

Evaluation de la pratique du sérodiagnostic de Widal et Félix au Togo

Agbenu E^{1,2}, d'Almeida H^{3,4}, Kolou M^{1,4}, Aho M^{1,3}, Agbetiafa K^{1,4}, Padaro E⁴, Dagnra Y³, Redah D⁵, David M³

1. Laboratoire de biologie moléculaire et d'immunologie, Faculté mixte de médecine et de pharmacie, Université de Lomé (FMMP-UL)
 2. Service du contrôle de qualité, Ministère de la santé
 3. Laboratoire de microbiologie CHU Tokoin
 4. Service des laboratoires, CHU Campus
 5. Service d'hépatogastroentérologie, CHU Campus
 Lomé, Togo

Med Trop 2010 ; 70 : 43-48

RÉSUMÉ • *Objectif.* Evaluer le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde tel que pratiqué au Togo. *Méthodologie.* A l'aide d'une cohorte prospective de 200 patients recrutés dans des structures hospitalières de Lomé et Atakpame de novembre 2005 à avril 2006 nous avons déterminé la sensibilité et la spécificité de la technique telle que pratiquée en routine (agglutination sur plaque) par rapport à la technique de référence (agglutination en tube). *Résultats.* Il y a eu une prévalence de la fièvre typhoïde à 1,5 % et aucun cas de fièvre paratyphique. La tranche d'âge la plus touchée a été celle de 11 à 20 ans. Plus d'homme que de femmes ont été infectés avec un sexe ratio de 0,5. Les symptômes les plus discriminants entre les profils séropositifs à *Salmonella typhi* et les autres profils étaient les douleurs abdominales ($p < 0,034$) et la diarrhée ($p < 0,008$). La goutte épaisse a été positive chez les 3 patients (100%) ayant une fièvre typhoïde, 3,9% des 154 patients négatifs au sérodiagnostic de Widal et Félix et 26,2% des 42 patients au profil sérologique intermédiaire. La sensibilité de la technique sur plaque a été de 60,00% et sa spécificité de 98,06%. Par ailleurs la sensibilité et la spécificité du test réalisé par les laboratoires ont été de 60,0% et 91,08% respectivement. *Conclusion.* L'écart entre la spécificité de la technique de routine et l'analyse effectuée par les laboratoires a révélé les difficultés liées à la réalisation et à l'interprétation du sérodiagnostic de Widal et Félix. La faible sensibilité et la faible spécificité permettent également de remettre en question le recours systématique au sérodiagnostic de Widal et Félix devant toute fièvre et l'instauration d'un traitement de fièvre typhoïde pour un seul antigène agglutiné. Pour améliorer la spécificité du sérodiagnostic de Widal et Félix nous suggérons l'harmonisation de l'interprétation et le recours à l'agglutination en tube. Nous suggérons également le développement d'un autre test immunologique reproductible pour le diagnostic des fièvres typhoïde et paratyphoïdes.

MOTS-CLÉS • Widal et Félix. Sensibilité. Spécificité. *Salmonella*. Sérologie. Togo.

EVALUATION OF THE WIDAL-FELIX SERODIAGNOSTIC TEST IN TOGO

ABSTRACT • *Purpose.* To evaluate the efficacy of Widal-Felix serodiagnostic testing in Togo. *Method.* This study using a cohort of 200 patients recruited at hospitals in Lomé and Atakpame from November 2005 to April 2006 was designed to compare the sensitivity and specificity of the routinely used technique (plate agglutination) and reference technique (tube agglutination). *Results:* Findings showed that the prevalence of typhoid fever was 1.5% while that of paratyphoid fever was nil. The hardest-hit age group was young people between 11 to 20 years. Men were two times more likely than women to be infected (sex-ratio, 0.5). The most useful symptoms for discriminating patients seropositive for *Salmonella typhi* from other serological profiles were abdominal pain ($p < 0.034$) and diarrhea ($p < 0.008$). The thick-drop malaria test was positive in all 3 patients (100%) with proven typhoid fever in comparison with 3.9% of the 154 patients with negative Widal-Felix serodiagnostic tests and 26.2% of the 42 patients with intermediate serological profiles. The sensitivity and specificity of the plate technique were 60.0% and 98.06% respectively. The sensitivity and specificity of laboratory analysis were 60.0% and 91.08% respectively. *Conclusion.* The gap between the specificity of the routine plate technique and laboratory analysis underscores the difficulty of performing and interpreting the Widal-Felix serodiagnostic test. The low sensitivity and specificity of the Widal-Felix serodiagnostic test also cast doubt on systematic use for diagnosis in patients presenting fever and on initiation of antibiotic treatment based on agglutination of a single antigen. To improve the specificity of the Widal-Felix serodiagnostic test, we recommend standardization of interpretation criteria and use of tube agglutination. We also see the need for development of another reproducible immunologic test for the diagnosis of typhoid and paratyphoid infections.

KEY WORDS • Widal and Felix. Sensitivity. Specificity. *Salmonella*. Serology. Togo.

Alors qu'elle est devenue rare dans les pays industrialisés, la fièvre typhoïde demeure un problème de santé publique dans les pays où l'hygiène collective et individuelle sont déficientes (1, 2). La maladie reste endémique, dans les pays en voie de développement d'Afrique, d'Asie du Sud-est, d'Amérique centrale et du Sud (1-7). Véritable hantise pour les populations vivant dans ces régions,

la fièvre typhoïde est l'une des principales préoccupations du patient comme du corps médical. Par ailleurs les rumeurs fréquentes autour de décès subits, non reliés au paludisme, ont conduit à une demande accrue de « Widal ». Souvent cette demande est faite par le patient directement au laboratoire d'analyses médicales sans consultation médicale préalable. Il s'ensuit une automédication avec consommation abusive des antibiotiques. Dans les pays en développement où la culture bactérienne est coûteuse, le sérodiagnostic de Widal et Félix reste le plus accessible des moyens diagnostiques et sert au plus grand nombre de diagnostics posés (1, 2, 5-7).

• Correspondance : elhaidinam@hotmail.com (site : www.ub.tg)
 • Article reçu le 18/06/2008, définitivement accepté le 20/11/2008.

Au Togo, un grand nombre de résultats positifs au sérodiagnostic de Widal et Félix sort chaque mois des laboratoires d'analyses de biologie médicale, contrastant avec les données cliniques notamment en termes de morbidité. Ainsi une évaluation préalable en 2005 nous a permis de trouver qu'environ 25,38 % de résultats positifs de sérodiagnostic de Widal et Félix ont été rendus par le CHU-Tokoin, 37,21 % par le CHU-Campus, 22,12 % par l'hôpital secondaire de Bè et 30,35 % par le Centre Hospitalier Régional d'Atakpame. Cette proportion de résultats positifs nous est apparue relativement élevée par rapport à la morbidité. Nous avons alors mené cette étude pour :

- évaluer la pratique du sérodiagnostic de Widal et Félix dans les sites de l'étude ;
- évaluer la fiabilité des résultats notamment de leur interprétation ;
- évaluer la prévalence des réactions croisées avec le paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une enquête prospective menée du 1^{er} novembre 2005 au 30 avril 2006. Les patients ont été recrutés dans les laboratoires d'analyses médicales du Centre Hospitalier Régional d'Atakpamé et du Centre Hospitalier Universitaire de Lomé Tokoin. Les prélèvements de ces patients ont été traités au laboratoire de Biologie Moléculaire et d'Immunologie (BIOLIM) de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de l'Université de Lomé.

Echantillonnage

Nous avons recruté 200 patients âgés de plus de 5 ans, s'étant adressés à l'un des laboratoires pour le sérodiagnostic de Widal et Félix. Le nombre de patients à recruter par ville a été calculé par la formule statistique de Kish & Leslie, Survey Sampling, John Wiley & Sons. Il y a eu 133 (66,5%) recrutements à Lomé et 67 (33,5%) à Atakpame. Les patients ont été informés de l'étude et leur accord oral obtenu avant le recueil des informations et le prélèvement par le technicien du laboratoire de routine. Celui-ci a confectionné deux aliquotes sériques dont l'un était traité sur place et l'autre conservé à -20°C et convoyé à BIOLIM pour la reprise de l'analyse. Par ailleurs une goutte épaisse sur lame a été réalisée systématiquement chez tous les patients du fait de l'endémicité palustre.

Pour chaque patient les informations suivantes ont été recueillies à partir d'une fiche de collecte : données sociodémographiques (ville, âge, sexe, niveau d'instruction, profession), caractéristiques sanitaires du ménage (source d'eau de boisson, type de toilette, lieu de repas), données cliniques (présence ou non de fièvre, d'asthénie, de paludisme, de troubles digestifs, de troubles neurosensoriels et d'éventuels autres signes). Ensuite nous avons réalisé une goutte épaisse sur lame et prélevé du sang veineux sur tube sec pour l'obtention des sérums à analyser.

Les résultats obtenus dans le laboratoire de routine ont été communiqués aux patients.

Traitement des échantillons

La goutte épaisse a été colorée au May-Grünwald-Giemsa. Chaque lame a fait l'objet d'une double lecture. Sur chaque sérum recueilli, le sérodiagnostic de Widal et Félix a été réalisé par deux

techniques : en tube (Salmonella serology/BIO-RAD®) et sur plaque (Bacterial antigens/LAB-KIT®).

• Réalisation pratique de la technique en tube

Le milieu réactionnel est constitué par le mélange de 0,9 ml de suspension antigénique et de 0,1 ml d'une dilution (1/10 ou 1/20) du sérum. La réaction positive est caractérisée par une agglutination. Un titrage a été fait en cas de réaction positive. Pour le titrage nous avons procédé à des dilutions croissantes sur lesquelles la réaction a été reprise. Le titre est donné par l'inverse de la dernière dilution positive. Nous avons opéré selon la méthode avec centrifugation (3000 tours/min*5min).

• Réalisation pratique de la technique sur plaque

Sur une plaque dégraissée nous avons mélangé 50µl du sérum à tester et 50µl de la suspension antigénique. Lorsqu'il y a eu agglutination, le titrage a été effectué en tube. Les agglutinations apparues après 1 minute n'ont pas été considérées.

• Interprétation des résultats

Les titres des agglutinines sont non significatifs à moins de 1/200 selon Salmonella serology/BIO-RAD®, et 1/160 selon Bacterial antigens (Slide and tube agglutination)/ LAB-KIT®. Les profils sérologiques ont été déterminés en tenant compte de la courbe d'apparition des agglutinines O et H. Les cas ni positifs ni négatifs ont été classés douteux.

Analyse des données

Les données ont été analysées avec le logiciel EPI INFO version 6.04. Pour obtenir la prévalence d'un groupe, nous avons rapporté le nombre de cas dans le groupe à l'effectif du groupe. Les comparaisons ont été faites avec le test de Mantel-Haenszel et le test exact de Fischer selon les règles d'application de chacun d'entre eux. Nous avons considéré 95 % pour les intervalles de confiance.

Aux résultats de sérologie obtenus par l'agglutination en tube nous avons rapporté les données cliniques et sociodémographiques, et le résultat de la goutte épaisse. Les résultats de sérologie obtenus par l'agglutination sur plaque ainsi que ceux obtenus dans les laboratoires d'analyses médicales ont été rapportés à ceux obtenus par l'agglutination en tube avec calcul de sensibilité et de spécificité.

Résultats

Par l'agglutination sur plaque il y a eu 3 cas confirmés d'infection à *S. typhi*. Pour 43 sérums, le profil sérologique observé était douteux. Nous n'avons pas eu de cas confirmés d'infection à *S. paratyphi* A, B ou C.

Par l'agglutination en tube il y a eu 3 cas d'infection à *S. typhi* et 42 profils sérologiques douteux. Les cas douteux avaient des agglutinines diverses ou à des taux très faibles, ne correspondant pas à un profil franc de salmonelloses majeures (*S. typhi*, *paratyphi* A, B et C). Nous n'avons eu aucun cas confirmé d'infection à *S. paratyphi* A, B ou C.

Statut sérologique et symptômes

Des 200 patients s'étant adressés aux laboratoires pour le sérodiagnostic de Widal et Félix, 100 présentaient une fièvre (50,0%), 111 une asthénie (55,5%), 45 des céphalées (22,5%), 79 des douleurs abdominales (39,5%), 20 une diarrhée (10,0%), 22 des

nausées et vomissements (11,0%) et 49 une anorexie (24,5%). Certains patients avaient plusieurs signes associés (figure 1).

Sur les 3 cas confirmés par le sérodiagnostic de Widal et Félix comme infection à *Salmonella typhi*, les symptômes rapportés par les patients ont été variés. Les troubles généraux ont été : l'asthénie (3 cas), la fièvre (2 cas) et l'anorexie (2 cas). Les troubles digestifs étaient des douleurs abdominales (3 cas), des diarrhées (2 cas) et des nausées et vomissements (1 cas). Les troubles neurosensoriels étaient principalement les céphalées (2 cas) et les vertiges (1 cas). La toux a été retrouvée chez 1 patient de même que la pâleur des conjonctives et le rhume.

Les symptômes plus prévalents chez les positifs que chez les négatifs étaient les douleurs abdominales ($p < 0,034$) et la diarrhée ($p < 0,008$). Il n'y a pas eu de différence entre la prévalence des symptômes chez les positifs par rapport aux douteux. Les symptômes plus prévalents chez les douteux que chez les négatifs étaient les céphalées ($p < 0,004$), les douleurs abdominales ($p < 10^{-4}$), la diarrhée ($p < 0,026$) et l'anorexie ($p < 0,0198$). La prévalence de la fièvre a été plus élevée chez les négatifs que chez les douteux ($p < 0,041$).

Statut sérologique selon l'âge

Les 200 patients étudiés étaient âgés de 5 à 69 ans (âge moyen de 25 ans). La répartition par tranche d'âge a été : 9% de 0 à 10 ans, 37% de 11 à 20 ans, 29% de 21 à 30 ans, 18% de 31 à 40 et 7% au-delà de 40 ans. Les 3 cas d'infection à *S. typhi* confirmés par le sérodiagnostic de Widal et Félix, étaient dans la tranche d'âge de 21 à 30 ans. La prévalence dans cette tranche d'âge était de 4,5%. La prévalence du profil douteux était élevée dans les tranches d'âge 0 à 10 ans (73,7%), au-delà de 40 ans (70,0%) et 31 à 40 ans (66,7%). Elle était relativement plus basse dans les tranches d'âge 11 à 20 ans (43,8%) et 21 à 30 ans (32,8%).

Statut sérologique selon le sexe

Il y a eu 108 femmes (54%) pour 92 hommes (46%). La prévalence de l'infection à *S. typhi* était comparable chez les hommes (2,2%) et chez les femmes (0,9%). Les cas douteux aussi étaient également retrouvés chez les hommes (19,6%) et chez les femmes (22,2%).

Statut sérologique selon le niveau d'étude

Selon le niveau d'études il y a eu 29 patients non scolarisés (14,5%), 77 de niveau primaire (38,5%), 83 de niveau secondaire (41,5%) et 11 de niveau universitaire (5,5%). Les patients de niveau universitaire (9,09%) et secondaire (2,41%) ont été ceux chez qui nous avons trouvé des cas confirmés d'infection à *S. typhi*. Les douteux ont été retrouvés surtout chez les non scolarisés (34,5%) suivis des patients de niveau secondaire (26,5%), universitaire (18,2%) et primaire (10,4%).

Statut sérologique selon la profession

Il y avait 119 élèves (59,5%), 32 coiffeuses (16%), 14 ménagères (7%), 11 étudiants (5,5%), 20 de professions non classées (10%) et 4 dont la profession n'a pas été déterminée. La prévalence de l'infection à *Salmonella typhi* était plus grande chez les étudiants (11,1%), suivie des professions regroupées sous « autres » (5,0%) puis des élèves (0,8%). Aucune infection n'a été notée chez

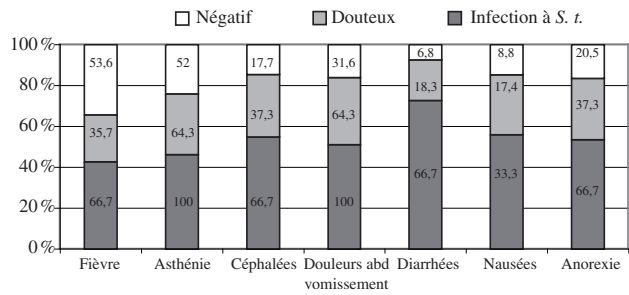


Figure 1. Prévalence des profils sérologiques vis-à-vis de *Salmonella typhi* selon les symptômes présentés par les patients.

les coiffeuses, les ménagères ou chez les patients dont la profession n'a pas été précisée. Toutefois les profils douteux ont surtout été retrouvés chez les ménagères (42,9%), suivies des élèves (23,5%), des étudiants (18,2%), des professions « autres » (15,0%) et des coiffeuses (9,4%). Il n'en a pas été retrouvé chez les patients dont la profession était indéterminée.

Statut sérologique et résultat de la goutte épaisse

La goutte épaisse a été positive chez 20 patients (10%). Parmi ces patients, 3 (15%) ont présenté un profil sérologique au sérodiagnostic de Widal et Félix permettant de confirmer une co-infection *Plasmodium falciparum* et *Salmonella typhi* (figure 2). Pour 11 d'entre eux (55%), le profil sérologique était douteux. En l'absence de signes évocateurs d'une fièvre typhoïde, nous avons retenu la probabilité d'une réaction croisée avec les antigènes de *Plasmodium*. Chez les 30% restant le profil sérologique était négatif.

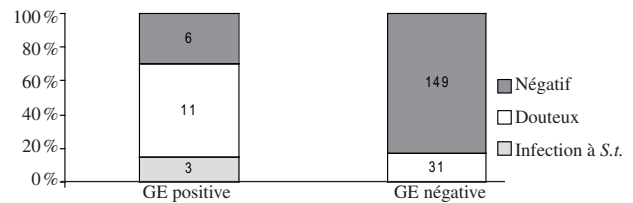


Figure 2. Statut sérologique vis-à-vis de *Salmonella typhi* selon le résultat de la goutte épaisse chez les 200 patients.

Sensibilité et spécificité relatives du sérodiagnostic de Widal et Félix

• Technique d'agglutination sur plaque

Les 3 cas d'infection à *Salmonella typhi* notés par la technique d'agglutination sur plaque ont été confirmés par la technique d'agglutination en tube (tableau 1). Pour la sensibilité, il n'y a pas eu de sujet positif que la technique sur plaque ait révélé négatif, mais 2 sujets douteux ont eu un profil sérologique négatif par la technique en plaque. Pour la spécificité, il n'y a pas eu de sujet négatif que

Tableau 1. Résultats du sérodiagnostic de Widal et Félix par la technique d'agglutination sur plaque par rapport à la technique d'agglutination en tube.

	Infection à <i>S. typhi</i>	Douteux	Négatif	Total
Infection à <i>S. typhi</i>	3	0	0	3
Douteux	0	40	3	43
Négatif	0	2	152	154
Total	3	42	155	200

Sensibilité = 60,00% ; Spécificité = 98,06%

Tableau 2. Résultats du sérodiagnostic de Widal et Felix obtenus dans les laboratoires de routine (dans les lignes) par rapport à la technique d'agglutination en tube (dans les colonnes).

	Infection à <i>S. typhi</i>	Douteux	Négatif	Total
Infection à <i>S. typhi</i>	3	1	0	4
Infection à <i>S. paratyphi A</i>	0	1	0	1
Douteux	0	38	12	50
Négatif	0	2	143	145
Total	3	42	155	200

Sensibilité = 60,0 % ; Spécificité = 91,08 %

la technique en plaque ait révélé positif, mais 3 sujets négatifs ont eu un profil douteux par la technique en plaque.

Résultats de la sérologie dans les laboratoires d'analyse de routine

Pour la sensibilité, 2 cas douteux ont été révélés négatifs par les laboratoires. Pour la spécificité, 2 cas douteux ont été révélés séropositifs l'un à *S. typhi*, l'autre à *S. paratyphi A*. Par ailleurs 12 cas négatifs ont été révélés douteux (tableau 2).

Discussion

Nous avons limité l'analyse à des patients adressés aux laboratoires de biologie du CHU Tokoin à Lomé et du CHR d'Atakpame. Ceci a généré sans doute des biais de recrutement d'autant plus que certains patients s'adressent à des structures privées. N'ayant pas eu tous les paramètres liés à l'état clinique du patient et à ses antécédents, nos résultats ont pu en être affectés.

Le fort taux de cas ni positifs ni négatifs (21,0%) suscite une remise en cause de la valeur diagnostique du sérodiagnostic de Widal et Félix notamment sur sa capacité à confirmer ou infirmer une suspicion clinique d'infection à *Salmonella*. Lorsque la GE est positive, l'hypothèse la plus probable dans notre contexte d'endémie palustre est celle d'une réaction croisée avec le paludisme.

Données épidémiologiques

Notre étude a retrouvé un sexe ratio de 0,50. Crump *et al.* ont trouvé 61,2% d'hommes et 38,8% de femmes (8). Issack *et al.*, Nsutebu *et al.* et Bhan *et al.* ont également observé une prédominance masculine (9-11) contrairement à Srikantiah *et al.* ou Connor *et al.* (12, 13). Pour Caumes *et al.* les deux sexes sont atteints dans des proportions égales (14). Les différences observées pourraient être liées à un biais de recrutement dans les différentes populations, ou à des habitudes culturelles différentes relatives au genre vu que la maladie est liée à l'hygiène et au péril fécal.

Les trois sujets atteints dans notre étude étaient dans la tranche d'âge de 21 à 30 ans. Ils étaient des universitaires (9,09%), lycéens (2,41%) et élèves (0,84%). Aucun cas n'a été retrouvé chez les ménagères et les coiffeuses. Parry *et al.* ont trouvé une moyenne d'âge de 23 ans au Vietnam et Pang *et al.* de 24 ans en France (7,15). Crump *et al.* ont trouvé 73% des sujets âgés de 11 à 30 ans (8). Issack *et al.* ont trouvé 41% des cas entre 10 et 20 ans et 47% entre 20 et 40 ans (9). Les taux que nous avons trouvés selon la profession sont plus bas que ceux publiés par Abdullah *et al.* au Bangladesh (16). Crump *et al.* ont trouvé une plus grande fréquence chez les ménagères (18,4%) avec 12% d'élèves et 10,6% d'étudiants (8). Les groupes atteints dans notre étude s'alimentent généralement dans les cantines au bord des routes, pour des raisons éco-

nomiques, de distance et d'emploi du temps. Ces résultats illustrent la précarité des conditions d'hygiène dans ces lieux d'alimentation auxquels sont exposés la plupart des élèves et étudiants et invite à une réorganisation du système de restauration scolaire avec un monitoring de l'hygiène et de la qualité.

Données cliniques

La forte prévalence de la fièvre chez les cas négatifs par rapport aux cas douteux permet d'émettre l'hypothèse qu'il y a une prescription abusive de cette analyse devant les fièvres. La faible prévalence de la fièvre typhoïde (1,5%) au sein des patients conforte cette hypothèse en révélant que l'indication du test n'émane pas d'une bonne consultation clinique qui aurait permis d'écarter un grand nombre de diagnostics différentiels. Sur la prévalence des symptômes, il n'y a pas eu de différence entre les cas infectés et les cas douteux. Les patients infectés présentaient significativement plus de douleurs abdominales et de diarrhée que les cas négatifs. Les sujets douteux, outre les deux symptômes cités précédemment, présentaient significativement plus d'anorexie et de céphalées. Ainsi les douleurs abdominales et la diarrhée ont été les symptômes les plus présomptifs de fièvre typhoïde dans notre échantillon.

En plus de la fièvre, les douleurs abdominales ont été constamment rapportées dans plusieurs études, qui rapportent également une forte prévalence des céphalées sans toutefois en avoir comparé la prévalence avec les cas négatifs et les cas douteux. Il s'agit notamment des études de Crump *et al.* (100% de fièvre, 92% de douleurs abdominales et 88% de céphalées), de Issack *et al.* en Ile Maurice (98% de fièvre et 79% de céphalées) de Nsutebu *et al.* au Cameroun (93% de douleurs abdominales, 89,9% de fièvre et 67,8% de céphalées) et Lefebvre *et al.* au Sénégal (97% de fièvre, 50% de céphalées, 71% de vomissements, 54% de douleurs abdominales et 49% de diarrhées) (8-10, 17).

Des 200 patients, 15 (7,5%) sans signes cliniques d'infection typhique ont présenté un titre d'anticorps anti-O élevé (1/200). Hamze *et al.* ont également retrouvé 15% de patients sans signes (clinique ou bactériologique) d'infection typhique mais ayant un titre d'anticorps anti-O compris entre 1/800 jusqu'à 1/1600 (1). Plusieurs travaux menés dans les pays d'endémie ont également rapporté un titre élevé d'anticorps chez des sujets sans typhoïde décelable (18-22). Selon Parry *et al.*, en pays d'endémie, les populations présentent des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes des *Salmonella* en raison d'une exposition continue à de petites quantités du germe (7).

Sensibilité et spécificité

La sensibilité de la technique a été basse, posant le problème de prise en charge des patients réellement infectés. Il y a eu un grand écart entre la spécificité obtenue pour la technique sur plaque (98,06%) et celle obtenue pour les résultats rendus par les laboratoires (91,08%), reflet de la non reproductibilité de la technique. Cela a pu être influencé par l'absence de titrage ou le non respect des procédures de dilution et la disparité des seuils de positivité et des critères d'interprétation. Cette diminution de la spécificité explique également l'écart entre le nombre de résultats rendus « positifs » et la morbidité de la fièvre typhoïde.

Le taux de confirmation des cas que nous avons obtenu est proche de celui obtenu par Hamze *et al.* (98%) et élevé par rapport

à celui de Pang *et al.* (75 %) (2, 15). Pang *et al.* ont utilisé comme critère de positivité un titre en agglutinines O supérieur ou égal à 1/160. Plusieurs auteurs ont en effet évoqué la nécessité de réadapter les critères d'interprétation du sérodiagnostic de Widal et Félix dans les pays endémiques, compte tenu des nombreuses probabilités de réactions croisées (23-28). Selon Hamze *et al.* le seuil de 1/160 donnerait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 68 %, signifiant qu'environ 1 cas sur 3 de fièvre typhoïde ne serait pas diagnostiquée par ces nouveaux critères d'interprétation (2). Pour Parry *et al.*, un titre en agglutinines O supérieur ou égal à 1/200 donnerait des résultats plus fiables (7).

Par la technique sur plaque nous avons obtenu 1 % de faux négatifs, tout comme Hamze *et al.* (2 %) (2). Les résultats faussement négatifs ont pu provenir de : la présence d'une infection débutante, de la mise en place d'une antibiothérapie précoce, des difficultés/erreurs dans la réalisation pratique de l'analyse, variations dans la préparation des antigènes commercialisés ou de rares cas de fièvre typhoïde avérée sans élévation du taux des anticorps.

Sur les résultats rendus par les laboratoires, 3 cas sur 4 ont été confirmés par la technique de référence, soit 25 % de faux positifs. Le CDC au Tadjikistan en 1997 a obtenu 30 % de faux positifs (16). Rao *et al.* ont obtenu 26 % et Ngwu *et al.* 23 % (29, 30). Ces taux de faux positifs élevés montrent les limites du sérodiagnostic de Widal et Félix (5, 31-35). Ils peuvent être imputables aux réactions croisées du fait de la communauté antigénique avec de nombreux germes ubiquitaires. En dehors des zones intertropicales, le sérodiagnostic de Widal et Félix, pratiqué chez un patient non vacciné ou non exposé à la maladie peut avoir une valeur diagnostique. En zone endémique par contre, les populations sont régulièrement exposées aux antigènes de *Salmonella* sp. et d'autres germes infectieux (paludisme) (2, 4, 29, 35-38). Par ailleurs le diagnostic sérologique repose classiquement sur l'obtention de titres croissants des anticorps anti-O et anti-H (7). Ceci n'est pas toujours le cas puisque la population a naturellement un taux élevé d'anticorps et une antibiothérapie précoce est souvent instaurée dès les premiers signes, décapitant l'infection et inhibant la production d'anticorps (4, 7, 31, 39, 40). Selon Hoffmann *et al.* : « les résultats d'un premier sérodiagnostic de Widal et Félix, que ce soit par le test de référence ou de routine, sont virtuellement ininterprétables ; à moins que la sensibilité, la spécificité de même que les valeurs prédictives du test ne soient connues spécifiquement pour le laboratoire où il est réalisé » (41).

La goutte épaisse a été positive chez 20 patients (10 %). De ces patients, 3 (15 %) ont présentés un profil sérologique au sérodiagnostic de Widal et Félix permettant de confirmer une co-infection *Plasmodium falciparum* et *Salmonella typhi*. Lefebvre *et al.* avaient rapporté la présence concomitante de *Plasmodium falciparum* chez 25,5 % des patients atteints de fièvre typhoïde confirmée par l'analyse bactériologique (17). Pour 11 (55 %) des patients à goutte épaisse positive de notre échantillon, le profil sérologique douteux nous a amené à évoquer plusieurs hypothèses et à retenir devant l'absence de signes évocateurs, la probabilité d'une réaction croisée avec *Plasmodium*. Le Minor *et al.* avaient déjà émis l'hypothèse d'une réaction croisée avec le paludisme ou d'une « susceptibilité à développer le paludisme par ceux qui sont affaiblis par une fièvre typhoïde » (42).

Enfin ce travail a permis de révéler que la pratique du sérodiagnostic de Widal et Félix n'est pas homogène (protocoles opératoires, réactifs, interprétation des résultats). De plus l'auto-prescription du test par la population suite à l'échec d'une automédication antipaludique n'est pas justifiée.

Conclusion

Nous avons évalué la pratique de l'agglutination sur plaque du sérodiagnostic de Widal et Félix pratiquée en routine dans la plupart des laboratoires au Togo en comparaison à l'agglutination en tube, technique de référence.

Les 3 patients présentant une fièvre typhoïde confirmée par le sérodiagnostic de Widal et Félix étaient âgés de 21 à 30 ans. Ils étaient élèves et étudiants, ce qui invite à un suivi de l'hygiène dans les cantines qui desservent les établissements scolaires, voire la vaccination contre la fièvre typhoïde en milieu scolaire. Les symptômes les plus présomptifs de fièvre typhoïde ont été la fièvre, les douleurs abdominales et la diarrhée.

La faible sensibilité du sérodiagnostic de Widal et Félix en routine (60,0 %) permet d'émettre des doutes sur les résultats rendus par les laboratoires. De même sa spécificité (91,08 %) conforte l'écart entre les résultats positifs rendus et la morbidité de l'affection. Le fort taux de réactions croisées avec la plupart des germes ubiquitaires accroît la probabilité d'obtenir des résultats faussement positifs. Nous avons eu 42 résultats douteux (21,0 %) pour lesquels il y a eu une ou plusieurs agglutinations ne concordant avec un profil positif vis-à-vis d'aucune salmonelle pathologique. Le résultat de la sérologie, avec l'agglutination d'un seul antigène, étant le seul argument thérapeutique pour nombre de prestataires, il se pose le problème d'usage rationnel de la ciprofloxacine et du chloramphénicol prescrits dans le traitement de la fièvre typhoïde au Togo. Ces résultats rappellent que dans un contexte de forte endémicité de maladies infectieuses, il est nécessaire que la technique de référence soit appliquée et que les résultats de la sérologie soient effectivement interprétés avant toute conclusion sur le statut d'un patient vis-à-vis de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes.

Les pratiques professionnelles devraient être standardisées et un algorithme clair développé et communiqué pour la prise en charge efficiente de la fièvre typhoïde au Togo. Nous suggérons l'instauration d'un système de surveillance pour contrôler la morbidité et la mortalité de la fièvre typhoïde au Togo. En outre il est souhaité que soit développé un test immunologique sensible, spécifique, reproductible et d'interprétation aisée pour le diagnostic rapide des fièvres typhoïde et paratyphoïdes.

Références

1. Hamze M, Vincent P. La fièvre typhoïde au nord du Liban : étude sur 8 ans (1992-1999) utilisant le test de Widal. *East Mediterr Health J* 2004 ; 10 : 180-6.
2. Hamze M, Naboulsi M, Vincent P. Evaluation du test de Widal pour le diagnostic de la fièvre typhoïde au Liban. *Pathol Biol* 1998 ; 46 : 613-6.
3. Willke A, Ergonul O, Bayar B. Widal test in diagnosis of typhoid fever in Turkey. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 ; 9 : 938-41.
4. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years: later still plagued by controversy. *Postgrad Med J* 2000 ; 76 : 80-4.
5. Shukla S, Patel B, Chitnis DS. 100 years of Widal test & its reappraisal in an endemic area. *Indian J Med Res* 1997 ; 105 : 53-7.
6. Abraham G, Teklu B, Gedebu M, Selassie GH, Azene G. Diagnostic value of the Widal test. *Trop Geogr Med* 1981 ; 33 : 329-33.
7. Parry CM, Hoa NT, Diep TS, Wain J, Chinh NT, Vinh H, *et al.* Value of a single-tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 2882-6.
8. Crump JA, Youssef FG, Luby SP, Wasfy MO, Rangel JM, Taalet M, *et al.* Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 539-44.

9. Issack MI. Epidemiology of typhoid fever in Mauritius. *J Travel Med* 2005; 12 : 270-4.
10. Nsutebu EF, Martins P, Adiogo D. Prevalence of typhoid fever in febrile patients with symptoms clinically compatible with typhoid fever in Cameroon. *Trop Med Int Health* 2003; 8 : 575-8.
11. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005; 366 : 749-62.
12. Hsu CC, Chen WJ, Chen SY, Chiang WC, Hsueh PR. Fatal septicemia and pyomyositis caused by *Salmonella typhi*. *Clin Infect Dis* 2004; 39 : 1547-9
13. Srikantiah P, Girgis FY, Luby SP, Jennings G, Wasfy MO, Crump JA, et al. Population-based surveillance of typhoid fever in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 : 114-9.
14. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 : 623-8.
15. Singh PS. Two hundred false Widal positive cases from eastern U.P. *J Assoc Physicians India* 1996; 44 : 842.
16. Brooks WA, Hossain A, Goswami D, Nahar K, Alam K, Ahmed N, et al. Bacteremic typhoid fever in children in an urban slum, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 : 326-9.
17. Lefebvre N, Gning SB, Nabeth P, Ka S, Ba-Fall K, Rique M, et al. Aspects clinique et biologique de la fièvre typhoïde au Sénégal : Étude de 70 cas. *Med Trop* 2005; 65 : 543-8.
18. Caumes E, Ehya N, Nguyen J, Bricaire F. Typhoid and paratyphoid fever: a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. *J Travel Med* 2001; 8 : 293-7.
19. Ochiari RL, Wang X, Von Seidlein L, Yang J, Bhutta ZA, Bhattacharya SK, et al. *Salmonella paratyphi* A rates, Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 : 1764-6.
20. Basnyat B. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005; 366 : 1603.
21. House D, Wain J, Ho VA, Diep TS, Chinh NT, Bay PV, et al. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39 : 1002-7.
22. Couetdic G, Leroy J, Estavoyer JM, Michel-Briand Y. Valeur comparée d'une méthode immunoenzymatique et de l'agglutination de Widal-Félix pour le sérodiagnostic de 48 salmonelloses digestives aiguës. *Med Mal Infect* 1992; 22 : 909-12.
23. Duthie R, French GL. Comparison of methods for the diagnosis of typhoid fever. *J Clin Pathol* 1990; 43 : 863-5.
24. Hosoglu S, Geyik MF, Akalin S, Ayaz C, Kokoglu OF, Loeb M. A simple validated prediction rule to diagnose typhoid fever in Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100 : 1068-74.
25. Ismail TF. Rapid diagnosis of typhoid fever. *Indian J Med Res* 2006; 123 : 489-92.
26. Lim PL, Tam FC, Cheong YM, Jegathesan M. One-Step 2-Minute test to detect typhoid-specific antibodies based on particle separation in tubes. *J Clin Microbiol* 1998; 36, 2271-8.
27. Clegg A, Passey M, Omena M, Karigifa K, Suve N. Re-evaluation of the Widal agglutination test in response to the changing pattern of typhoid fever in the highlands of Papua New Guinea. *Acta Trop* 1994; 57 : 255-63.
28. Coovadia YM, Singh V, Bhana RH, Moodley N. Comparison of passive haemagglutination test with Widal agglutination test for serological diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *J Clin Pathol* 1986; 39 : 680-3.
29. Rao PS, Prasad SV, Arunkumar G, Shivananda PG. *Salmonella typhi* VI antigen co-agglutination test for the rapid diagnosis of typhoid fever. *Indian J Med Sci* 1999; 53 : 7-9.
30. Ngwu BA, Agbo JA. Typhoid fever: clinical diagnosis versus laboratory confirmation. *Niger J Med* 2003; 12 : 187-92.
31. Rodrigues C. The Widal test—more than 100 years old: abused but still used. *J Assoc Physicians India* 2003; 51 : 7-8.
32. Joly B, Reynaud A. Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Lavoisier ed, Paris, 2003, 356 p.
33. Handojo I, Edijanto SP, Proboboesodo MY, Mahartini NN. Comparison of the diagnostic value of local Widal slide test with imported Widal slide test. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 : 366-70.
34. Smith SI, Odunukwe NN, Niemogha MT, Ahmed AO, Efiemokwu CA, Otuonye MN, et al. Diagnostic methods for typhoid fever in Nigeria. *Br J Biomed Sci* 2004; 61 : 179-81.
35. Massi MN, Shirakawa T, Gotoh A, Bischnu A, Hatta M, Kawabata M. Rapid diagnosis of typhoid fever by PCR assay using one pair of primers from flagellin gene of *Salmonella typhi*. *J Infect Chemother* 2003; 9 : 233-7.
36. Tohme A, Abboud J, El-Murr T, Ghyad E. Fièvre typhoïde : Etude rétrospective de 52 cas observés au Liban. *Presse Med* 2002; 31 : 1257-62.
37. Jumba MM, Mirza NB, Mwaura FB. *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* antibodies in Kenya. *East Afr Med J* 1995; 72 : 755-7.
38. Khan MA, Mekan SF, Abbas Z, Smego RA Jr. Concurrent malaria and enteric fever in Pakistan. *Singapore Med J* 2005; 46 : 635-8.
39. Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie Clinique. Ellipses ed, Paris, 2000, 602 p.
40. Saha SK, Ruhulamin M, Hanif M, Islam M, Khan WA. Interpretation of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in Bangladeshi children. *Ann Trop Paediatr* 1996; 16 : 75-8.
41. Hoffman SL, Flanigan TP, Klaucke D, Leksana B, Rockhill RC, Punjabi NH, et al. The Widal slide agglutination test, a valuable rapid diagnostic test in typhoid fever patients at the infectious diseases hospital of JAKARTA. *Am J Epid* 1986; 869-75.
42. Le Minor L, Richard C. Méthodes de laboratoire pour l'identification des entérobactéries. Institut Pasteur ed, Paris, 1993.



Hôpital Principal de Dakar, Sénégal © Michel R.