

Epidémie de salmonellose à *Salmonella enterica* sérotype Agona liée à la consommation de poudres de lait infantile, France, janvier-mai 2005*

Cécile Brouard (c.brouard@invs.sante.fr)^{1,2}, Emmanuelle Espié¹, François-Xavier Weill³, Anne Brisabois⁴, Annaëlle Kérouanton⁴, Jacques Michard⁵, Daniel Hulaud⁶, Anna-Maria Forgue⁷, Véronique Vaillant¹, Henriette de Valk¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice 2 / Programme de formation à l'épidémiologie de terrain, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice 3 / Centre national de référence des *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris 4 / Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort 5 / Laboratoire de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Rennes 6 / Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Paris 7 / Direction départementale des affaires sanitaires et sociales de Seine-Maritime, Rouen

Résumé / Abstract

Introduction – Fin février 2005, le Centre national de référence des *Salmonella* signalait une augmentation du nombre de souches de *Salmonella* sérotype Agona isolées chez des nourrissons en janvier-février 2005 en France.

Méthodes – Un cas était défini comme un nourrisson ayant eu, depuis le 1^{er} janvier 2005, un isolement de *Salmonella* Agona à l'occasion d'une fièvre ou d'une diarrhée. Une enquête descriptive et une enquête cas-témoins ont rapidement été mises en place.

Résultats – Cent quarante-six cas ont été identifiés sur une période de cinq mois. L'étude cas-témoins montrait que tous les cas avaient consommé des poudres de lait infantile de marque A alors qu'aucun témoin n'en avait consommé. Le retrait des poudres A a été suivi d'une diminution rapide du nombre de cas ayant consommé ces poudres, mais d'une augmentation du nombre de cas consommateurs de poudres de marque B. Cinq lots de poudres B avaient été fabriqués sur la même chaîne que les poudres A. Quarante-quatre cas (31 %) étaient liés aux poudres A et 92 (65 %) aux poudres B.

Discussion – Il s'agit de la première épidémie documentée d'infections à *S. Agona* en France. Cette investigation a montré l'inadéquation des auto-contrôles à *Salmonella* dans les poudres pour détecter une contamination faible et hétérogène. Elle souligne également l'importance d'investiguer tous les cas pour évaluer l'efficacité des mesures de contrôle.

Outbreak of *Salmonella enterica* serotype Agona infection linked to powdered infant formula, France, January-May 2005

Introduction – At the end of February 2005, the National Reference Centre for *Salmonella* noted an increase of *Salmonella* serotype Agona isolated in infants in January-February 2005 in France.

Methods – A case was defined as an infant with fever or diarrhoea and an isolate of *Salmonella* Agona since 1st January 2005. A descriptive study and a case-control study were rapidly set up.

Results – One hundred and forty six cases were identified within a period of five months. The case-control study revealed that all the cases had consumed powdered formula of the same brand A, whereas none of the controls had. The withdrawal of formula brand A was followed by a rapid decrease in cases that had consumed this brand, but by an increase in cases consuming formula of brand B. Five batches of formula B were manufactured on the same production line as formula A. Forty-four cases (31%) were linked to formula A and 92 cases (65%) to formula B.

Discussion – This is the first documented outbreak of *S. Agona* in France. This investigation showed that microbiological routine controls of formula were insufficient to detect low-grade or heterogeneous contamination. It also highlights the importance of continuous investigation of all the cases to evaluate the effectiveness of control measures.

Mots clés / Key words

Salmonella, épidémie, nourrisson, poudres, lait / *Salmonella*, outbreak, infant, powder, milk

Introduction

Fin février 2005, le Centre national de référence (CNR) des *Salmonella* notait une augmentation du nombre de souches de *Salmonella enterica* sérotype Agona (*S. Agona*) isolées chez des nourrissons en janvier-février 2005 : 16 souches avaient été isolées contre une en moyenne sur cette période en 2003-2004. Une investigation épidémiologique était mise en œuvre par l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin de confirmer l'existence d'une épidémie, d'en mesurer l'importance, d'identifier son origine et de proposer des mesures de contrôle adaptées.

Méthodes

Investigation épidémiologique

Un cas a été défini comme un nourrisson, résidant en France, ayant eu depuis le 1^{er} janvier 2005, un isolement de *S. Agona* à l'occasion de fièvre ou de diarrhées.

A partir du 3 mars 2005, une enquête descriptive de tous les cas identifiés par le CNR des *Salmonella* a été menée jusqu'à la fin de l'épidémie. Les familles des cas ont été interrogées à l'aide d'un questionnaire standardisé portant sur les symptômes, les expositions (aliments et boissons consommés, cas de diarrhées dans l'entourage...) au cours des sept jours précédant l'apparition des signes cliniques et le mode de préparation et de conservation des biberons.

Pour tester l'origine alimentaire suspectée par les résultats des premiers interrogatoires, une enquête cas-témoins a été réalisée du 3 au 4 mars. Les cas inclus étaient les cas identifiés au 3 mars. Les témoins ont été recrutés auprès des laboratoires de bactériologie et des médecins des cas. Ils devaient avoir le même âge que les cas (à deux mois près) et ne pas avoir présenté de gastro-entérite ou d'épisode fébrile au cours du mois précédant l'interrogatoire. Les parents des témoins ont été interrogés avec le même questionnaire que les cas sur les expositions de leur enfant au cours des sept jours précédant l'interrogatoire.

Enquête de traçabilité de l'aliment suspecté

Des enquêtes ont été menées par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes et ses directions départementales auprès des entreprises productrices de l'aliment suspecté afin d'identifier l'ensemble des processus de fabrication et de conditionnement, les types de produits fabriqués et les zones de distribution. Des prélèvements alimentaires (matières premières, produits en cours de fabrication, produits finis fabriqués entre août 2003 et mars 2005 et provenant de l'échantillonnage et des stocks) et environnementaux (au niveau des chaînes de production et de conditionnement) ont été réalisés dans ces entreprises. Des analyses de l'aliment suspecté conservé par les familles des cas ont également été effectuées.

Investigation microbiologique

Au CNR des *Salmonella* et au Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et les procédés agroalimentaires de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), un échan-

*Le rapport complet de cette enquête est consultable sur le site internet de l'Invs : http://invs.sante.fr/publications/2006/S_enterica_agona

tillon de souches de *S. Agona* isolées chez des cas (cas « épidémiques ») a été comparé par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) à des souches de *S. Agona* isolées :

- chez des nourrissons en 2004 et chez des patients de plus de 2 ans en 2005 (cas « non épidémiques ») ;
- de l'aliment suspecté ;
- de l'environnement des entreprises productrices.

Résultats

Entre le 4 janvier et le 3 juin 2005, 146 cas ont été identifiés et 141 familles ont été interrogées. Ces cas étaient dispersés sur l'ensemble du territoire. Le sexe-ratio garçons/filles était de 1. Ils étaient âgés de 1 à 12 mois (médiane : 5,9 mois) au moment de l'apparition des symptômes. Les signes cliniques principaux, apparus entre le 28 décembre 2004 et le 26 mai 2005, étaient la diarrhée (99 %), sanglante pour 56 % des cas et la fièvre supérieure à 38°C (75 %). Cinquante nourrissons (36 %) ont été hospitalisés. Aucun décès n'a été constaté.

La courbe épidémique (figure 1) montrait deux pics, suggérant une source commune de contamination en deux phases successives.

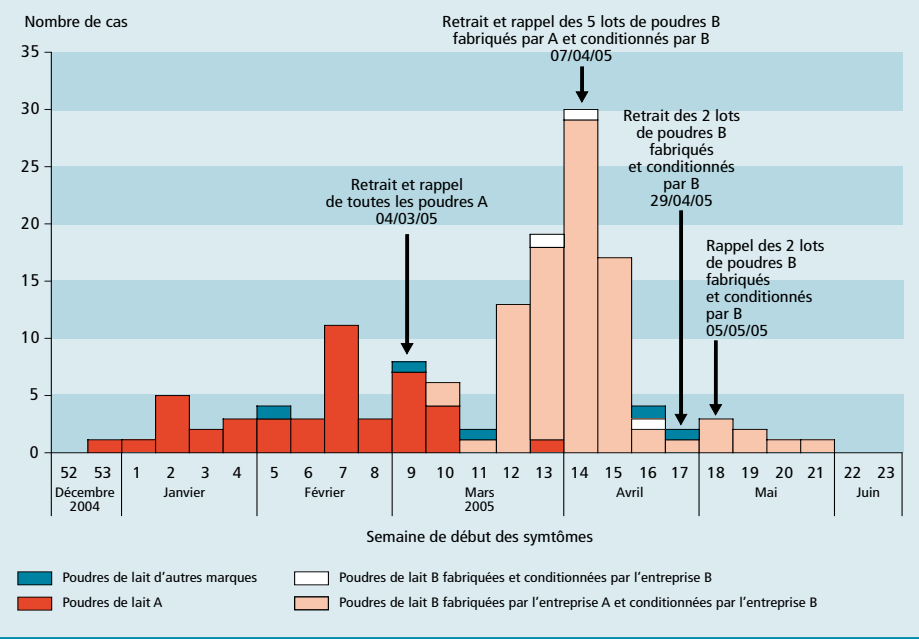
Première phase de l'épidémie (du 28 décembre 2004 au 13 mars 2005)

L'enquête descriptive, menée auprès des familles des 47 cas dont les signes cliniques étaient apparus entre le 28 décembre 2004 et le 13 mars 2005, retrouvait que tous les cas avaient consommé des poudres de lait infantile, dont 91 % de la même marque A (mais de formules différentes). Aucune information sur les lots de poudres de lait A consommées n'a pu être collectée. Parmi les neuf marques d'eau utilisées pour la préparation des biberons et citées par les familles, 66 % étaient de marque E. L'enquête cas-témoins, menée auprès des 23 premiers cas et de 23 témoins, montrait que tous les cas avaient consommé des poudres de lait de marque A et qu'aucun des témoins n'en avait consommé ($p < 10^{-5}$). Aucune autre différence significative n'était observée entre les cas et les témoins sur leur consommation alimentaire ou la préparation des biberons.

L'enquête de traçabilité rapportait que les poudres de lait A avaient été fabriquées par l'entreprise A et que tous les autocontrôles étaient négatifs pour *Salmonella*. *S. Agona* a été isolée dans 6 des 420 échantillons prélevés de l'environnement des chaînes de fabrication (quatre prélèvements au niveau du poste de lécitination) et de conditionnement de l'entreprise A (deux prélèvements en fin de chaîne de conditionnement) et dans un des 176 échantillons de poudres de lait A analysés. Cet échantillon positif provenait d'un lot fabriqué le 15 juillet 2004. Les autres analyses (matières premières, produits en cours de fabrication, boîtes consommées par des cas) étaient toutes négatives pour *Salmonella*.

Le 4 mars 2005, l'entreprise A procédait à un retrait et un rappel de toutes les poudres de lait infantile de marque A. La production a été immédiatement arrêtée et la chaîne de fabrication désinfectée.

Figure 1 Distribution hebdomadaire des cas selon la semaine de début des symptômes et selon la marque de poudres de lait infantile consommées et mesures de contrôle *S. Agona*, France, janvier-mai 2005 / Figure 1 Distribution of cases by week of onset of illness and by brand of powdered infant formula consumed and control measures *S. Agona*, France, January-May 2005



Deuxième phase de l'épidémie (du 14 mars au 26 mai 2005)

L'enquête descriptive, menée auprès des familles des 94 cas dont les signes cliniques étaient apparus entre le 14 mars et le 26 mai 2005, montrait que 93 % des nourrissons avaient consommé des poudres de lait infantile de même formule de la marque B. Les numéros des lots ont été obtenus pour 62 nourrissons : sept lots différents ont été cités dont les lots B1 et B2 consommés respectivement par 35 (56 %) et 21 nourrissons (34 %).

L'enquête de traçabilité montrait que 5 lots de poudres de lait B (dont B1 et B2) avaient été fabriqués en décembre 2004 par l'entreprise A, puis conditionnés par l'entreprise B. Tous les autocontrôles réalisés par l'entreprise B sur ces 5 lots étaient négatifs pour *Salmonella*. Par ailleurs, l'enquête de traçabilité des autres lots cités par les familles montrait que deux d'entre eux avaient été fabriqués par l'entreprise B et conditionnés sur la même chaîne immédiatement après les lots B1 et B2 sans procédure de nettoyage ou de désinfection.

A partir de 27 boîtes de poudres de lait B prélevées chez les familles des cas, *S. Agona* a été isolée dans 2 boîtes du lot B1 et 2 boîtes du lot B2.

Le 7 avril 2005, l'entreprise B procédait à un retrait et un rappel des 5 lots de poudres de lait B produits par l'entreprise A et conditionnés par l'entreprise B. Le 29 avril 2005, les 2 lots de poudres de lait B fabriqués et conditionnés par l'entreprise B ont été retirés du marché. Le rappel de ces 2 lots a été réalisé le 5 mai 2005.

Les poudres de lait A et B étant exportées vers l'Italie, la Finlande et des pays tiers à l'Union européenne, une information a été faite à ces pays par les réseaux d'alerte, RASFF (Commission européenne) et INFOSAN (OMS).

Au total, 136 cas étaient liés à la consommation de poudres de lait infantile, 44 aux poudres A et 92 aux poudres B.

Aucun cas lié à la consommation de ces produits n'a été signalé dans d'autres pays.

Investigation microbiologique

Neuf sur 11 souches (82 %) isolées chez des cas « épidémiques » présentaient le même profil SAG0XB0003. Sept sur 13 souches (54 %) isolées chez des cas « non épidémiques » avaient également le profil SAG0XB0003. La souche isolée des poudres A, les 4 souches isolées des poudres B et les 6 souches isolées de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement de l'entreprise A présentaient le même profil SAG0XB0003 (figure 2).

Parmi les 7 souches isolées chez des cas « non épidémiques » présentant le profil SAG0XB0003, 5 souches avaient été isolées de mai à décembre 2004 chez des nourrissons dont l'investigation rétrospective a révélé qu'ils avaient consommé des poudres de lait A au cours des 7 jours précédant leurs symptômes.

Discussion

Les résultats des différentes investigations montrent que cette épidémie est attribuable à la consommation de poudres de lait infantile de deux marques A et B. Le suivi de l'ensemble des cas identifiés (97 % des familles interrogées) a permis de détecter et contrôler rapidement la seconde phase de l'épidémie.

Il s'agit de la première épidémie d'infections à *S. Agona* documentée en France. Avec en moyenne une centaine de souches par an, *S. Agona* représente environ 1 % des cas de salmonelloses identifiés par le CNR entre 2000 et 2004 [1]. Dans d'autres pays, plusieurs épidémies d'infections à *S. Agona* liées à la consommation de lait en poudre [2], de goûter à la cacahuète [3] et de tisane à l'anis et au fenouil [4] ont déjà été décrites.

L'origine de la contamination des poudres de lait par *S. Agona* reste inconnue. Elle pourrait être liée

à une contamination à partir de l'environnement de la chaîne de fabrication et/ou de conditionnement ou à partir d'une matière première introduite après pasteurisation (la lécithine par exemple). Des souches de *S. Agona* ont en effet été isolées de différents points de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement (dont le poste de lécithination).

Les résultats des enquêtes de traçabilité des poudres A montrent une contamination ancienne et persistante des poudres de lait (rétrospectivement, *S. Agona* a été isolée d'un lot fabriqué en juillet 2004 et des cas survenus en 2004 ont été liés à la consommation de poudres de lait A) avec un niveau de contamination initialement trop faible pour être détecté par les méthodes utilisées lors des contrôles de routine. L'accroissement du nombre de cas à

partir de janvier suggère une augmentation, soit de la fréquence, soit du niveau de contamination des boîtes de poudres de lait. Cependant, même au cours de l'investigation, la contamination des poudres impliquées dans l'épidémie s'est révélée faible et hétérogène. De nombreuses investigations d'épidémies de salmonelloses liées à des poudres de lait [5,6] ou à d'autres aliments déshydratés pour enfants [3,4] ont mis en évidence de faibles concentrations de *Salmonella*, suggérant qu'une faible dose peut suffire à infecter des individus, notamment dans des populations fragiles comme les jeunes enfants ou les personnes âgées. Cette épidémie révèle aussi une inadéquation des contrôles réalisés en routine par les producteurs de poudres de lait pour détecter une contamination par *Salmonella* faible, hétérogène et persistante.

Suite à cette épidémie, un groupe de travail de l'Afssa s'est mis en place afin d'améliorer les méthodes de détection des *Salmonella* dans les poudres de lait. Par ailleurs, une réflexion sur les normes imposées aux fabricants de poudres de lait infantile est actuellement en cours au niveau européen et international [7].

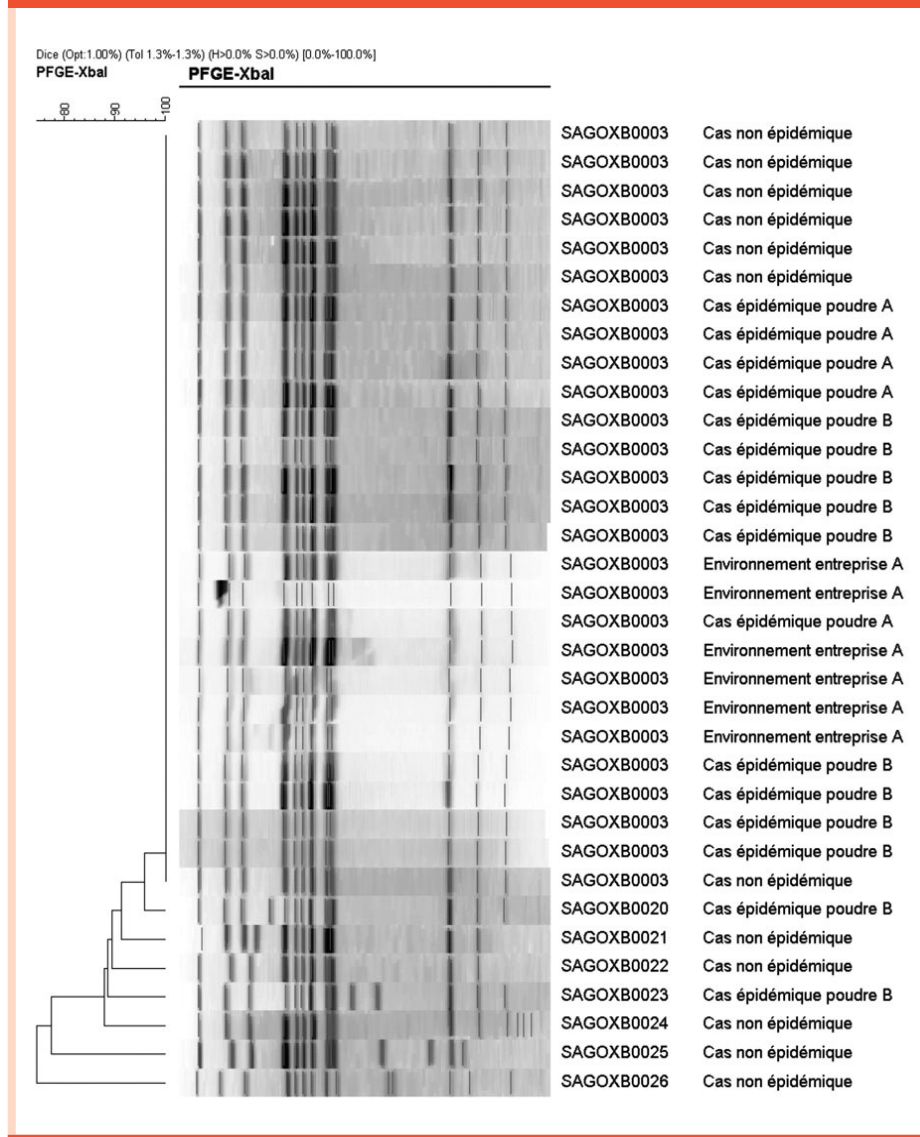
Les conditions de préparation et de conservation des biberons sont essentielles pour éviter les contaminations bactériennes et leurs multiplications. Lors de cette investigation, les enquêtes épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de mauvaises pratiques, au vu des recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons récemment élaborées par l'Afssa [8].

Enfin, cet épisode épidémique est l'occasion de rappeler que, selon les recommandations de l'OMS [9], l'allaitement maternel constitue la référence pour l'alimentation du nourrisson pendant les premiers mois de la vie. Plusieurs études ont confirmé son effet protecteur fort contre la survenue de salmonellose chez le nourrisson [10,11].

Références

- [1] Weill FX, Grimont P.A.D. Les salmonelloses en France : données de surveillance du Centre national de référence des *Salmonella*. Surveillance nationale des maladies infectieuses 2001-2003. Saint-Maurice: InVS; 2005.
- [2] Sramova H, Dedicova D, Petras P, Benes C. Epidemic occurrence of alimentary bacterial infections in the Czech Republic 1979-1989. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1991; 40:74-84.
- [3] Killalea D, Ward LR, Roberts D, de LJ, Sufi F, Stuart JM, et al. International epidemiological and microbiological study of outbreak of *Salmonella* Agona infection from a ready to eat savoury snack-I: England and Wales and the United States. *BMJ* 1996; 313:1105-7.
- [4] Koch J, Schrauder A, Alpers K, Werber D, Frank C, Prager R, et al. *Salmonella* Agona outbreak from contaminated aniseed, Germany. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1124-7.
- [5] Rowe B, Begg NT, Hutchinson DN, Dawkins HC, Gilbert RJ, Jacob M, et al. *Salmonella* ealing infections associated with consumption of infant dried milk. *Lancet* 1987; 2:900-3.
- [6] Threlfall EJ, Ward LR, Hampton MD, Ridley AM, Rowe B, Roberts D, et al. Molecular fingerprinting defines a strain of *Salmonella enterica* serotype Anatum responsible for an international outbreak associated with formula-dried milk. *Epidemiol Infect* 1998; 121:289-93.
- [7] WHO. Illnesses linked to consumption of powdered infant formula intrinsically contaminated by *Salmonella*. Background paper prepared for the joint FAO/WHO technical meeting on *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula. FAO Headquarters, Rome 16-20 January 2006.
- [8] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. Maisons-Alfort: Afssa; 2005.
- [9] WHO. 54th World Health Assembly. Infant and young child nutrition. WHA 54.2, Geneva 14-20 May 2001.
- [10] Rowe SY, Rocourt JR, Shifferaw B, Kassenborg HD, Segler SD, Marcus R, et al. Breast-feeding decreases the risk of sporadic salmonellosis among infants in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 3:S262-S270.
- [11] Haddock RL, Cousens SN, Guzman CC. Infant diet and salmonellosis. *Am J Public Health* 1991; 81:997-1000.

Figure 2 Résultats du typage moléculaire en champ pulsé, *S. Agona*, France, janvier-mai 2005
Figure 2 Pulsed field molecular typing results, *S. Agona*, France, January-May 2005



La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Marie-Christine Delmas, InVS ; Dr Patrick Flores, médecin généraliste ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Josseran, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdc ; Laurence Mandereau-Bruno, InVS ; Dr Najoua Milka-Cabanne, HAS ; Josiane Pillonel, InVS ; Hélène Therre, InVS.
 N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements
 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abohbeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2006 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC
 Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT
 Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)

Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr