

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Shigelloses

Actualités 2023

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère 12/06/2023

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Les shigelloses ou dysenteries bacillaires sont des maladies du péril fécal dues à des entérobactéries, les shigelles. Elles ont été responsables en temps de guerre de grandes épidémies. Elles persistent actuellement sous forme endémique dans les pays tropicaux, où elles sont fréquentes, en particulier pendant la période la plus chaude et la plus humide de l'année. Lors de désastres (cataclysmes naturels, conflits, migrations ou regroupements de populations réfugiées) surviennent des épidémies explosives avec une mortalité importante.

On estime que l'infection touche environ 160 millions de personnes chaque année provoquant 70 000 à 200 000 décès, dont entre 35 000 et 65 000 enfants de moins de 5 ans. Cette charge de morbidité et de mortalité souligne l'importance des shigelles en tant que priorité de santé publique.

L'infection est endémique dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie, notamment dans les pays pauvres ne disposant pas de bonnes conditions d'hygiène et d'infrastructures sanitaires efficaces. En Occident, la maladie concerne essentiellement les voyageurs internationaux avec quelques milliers de cas par an en Europe.

L'isolement très répandu de souches de shigelles résistantes aux antibiotiques laisse actuellement peu de solutions thérapeutiques, d'où l'intérêt des approches utilisées pour la mise au point de vaccins anti-*Shigella*.

2. Épidémiologie

Les shigelles sont des entérobactéries à Gram négatif, dont on distingue quatre espèces :

- *Shigella dysenteriae*,
- *Shigella flexneri*,
- *Shigella boydii*,
- *Shigella sonnei*.

Suivant les pays, une shigelle domine, comme par exemple *S. flexneri* au Rwanda (68 %), en Inde (58 %) ou *S. sonnei* en Thaïlande (85 %).

Il y a dans chaque espèce plusieurs sérotypes. *Shigella dysenteriae* type 1 (*Sd1*) ou bacille de Shiga, est cause de la forme épidémique, *S. flexneri 2a* est responsable de la forme endémique.

Les shigelles sont des bactéries liées à l'homme : elles ne sont pas retrouvées dans la nature en dehors de l'environnement humain.

La contamination est féco-orale, directe par contact interhumain avec des malades ou des porteurs asymptomatiques, en particulier par manuportage, ou indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les selles. Les mouches, sous les tropiques, constituent un facteur de contamination de l'alimentation considéré comme secondaire. Une transmission par voie sexuelle a été rapportée, la prévalence des infections à shigelles augmentant chez les homosexuels masculins.

Les shigelles sont très virulentes et provoquent une infection du tube digestif avec quelques dizaines de germes (seulement: 10 à 100 bacilles suffisent à induire la maladie). Les cibles

principales sont l'enfant de moins de 5 ans, rarement atteint avant 6 mois s'il est nourri au lait maternel, et les personnes s'en occupant, le vieillard, la femme enceinte et le sujet immunodéprimé. La forme endémique de l'infection liée à *Shigella flexneri* de sérotype 2 domine dans les PED, où surviennent 99 % des cas des shigellose. Les flambées épidémiques dues à *S. dysenteriae* type 1 sont contemporaines des conflits, des déplacements de populations (épidémie dans la région des Grands Lacs en 1993-1994). Les conditions de survenue d'épidémies de shigelloses sont le surpeuplement, les mauvaises conditions d'assainissement, le manque d'hygiène et l'insalubrité de l'eau.

Les réfugiés arrivant actuellement en Europe sont particulièrement vulnérables aux diarrhées infectieuses, du fait de leur état physique dégradé et de leurs conditions de vie altérées par la promiscuité, l'hygiène précaire, l'accès difficile à un réseau d'eau potable et aux sanitaires. Un programme de surveillance des pathogènes intestinaux, mis en place en Allemagne, a montré que 0,3 % des réfugiés étaient porteurs de salmonelles ou de shigelles, avec parfois des résistances bactériennes susceptibles d'engendrer des impasses thérapeutiques, notamment chez les enfants

3. Pathogénie

Les manifestations cliniques des shigelles sont liées à un phénomène invasif avec envahissement des cellules intestinales, multiplication intracellulaire et destruction des cellules. Il s'ensuit une importante inflammation de la muqueuse accompagnée d'une diarrhée glairo-sanglante. À ce mécanisme invasif s'ajoute pour *Sd1* la sécrétion d'une toxine (ou shiga-toxine), cytotoxique, responsable de la composante hydrique de la diarrhée.

4. Clinique

4.1. La forme classique : le syndrome dysentérique

Après une incubation courte de 24 à 72 heures, et une diarrhée hydrique durant 2 à 3 jours, le syndrome dysentérique s'installe, caractérisé par une dysenterie fébrile glairo-sanglante avec :

- une fièvre à 39-40° C, une sensation de malaise, une asthénie,
- de violentes douleurs abdominales à type d'épreintes, un ténesme, des vomissements,
- l'émission quasi-permanente des selles glairo-sanglantes et purulentes, innombrables (plus de 100 par 24 h) avec à l'examen microscopique de nombreux polynucléaires neutrophiles et des globules rouges.

Cette dysenterie impose des examens bactériologiques des selles et fait discuter une rectosigmoïdoscopie.

La rectosigmoïdoscopie au tube souple permet d'explorer le rectum et le sigmoïde, la progression au-delà étant douloureuse. Elle n'est pratiquée que si les examens bactériologiques des selles n'apportent pas le diagnostic. Elle montre une muqueuse œdématiée, inflammatoire, recouverte d'un exsudat muco-purulent, présentant des hémorragies, avec par endroits des ulcérations. Elle permet un écouvillonnage rectal et des biopsies à la pince à coloscopie à visée bactériologique, parasitologique et histologique.

L'évolution de la forme classique dure en moyenne une semaine. Les shigelles sont éliminées dans les selles 1 à 4 semaines après la fin des symptômes et il n'y a pas de portage chronique.

4.2. Les formes cliniques

4.2.1. Les formes bénignes réalisent une diarrhée aqueuse, souvent non fébrile. Elles sont dues, en particulier, à *S. sonnei*, espèce prévalente dans les pays industrialisés (Israël, USA).

4.2.2. Les formes graves sont surtout observées en zone tropicale et en rapport avec *Sd1* et *S. flexneri 2a*.

Elles sont caractérisées par :

- des complications locales : perforation (diagnostic par clichés de l'abdomen sans préparation), péritonite, atonie colique, hémorragies intestinales, mégacôlon toxique, choc septique.

- des complications générales :

- immédiates : déshydratation avec pertes hydro-électrolytiques (hyponatrémie < 120 mEq/L, hypokaliémie < 2 mEq/L); septicémie (2 à 4 %) surtout chez les sujets immunodéficients, les enfants drépanocytaires ou malnutris ; hypoglycémie < 2 mmol/L chez l'enfant ; atteintes neurologiques (convulsions, troubles de la conscience) chez l'enfant; réaction leucémoïde; syndrome hémolytique et urémique (SHU) avec insuffisance rénale aiguë; purpura thrombotique thrombocytémique.

- à distance : malnutrition avec retard staturo-pondéral sévère chez les jeunes enfants, syndrome de Fissenger-Leroy-Reiter.

Les facteurs prédictifs de mortalité sont : âge inférieur à 5 ans, tachycardie, mégacôlon toxique, polynucléose à polynucléaires neutrophiles, myélémie.

4.2.3. Des formes subaiguës durant plusieurs semaines ont été décrites, ainsi que des **rechutes** en cas d'échec thérapeutique.

4.2.4. Les infections par *E. coli* producteurs de Shiga-toxine (STEC),

Les *E. coli* producteurs de Shiga-toxine sont des *E. coli* entérohémorragiques (EHEC). Le sérotype *EHEC 0157* est dominant (2/3 des cas) parmi les STEC. L'épidémie qui a sévi en Allemagne en 2011 était due à *EHEC 0.104:H4*. La toxine STX induit une cascade inflammatoire déclenchant des lésions endothéliales rénales et la formation de microthrombus dans de multiples organes. La principale complication est le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) post diarrhéique. Trois critères biologiques sont retenus pour le diagnostic : une anémie hémolytique avec schizocytose (schizocytes > 2 %), une thrombopénie, une insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 60 µmol/L avant l'âge de 2 ans, > 70 µmol/L au-delà de 2 ans).

Environ 1 à 5 % des patients pédiatriques développent une insuffisance rénale terminale chronique. 25 à 30 % développent des troubles rénaux persistants ou apparaissant plus tard (protéinurie, hypertension et/ou diminution de la fonction glomérulaire).

Une atteinte neurologique est rapportée dans environ 30 % des cas. Les manifestations sont des convulsions présentes dans ¾ des cas, avec le risque d'un état de mal épileptique, une irritabilité, une léthargie. Le risque de décès et de séquelles est classiquement important. Dans une série récente portant sur 202 enfants infectés, une complication neurologique a été observée dans 22 cas (11 %) La grande majorité (91%) a évolué vers une récupération complète.

Le taux de mortalité est inférieur à 5 %.

La contamination se fait par voie alimentaire, par contact interhumain ou par contact avec des ruminants contaminés.

La prévalence du SHU du aux STEC n'est pas connue dans les PED, alors qu'elle est de 0,91/100 000 enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine.

Le SHU associé aux Shigatoxines et du aux EHEC représente 90 % des SHU pendant l'enfance. Il est plus rarement dû à *Shigella dysenterae* type 1 et exceptionnellement à *Streptococcus pneumoniae*.

Une enquête épidémiologique a été réalisée en Nouvelle-Zélande sur le SHU pendant 23 ans. Elle a montré que le SHU est une cause importante de néphropathie des jeunes enfants, que le risque d'insuffisance rénale chronique à distance n'est pas négligeable et que l'atteinte cérébrale par voie microangiopathique aggrave le pronostic immédiat.

5. Diagnostic

5.1. Il est direct basé sur l'isolement et l'identification des shigelles par coproculture : ensemencement des selles sur milieux sélectifs (milieu de Hektoen, milieu Shigelle-Salmonelle), identification sur milieux urée - indol, Kligler-Hajna, identification biochimique sur galeries, sérogroupage (sérum Pasteur), antibiogramme.

L'analyse bactériologique des prélèvements doit être effectuée dans les 2 à 4 heures suivant leur recueil. Si les échantillons doivent être conservés, ils seront placés dans un milieu de transport à 4 °C (glycérol tamponné en solution salin ou milieu de Carry-Blair). Il faut toujours associer à la coproculture des examens parasitologiques de selles.

Les hémocultures sont systématiques chez le malade fébrile, d'autant plus qu'il est immunodéprimé.

Les biopsies de muqueuse colique faites sous recto-sigmoïdoscopie à la pince à coloscopie montrent un infiltrat de la muqueuse colique au sein de laquelle on peut identifier une cryptite aiguë, un infiltrat de la lamina propria, des abcès détruisant l'épithélium et le tissu muqueux sous-jacent. La sous-muqueuse n'est pas concernée par le processus inflammatoire. Ces images ne sont pas spécifiques. Mais, l'intérêt des biopsies coliques est aussi leur étude bactériologique et parasitologique.

5.2. Des tests de diagnostic rapide ont été mis au point à l'Institut Pasteur de Paris et à l'Institut Pasteur d'Ho-Chi-Minh Ville pour le diagnostic des shigelloses à *S. flexneri 2a* sur des prélèvements de selles : résultats en 5 à 15 minutes. Ils sont en évaluation sur le terrain pour *S. dysenteriae*.

5.3. La PCR détecte toutes les souches virulentes des quatre groupes de shigelles.

6. Traitement

6.1. Il associe réhydratation hydro-électrolytique et antibiothérapie

De nombreuses souches de shigelles (en particulier *Sd1*) sont multirésistantes aux antibiotiques précédemment utilisés : tétracycline, ampicilline, cotrimoxazole, acide nalidixique. Les fluoroquinolones (ciprofloxacine) sont le traitement de première intention pour tous les malades atteints de shigellose. Elles comportent de nombreux avantages : activité plus élevée, moindre résistance, doses et durée du traitement inférieure.

Les experts réunis en février 2004 au Bangladesh ont fondé l'emploi de la ciprofloxacine en première intention sur :

- son innocuité administrée aux enfants (pas d'arthropathie),
- le coût du traitement qui depuis la vente des médicaments génériques est moins élevé que celui de l'acide nalidixique.

La ciprofloxacine est prescrite dans les formes classiques à la dose de 500 mg, 2 fois par jour per os chez l'adulte pendant 3 jours, et à la dose de 20 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant. Un traitement minute (prise unique) donne, chez l'adulte, les mêmes résultats, avec un taux de guérison de 90 %.

Le traitement repose aussi sur la ceftriaxone et l'azithromycine. Dans les formes graves, la ceftriaxone est associée à la ciprofloxacine, elle est prescrite par voie intraveineuse, d'autant que le pronostic vital est en jeu.

La part des souches résistantes aux antibiotiques est en augmentation en France : 22 % des shigelles isolées à l'Institut Pasteur en 2021 étaient résistantes aux trois classes d'antibiotiques prescrites, à savoir les fluoroquinolones, l'azithromycine et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Les bactéries ultrarésistantes sont de la famille de *S. sonnei*, la plus répandue en Europe. Au Royaume-Uni, il a été observé début 2022 une augmentation des cas de shigelloses résistants chez les hommes homosexuels. Pour l'OMS,

les shigelles sont des « pathogènes prioritaires » pour lesquels de nouveaux traitements doivent être rapidement trouvés.

6.2. Aucun traitement spécifique n'est reconnu pour le SHU, la prise en charge est symptomatique. Le traitement symptomatique du SHU comporte des transfusions, si nécessaire une épuration extra-rénale et éventuellement des échanges plasmatiques et des anticorps monoclonaux.

Au cours de l'épidémie de 2011 en Allemagne due à *EHEC 0.104:H4* (plus de 800 patients atteints) : plasmaphèreses, éculizumab (anticorps monoclonal anti protéine C5 du complément), immuno-absorption (efficacité due à la déplétion de complexes immuns circulants ou de la shiga-toxine elle-même?) ont été mis en œuvre sans bénéfice réel. Les antibiotiques, accusés de favoriser le largage massif de shiga-toxines au moment de la mort bactérienne, ont été bénéfiques. Avec l'association méropénème (Meronem®) et ciprofloxacine (avec ou sans rifaximine [Xifaxan®]), il n'a pas été observé de choc toxique, l'éradication d'*E. coli* a été plus rapide, il y a eu une diminution de la mortalité.

7. Prophylaxie

Elle est basée, outre sur une prise en charge des cas, sur la lutte contre le péril fécal. Plusieurs études ont montré que les mains sales, l'eau de boisson contaminée, les mauvaises conditions d'assainissement et une hygiène inadéquate aux toilettes favorisent la transmission de la shigellose.

Les interventions destinées à prévenir la transmission de *Shigella* sont les suivantes : meilleure hygiène des mains, assurance de la qualité de l'eau de boisson, y compris la désinfection de l'eau avant utilisation et le stockage de l'eau dans de bonnes conditions, amélioration des conditions d'assainissement, modification des pratiques d'hygiène aux toilettes pour réduire au maximum le contact entre les mains et les selles, et élimination de mouches.

Les candidats vaccins sont des vaccins anti-*Shigella* vivants oraux atténués (vaccins anti-*Shigella* monovalents [*S. flexneri*, *S. dysenteriae 1*, *S. sonnei*] ou multivalents [*S. flexneri* + *Sd1* + *S. sonnei*]) et des vaccins anti-*Shigella* conjugués polysaccharidiques O (*S. flexneri*, *S. sonnei*). Des essais cliniques sont en cours. L'idéal serait la mise au point d'un vaccin unique à utiliser aussi bien pour les populations des pays industrialisés que pour celles des pays d'endémie.

Références

- Germani Y, Sansonetti P. Shigellose et infection à *Escherichia coli* entéroinvasifs. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-026-A-10, 1999, 9p.
- Carre D., Chapelain J.C., Debonne J.M., Klotz F. Diarrhées aiguës infectieuses. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-003-V-10, 2000, 16p.
- De Widerspach-Thor A., D'Alteroche L., Rault A., Thuan J.F., Masseron T., Hovette P. Facteurs prédictifs de mortalité des shigelloses sévères. *Med. Trop.*, 2002, 62, 101.
- Gendrel D. Les fluoroquinolones chez l'enfant. *Med. Trop.*, 2002, 62, 185-192.
- OMS. Traitement de la shigellose par les antibiotiques. *REH*, 2004, 79, 355-356.
- OMS. Shigellose : charge de morbidité, épidémiologie et prise en charge des cas. *REH*, 2005, 80, 94-99.
- OMS. Besoins et orientations futures en matière de vaccins anti-*Shigella*. *REH*, 2006, 81, 51-58.
- Nato F., Phalipon A., Phiong Thi Nguyen L. *et al.* Dipstick for rapid diagnosis of *Shigella flexneri 2a* in stool. *Plos ONE*, 2007.
- Sadorge C., Jolly N., Béchet S. *et al.* Essai de phase I et de phase II d'un vaccin vivant oral atténué de *Shigella dysenteriae type 1* chez des volontaires sains. *Med. Trop.*, 2007, 87, 371.

- Germani Y., Sansonetti P. Shigelloses et infections à *Escherichia coli* entéroinvasifs. *Encyclopédie médico-chirurgicale* (Elsevier Masson SAS Paris),. Maladies infectieuses, 8-026-A 10, 2008.
- King L.A., Espié E., Haeghebaert S et al. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007. BEH, 2009, 14 : 7 avril 2009.
- Bertholet-Thomas A., Ranchin B., King L-A., Bacchetta J., Belot A., Gillet Y., Collardeau-Frachon S, Cochat P. Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique : Quand y penser ? Quel suivi ? *Archives de Pédiatrie*, 2011,18, 823-830.
- Rimek D. Salmonella and Shigella colonization identified by a screening programme in refugees arriving in the federal state of Thuringia, Germany, in 2015. 6th ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) (Amsterdam, Pays-Bas) : 9-12 avril 2016.
- Bowen A, Grass J, Bicknese A et coll.: Elevated Risk for Antimicrobial Drug-Resistant Shigella Infection among Men Who have Sex with Men, United States, 2011-2015. *Emerg Infect Dis.*, 2016 ; 22 : 1613-1616.
- Costigan CS, Raftery T, Carroll AG, Willes DM. Neurological involvement in children with hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr* 2022; 181 : 501-512.
- Wong W, Prestidge C, Dickens A, Roaldson R. Diarrhoea associated hemolytic uremic syndrome and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in New Zealand childrens : clinical features and short-term complications from a 23-year cohort study. *J Ped Child Health* 2023, 59 : 493-498.
- Lefèvre S, Njamkepe E, Feldman S et al. Rapide emergence of extensively drug-resistant *Shigella sonnei* in France. *Nature communications*, 28/1/2023.