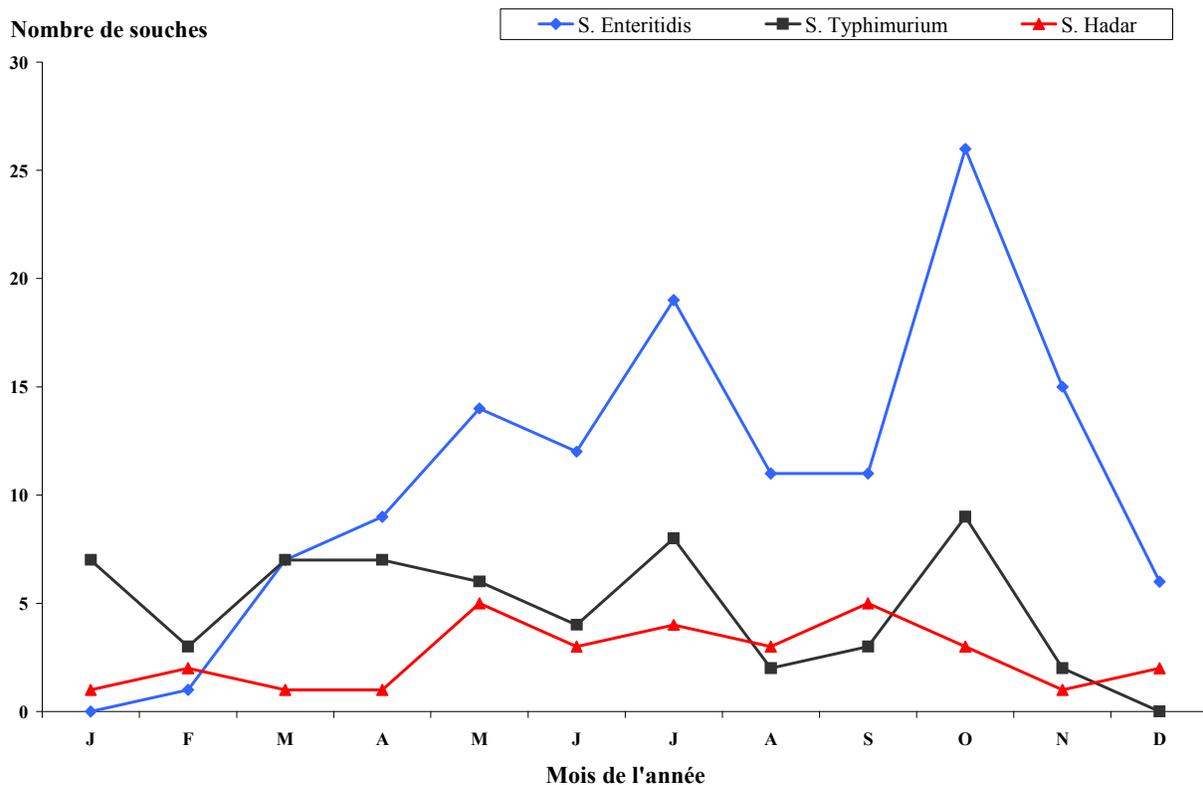


Figure 5 : Nombre de souches de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium et *Salmonella* Hadar envoyées par l'ensemble des autres laboratoires de Paris participant au CNRSS en 2001.



Dans le laboratoire X, 50% des 1000 coprocultures traitées par an seraient positives pour un germe, dont 25% étaient positives pour *Salmonella* (information obtenue auprès du laboratoire lors d'une visite d'un microbiologiste du CNRSS). Ces proportions étaient respectivement de 5,3% et 2,6% lors d'une étude réalisée par les laboratoires d'analyses biomédicales de ville du réseau EPIVILLE [1].

## **Conclusion**

Le nombre de souches de *Salmonella* très élevé, bien supérieur à celui habituellement observé dans d'autres laboratoires, des tendances évolutives globales et pour les 3 principaux sérotypes de *Salmonella* en contradiction avec celles observées à Paris et en France, une proportion de coprocultures positives anormalement élevée, des caractéristiques inhabituelles des 4 épisodes de cas groupés (tableaux cliniques peu évocateurs de salmonelloses, absence d'hospitalisation, absence d'exposition commune identifiée par les investigations), remettent en cause la validité des résultats de coprocultures réalisées par le laboratoire X du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris et l'origine des souches isolées, et suggèrent fortement l'existence d'une contamination des coprocultures au sein du laboratoire.

## **Références**

[1] EPIVILLE. Bactéries entéropathogènes isolées de coprocultures en médecine de ville : Prévalence et sensibilité aux antibiotiques. Enquête Epicop 1999-2000. 20<sup>e</sup> réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse 7-8 décembre 2000. Paris