



HAL
open science

La Shigellose : une nouvelle IST ?

Chloé Bourguignon

► **To cite this version:**

Chloé Bourguignon. La Shigellose : une nouvelle IST?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02495897

HAL Id: dumas-02495897

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495897>

Submitted on 2 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse N°74

Thèse pour l'obtention du **DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN
MEDECINE**

La Shigellose : une nouvelle IST ?

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2019 par

Chloé BOURGUIGNON

Née le 09/11/1988 à Paris (75)

Directeur de thèse
Professeur CAZANAVE Charles

Rapporteur de thèse
Docteur DESCLAUX Arnaud

Membres du jury

Pr. DUPON Michel
Dr. DE BARBEYRAC Bertille
Pr. CASTERA Philippe
Dr. ROBERT David
Pr. CAZANAVE Charles

Président du jury
Juge
Juge
Juge
Directeur

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur DUPON Michel, merci de me faire l'honneur de présider mon jury et de votre disponibilité malgré un planning compliqué. En espérant que le travail que j'ai fourni répondra à vos attentes, recevez toute mon admiration.

A Monsieur le Professeur CAZANAVE Charles, Charles, merci de m'avoir fait confiance malgré une rencontre disons inhabituelle...Merci de m'avoir lancée sur ce sujet tout à fait passionnant, que j'ai pu apprécier en lien avec la médecine générale. Travailler avec toi est parfois sportif, mais toujours enrichissant. Je ne retiens que le meilleur, reçois toute mon admiration pour ton travail quotidien et ton engagement dans les projets de recherche.

A Madame le Docteur De Barbeyrac Bertille, merci d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme de faire partie de mon jury. Le sujet vous intéressant particulièrement, j'espère avoir pu répondre à vos attentes de spécialiste. Recevez tout mon respect et ma reconnaissance pour votre présence.

A Monsieur le Docteur ROBERT David, merci d'avoir accepté de juger ce travail, auquel vous avez grandement collaboré. Merci pour votre incroyable disponibilité et votre efficacité au cours de nos échanges de mails malgré vos activités professionnelles très prenantes. Je n'aurais pu obtenir un échantillon de cas aussi important sans votre précieuse aide. Recevez toute ma reconnaissance et mon respect pour votre travail.

A Monsieur le Professeur CASTERA Philippe, un grand merci d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme mon travail. Mes souvenirs de vos cours pendant mon internat de médecine générale sont tous excellents, vous avez toujours su nous intéresser et susciter un sain débat au cours des échanges. J'espère être une aussi bonne professionnelle que vous dans ma pratique future, recevez ma reconnaissance et mon admiration pour votre engagement dans notre formation.

A Monsieur le Docteur DESCLAUX Arnaud, merci d'avoir accepté ce rôle de rapporteur pour ce travail. Tu as été très efficace dans cette entreprise. Reçois ma gratitude.

A Monsieur le Docteur RONCIN Loïc, merci pour ton aide précieuse et tes conseils. Tu es un des premiers interlocuteurs avec qui j'ai pu échanger sur le sujet de ma thèse après Charles, et ton enthousiasme m'a motivée dès les premiers moments. Reçois toute ma gratitude et toute ma sympathie.

A Madame DECOIN Madeleine, merci pour ton aide, tes conseils et les quelques heures passées sur l'abstract pour la RICAI. Tu m'as souvent aidée à voir plus clair dans mes objectifs avec beaucoup de bienveillance. Merci pour la découverte des fraises confites et le coaching à domicile, reçois ma gratitude et mon affection, continue comme cela.

A Madame LACAZE-BUZY Laetitia, merci pour votre avis quant à la réalisation de ce travail. Vous m'avez orientée et rassurée au mieux.

Aux secrétaires de Charles, Gigi et Amandine, les rayons de soleil lors de mes visites au 4^{ème}, toujours souriantes, enjouées et aidantes. Votre calme et l'ambiance que vous parvenez à imposer dans votre bureau ont été très réconfortants lors de mes passages. Restez comme vous êtes les filles, ne changez rien, on a besoin de vous !

À ma famille :

A mes parents : merci pour votre amour, votre présence au quotidien, votre soutien moral et matériel, merci d'être là toujours, dans les bons et les mauvais moments, merci d'être vous, je n'aurais pu souhaiter meilleurs parents. Je vous aime mes titis.

A ma sœur : ma chère Caro, 30 ans que tu me supportes, 30 ans que ta bienveillance et ton soutien permanents ont rendu ma vie plus facile. Merci d'être notre éternelle « gouffie » qui nous fait nous sentir si drôles. Merci surtout d'être mon puits de science littéraire, merci pour les histoires que tu m'as racontées qui m'ont donné le goût de la lecture. Je t'aime.

A mon frère : merci pour tes conseils toujours raisonnables, les moments sportifs golfigues et culturels partagés, quelques bons restaurants et beaucoup d'éclats de rire. Si nous nous voyons moins tu restes toi aussi « mon incroyable grand-frère ». Je t'aime.

A mes amis :

À Rithy et Romain : mes Doudoux d'amour, on ne saura jamais lequel de vous deux est MON MEILLEUR AMI, et je ne donnerai d'ailleurs pas de réponse définitive...Oui je veux que vous continuiez à vous défoncer pour obtenir le titre ! Deux amitiés absolument à part, avec leurs particularités et leurs charmes, vous m'êtes indispensables mes titis, heureuse que nous partagions nos vies depuis le début de nos années fac. Impatiente de partir avec vous à Dublin, je vous aime fort mais encore plus après quelques pintes !

À Laureline : ma plus « vieille » amie. Du « rideau » du stade Mimoun à Issy-les-Moulineaux, en passant par les tours de Fort en P1 au cours desquels on se raccompagnait une bonne quinzaine de fois chacune, jusqu'à ce jour si particulier, tu as toujours été là. Pour les vraies amitiés la distance n'a aucune importance et on le prouve encore.

À Margaux : ma collègue de sous-colle d'abord, et surtout une amie proche, avec qui rire et échanger en toute confiance est si simple.

À mes amies de la faculté : **Charlène** qui me manque tant en Métropole, **MJ et Inès** que j'espère bien revoir plus souvent, **Aude**, à qui je souhaite le meilleur dans sa vie de femme mariée et bientôt maman, **à Dacine** avec qui les discussions sont toujours interminables et profondes.

À Amélie, ravie d'avoir été ton témoin à ton mariage civil, vivement le religieux dans ce chez-toi plein de souvenirs de vacances si parfaites.

À Alexandre, mon vieil ami plus parisien que parisien depuis la prépa à la P1 aux Saints-Pères. Une amitié qui s'est écrite dans le temps. Tu me manques au fin fond de la Bretagne (?!).

À Nicolas, mon ami le plus exigeant sur le plan vestimentaire, quelques fous rires mémorables dans la voiture de Paris à Souillac, un fort Bamako dans la tête et des mimes comme s'il en pleuvait. Ravie de te compter parmi mes amis mon cher Nico.

À Lucas, surtout du rire, des défis improbables à la nuit tombée, quelques compétitions de mimes, et surtout une bienveillance permanente, heureuse de te connaître mon cachalot.

À **Marie**, mon ana-path de compétition, une amitié nouée à Marrakech au fond de deux lits jumeaux, qui a encore de belles années devant elle. Continue de me faire rire et continuons notre apprentissage de la vie au cours d'interminables verres.

À **Pierre**, j'aurais bien aimé passer ma thèse avant toi pour le principe, le destin, et UNIQUEMENT lui en a décidé autrement. Moi aussi je suis de mauvaise foi nocturne..

Aux magnifiques rencontres de l'internat de Bordeaux, **Thomas le « chien loup »** avec qui le refrain « mais oui moi aussi c'est exactement ça ! » est le plus fréquent au cours de nos longues conversations ; à **Carole** qui n'est jamais loin même à Lille, mais qu'on aimerait toujours avec soi tant ta présence et ton rire sont réconfortants ; **Simon** dit « le fourbe » qui prend toujours les bonnes photos au bon moment ; **Loulou** qui est toujours partante pour une soirée improvisée ; à notre spéciale : Café rouge/Café brun/Café rouge/Café brun/Milos/La Suite qui en auraient des choses à raconter; à **Pierre** mon voisin d'en face et à mon beau projet raisonnable d'achat de girafe dont j'attends le mariage avec sa jolie Laeti de pied ferme ; à **Céline**, qui rend mon Doudou heureux tous les jours, qui assure sur tous les plans tout en me ravissant toujours par sa constance et sa bienveillance, vivement vous 4 ; à **Gregoire** et ses improbables déguisements Cuir-cuir-cuir moustache ; à **Dimitri** ses playlists et son sens de la fête très corporate ; à **Raoul** qui m'a appris où était le Népal et qui m'a fait découvrir le corgi, mon futur chien ; à **Chloé Bio Stylée** (sur mon répertoire), avec qui j'ai quelques jolis souvenirs sur un bateau et auprès d'un DJ ; à **Clémence**, qui nous manque outre-Rhin et pour qui je suis si heureuse de la voir épanouie avec son Chrichri et leur petit bout.

Aux Villenevois qui sont devenus bien plus : **Béatrice** une amitié qui m'est très chère nouée et renforcée entre Biarritz et Bordeaux pour des week-ends plus ou moins raisonnables mais toujours absolument parfaits. Merci pour ton soutien et ta bienveillance, heureuse de te connaître Béa.

À **Clément**, tout a commencé avec des rires (de veau ?), et quelques émotions et restaurants basques plus tard c'est maintenant une amitié forte qui nous unit. Très heureuse de t'avoir vu fonder ta famille avec une femme si parfaite, à bientôt pour un crossfit à 5!

Aux rencontres de Périgueux :

À **Jennifer**, mon exilée suisse qui me manque beaucoup, vivement quelques week-ends à Genève ou ailleurs, une amitié solide qui ne souffre pas de la distance ;

À **Chloé et Marie** mes deux jolies jeunettes, tellement de souvenirs toutes les trois, de soirées, de shopping (beaucoup) et de voyages, j'espère que l'on pourra en créer beaucoup d'autres ensemble ;

À **Matthieu**, une amitié complète, oui qu'est ce qu'on RAI, mais nos échanges sont également toujours enrichissants, que ce soit sur la forme avec tes découvertes de vocabulaire, ou le fond avec le souci de notre développement personnel réciproque, MERÇAI pour tout Matthieu.

À **Christèle** : une bonne humeur qui sent bon la réunion. Ravie de te connaître Choupie. A ma colocatrice de Saint-Jean-de-Luz, **Anaïs** : merci pour ta douceur et ta bienveillance. Ces 6 mois restent un des meilleurs souvenirs de mon internat, et tu en es une des causes principales !

Aux rencontres port-internat :

À **Cécile**, je te le dirais mieux avec l'accent que tu connais. Merci d'être là mon Taitai, pour ta constance, ton soutien et tes conseils. Je ne doute pas que notre amitié perdure très longtemps, Lousetou n'est pas si loin...

À **Chantal**, LA secrétaire médicale, qui a cette grande qualité de toujours garder le sourire même dans les pires journées, et avec qui échanger et rire est si naturel. Merci de ta confiance et de ton aide, encore quelques journées de boulot et de salades caesar à la pause déjeuner !

À **Morgane**, fan de Dire Straits et de la médecine de campagne comme moi, quelques bons restaurants périgourdins et des débriefings sans fin.

À **Marc**, merci pour tous ces jolis moments partagés, notre complicité et ton aide dans les moments de crises typiquement « benbourguignons ». Merci pour la sérénité réconfortante que tu conserves toujours. J'ai aimé ces quelques mois ensemble, il me tarde la suite.

LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
FIGURES ET TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
PARTIE I : LA SHIGELLOSE, DIARRHÉE DU VOYAGEUR MAIS PAS QUE	14
1. GÉNÉRALITÉS SUR LA SHIGELLOSE	15
1.1 Bactériologie.....	15
1.2 Pathogénicité.....	15
1.3 Transmission.....	16
1.4 Diagnostic clinique.....	16
1.5 Diagnostic biologique.....	17
1.6 Traitement.....	20
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	22
2.1 Généralités.....	22
2.2 Conduites sexuelles à risque des patients HSH.....	23
2.3 Premières constatations de transmission sexuelle.....	24
2.4 Premières épidémies.....	26
3. PROBLÉMATIQUE DE L'ÉMERGENCE DE RÉSISTANCES	30
3.1 Résistance à l'ampicilline et au triméthoprim-sulfaméthoxazole.....	30
3.2 Résistance aux quinolones.....	31
3.3 Résistance aux macrolides.....	33
3.4 BLSE.....	34
3.5 Bactéries multi-résistantes.....	35
4. RAPPORT DU CNR 2017	38
PARTIE II: REPORT OF A CLUSTER OF A CLUSTER OF MULTI-DRUG RESISTANT <i>SHIGELLA SONNEI</i> G IN BORDEAUX	41
Abstract.....	44
Introduction.....	45
Methods.....	46
Results.....	49
Discussion.....	57

References.....	60
PARTIE III :DISCUSSION/CONCLUSIONS.....	63
Principaux résultats.....	64
Éléments de discussion.....	69
Points forts et limites de l'étude.....	71
Perspectives/Conclusions.....	73
REFERENCES.....	75
ANNEXES.....	81
VALORISATION.....	89
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	90
RÉSUMÉ.....	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMP	Ampicilline
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AZM	Azithromycine/ Azythromycin
BLSE	Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR	Bactérie Multi-Résistante
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIP	Ciprofloxacin/ Ciprofloxacine
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNR	Centre National de Référence
CTX	Cotrimoxazole
EPGL	Enquête Presse Gays et Lesbiennes
EIEC	<i>Escherichia coli</i> entéro-invasif
FQ	Fluoroquinolone
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSH	Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes
IST	Infection Sexuellement Transmissible
LABM	Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale
MSM	Men who have Sex with Men
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
NA	Acide Nalixidique
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
PCR	Polymerase Chain Reaction
PrEP	Prophylaxie Pré-Exposition pour le VIH
RICAI	Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
STEC	<i>E. coli</i> producteurs de shiga-toxine
STI	Sexually Transmitted Infection

TMP-SMX	Triméthoprim-Sulfaméthoxazole
TIAC	Toxi-Infection Alimentaire Communautaire
UFC/ml	Unités Formant Colonies/mL
VHA	Virus de l'Hépatite A
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization
XDR	Bactérie ultra-Résistante

FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1, p.20: Comparaison de la sensibilité de la culture *versus* PCR (BD MAX EBP assay).

Tableau 2, p.32 : Taux de résistance à la ciprofloxacine chez les *S. flexneri* et *S. sonnei* isolés en Europe-Amérique et en Asie-Afrique entre 1998 et 2009.

Tableau 3, p.34 : Sensibilité à l'azithromycine de 26 souches de *Shigella* spp. issues de 25 patients, à Montréal de Janvier 2012 à Avril 2013.

Tableau 4, p.34 : Caractéristiques et sensibilité aux antibiotiques de 4 souches de *Shigella* spp. avec sensibilité diminuée à l'azithromycine, à Montréal de Janvier 2012 à Avril 2013.

Tableau 5, p.39: Pourcentage de résistance aux antibiotiques des différents sérogroupes de *Shigella* (France métropolitaine, 2017).

Figure 1, p.22 : Répartition des espèces de *Shigella*.

Figure 2, p.24 : Répartition des cas masculins de shigellose selon l'orientation sexuelle et la notion de voyage.

Figure 3, p.26 : Les cas d'infections à *S. sonnei* répartis par mois, année et sexe à San Francisco entre janvier 2000 et septembre 2001.

Figure 4, p.28 : Cas de shigelloses répartis par sexe, âgés de 16 à 60 ans (A) sérotypes 2a et 3a de *S. flexneri* et (B) *S. sonnei* sans notion de voyage.

Figure 5, p.36: Infections à *S. sonnei* selon la date de diagnostic et le phénotype de résistance aux antibiotiques aux États-Unis du 19 Mai 2014 au 7 Mai 2015.

Figure 6, p.38 : Évolution des sérogroupes de *Shigella* (France métropolitaine, 2013-2017).

Figure 7, p.39 : Évolution du nombre de souches de *Shigella* spp. résistantes à l'azithromycine.

INTRODUCTION

L'infection à *Shigella* s'est d'abord développée de manière endémique dans les pays à faible ressource économique et à faible niveau d'hygiène par la voie féco-orale, mais elle est également présente dans les pays industrialisés depuis des décennies. Il s'agit de la 2^{ème} cause de diarrhée bactérienne en retour de voyage après *Escherichia coli* entérotoxigène, et c'est le principal agent causal des toxi-infections alimentaires communautaires (TIAC).

Les premières notions de contamination sexuelle datent des années 70 au cours desquelles des cas groupés sont décrits dans de grands centres urbains américains. C'est à San Francisco qu'un travail fait état d'une contamination concernant en majorité des jeunes adultes masculins appartenant à la communauté homosexuelle. Les pratiques sexuelles orales avec les rapports bucco-anaux semblent alors représenter le mode de transmission principal suspecté.

De véritables épidémies ont ensuite été décrites. Entre 2000 et 2012, en Amérique du Nord, en Australie et au Japon, sont rapportés les premiers cas de shigellose à transmission sexuelle chez des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH). En Europe c'est en Allemagne qu'une première épidémie est décrite début 2000, puis au Royaume-Uni entre 2004 et 2014, et enfin en Espagne sous la forme d'une enquête épidémiologique.

Les souches circulantes, ainsi que les données d'antibiogrammes y sont décrites. Les premières notions de résistance apparaissent, d'abord à l'ampicilline (AMP) et au cotrimoxazole (CTX), puis aux fluoroquinolones (FQ) et à l'azithromycine (AZM). L'émergence des premières *Shigella* comme bactéries multi-résistantes (BMR), voire ultra-résistantes (XDR), est décrite au cours des années 2010.

Le cas français est illustré dans le rapport 2017 du Centre National de Référence *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* (CNR-ESS). Les espèces majoritaires circulantes sur les 5 dernières années sont représentées par les souches *Shigella sonnei* et *Shigella flexneri*. Est constatée une augmentation constante des cas déclarés en France métropolitaine et ceux-ci ne sont accompagnés d'une notion de voyage que dans un tiers des cas. Le sex-

ratio donne une nette prédominance des cas masculins avec, de plus, une plus grande résistance à l'AZM que dans la population féminine.

C'est au regard de ces données et de l'augmentation substantielle des conduites sexuelles à risque dans la population des HSH que notre étude a été menée en collaboration avec le CNR-ESS. Il s'agissait d'abord d'identifier un cluster disséminant sur Bordeaux Métropole sur le troisième trimestre 2018, par analyse des données d'antibiogramme, de sérotypage et génétiques. Secondairement, la transmission sexuelle était envisagée en étayant les profils socio-démographiques, cliniques et comportementaux des patients infectés. Le lien avec les antécédents d'autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) traitées et la présence de souches BMR ont également été recherchés. Des pistes concernant la modification des prises en charge des syndromes dysentériques en médecine de ville sont par ailleurs envisagées.

Ce travail comprend trois volets :

- **La première partie** : présentation brève de la *Shigella*, son diagnostic clinique et l'évolution des méthodes diagnostiques. Y est ajoutée une revue de la littérature sur la contamination sexuelle, les différentes épidémies et l'émergence des résistances. Les conduites à risque sexuelles potentielles des HSH sont également rappelées, ainsi que les liens avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un résumé du dernier rapport du CNR 2017 conclue ce chapitre.
- **La deuxième partie : étude épidémiologique descriptive rétrospective se déroulant sur Bordeaux Métropole entre janvier 2015 et août 2018.** Les données bactériologiques ont été colligées *via* le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et les Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale (LABM) de Bordeaux métropole. Les données comportementales des patients suivis au CHU ont été documentées sur dossier, et les autres *via* un questionnaire transmis aux médecins traitants prescripteurs. Le CNR-ESS quant à lui nous a transmis les données de typage, a complété les données bactériologiques disponibles, ainsi que les analyses génétiques des souches d'intérêt. Cette partie est présentée sous la forme d'un article en anglais.
- **La troisième partie** résume en français les principaux résultats ainsi que les perspectives de notre travail.

**PARTIE I : LA SHIGELLOSE, LA DIARRHÉE DU
VOYAGEUR MAIS PAS QUE...**

1. GENERALITES SUR LA SHIGELLOSE

1.1 Bactériologie

En 1892, la dysenterie a été définie par un médecin Sir William Osler comme « l'une des quatre plus grandes maladies du monde ». Il ajoute que « sous les tropiques, elle détruit plus de vies que le choléra, et elle a été plus fatale aux armées que la poudre et des balles ».

Cinq ans plus tard, en 1897, c'est au Japon que le microbiologiste Kiyoshi Shiga (07/02/1871-25/01/1957) en identifie l'agent causal : *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteriae*), dont le genre *Shigella* est ainsi baptisé, comme la toxine produite la shiga-toxine (1).

C'est une entérobactérie, bacille à Gram négatif, anaérobie facultatif immobile, non encapsulée. Génétiquement, elle constitue une variété invasive du genre *E. coli*.

Les bactéries du genre *Shigella* sont réparties en quatre espèces ou sérogroupes, eux-mêmes divisés en différents sérotypes :

- Groupe A constitué de l'espèce *S. dysenteriae* : il en existe 17 sérotypes. Le premier est appelé le bacille 1 ou bacille de Shiga.
- Groupe B correspondant à l'espèce *Shigella flexneri* (*S. flexneri*) : il en existe six sérotypes et neuf sous-types. Le sérotype 2a est présent de façon endémique dans les pays en voie de développement mais est également retrouvé dans les pays industrialisés tout comme le sérotype 3a.
- Groupe C représenté par l'espèce *Shigella boydii* (*S. boydii*) : il en existe 20 sérotypes majoritairement présents en Afrique.
- Groupe D avec la *Shigella sonnei* (*S. sonnei*) : celle-ci ne présente qu'un sérotype, avec cinq biotypes différents, a, b, e, f et g prédominant. C'est l'espèce prévalente dans les pays émergents et industrialisés.

1.2 Pathogénicité

Cette bactérie a un pouvoir pathogène important, puisque 10 à 100 bacilles suffisent pour provoquer la pathologie. Le processus inflammatoire est très rapide : après avoir survécu à l'acidité gastrique, les shigelles vont envahir les cellules épithéliales intestinales puis le tissu constituant la muqueuse recto-colique, se multipliant et se développant latéralement. Suite à la destruction cellulaire vont alors se

développer des micro-abcédations, puis des ulcérations superficielles saignantes finalement recouvertes d'une pseudo-membrane constituée de mucus, de débris cellulaires, de leucocytes et de *Shigella*. L'atteinte est plutôt terminale, siégeant au niveau du côlon. Les souches appartenant au groupe 1 des *S. dysenteriae*, produisent une exotoxine cytopathogène, responsable dans les suites du syndrome hémolytique et urémique (SHU) qui en fait toute la gravité (2).

1.3 Transmission

Le seul réservoir de la *Shigella* est l'humain, la transmission est donc inter humaine. Elle peut se faire par voie indirecte, féco-orale, par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par les selles dans des conditions sanitaires favorisant. Et par contact direct *via* le manuportage avec des malades ou des porteurs asymptomatiques. La bactérie est excrétée dans les selles jusqu'à 4 semaines suivant l'épisode infectieux en l'absence de traitement antibiotique efficace (2).

1.4 Diagnostic clinique

L'interrogatoire s'attache à rechercher une notion de contagion avec un patient symptomatique, une éventuelle épidémie dans un lieu de restauration collective ou un retour de voyage en zone d'endémie (Afrique et Asie du Sud-est principalement) dans les deux semaines précédant le début des symptômes.

Deux mécanismes à distinguer devant la présence de diarrhées :

- Le mécanisme toxinique responsable du syndrome cholériforme donnant des diarrhées aqueuses. Les causes sont principalement virales, mais également bactériennes avec les *E. coli* entérotoxigènes (tourista), ou les *Vibrio cholerae*.
- Le mécanisme entéro-invasif, responsable du syndrome dysentérique provoqué par les bactéries de type *Shigella* (ou encore *Salmonella* ou *Campylobacter*). Celles-ci sont responsables de troubles variés en fonction de l'espèce causale : allant de la diarrhée aqueuse concernant les *S. sonnei*, à la véritable colite hémorragique pour *S. dysenteriae* et *S. flexneri* 2a.

La shigellose, ou dysenterie bacillaire concerne en particulier le sérotype *S. dysenteriae*. Le tableau associe alors des douleurs abdominales intenses accompagnées de diarrhées

glairo-sanglantes afécales, parfois purulentes voire hémorragiques. Est présent un ténésme anal avec faux besoin, épreinte, ainsi que des nausées et des vomissements. La fièvre est élevée, avec une forte altération de l'état général.

Concernant l'espèce *S. sonnei*, la diarrhée aqueuse plus rarement glairo-sanglante va régresser spontanément en 3 à 4 jours sur un terrain immunocompétent.

Les complications dépendent du terrain comme de la souche causale :

- Des bactériémies ou des septicémies à point de départ intestinal pouvant se compliquer de choc septique ;
- Une déshydratation due à la fièvre et à l'abondance des pertes hydro-électrolytiques de la diarrhée, menant au collapsus et à l'insuffisance rénale aiguë ;
- Une hypoglycémie pouvant provoquer convulsions et coma ;
- Un SHU avec insuffisance rénale aiguë sévère le plus souvent mortelle en l'absence de possibilités rapides de réanimation ;
- Un mégacôlon toxique ou encore une occlusion intestinale pouvant aboutir à une perforation avec péritonite (3).

1.5 Diagnostic biologique

- **La coproculture**

Il y aurait environ 10^{11} bactéries par gramme de selles, avec une population variée de bactéries anaérobies, d'entérobactéries et d'entérocoques. Il existe une fluctuation en nombre et en qualité de la flore intestinale, au dépend de variables comme l'utilisation d'antibiotiques ou une modification du régime alimentaire.

La complexité de l'isolement d'un agent pathogène au milieu de la richesse de cette flore réside dans la présence en faible quantité de celui-ci. Concernant la bactérie qui nous intéresse : la *Shigella* est présente en faible quantité dans les prélèvements, environ 10^3 UFC/mL. Elle est également fragile dans les selles avec une survie modérée entre le recueil, le temps de transport et la mise en semence(3).

La coproculture nécessite par ailleurs 48 heures avant le rendu du résultats, temps pendant lequel le patient n'est pas traité et risque donc de transmettre l'infection à

d'autres personnes, à moins qu'une antibiothérapie probabiliste n'ait été prescrite sur forte présomption clinique de diarrhée bactérienne.

- **La "Polymerase chain reaction" (PCR) ou l'amplification génique**

Dans le cas des *Shigella*, la cible amplifiée est le gène *ipaH* (« invasion plasmid antigen »), qu'elles ont en commun avec les *E. coli* entéro-invasif (EIEC). Le résultat sera donc mixte, positif ou négatif pour les deux espèces, la PCR ne pouvant les distinguer.

Concernant les *E. coli* producteurs de shiga-toxine (STEC) et les *S. dysenteriae*, les cibles sont les gènes *stx1a* et *stx2* codant pour les shiga-toxines qu'ils ont en commun (4).

En France depuis l'année 2017 dans nos LABM d'intérêt, toute demande de recherche de bactéries entéropathogènes est systématiquement réalisée par biologie moléculaire (PCR multiplex en temps réel). C'est le kit « entéric bacterial panel assay » qui est utilisé sur le BDMax System®. Ceci permet la recherche simultanée des bactéries suivantes :

- Salmonella* spp.
- Shigella* spp. /EIEC
- Campylobacter jejuni*/*E.coli*
- S. dysenteriae* /STEC
- Plesiomonas shigelloïde*
- Yersinia enterocolitica*
- Vibrio* spp.

Les seuils de détection sont les suivants :

- *Shigella* spp. : 84-374 UFC/TR
- *Campylobacter* : 10-95 UFC /TR
- *Salmonella* spp : 193-620 UFC/TR
- STEC / *S. dysenteriae* : 223-910 UFC/TR
- *Y. enterocolitica* : 209-227 UFC/TR
- *Vibrio* spp. : 79-252 UFC/TR
- *P. shigelloïdes* : 257-458 UFC/TR

TR : tube réactionnel de 15mL de solution tampon échantillon, composée de 10 microL de selles.

En cas de positivité : la mise en culture permettra l'isolement de la bactérie incriminée

et la réalisation d'un antibiogramme.

En pratique, un échantillon de selles est donc recueilli et transporté au laboratoire, homogénéisé et placé dans l'appareil *via* un tube de tampon échantillon. Les cellules bactériennes sont alors lysées : l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) est extrait. L'acide nucléaire ainsi obtenu est amplifié et la cible sera détectée en utilisant une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR). Les cibles amplifiées sont détectées au moyen de sondes d'hydrolyse marquées. L'amplification, la détection et l'interprétation des signaux sont effectuées automatiquement par l'appareil. Le test inclut également un contrôle de la présence de substances inhibitrices, ainsi que les défaillances de l'instrument ou des réactifs.

Le résultat en biologie moléculaire est rendu en 3 heures. Le processus étant totalement automatisé, et il gagne en fiabilité du fait de la limitation de l'intervention humaine (5).

- **Comparaison PCR/Coproculture**

La PCR est testée dans une étude parue en 2013 dans le « Journal of Clinical Microbiology », avec des résultats très en faveur de la biologie moléculaire, en particulier pour la sensibilité (6). Concernant l'ensemble des entéropathogènes, la sensibilité de la culture allait de 52,9 % à 76,9 % et la spécificité de 99,9 % à 100 % ; alors que la sensibilité de la PCR atteignait 100 %, et la spécificité de 99,4 à 100 %.

Le panel BD MAX® des bactéries entériques, la technique utilisée par nos laboratoires d'intérêt, est comparé avec la coproculture dans une étude parue en 2014 dans la même revue (7). Pour une concentration de 10^6 CFU/mL pour le *Campylobacter* spp. et 10^7 UFC/mL pour les autres pathogènes détectés, la sensibilité et la spécificité de la PCR sont de 100 % par rapport à la coproculture. Avec les concentrations habituelles décrites dans les selles de 10^3 UFC/mL, 81 % de sensibilité pour la PCR est rapporté contre 25 % pour la culture (Tableau 1).

Tableau 2. Comparaison de la sensibilité de la culture *versus* PCR (BD MAX EBP assay) (7)

Isolate type (from prepared stool samples)	Sensitivity (%) by organism concentration and measurement method									
	10 ⁷ CFU/ml		10 ⁶ CFU/ml		10 ⁵ CFU/ml		10 ⁴ CFU/ml		10 ³ CFU/ml	
	BD MAX	Culture	BD MAX	Culture	BD MAX	Culture	BD MAX	Culture	BD MAX	Culture
<i>Campylobacter</i> ^a	NA ^b	NA ^b	100	100	100	100	100	63.8	100	43.8
EHEC (O157) ^c	100	100	100	75	100	75	87.5	12.5	13.3	0
<i>Salmonella</i> ^d	100	100	100	100	100	81.3	68.8	31.3	43.8	0
<i>Shigella</i> ^d	100	100	100	100	100	75	100	38	81	25

Une analyse multicentrique évaluant la même technique en 2015 va au-delà de ces résultats (8). En isolant les résultats concernant les *Shigella*, une sensibilité de 99,1 % et une spécificité de 99,7 % sont décrites.

L'intérêt de ces techniques de biologie moléculaire est majeur : en rendant un résultat négatif ou positif quelques heures après la réception de l'échantillon, il est un précieux outil pour la prise en charge clinique de ces syndromes diarrhéiques parfois trompeurs dans leur présentation clinique et anamnestique.

- Si négatif : on évite une mise en culture inutile avec une grande spécificité ;
- Si positif : il permet d'améliorer les techniques de culture sur des agents pathogènes connus de grande fragilité.

1.6 Traitement

- Résistances naturelles aux antibiotiques

La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification. La résistance naturelle se traduit habituellement par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la valeur critique basse de concentration de l'antibiotique concerné. Les entérobactéries ont des spectres de résistance naturelle communs : avec l'oxacilline, la pénicilline G, l'acide fusidique, les glycopeptides et le linézolide.

Une sensibilité naturelle concerne donc les bêta-lactamines, les aminosides, les quinolones, les sulfamides, les tétracyclines, le chloramphénicol, la colistine et la fosfomycine.

Mais elles sont ensuite classées en sept groupes distincts selon leur profil de résistance aux bêta-lactamines. Les *Shigella* spp. appartiennent au groupe 1 des entérobactéries : production de céphalosporinase faiblement exprimée *via* la présence du gène *ampC* sans résistance naturelle aux bêta-lactamines (9).

- **Traitement recommandé**

L'espèce *S. sonnei* étant prévalente en France, la conduite à tenir thérapeutique la concerne en premier lieu. Dans la plupart des cas ces infections seront symptomatiques environ 4 jours puis cèderont spontanément. Toutefois l'intérêt de leur traitement ciblé ne peut se discuter : la diminution de la durée des symptômes, comme celle du portage asymptomatique, et donc de la contagion. D'un point de vue de santé publique il s'agit alors de diminuer la morbi-mortalité en limitant l'apparition des complications.

Les recommandations 2004 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) n'ont pas été modifiées depuis, et recommandent l'emploi des antibiotiques comme décrits plus bas pour le traitement des syndromes dysentériques à *S. sonnei*.

- Chez l'enfant, dans les formes peu sévères, l'AZM est l'antibiotique recommandé en première intention. En cas d'intolérance digestive ou de forme sévère d'emblée, l'usage des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) est recommandé avec la ceftriaxone.

Enfin en cas d'échec des mesures précédentes, ce sont les FQ qui sont censées prendre le relais avec la ciprofloxacine (CIP).

- Chez l'adulte, la CIP est recommandée en cure courte par voie orale 500 à 750mg deux fois par jour pendant 3 jours, ou bien avec l'ofloxacine 200mg deux fois par jour pendant 3 jours.

- En cas d'échec les C3G seront utilisées : ceftriaxone à 1 à 2g/j pendant 3 jours.

Pas de recommandation précise pour le traitement des diarrhées à *S. flexneri* en France (10).

Le site de l'institut Pasteur quant à lui fait état des résistances émergentes, surtout concernant les sérogroupes *S. flexneri* et *S. dysenteriae* en Asie. Sans recommandation d'antibiothérapie par ailleurs (2).

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 Généralités

La shigellose est endémique dans la plupart des pays en voie de développement et elle représente avec *E. coli* entéro-toxinogène la principale cause mondiale de diarrhée sanglante (Figure 1).

S. flexneri représente l'espèce endémique dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire ; *S. sonnei* elle, prédomine dans les pays à haut niveau de revenu sous forme endémique, avec de petites poussées épidémiques dans des lieux collectifs comme les écoles ou les centres de vacances.

Le bacille de Shiga cause de véritables pandémies dans les zones pauvres et surpeuplées avec des conditions d'hygiène délétères avec difficultés d'approvisionnement en eau. On estime qu'elle provoque chaque année au moins 140 millions de cas de diarrhée sanglante et entre 600 000 et 1 million de décès. La majorité (99 %) des infections dues à *Shigella* surviennent dans les pays en développement, 70 % de ces cas et 60 % des décès concerneraient des enfants de moins de 5 ans. « Les réfugiés et les populations déplacées sont particulièrement exposés au risque ». Ce qui explique que sur les deux dernières décennies, plusieurs foyers de grande ampleur se sont développés en Afrique, en Asie du Sud et en Amérique centrale (2). Sont également concernés, en terme de population à risque, les voyageurs revenant de zones d'endémies et les HSH (1).



Figure 1. Répartition des espèces de *Shigella* spp. (11)

2.2 Conduites sexuelles à risque des patients HSH

L'institut de veille sanitaire mène régulièrement depuis la fin des années 1980 l'Enquête Presse Gays et Lesbiennes (EPGL). Il s'agit d'une étude transversale, anonyme, auto-administrée, basée sur le volontariat *via* initialement la presse, et par la suite *via* les sites internet communautaires. Dès 1997 une augmentation substantielle des comportements sexuels à risque est constatée. La dernière enquête disponible date de 2011 : les pénétrations anales non protégées restent importantes en nombre dans la pratique, peu importe si le partenaire est occasionnel ou régulier, son statut séropositif ou négatif. Ce taux de rapports non protégés est par ailleurs élevé dans le cas des rapports avec plusieurs partenaires (12-13).

Au fil des années, l'utilisation de l'outil internet – mais surtout ces dernières années des applications mobiles géolocalisées - a « libéré » les personnes dans leur recherche de partenaire affectif et sexuel (14). Ces outils constituent un environnement libre et non contraint, où il est possible d'échapper à « une pression normative visant à la régulation sociale de la sexualité ». Tout en favorisant les rencontres sexuelles anonymes, c'est également un facteur de risque de transmission du VIH comme d'autres IST (15).

L'utilisation fréquente de produits psycho-stimulants pour intensifier les relations sexuelles et les prolonger, ou « chemsex », a émergé. Les premiers produits utilisés étaient le cannabis et les poppers dans l'EPGL de 2004. Ces pratiques ont maintenant évolué avec l'utilisation courante de drogues de synthèse comme les cathinones, la méthamphétamine, la cocaïne, le GHB (gamma-hydroxybutyrate) désormais remplacé par le GBL, ainsi que la kétamine (usage médical détourné). Ces consommations sont souvent associées à une consommation d'alcool, le tout contribuant à la propagation des hépatites virales comme du VIH (16-19).

Par ailleurs, il est à noter que l'usage de la prophylaxie pré-exposition pour le VIH (PrEP), s'il est un outil fondamental dans la lutte contre le VIH chez les patients à risque, a pu également contribuer à relâcher les conduites préventives comme l'utilisation du préservatif (20-21).

Les diverses épidémies décrites dans la littérature concernant des entérobactéries dans la population des HSH incriminent en particulier les rapports bucco-anaux, ou « anulingus » ou « rimming », comme facteurs de risque importants de contracter ces infections (22-25). C'est le cas pour l'hépatite A (26-27), le *Campylobacter* (28), la *Salmonella* (29), ou encore *E. coli* (30-31). Le lien avec le VIH comme avec d'autres IST est également mis en évidence (28-29).

2.3 Premières constatations de transmission sexuelle

Les premiers articles soulevant cette problématique datent des années 70 et émanent tous des États-Unis, en particulier des grands centres urbains tels que Seattle, New-York ou encore San Francisco.

De nouvelles espèces sont alors observées: à San Francisco en 1974 il s'agit de la souche *S. flexneri* 2a qui contraste avec l'espèce *S. sonnei* habituellement trouvée (32). Un peu plus tard en 1977, une nouvelle augmentation substantielle des cas de shigelloses est notée avec une apparition de la souche *S. flexneri* 3a, circulant en majorité chez des adultes masculins âgés de 20 à 39 ans (33).

A partir de juillet 1975 dans le comté de Seattle (34), les deux espèces majoritaires isolées lors d'une épidémie sont *S. sonnei* et *S. flexneri*, et à nouveau apparition d'une souche jusqu'alors inconnue *S. flexneri* 3a.

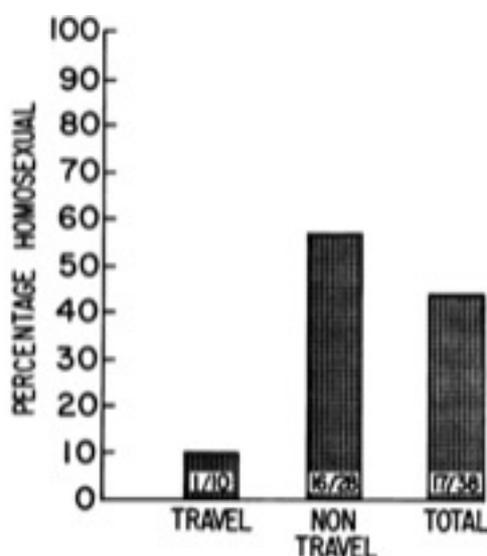


Figure 2. Répartition des cas masculins de shigellose selon l'orientation sexuelle et la notion de voyage (35)

Des épidémies concernant en majorité des jeunes adultes appartenant à la communauté homosexuelle y sont décrites (32-35).

Les pratiques sexuelles orales semblent représenter le mode de transmission principal suspecté, sans notion de contamination alimentaire (32), ou de voyage (Figure 2) (35). Les fellations et les contacts bucco-anaux habituels chez les patients infectés évoquent le caractère sexuel de la transmission (33-34).

Le volet bactériologique s'ouvre également avec l'émergence de résistances à la tétracycline (TET) et à la streptomycine (STR), mais des sensibilités à l'AMP et au CTX semblant conservées (33).

Des premières notions préventives émergent dans les discussions, comme l'éviction des contacts bucco-anaux dans les suites de symptômes diarrhéiques ou la nécessité de renforcer le dépistage des IST chez les patients HSH contractant une shigellose (35).

En l'absence de source alimentaire trouvée, l'hypothèse des infections entériques transmises sexuellement dans la population des HSH est plusieurs fois soulevée. Les agents infectieux retenus sont ceux de la fièvre typhoïde, de l'amibiase, de la giardiase, des salmonelles et des hépatites virales (32-33, 36). Les infections avaient été contractées sur une courte période n'excédant pas 6 mois, avec la voie de contamination sexuelle privilégiée(36).

En 1979 le « Bulletin of the New York Academy of Medicine » (25), publie finalement une brève revue de la littérature confirmant l'émergence de la voie de transmission sexuelle de différents micro-organismes entériques dans différentes localisations aux États-Unis. Après un rappel physiopathologique, les modes de contamination traditionnels alimentaire ou par péril fécal au retour de voyage sont rendus obsolètes devant l'apparition de la dissémination sexuelle dans la population des HSH *via* les pratiques de l'anulingus et la fellation d'un pénis contaminé fécalement. Les premières recommandations en découlent : il s'agirait de recueillir l'orientation sexuelle, comme les pratiques sexuelles potentiellement à risque devant la survenue de syndromes

dysentériques ; et ce d'autant plus en l'absence de voyage ou de contexte évoquant une TIAC.

2.4 Premières épidémies

- Amérique du Nord

Dans une étude conduite au Québec entre 1999 et 2001 (37), est confirmée une épidémie à *S. sonnei* chez les patients HSH. En moyenne sur la période, 71 % des patients infectés étaient des hommes, 81 % dont l'orientation sexuelle était connue étaient HSH avec 96,7 % de *S. sonnei*.

A Vancouver, c'est entre 2010 et 2012 qu'est décrite l'augmentation de la souche *S. flexneri* 1, puis du sérotype 3 avec un pic en 2012 remplaçant la souche *S. sonnei* antérieurement présente. Elle concerne la même population, avec un âge médian de quarante-trois ans (38).

Un article paru en 2001 émanant du « Centers for Disease Control and Prevention »(CDC), fait également état d'une épidémie de *S. sonnei* dans la communauté des HSH à San Francisco entre janvier et décembre 2000 (Figure 3). Durant cette période étaient décrits 230 cas de *S. sonnei*, contre les 21 cas annuels sur la période de 1996 à 1999. L'âge médian était de 39 ans, 211 patients étaient des hommes (92 %), dans lesquels 121 se déclaraient HSH (22).

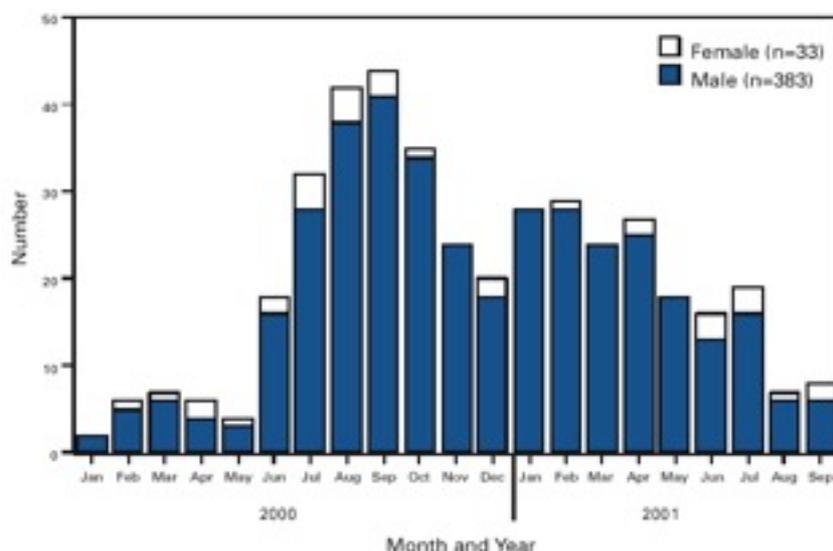


Figure 3. Les cas d'infections à *Shigella sonnei* répartis par mois, année et sexe à San Francisco entre janvier 2000 et septembre 2001 (22)

Les conduites sexuelles incluant le sexe avec multiples partenaires, au moins un anulingus et une fellation dans la semaine précédaient l'apparition des symptômes (22).

Un lien avec le VIH est par ailleurs fortement suspecté : l'orientation sexuelle et le statut sérologique pour le VIH étaient connus, était trouvée une majorité de HSH avec séropositivité (37-38).

- **Australie**

Toujours au début des années 2000, du 1^{er} janvier au 31 juillet 2000 sont signalés 148 cas d'infections à *S. sonnei* à New South Wales en Australie (13), sachant que la moyenne annuelle des cas était auparavant de 95. Sur les souches signalées, 83 % appartiennent au biotype g, et la population atteinte concerne le plus souvent les HSH (80 %). De même à Victoria entre 2008 et 2012, est rajoutée l'absence de voyage, avec 210 cas sur 500 acquis localement (39). Le principal facteur de risque comportemental décrit était la fréquentation de lieux de sexe collectifs comme les saunas dans les 15 jours précédant l'apparition des symptômes (13), et plus généralement le contact homosexuel masculin (120/150 soit 80 % des cas) (39).

- **Europe**

Les premières descriptions de cas groupés dans la population des HSH en Europe datent de la même période. En Allemagne, à Berlin en 2001 (23), le sex-ratio homme/femme était de 2,1. Sur dix-sept cas masculins de shigelloses à *S. sonnei* contractées entre septembre et décembre 2001 sans notion de voyage, il y avait quatorze HSH.

La nouveauté de cet article réside dans la circulation d'un clone identifié grâce à l'électrophorèse en gel en champ pulsé avec profils plasmidiques comparables.

Au Royaume-Uni en 2006, une épidémie à *S. sonnei* entre 2004 et 2005 est signalée avec une forte augmentation des cas à partir du mois d'août 2004 (24). Entre août et octobre 2004, 48 diagnostics confirmés chez 48 hommes, cinq uniquement avec une histoire de voyage douteuse. Cet article souligne le lien épidémiologique avec l'épidémie décrite en Allemagne, à noter qu'aucun des cas anglais ne rapportait de voyage à Berlin (23).

Toujours au Royaume-Uni de 2004 à 2014 (40) : l'émergence de la souche 3a est confirmée comme celle du sérotype 2a chez des cas HSH acquis localement.

Les cas féminins sont restés stables, avec un sex-ratio en faveur des hommes qui lui a consécutivement augmenté, avec un pic en 2014 à 59 concernant la souche *S. flexneri* 2a. Sur cette même année, et concernant cette souche 97 % des cas masculins étaient des patients homosexuels (Figure 4).

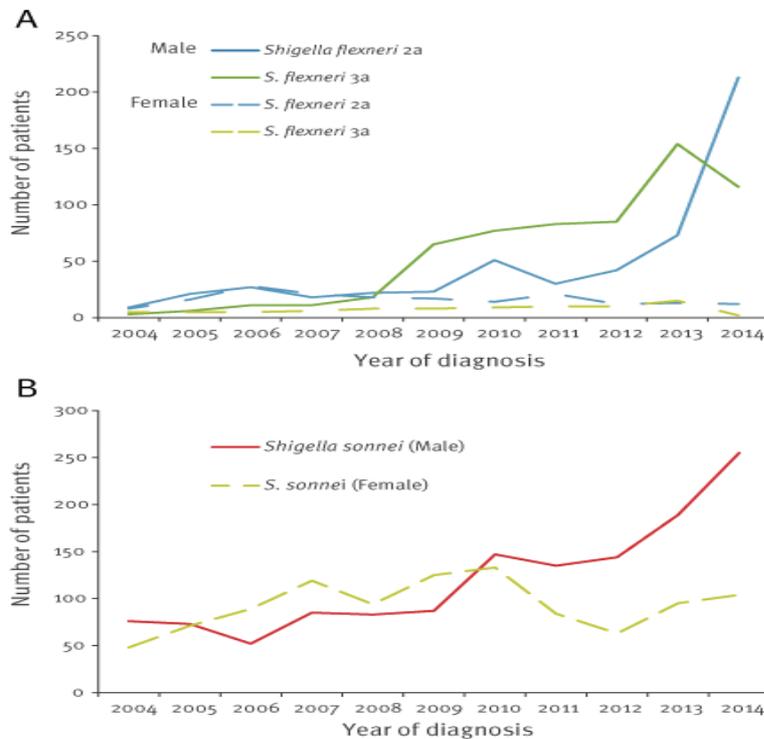


Figure 4. Cas de shigelloses répartis par sexe, âgés de 16 à 60 ans (A) sérotypes 2a et 3a de *Shigella flexneri* et (B) *S. sonnei* sans notion de voyage (40)

Cette émergence du sérotype *S. flexneri* 3a est également confirmée entre novembre 2010 et mai 2011 (41). Trente-sept, soit 25,5 % des cent-quarante-cinq cas de *S. flexneri* identifiés étaient acquis localement, avec une nette prédominance de sujets masculins dans ce groupe (n=26). L'analyse de l'ADN a par ailleurs permis de confirmer la circulation d'un clone.

La transmission sexuelle ne peut qu'être fortement supposée vue la répartition géographique dans les grands centres urbains où d'autres IST telles que la gonorrhée ou la syphilis disséminent particulièrement dans la population HSH. Sans oublier l'augmentation de souches avec sérotypes particuliers chez des adultes masculins non décrites chez les sujets féminins (40).

Les données comportementales disponibles établissent que la majorité des patients avait signalé des contacts sexuels bucco-anaux directs ou indirects dans la semaine

précédant la maladie (23-24, 41). Dans l'échantillon HSH décrit courant août 2004, 3/17 précisait que leurs partenaires avaient eu des symptômes de diarrhée dans la période des rapports sexuels (24).

Le lien avec le VIH est également traité au Royaume-Uni en 2006 (24) : sur les 48 cas masculins de l'échantillon, 32 pour lesquels le statut VIH était connu, 30 étaient séropositifs.

Une étude épidémiologique a été réalisée à Barcelone entre 1988 et 2012 : elle présente une analyse descriptive par sexe, âge, mode de transmission et l'espèce *Shigella* en cause (42). Sur les 559 cas analysés, 60,1 % étaient des hommes, avec une augmentation continue des cas masculins entre 2008 et 2012, ceci en l'absence de contagion alimentaire ou de voyage, dans la population âgée de 21 à 60 ans, concernant les souches *S. sonnei* à partir de 2004, et les souches *S. flexneri* à partir de 2009. En 2012, 63 % des hommes ayant contracté *S. flexneri* étaient HSH.

- **Asie**

Au Japon enfin, c'est en 2012 que sont rapportés les premiers cas de shigelloses transmises sexuellement chez des sujets HSH (43). Cinq patients ont été hospitalisés entre septembre 2011 et novembre 2011, tous étaient HSH avec un statut positif pour le VIH. L'espèce *S. sonnei* a été isolée dans tous les cas, et l'analyse complémentaire en électrophorèse en gel en champ pulsé suggérait bien une seule souche ayant circulé parmi ces 5 patients (aucun lien de connaissance suggérant une contamination directe). Aucun des patients n'avait voyagé de manière concordante à l'apparition des symptômes, mais quatre d'entre eux relataient des rapports homosexuels en amont.

3. PROBLÉMATIQUE DE L'ÉMERGENCE DE RESISTANCES

Les agents infectieux responsables des principales IST ont vu leur profil de résistance se modifier ces dernières années. Ces bactéries résistantes furent particulièrement décrites dans la population HSH. Les gonocoques en premier lieu, avec un haut niveau de résistance à l'AZM, au Royaume-Uni (44) et en Australie (45-46).

L'émergence de résistances concernant le genre *Shigella* n'est pas une problématique récente. Les premières études en faisant état datent des années 90, établissant un lien épidémiologique avec les souches acquises à l'étranger en particulier dans les zones d'endémie comme l'Asie du Sud-Est qui ont ensuite disséminé à l'intérieur du territoire national.

De nos jours, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié un rapport relayé par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale listant les bactéries résistantes représentant une menace à l'échelle mondiale : les *Shigella* sont classées avec urgence élevée (47).

3.1 Résistance à l'ampicilline, au triméthoprim-sulfaméthoxazole

Dans un article israélien datant de 1990 (48), est confirmée l'émergence de souches résistantes au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) (59 % à 92,5 % entre 1984 et 1992, $p < 0,0038$), comme à l'AMP (12,7 % à 86,3 % sur la même période, $p < 0,0001$). Dans le même temps, les résistances aux autres antibiotiques d'intérêt tels que l'acide nalixidique (NA), le chloramphénicol ou encore les céphalosporines de spectre étendu sont restées basses (< 1 %).

A noter une prédominance des résistances concernant les souches *S. sonnei* par rapport aux *S. flexneri*, pour le TMP-SMX (81 % versus 57 %, $p < 10^{-6}$), idem pour l'AMP (42 % versus 32 %, $p < 10^{-5}$).

L'émergence de résistances à l'AMP, comme au TMP-SMX, en particulier lorsqu'il s'agissait de souches acquises à l'étranger, ont également été décrites aux États-Unis au début des années 90 (49). Dans l'état de l'Oregon entre juillet 1995 et juin 1998 : sur 369 isolats testés, 59 % étaient résistants au TMP-SMX, 63 % à l'AMP. « Treize pour cent des isolats présentaient une multi-résistance aux antibiotiques : ampicilline, chloramphénicol, streptomycine, sulfisoxazole et tétracycline » (50). Ce profil de

résistance est confirmée dans le temps entre 1999 et 2002 par le « National Antimicrobial Resistance Monitoring System » (NARMS) aux États-Unis, avec toujours la prédominance de *S. sonnei*, 80 % sur les 1598 isolats, « au total, 1251 (78 %) étaient résistants à l'AMP et 744 (46 %) étaient résistants au TMP-SMX, résultats toutes souches de *Shigella* confondues » (51).

La découverte du mécanisme de la résistance à l'AMP par production de bêta-lactamases concernant l'espèce *S. flexneri* a été publiée en suivant au début des années 2000 en Asie du Sud-Est (52).

Ces premières constatations sont assez pauvres en enseignement épidémiologique, même si les infections contractées à l'étranger semblent les facteurs de risque principaux d'acquisition de ces résistances (49).

Par ailleurs, une étude épidémiologique conduite dans la ville de New-York entre 2006 et 2009, a montré qu'être HSH était un facteur de risque majeur de contracter une souche résistante à l'AMP, au TMP-SMX, à l'amoxicilline-acide clavulanique et à la TET (57 % HSH versus 13 % non HSH, $p < 0,0001$) (53).

De même, une étude rétrospective conduite en Allemagne (54), a trouvé des profils de résistance comparables des souches de *S. sonnei* dans la population HSH d'une clinique.

Ces différentes publications semblent s'accorder à favoriser l'utilisation des quinolones ou encore les céphalosporines à large spectre pour traiter les infections à *Shigella*, d'autant plus en cas d'infection acquise à l'étranger, et parfois selon l'orientation sexuelle du patient (49, 53-54).

3.2 Résistance aux quinolones

Les premières résistances aux quinolones ont émergé en Inde au début des années 2000 concernant les souches *S. flexneri* 2a et *S. dysenteriae* (55). Les souches *S. sonnei* avec profil comparable auraient également émergé puis disséminé depuis l'Asie d'après une étude publiée en 2016 (56).

Une publication faisant la synthèse de la littérature sur le sujet entre 1998 et 2009 montre l'évolution parallèle des résistances entre les pays d'endémie représentés par le

bloc Afrique-Asie et le bloc Europe-États-Unis (57) (Tableau 2). Dans la période étudiée est notée une augmentation majeure des résistances aux quinolones dans les pays d'endémie avec :

- Pour le NA un taux de résistance ayant augmenté de 12,1 % à 64,5 % ;
- Pour la CIP de 0,6 % à 29,1 %.

En Europe le niveau restait bas avec en moyenne un taux de résistance de 3,2 % pour NA et 0,3 % sur la même période pour la CIP.

Tableau 2. Taux de résistance à la ciprofloxacine chez les *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei* isolés en Europe-Amérique et en Asie-Afrique entre 1998 et 2009 (57)

District/study period	<i>S. flexneri</i>		<i>S. sonnei</i>	
	% resistance (95% CI)	% Weight ^b	% resistance (95% CI)	% Weight ^b
Europe-America				
1998-2000	0.2 (0.1-1.3)	19.5	0.0 (0.0-0.3)	18.8
2001-2003	0.7 (0.0-2.2)	22.2	0.0 (0.0-0.2)	25.9
2004-2006	2.4 (0.0-9.2)	31.6	0.1 (0.0-0.3)	32.6
2007-2009	1.4 (0.1-4.0)	26.7	0.5 (0.1-1.0)	22.7
Overall	1.0 (0.3-2.2)	100.00	0.1 (0.0-0.3)	100.00
Asia-Africa				
1998-2000	0.3 (0.0-0.9)	32.6	0.3 (0.1-0.7)	57.4
2001-2003	1.9 (0.5-4.1)	43.8	0.8 (0.2-1.7)	30.7
2004-2006	12.6 (2.6-28.6)	23.6	1.0 (0.0-3.9)	11.9
2007-2009	N/R	N/R	N/R	N/R
Overall	3.0 (1.4-5.3)	100.00	0.5 (0.2-0.8)	100.00

De 1999 à 2005 une seule souche de *S. flexneri* résistante à la CIP avait été isolée, acquise lors d'un voyage en Asie (53) .

Sur la période de recueil de 2006 à 2009 : sur 477 cas une majorité de *S. sonnei* (77 %) était isolée, contre 21 % de *S. flexneri*. Six souches étaient résistantes (quatre *S. sonnei* et deux *S. flexneri*), avec une résistance combinée à d'autres FQ (100 % à NA, 83 % à l'ofloxacine et 33 % à la lévofloxacine). Le risque d'acquisition de souches résistantes était d'autant plus élevé en cas d'origine asiatique ou de voyage récent en Asie, aussi bien pour les souches *S. sonnei* que celles de *S. flexneri*.

De 2008 à 2012, tous les cas de shigellose déclarés à Victoria en Australie ont été étudiés d'un point de vue bactériologique et épidémiologique : la résistance à la CIP a été trouvée chez 31,4 % des souches (58) . L'acquisition supposée de la souche lors d'un voyage à l'étranger, en Inde en particulier, était le principal facteur de risque de résistance à la CIP. Concernant les cas acquis localement, pour 210 cas sur les 500 recensés, le contact sexuel entre HSH était le premier facteur de risque de contracter l'infection (80 % soit 120 sur 150 cas masculins étaient HSH). Le séro groupe *S. sonnei*

étant prédominant dans ce groupe (biotype g 2008-2009, puis a de 2011 à la fin de l'étude).

3.3 Résistance aux macrolides

Devant l'apparition de la résistance à la CIP, l'AZM s'avérait être un choix de premier recours d'après des recommandations américaines (59). Mais rapidement courant 2010, les premières constatations des résistances sont apparues, enrichies des connaissances épidémiologiques antérieures sur l'acquisition des résistances précédentes.

En 2010 c'est donc aux États-Unis que sont isolées les premières souches de *S. sonnei* résistantes à l'AZM avec des CMI hautes > 64 mg/L. La majorité (90 %) gardait par ailleurs une CMI basse à 8 mg/L, l'efficacité théorique étant admise pour une CMI entre 4 et 16 mg/L (60). C'est finalement en 2013 qu'une véritable épidémie de *S. sonnei* avec une CMI > 16 mg/L est décrite (61).

En 2014, une étude rétrospective sur les données du NARMS entre 2002 et 2013 s'intéresse aux caractéristiques épidémiologiques de ces souches. Les patients HSH, et d'autant plus avec un statut positif pour le VIH, étaient plus susceptibles de contracter une shigellose résistante à l'AZM (62).

Dans la même année, a été reporté un cas de shigellose à *S. flexneri* chez un HSH avec statut positif pour le VIH non suivi, pour lequel le traitement par AZM en probabiliste avait échoué, la souche présentant une CMI AZM > 256 mg/L. La piste des antécédents de traitement par AZM pour d'éventuelles IST antérieures chez ce patient a été évoquée pour expliquer l'apparition de cette résistance. **Des recommandations en faveur d'une détermination systématique des CMI à l'AZM devant les shigelloses pour adaptation thérapeutique et suivi de la dissémination des souches sont évoquées (63).**

Au Canada en 2014, une étude rétrospective et prospective est conduite entre janvier 2011 et avril 2013, suite à l'isolement de deux cas de shigelloses avec une diminution de la sensibilité à l'AZM courant 2012 (64). Sur les 45 cas décrits, 33 souches ont été acquises localement par des hommes, dont neuf résistantes à l'AZM. Tous étaient des

HSH et sept avaient un statut positif pour le VIH. Sur les six années précédentes, sept hommes avaient contracté des IST (médiane de 4). La notion de prise d'antibiotiques pour lesdites infections était inconnue. La contamination domestique des souches était un facteur de risque majeur de résistance à l'AZM comme illustré dans les Tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Sensibilité à l'azithromycine de 26 souches de *Shigella* spp. issues de 25 patients, à Montréal de Janvier 2012 à Avril 2013 (64)

Azithromycin susceptibility	No. infections acquired locally	No. infections acquired abroad
Reduced	10	0
Susceptible	7	9

Tableau 4. Caractéristiques et sensibilité aux antibiotiques de 4 souches de *Shigella* spp. avec sensibilité diminuée à l'azithromycine, à Montréal de Janvier 2012 à Avril 2013 (64)

<i>Shigella</i> species	ST	PV†	AZM, mg/L‡	AMP, mg/L	TMP/SMX, mg/L	CIP mg/L	CRO, mg/L	TET, mg/L	CHL, mg/L	NAL mm
<i>S. flexneri</i>	2a	15	256	<2 (S)	≥320 (R)	0.016	<1	≥128	0.5 (S)	27
<i>S. flexneri</i>	2a	16	64	≥32 (R)	≥320 (R)	0.016	<1	≥128	128 (R)	27
<i>S. flexneri</i>	3a	6	>256	≥32 (R)	<20 (S)	0.016	<1	≥128	>256 (R)	24–28
<i>S. sonnei</i>	–	101,105§	>256	≥32 (R)	≥320 (R)	0.016	<1	≥128	>256 (R)	23–27

3.4 BLSE

C'est au Royaume-Uni qu'a été décrite l'émergence d'une souche de *S. sonnei* productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) dans la population des HSH (65). D'un point de vue comportemental étaient trouvés un nombre élevé de partenaires sexuels, des rapports le plus souvent non protégés, des rapports avec partenaires multiples ainsi que l'usage de drogues.

La présence fréquente d'une co-infection avec le VIH était préoccupante, d'autant plus dans un contexte où les céphalosporines sont utilisées comme traitement de seconde intention dans un contexte d'antibiorésistance aux quinolones et aux macrolides.

3.5 Bactéries multi-résistantes

En 2014, le CDC décrit deux épidémies à *S. sonnei* à la fois dans le Minnesota et dans l'Illinois. Dans les deux cas les souches étaient résistantes à l'AZM avec une CMI > 16 mg/L, mais également résistantes à l'AMP, au CTX et à la CIP. Les données épidémiologiques étaient en faveur d'une contamination sexuelle chez des HSH avec des antécédents d'IST, et d'un lien avec le VIH (66).

Une alerte est par ailleurs publiée courant 2015 émanant du CDC à nouveau : elle concerne l'émergence de souches de *S. sonnei* multi-résistantes, avec un focus sur les résistances à la CIP et l'apparition de souches avec une sensibilité diminuée à l'AZM (67).

Du 7 septembre 2014 au 4 avril 2015, cinq souches de *S. sonnei* ont été trouvées résistantes à la fois à la CIP, à NA, à l'AMP, au STX, à la TET et au STR. Les CMI concernant l'AZM étaient supérieures à 16 mg/L.

D'un point de vue épidémiologique trois patients sur les cinq étaient identifiés comme HSH.

Ces cinq cas avaient des caractéristiques non différenciables du cluster en cours de 179 cas localisée dans 34 états et à Puerto Rico sur une période s'étalant de mai 2014 à avril 2015, comme avec une épidémie à San Francisco.

Ces données sont résumées dans la Figure 5.

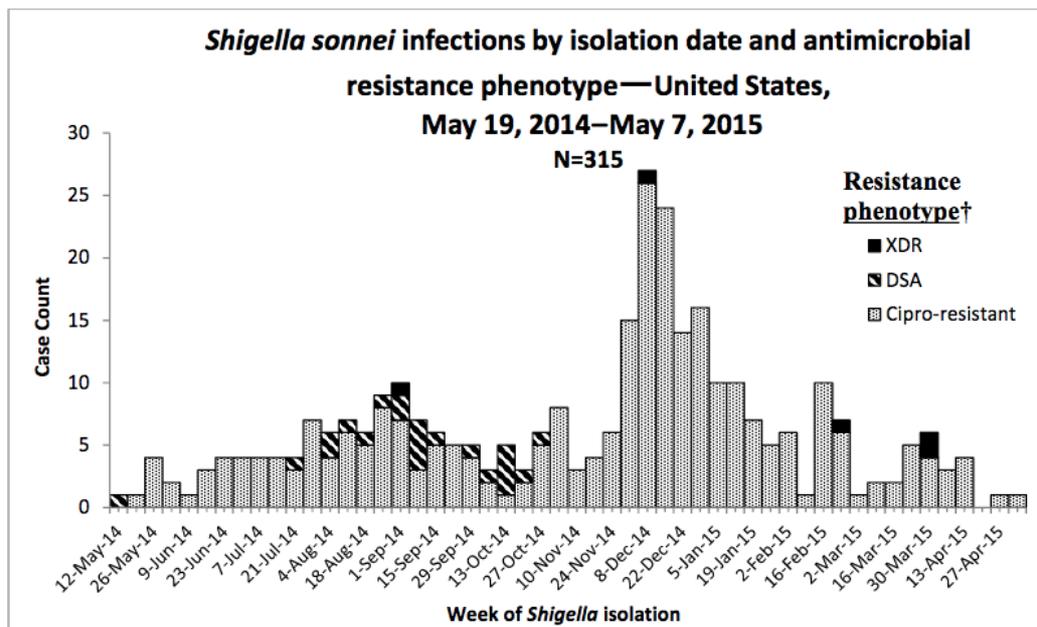


Figure 5. Infections à *Shigella sonnei* selon la date de diagnostic et le phénotype de résistance aux antibiotiques aux États-Unis du 19 Mai 2014 au 7 Mai 2015 (67) DSA : decreased susceptibility to azithromycin ; XDR : resistant to at least ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin and decreased susceptibility to azithromycin

Toujours courant 2015 un cas de *S. flexneri* 2a est relaté cette fois à Montréal (68): celui-ci est contracté par un HSH avec un statut positif pour le VIH, sans notion de voyage ou de contamination alimentaire possible. La souche était résistante à l'AMP, au CTX, à NA, à la CIP, à la TET, au chloramphénicol, à l'amoxicilline-acide clavulanique, et à l'AZM, sensibilité par ailleurs conservée pour les C3G.

D'un point de vue épidémiologique la contamination sexuelle est suspectée vu le contexte des alertes sanitaires précédentes aux États-Unis, comme devant la présence d'un gonocoque trouvé par PCR dans un prélèvement pharyngé dans le même temps (68).

Plus récemment c'est en Europe, et plus particulièrement en Suisse que sont reportés trois cas de *S. sonnei* multi-résistants transmises sexuellement courant 2018 (69). Une analyse plus poussée a par ailleurs été conduite montrant l'étroit lien génomique entre deux isolats sur les trois, ainsi que l'appartenance au même séro groupe que ceux trouvés au Royaume-Uni chez des patients HSH. Ceux-ci avaient été acquis à plus de 6 mois d'intervalle dans des territoires géographiques différents. Les trois cas concernaient des patients HSH, avec un profil de résistance à l'AZM pour les trois souches, et à la CIP pour deux sur trois.

Les renseignements épidémiologiques complémentaires montrent un premier patient récemment infecté par le VIH, présentant des antécédents d'IST avec en particulier une syphilis 6 mois avant et une infection à *Chlamydia* traitée par macrolides 3 mois avant.

Un autre cas rapportait un séjour récent aux Canaries et avait entamé une PrEP le mois précédent, il pratiquait très régulièrement le sexe oral, comme des rapports anaux actifs. Est par ailleurs précisée la présence d'un plasmide trouvé dans les trois cas codant pour une résistance à l'AZM avec une forte CMI ; son mécanisme d'apparition, puis de conservation proviendrait de l'utilisation fréquente de macrolides pour traiter des chlamydioses précédentes.

La nécessité de modifier les antibiothérapies de première intention pour traiter les diarrhées invasives empiriquement est évoquée dans cet article. Tout comme celle d'informer les médecins généralistes de ce nouveau mode de transmission : la prescription d'antibiothérapie devant le cas échéant être guidée par un antibiogramme.

Une étude australienne publiée en janvier 2019 (70), faisant suite aux précédentes publications, fait état à son tour d'une circulation de *Shigella* multi-résistantes. Les données génomiques, comme celles comportementales sexuelles et celles concernant les voyages sont analysées dans la population des HSH pour finalement en déduire une véritable épidémie. Elle a été conduite de janvier 2016 à mars 2018. Sachant que l'ensemble des *Shigella* spp. sont déclarées et typées sur le territoire national : elle a pu recueillir 545 souches au total dont 95/541 étaient résistantes à la CIP, et 274/541 à l'AZM.

Deux lignées majeures étaient associées à des cas de HSH : *S. sonnei* (n=159) et *S. flexneri* 2a (n=105). L'analyse génotypique de ces souches de *S. sonnei* a montré que 147 sur 159 présentaient des mutations associées à une sensibilité diminuée à l'AZT, la CIP et au TMP-SMX. La dissémination d'un plasmide codant pour une multi-résistance aux antibiotiques au sein des différents espèces et lignées de *Shigella* spp. prédominerait dans la population des HSH.

4. RAPPORT DU CNR 2017

Le nombre de souches reçues par le CNR est en augmentation constante sur ces 5 dernières années : 855 souches en France métropolitaine en 2017 contre 673 en 2013.

La distribution, comme l'évolution des souches est représentée dans la Figure 6.

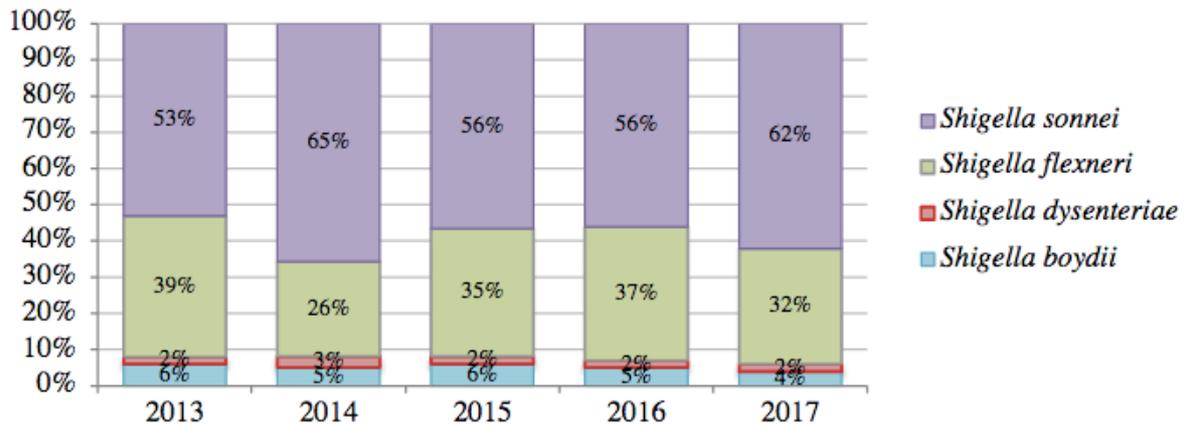


Figure 6. Évolution des sérogroupes de *Shigella* (France métropolitaine, 2013-2017) (73)

Les souches *S. sonnei* à 58+/- 4,1 %, et *S. flexneri* à 34 +/-3,8 %, sont toujours les souches les plus fréquemment isolées avec respectivement prédominance des sérotypes *S. sonnei* g, et *S. flexneri* 2a.

Le sex-ratio des shigelloses observées révélait une nette prédominance masculine avec 55 % des souches. Ce rapport était également observé en 2016 avec 59 % des souches.

La répartition par classe d'âge quant à elle, montre une prédominance des cas de shigellose dans la population des 0-9 ans (à noter une épidémie dans une école en Gironde avec une cinquantaine de cas déclarés). En second, c'est l'incidence dans la population des 20-39 ans, à 2,15/100000 habitants, prédominant largement sur > 70 ans.

Les données de résistance disponibles en 2017 sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Pourcentage de résistance aux antibiotiques des différents sérogroupes de *Shigella* (France métropolitaine, 2017) (73)

	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. boydii</i>	<i>S. dysenteriae</i>	Moyenne
Total souches	271	533	36	15	855
AMP	76%	33%	44%	44%	47,4%
CTX	1%	10%	0%	0%	6,5%
STR	88%	93%	53%	75%	89,7%
AMK	0%	0%	0%	0%	0,1%
GEN	1%	7%	0%	0%	4,4%
TMP	67%	98%	83%	75%	87,6%
SUL	61%	76%	72%	75%	71,1%
CHL	56%	4%	8%	25%	20,7%
TET	84%	66%	75%	75%	72,6%
NAL	10%	31%	6%	0%	23%
CIP	9%	20%	0%	0%	15,3%
AZM	33%	52%	19%	31%	24%

L'AZM n'est testée en routine que depuis 2014 au CNR. Depuis cette date, l'augmentation des souches résistantes avec CMI >16mg/L est constante (n=25 en 2014 contre n=205 en 2017), (Figure 7).

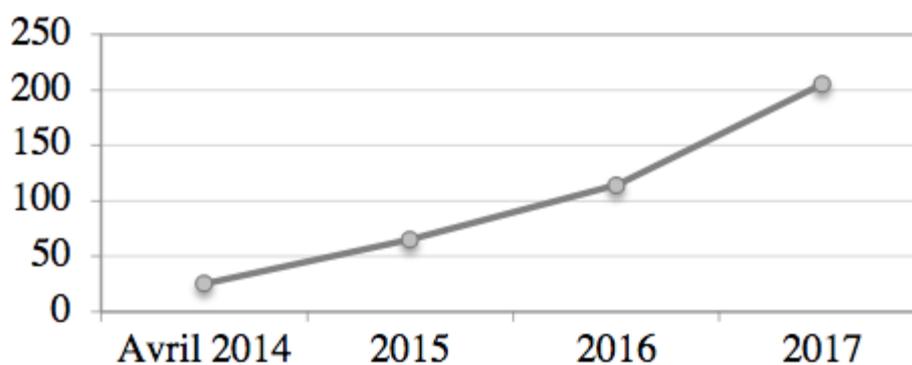


Figure 7. Évolution du nombre de souches de *Shigella* spp. résistantes à l'azithromycine (73)

Est trouvée une nette prédominance masculine parmi ces souches avec 83 % (170/205).

Plus encore, concernant le sérotype *S. flexneri* 2a, ce profil particulier de résistance n'est pratiquement décrit que chez des hommes (93 % des cas, soit 30/32). En revanche, dans le groupe où une sensibilité à l'AZM était conservée, il n'y avait que 58 % d'hommes.

Cinq profils particuliers de multi-résistance aux antibiotiques sont détectés au sein de ce groupe résistant à l'AZM, dont 39 *Shigella* avec une production de BLSE. Ainsi, la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération a été trouvée chez 55 souches en 2017 en France métropolitaine, dont 51 de *S. sonnei*.

Concernant les souches de *Shigella* spp. reçues en France métropolitaine, le taux de résistance à la CIP est supérieur à 10 % depuis 2012. En 2017 celui-ci atteint 15,5 % (131/855) avec une CMI > 0,5mg/L (71).

**PARTIE II: REPORT OF A CLUSTER OF MULTI-
DRUG RESISTANT *SHIGELLA SONNEI* G IN
BORDEAUX**

Objectifs de ce travail

- Primaire :

Identifier un cluster disséminant sur Bordeaux Métropole sur le troisième trimestre 2018, par analyse des données génétiques, d'antibiogramme, et de sérotypage.

- Secondaires :

- Évaluer le profil socio-démographique, clinique, bactériologique et comportemental des patients atteints afin d'étayer l'hypothèse d'une infection sexuellement transmise chez les HSH ;
- Évaluation du passé infectieux pour déterminer le lien avec les antécédents d'IST traitées et la présence de bactéries multi-résistantes ;
- Piste pour une modification des prises en charge en médecine de ville pour limiter la dissémination. Prélèvements à favoriser selon un profil devant un syndrome gastro-entérique apparemment « banal ».

Ce travail est présenté sous forme d'un article pour être soumis à une revue internationale (revue à déterminer, forme à adapter à la revue, présentation volontairement exhaustive en termes de tableaux et figures pour présenter un maximum de résultats).

TITLE PAGE

BOURGUIGNON Chloé¹, LEFEVRE Sophie^{1,2}, PUGES Mathilde¹, DESCLAUX Arnaud¹, DECOIN Madeleine^{1,2}, De BARBEYRAC Bertille^{2,3}, LEHOURS Philippe^{2,3}, RONCIN Loïc⁴, MAROYE Pascal⁵, ROBERT David⁶, CAZANAVE Charles^{1,2,*}

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Groupe Hospitalier Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

² Univ. Bordeaux

³ Centre National de Référence des *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ Biolab33

⁵ AQUILAB

⁶ EXALAB

Correspondance to:

Charles Cazanave, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France

E-mail address: charles.cazanave@chu-bordeaux.fr

Key-words: *Shigella sonnei* g, cluster, multi-drug resistant, high minimum inhibitory concentration, sexually transmitted infection, men who have sex with men, sexual behavior, prevention.

Partially presented at 38th RICAI, december 2018, Paris, France (CO-094).

ABSTRACT

Objectives: Sexual transmitted shigellosis among Men who have Sex with Men (MSM) and emergence of antibiotic resistances is a well-known issue worldwide but has never been described in France. Our first purpose was to confirm the circulation of a multi-resistant cluster in Bordeaux area. Furthermore, completing an epidemiologic study we were also interested in giving behavioral study tracks to explain this new dissemination.

Methods: This was a descriptive epidemiological retrospective study. From January 1st 2015 to September 30th 2018, we studied male patients over 18 years old with a positive culture for *Shigella* spp. with or without a positive Polymerase Chain Reaction (PCR) for *Shigella* spp. / *E. coli enteroinvasive* beforehand. Data was extracted from the University Hospital and private laboratories in Bordeaux. Strains sent to the *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* National Reference Center (CNR-ESS) were identified through cgMLST analysis. Socio-behavioral data was collected from patients' medical records when followed by the Infectious Diseases Department or from surveys filled in through general practitioners prescribers of bacteriological exams.

Results: We observed a huge increase of male cases with positive culture for *Shigella* spp. during the third quarterly of 2018 with a sex ratio of 9. During this period, 27 male strains of *S. sonnei* g constituted the cgMLST HC10/698 cluster. Bacteriological data showed a multi-drug resistant strain with high minimum inhibitory concentration (MIC) concerning azithromycin (AZM) with MIC > 256 mg/L and ciprofloxacin (CIP) with MIC \geq 3 mg/L. Median age for shigellosis diagnosis among the cluster was 39 years old. Seven out these 27 subjects fulfilled a self-report: 6/7 were MSM, among them six usually practiced bucco-anal and digito-anal sex, half of them were usually involved in genito-oral activities just after anal sex; all except one did not report any travel out of Gironde, France during and before the infection.

Conclusions: A cluster of a multi-drug resistant *Shigella sonnei* g was identified during the study period. Stool bacteriological analysis should be prescribed by general practitioners to adapt the management and limit the spread. Hypothesis of sexual transmission should be considered when diarrheas occur in MSM. Preventive behavior should be privileged to manage the occurrence of other sexually transmitted infections.

INTRODUCTION

Nowadays, *Shigella* spp. is the second leading cause of traveler's bacterial diarrhea following *Escherichia coli* entero-toxinogen (1). Except oro-fecal transmission in low and middle-income countries or in returning travelers, sexual transmission among men who have sex with men (MSM) has first been described during the 1970's. First in the United States (2-3), and then several outcomes have been described worldwide thereafter (4-7). In these high-income countries, an evolution in resistance profiles to main recommended antibiotics was observed; first regarding ampicillin (AMP) and cotrimoxazole (CTX) (8), followed by resistances to CIP (9), originally from Asia (10); then AZM (11-12); and, finally, by multi-resistant or ultra-resistant strains (13-16).

To search for circulating clusters, whole genome sequencing has been well used in the literature (15, 16). When combined to bacteriological analysis and serotyping, it constitutes the most complete way to characterize strains with least possible bias.

In France, the *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* National Reference Center (CNR-ESS) receives voluntarily submitted strains from biologists, as well as those involved in outbreaks by food contamination. According to the last report in 2017, the most frequent species in France each year are *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. The sex-ratio of the shigellosis observed revealed a clear male predominance within these strains (17). In the context of an alert of a World Health Organization (WHO) and Centers for Disease Control alert considering emergence of antimicrobial-resistant strains of *Shigella* spp. as a major public health threat (18), French resistance data notified the same trends as in the literature. In particular, there is a constantly increasing resistance to AZM with MIC > 16 mg/L with a clear male predominance (17).

The declaration form sent by volunteer biologists to the CNR-ESS does not contain any sexual orientation, but only date of birth, sex, and travel informations (Supplementary material 1).

Thus, European findings like in the U.K. (6), regarding the eventuality of sexual transmission in the MSM population could only be supposed to be transposable to France.

Regarding these data, this study was conducted in collaboration with the CNR-ESS. The main objective was to confirm a circulating clone in Bordeaux and its neighborhood through bacteriological and genetic studies. Furthermore, we have supported the hypothesis of sexual transmission by studying male patients' sexual behaviors.

METHODS

Study design

This was a descriptive epidemiological retrospective study, carried out in Bordeaux from January 1st 2015 to September 30th 2018. Several steps were followed:

- A retrospective study: all bacteriological findings concerning *Shigella* spp. from the Bordeaux University Hospital and some Bordeaux private laboratories were collected from January 1st 2015 to September 30th 2018. Behavior's data were collected from patients' medical records when followed by the Infectious Diseases Department.
- Strain typing, biotype determination, and submission for cgMLST analysis were performed by the CNR-ESS to highlight the dissemination of a cluster.
- A complementary survey with reports sent to each general practitioner prescribers of bacteriological testing and fulfilled by patients (self-reports) to collect socio-behavioral data.

Patients included were aged 18 years or older with a positive culture for *Shigella* spp. from the Bordeaux University Hospital Center and some Bordeaux private laboratories (EXALAB33, AQUILAB et EXALAB).

One case was defined as a positive culture for *Shigella* spp.

A positive PCR for *Shigella* spp./enteroinvasive *E. coli* (EIEC) was first performed only for private laboratories since January 1st 2017 for two laboratories (EXALAB and AQUILAB), and since July 1st 2017 for the third one (BIOLAB33). These positive results were for both *Shigella* spp./EIEC.

Behavior's study and cgMLST analysis concerned only male cases.

Serotyping was performed by CNR-ESS when strains had been sent before (for EXALAB and some of BIOLAB strains). These from Bordeaux University Hospital have been inconsistently sent.

Data collection

Bacteriological data included results of strains with antibiograms and MICs, with or without a positive PCR first.

Molecular biology

We used the enteric bacterial panel assay kit that is used on the BDMax System®. This allows the simultaneous search of main enteric pathogens. In the case of *Shigella* spp., the amplified target is the *ipaH* gene (plasmid antigen invasion), which is shared with EIEC. The results will be mixed, positive or negative for both species.

Bacteriological analysis

Strains were cultured in the Bordeaux University Hospital, private laboratories, and in CNR-ESS on different comparable backgrounds. Antibiotics tested were AMP, CTX, AZM, and CIP; except for two private laboratories (BIOLAB33 and AQUILAB which did not test AZM). Susceptibilities data have been completed by CNR-ESS.

EUCAST breakpoints were used for the interpretation of MICs (19).

Serotyping and biotype determination

The complete serotyping by agglutination identified 20 serotypes of *S. boydii*, 17 serotypes of *S. dysenteriae* and 6 serotypes of *S. flexneri*. *S. sonnei* strains were divided into five biotypes based on biochemical characteristics. The serotyping and biotype determination were all performed by the CNR-ESS.

cgMLST analysis

All strains from male cases of the third quarterly in 2018 were sequenced (Illumina NextSeq500 ® system) on the P2M platform at Institut Pasteur, Paris, France. Whole genome sequences were analyzed by CNR-ESS, using the integrated EnteroBase software (Warwick Medical School, UK). EnteroBase is an online resource for analyzing and visualizing genomic variations within bacterial enteric pathogens. A Core genome (cg) MLST (multilocus sequence typing based on the core genome) approach was used to determine the genetic relatedness between the isolates.

Data from surveys and patient's medical data

Socio-behavioral data was collected through two ways. When followed by the Infectious Diseases Department, informations were extracted from patients' medical records. Others were asked to fulfill a survey (Supplementary material 2) given from their own general practitioner. Private laboratories gave us anonymous data, including CNR-ESS numbers when known, record's numbers, date of diagnosis, sex, age and prescribers. Self-report items were inspired by literature data to identify the different known risk factors for sexual *Shigella* spp. transmission. Targeted researchs on history of other sexually transmitted infections and previous antibiotic consumptions were also conducted, as well as sexual behavior among MSM.

Statistical analysis

The number and proportion of available data were described for each variable. Qualitative variables were described in terms of number and proportion. Quantitative variables were described in terms of numbers, mean, median and age. Chi-square test was applied to calculate the significance of differences between groups, with a level of significance of $P < 0.05$. Statistical analysis was performed using R version 3.4.1 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Ethics

The data collection was anonymized according to a patient code. Then data were processed by computer. This study needed no opinion of the Committee for the Protection of Persons. Patients who filled in the forms themselves have been informed (Supplementary material 3); their consents have been gathered (Supplementary material 4).

RESULTS

I. Baseline characteristics

1. Main characteristics

Main characteristics of positive samples are summarized in the Table 1. A total of 282 positive samples, corresponding to PCR+/culture-, PCR+/culture+, and only culture+, were analyzed. These results corresponded to 280 subjects (two duplicates): 156 men, median age: 40 [31-47], 134 women, median age: 42 [34-58].

When stool PCR was positive, the rate of positive stool culture for *Shigella* spp. among males was 44%, whereas it was 34% among females.

Table 1. Main characteristics of 282 positive samples (PCR+/culture-, PCR+/culture+, culture+ only).

	TOTAL N= 282 (%)	MALE N= 158 (%)	FEMALE N= 134 (%)
Positive PCR	268 (95)	138 (93)	130 (97)
Positive stool culture	92	61	31
Negative stool culture	176	77	99
Positive stool cultures	106 (38)	71 (25)	35 (12)
With positive PCR	92	61	31
PCR not done	14	10	4
Median age (years, [IQR])	41 [31-48]	40 [31-47]	42 [34-58]
Quarterly of culture 2017-2018			
1st	21 (21)	10 (15)	11 (34)
2nd	18 (18)	11 (16)	7 (22)
3rd	50 (50)	42 (63)	8 (25)
4th (2017 only)	10 (10)	4 (6)	6 (19)
STRAINS (n)	106	71	35
- <i>S. sonnei</i>	80	55	25
○ g	55	43	12
○ a	1	1	0
○ undetermined	24	11	13
- <i>S. flexneri</i>	17	13	4
○ 2a	12	10	2
○ 1b	1	1	0
○ 3b	1	1	0
○ 1c	1	1	0
○ 4	1	0	1
○ 6	1	0	1
- <i>Shigella</i> spp.	5	3	2
- <i>S. boydii</i>	2	0	2
- <i>S. dysenteriae</i>	2	0	2

Quantitative variables are expressed in "median (1st quartile-3rd quartile)
The qualitative variables are expressed in percentages (absolute values)

2. Shigella incidence rate men versus women

Finally, 104 patients with a positive culture were included (corresponding to 106 strains, two duplicates):

69 men, median age: 40 [31-47]

35 women, median age: 42 [34-58]

Positive results before 2017 were available but there were not enough cases to show in a figure (3 men and 2 women aged from 18 years old diagnosed before with a positive culture for *Shigella* spp. only). So, we decided to show results in Figure 1 beginning at the 1st quarterly of 2017.

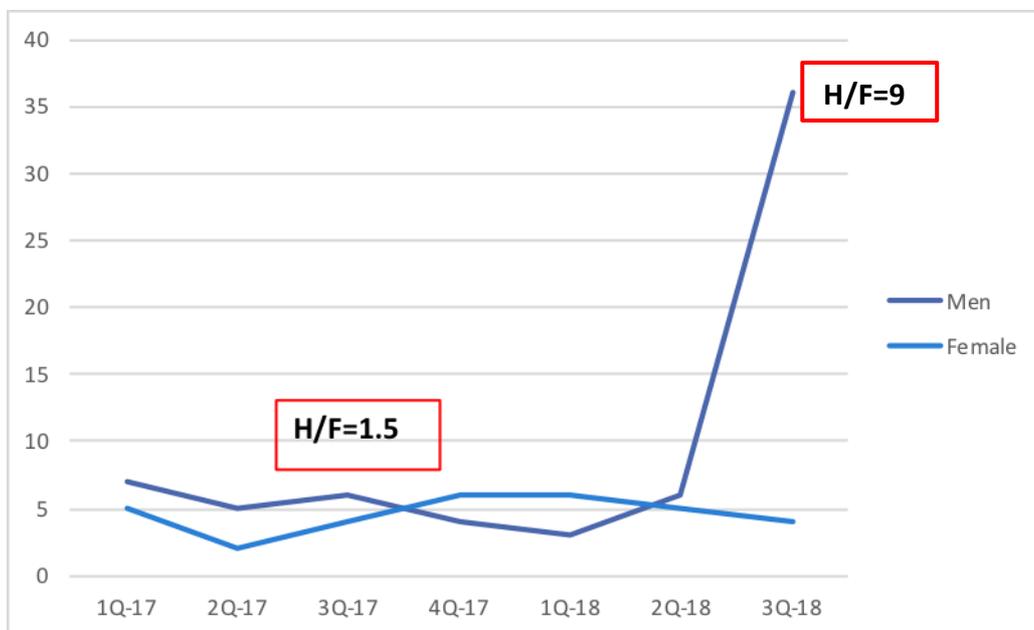


Figure 1. Incidence of cases for both sexes (2017 first quarterly-2018 third quarterly)

We noted a huge increase of male cases at third quarterly of 2018, with sex-ratio male/female=9, six times more than the third quarterly of 2017 (1.5). Incidence increases during summer compared to the rest of the year.

3. Distribution of strains

106 strains are presented in Figure 2: there was a clear predominance of *S. sonnei* strains in both sexes, among men 55/71 (77.5 %), among women 25/35 (71.5 %).

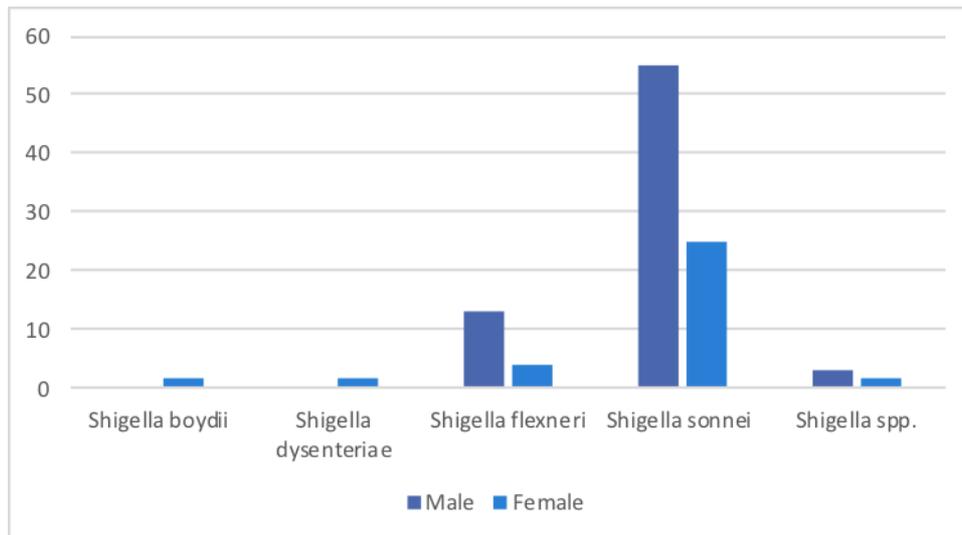


Figure 2. Distribution of strains among female and male cases (N=106).

4. Distribution of susceptibility to AZM and CIP

We focused on the resistance profiles against CIP and AZM.

Among male and female cases: 79 strains were tested with both CIP and AZM (Figure 3).

Among all female cases: 4/22 (18.2%) strains were resistant to both CIP and AZM, including three *S. sonnei* g and one *S. boydii*.

Among all male cases: 35/57 (61.4%) strains showed a double resistance for CIP and AZM, including 34 *S. sonnei* g and one *Shigella flexneri* 2a.

Difference between male and female regarding resistance profiles was statistically significant ($p < 10^{-4}$).

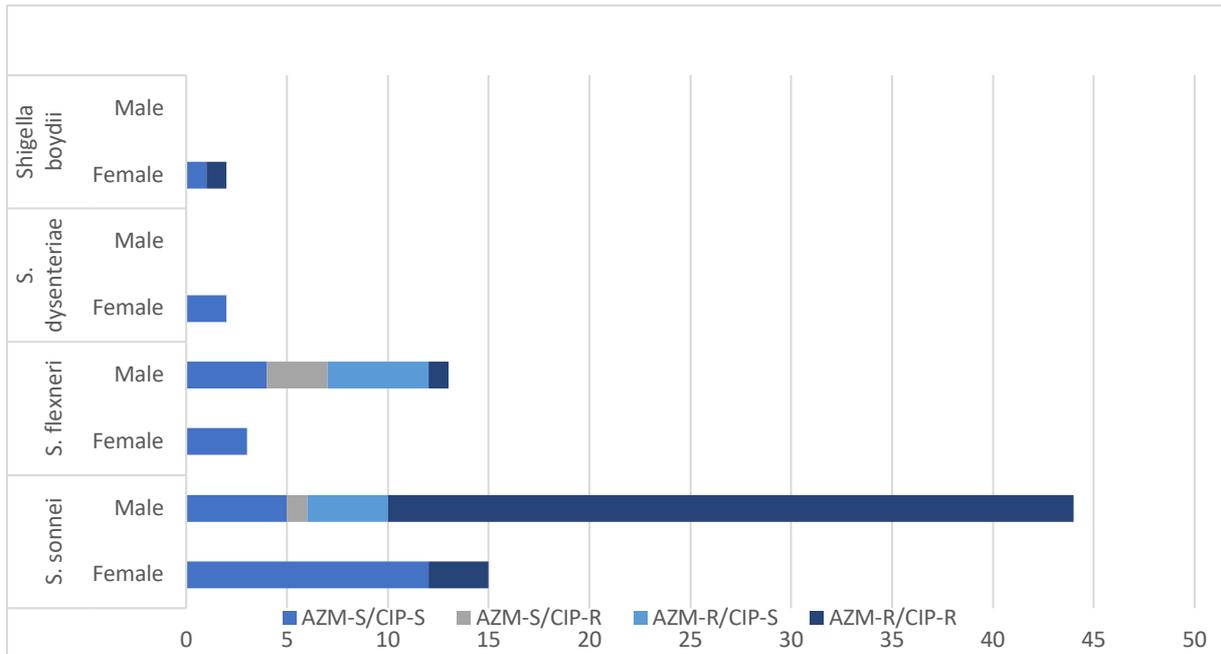


Figure 3. Distribution of susceptibility to AZM and CIP among 79 *Shigella* strains.

5. Distribution of resistant strains among male cases

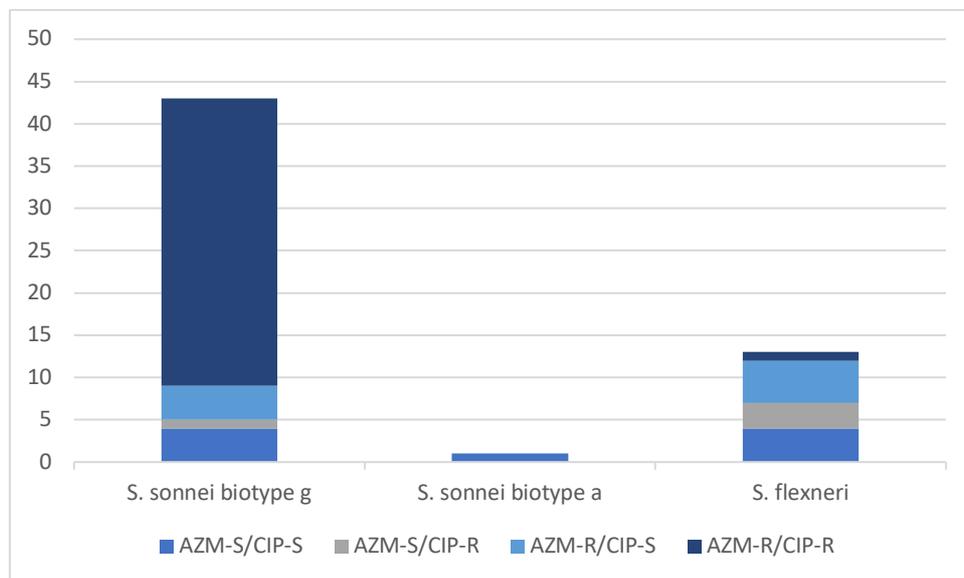


Figure 4. Antibiotic susceptibility among 57 strains isolated in males.

Focusing on strains with double resistance to both CIP and AZM, 57 were tested for both antibiotics among male cases. 35/57 (61.4 %) showed resistance for AZM and CIP. 34/35 were *S. sonnei* biotype g, and one was *S. flexneri* 2a.

Among 34 *S. sonnei* biotype g, 31 showed high levels of resistance to both AZM (MIC>256) and CIP (MIC≥3) for CIP. Three others strains had AZM MIC of 32, 96, and 128, respectively (Table 2).

Table 2. Antibiotic susceptibility among 57 strains isolated in males (CMI> 256 AZM-R and ≥3 CIP-R)

	AZM-R CIP-R	AZM-S CIP-R	AZM-R CIP-S	AZM-S CIP-S	TOTAL
<i>S. sonnei</i> biotype g	34	1	4	4	43
<i>S. sonnei</i> biotype a	0	0	0	1	1
<i>S. flexneri</i>	1	3	5	4	13
TOTAL	35	4	9	9	57

Among 35 male strains both resistant to AZM and CIP, 30 were also resistant to both ampicillin (AMP) and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), constituting multi-resistant strains (29 *S. sonnei* g and 1 *S. flexneri* 2a).

II. cgMLST analysis

1. Sero(bio)typing analysis

CNR-ESS determined (and confirmed) serotypes or biotypes of 57 male strains Biotype *S. sonnei* g was mostly found during the whole period, 43/57 (Table 3).

Table 3. Results for male strains serotyping

<i>S. sonnei</i> g	<i>S. sonnei</i> a	<i>S. flexneri</i> 2a	<i>S. flexneri</i> 1b	<i>S. flexneri</i> 1c	<i>S. flexneri</i> 3b
43	1	10	1	1	1

Biotype *S. sonnei* g was mostly found during the whole period :43/57.

2. cgMLST analysis

cgMLST analysis was performed for male strains of *S. sonnei* g diagnosed between July 1st 2018 and September 30th 2018, corresponding to the large increase of sex-ratio in favor men.

Among 31 strains analyzed, 27 were part of the same cluster. Indeed, these strains have less than 10 different alleles among the 2,500 genes studied in the cgMLST scheme used by Enterobase. A very close genomic relationship was shown, constituting the cgMLST HC10/698 cluster.

3. Focus on resistance profiles

27 strains had all the same antibiotic resistance profile to AMP, SXT, CIP and AZM.

MIC for CIP was 3 (10/27), 4 (16/27) and 6 (1/27).

MIC for AZM was >256 for all strains.

4. Personal and behavior data

Among a total of 18 patients for whom personal and behavior data were available, we decided to focus on seven subjects of this cluster.

- **Socio-demographic analysis**

7/7 were born in France and lived in Gironde (33). Median age was 39 years old.

- **Sexual behavior and status about HIV**

1/7 was heterosexual seronegative for Human Immunodeficiency Virus (HIV) and had an annual screening for HIV. He declared one sexual partner the year before shigellosis. He was not involved in any sexual activity including genito-oral activities as passive or active, nor in digital-anal activities.

6/7 were involved in exclusive homosexual activities.

When focusing on these 6 patients:

1/6 had a positive status for HIV, 4/6 were PrEP users, and had a quarterly screening for HIV. The last one was aware of PrEP and was considering its use for himself.

None had already taken emergency triple therapy.

6/6 were involved in unprotected anal sex activities, 0/6 never, 1/6 sometimes, 2/6 often, 3/6 always.

6/6 were involved in protected anal sex activities, 3/6 sometimes 3/6 never.

6/6 were involved in bucco-anal activities, 5/6 as passive, 6/6 as active, 5/6 as both.

All 6/6 were involved in digital-anal activities, 2/6 had hand hygiene immediately after, 4/6 had no hygiene.

6/6 were involved in genito-oral activities as active, 3/6 had these activities following anal sex.

Number of annual sexual partners before shigellosis was known for two MSM: 300 for one and 30 for the other.

- **Clinical data on the Shigella infection**

Heterosexual case did not travel before Shigella infection.

Among MSM cases: 1/6 returned from a travel in Italy, 5/6 had not travelled and 5/6 thought Shigellosis had occurred in Bordeaux and its neighborhood.

6/7 reported abdominal pain, 6/7 fluid diarrheas, 3/7 (2/7 were MSM) blood diarrhea, 5/7 asthenia, 4/7 had fever

3/7 had an antibiotic prescription, the information was known for 1/3 who had taken Amoxicilline-acide clavulanique.

We notice the case of a PrEP user part of this cluster who had a surgery for cholecystectomy as part of a wandering diagnosis in front of an atypical shigellosis.

- **General data: prevention and sexually transmitted infections**

Data of vaccination against Hepatitis B was missing for 2/7 MSM patients, 5/7 others had been vaccinated (including non MSM patient); 2/6 had already contracted a hepatitis A, data of vaccination against hepatitis A was missing for two patients, 2/6 had been vaccinated. None of them had already contracted a hepatitis C.

1/6 had a positive status for HIV, 4/6 were PrEP users, and had a quaterly screening for HIV. Only one of 6 MSM patients denied ever have had a STI, 5/6 others acknowledged it.

2/6 had already contracted warts linked to papillomavirus.

1/6 had already contracted a Herpes infection, 3/6 a Syphilis, 3/6 a *Gonorrhoea* and 3/6 a *Chlamydia*.

- **General data on the use of antibiotics**

2/6 MSM acknowledged having contracted a STI during the six months before Shigellosis. For the first one, the disease was not described but he had taken Doxycyclin for it, the other had contracted a herpes recurrence.

None of the seven cases had taken other antibiotics during this period for another infection.

DISCUSSION

Summary of the principal findings

We noticed a large increase of male shigellosis cases during the third quarterly of 2018 with a significant sex-ratio of 9 versus 1.5 during the same quarterly one year before. Antibiotic resistance profiles were also different with a predominance of a double resistance against both CIP and AZM within male strains. Thanks to serotyping, determination of biotype and cgMLST analysis, we were able to prove that there was a local dissemination of clinically significant antimicrobial resistance cluster of 27 *S. sonnei* g concerning Bordeaux's neighborhood especially during this third quarterly of 2018. This cluster was presenting very high MICs for AZM (>256) and CIP (≥ 3). By integrating cluster's characteristics with epidemiological data, we could assume a correlation between *Shigella* and domestically acquired MSM-associated shigellosis through sexual transmission.

Findings of the present study according to what was published before

The important rise in positive cases after the beginning of molecular biology is in favor of its superiority in terms of sensitivity comparing to conventional culture (20). The predominant species remained *S. sonnei* consistent with the last report of CNR-ESS 2017, in both sexes (17). A high level of antibiotics resistance has appeared, especially concerning AZM (21-22) and CIP (23). These strains remained resistant to AMP and CTX, as known in literature since the beginning of 1990's (8). They constitute multidrug resistant strains (14-16).

The selective pressure to gain and then retain a self-mobile conjugative plasmid coming from single dose antibiotic for genital infection should be involved in azithromycin-resistance, while quinolone resistance should be carried by chromosomal genes mutations (24). These elements are unfortunately missing in our study.

Our epidemiological data suggested that faeco-oral transmission during sexual activities in particular bucco-anal, digital-anal, digital-rectal, and genito-oral activities following anal sex, should be known as main providers of these infections during sex among MSM, as previously described for hepatitis A (25). Other clusters disseminated among MSM were recently described in Australia (16).

Strengths and limitations of the study

The epidemiology of shigellosis in the MSM population in France is largely unexplored, because of a lack of surveillance and reporting on this issue. To our knowledge, this is the first study combining bacteriological, serotyping, epidemiological data, and a cgMLST analysis, highlighting for the first time in France an epidemic cluster.

Even though the study population was small, it was diverse containing one HIV-positive patient and four PrEP users.

One of the limitations is the potential bias about the beginning of systematic molecular biology in private laboratories. Implementation of molecular biology tools increased significantly the number of *Shigella* spp positive cultures. This infection was probably under-diagnosed before. This concerns both female and male cases but female cases remained stables. This evolution of diagnosis methods opens broad perspectives for the management of bacterial infections by improving culture methods.

Implications for practice or policy; implications for future research

Regarding these bacteriological results, treatment recommendations about using first quinolones should be discussed. Using ceftriaxone should be recommended to certain patient profiles with a potential high risk of resistance to usual antibiotics (AZM, CIP). We must notice that a recent alert from the U.K has been reported during December 2018 about a cluster of 17 *S. sonnei* circulating with multi-drugs resistance profiles including against ceftriaxone. Among these cases there were two MSM. Regarding literature data from the U.K the hypothesis of a sexually transmitted cluster among this

population is particularly strong. We must be aware of this fact for our antibiotic prescriptions.

To improve the management of these infections by general practitioners, specific professional information should be provided. Systematic stool bacteriological analysis should be prescribed for diarrheas among MSM patients especially when they have had different sexually transmitted infections (STIs) without any recent travel. An infection with *Shigella* spp. occurring in this context should lead to specific informations to prevent other enteric pathogens, and other STIs, including HIV. The case of cholecystectomy as a likely consequence of a diagnostic wandering in front of an atypical shigellosis shows the lack of awareness of practitioners, including specialists.

To improve epidemiological data, a sexual orientation question should be added to the form sent to CNR-ESS. Targeted public awareness campaigns might be led in France in the future to allow a drop in *Shigella* cases among the MSM group like in the UK (26).

A larger behavioral study including questions about other high risk sexual activities (like chemsex or saunas) could be led to broaden epidemiological knowledges. Likewise, in comparison with the hepatitis A outbreak studied in France during 2017 (25), the link with HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM should be performed. Cross infections with other enteric pathogens like it was seen in Québec (27) could be studied (for example a *Campylobacter jejuni* infection diagnosed among one MSM PrEP-users in Bordeaux University Hospital).

A comparable study is still performing by “Santé publique France” concerning *S. flexneri* 2a strain to explore its prevalence among MSM.

Finally, we describe for the first time in France a cluster of 27 *S. sonnei* g thanks to a robust method combining microbiological (CNR-ESS) and behavioral data. This study was also possible thanks to an original approach combining hospital and private practice. This epidemic cluster involving MSM (except one), mostly with oro-fecal activities, is in favor of a sexually transmission of *Shigella* infections.

REFERENCES

1. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. **Shigellosis**. *The Lancet* 2018; 391(10122): 801-12.
2. **Shigella Enteritis Venereally Transmitted**. *N Engl J Med*. 1974; 291(22): 1194-1194.
3. Bader M, Pedersen AH, Williams R, Spearman J, Anderson H. **Venereal transmission of shigellosis in Seattle-King county**. *Sex Transm Dis* 1977; 4(3): 89-91.
4. O'Sullivan B, Delpech V, Pontivivo G, Karagiannis T, Marriott D, Harkness J, *et al*. **Shigellosis Linked to Sex Venues, Australia**. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(8): 862-4.
5. Okame M, Adachi E, Sato H, Shimizu S, Kikuchi T, Miyazaki N, *et al*. **Shigella sonnei Outbreak among Men Who Have Sex with Men in Tokyo**. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65(3): 277-8.
6. Simms I, Field N, Jenkins C, Childs T, Gilbert VL, Dallman TJ, *et al*. **Intensified shigellosis epidemic associated with sexual transmission in men who have sex with men--Shigella flexneri and S. sonnei in England, 2004 to end of February 2015**. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2015; 20(15).
7. **Shigella flexneri serotype 1 infections in men who have sex with men in Vancouver, Canada - Wilmer - 2015 - HIV Medicine - Wiley Online Library [Internet]**. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12191>
8. Sivapalasingam S, Nelson JM, Joyce K, Hoekstra M, Angulo FJ, Mintz ED. **High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Shigella Isolates in the United States Tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002**. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 49-54.
9. Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, Ingiliz P, Stellbrink H-J, Neifer S, *et al*. **High rates of quinolone-resistant strains of Shigella sonnei in HIV-infected MSM**. *Infection* 2013; 41(5): 999-1003.
10. Chung The H, Rabaa MA, Pham Thanh D, De Lappe N, Cormican M, Valcanis M, *et al*. **South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant Shigella sonnei: A Cross-Sectional Study**. *PLOS Med* 2016; 13(8): e1002055.
11. Howie RL, Folster JP, Bowen A, Barzilay EJ, Whichard JM. **Reduced azithromycin susceptibility in Shigella sonnei, United States**. *Microb Drug Resist*

Larchmt N 2010; 16(4): 245-8.

12. Gaudreau C, Barkati S, Leduc J-M, Pilon PA, Favreau J, Bekal S. ***Shigella* spp. with reduced azithromycin susceptibility, Quebec, Canada, 2012-2013.** *Emerg Infect Dis* 2014; 20(5): 854-6.
13. Welcome to CDC stacks | **Ciprofloxacin- and Azithromycin-nonsusceptible shigellosis in the United States - 31404** | Health Alert Network (HAN) [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/31404>
14. Gaudreau C, Pilon PA, Cornut G, Marchand-Senecal X, Bekal S. ***Shigella flexneri* with Ciprofloxacin Resistance and Reduced Azithromycin Susceptibility, Canada, 2015.** *Emerg Infect Dis* 2016; 22(11): 2016-8.
15. Hinic V, Seth-Smith H, Stöckle M, Goldenberger D, Egli A. **First report of sexually transmitted multi-drug resistant *Shigella sonnei* infections in Switzerland, investigated by whole genome sequencing.** *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14645.
16. Ingle DJ, Easton M, Valcanis M, Seemann T, Kwong JC, Stephens N, *et al.* **Co-circulation of multidrug-resistant *Shigella* among men who have sex with men, Australia.** *Clin Infect Dis* [Internet]. 7 janv 2019 [cité 11 janv 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz005/5274662>
17. Weill F-X, Le Hello S, Lefèvre S, Renaudat C, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P. **Rapport d'activité annuel 2018 Année d'exercice 2017, Centre National de Référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques.** Institut Pasteur, CHU Robert Debré-APHP; 2017.
18. WHO | **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics** [Internet]. WHO. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
19. EUCAST. **Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters** [Internet]. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017 [cité 12 janv 2019]. Report No. 7.1. Disponible sur: [http://www.eucast.org/ast of bacteria/previous versions of documents/](http://www.eucast.org/ast%20of%20bacteria/previous%20versions%20of%20documents/)
20. Anderson NW, Buchan BW, Ledebouer NA. **Comparison of the BD MAX Enteric Bacterial Panel to Routine Culture Methods for Detection of *Campylobacter*, Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (O157), *Salmonella*, and *Shigella* Isolates in**

Preserved Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 2014; 52(4): 1222-4.

21. Al CG *et al.* ***Shigella* spp. with Reduced Azithromycin Susceptibility, Quebec, Canada, 2012–2013** - Volume 20, Number 5—May 2014 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cité 19 nov 2018]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/5/13-0966_article
22. Liao Y-S, Liu Y-Y, Lo Y-C, Chiou C-S. **Azithromycin-Nonsusceptible *Shigella flexneri* 3a in Men Who Have Sex with Men, Taiwan, 2015–2016.** *Emerg Infect Dis* 2016; 23(2): 345-6.
23. Chiou C-S, Izumiya H, Kawamura M, Liao Y-S, Su Y-S, Wu H-H, *et al.* **The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan.** *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 22(4): 383.e11-383.e16.
24. Baker KS, Dallman TJ, Field N, Childs T, Mitchell H, Day M, *et al.* **Horizontal antimicrobial resistance transfer drives epidemics of multiple *Shigella* species.** *Nat Commun* 2018; 9(1): 1462.
25. Charre C, Ramière C, Roque-Afonso A-M, Chidiac C, Zoulim F, Godinot M, *et al.* **Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017.** *Eurosurveillance* 2017; 22(48): 17-00742.
26. England PH. ***Shigella* infections in England with a focus on sexual transmission between men who have sex with men: laboratory reports 2004 to 2016.** *London: Public Health England* 2016.
27. Gaudreau C, Bruneau A, Ismaïl J. **Outbreak of *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* enterocolitis in men who have sex with men, Quebec, 1999 to 2001.** *Can Commun Dis Rep* 2005; 31(8): 85-92.

PARTIE III : DISCUSSION/CONCLUSIONS

Principaux résultats

Notre étude se divise en trois parties: 1/Analyse descriptive des données bactériologiques selon le sexe sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 30 septembre 2018 ; 2/Identification d'un cluster circulant sur Bordeaux Métropole à l'aide des données de groupage, de typage, ainsi que des informations bactériologiques et génétiques ; 3/Enquête épidémiologique centrée sur le cluster afin d'étayer l'hypothèse de la transmission sexuelle dans la population des HSH.

1. Analyse descriptive des données bactériologiques générales

Au total **104 patients ont été inclus** dans notre étude regroupant 106 souches de *Shigella* diagnostiquées par culture plus ou moins PCR pratiquée au préalable (deux doublons à plus de 2 mois d'intervalle).

Sur la période s'étendant entre le 1^{er} janvier 2015 et le 30 septembre 2018, **69 hommes et 35 femmes ont été incluses.**

L'âge médian pour le groupe des **hommes** était de **40 ans**, et de **42 ans** pour les **femmes.**

La biologie moléculaire a été utilisée en routine pour toutes les demandes d'analyses bactériologiques adressées à nos LABM d'intérêt courant 2017 et **elle a considérablement augmenté le rendement des coprocultures seules.**

Il a été observé une **forte augmentation de l'incidence des cas masculins entre le troisième trimestre 2017 et le troisième trimestre 2018** avec un **sex-ratio homme/femme passant de 1,5 à 9** sur la période, soit 36 cas masculins contre 4 cas féminins.

Les résultats bactériologiques ont montré une **prédominance** dans les deux sexes de la souche ***S. sonnei***, 55 souches masculines sur les 71 recueillies, et 25 sur les 35 souches féminines.

Lorsque les données étaient connues (deux des LABM ne testaient pas l'AZM en routine, informations complétées via le CNR lorsque les souches y avaient été adressées), 79

souches ont finalement été testées à la fois pour la CIP et l'AZM, 22 chez les femmes et 57 chez les hommes.

L'analyse des données d'antibiogramme a montré une **prédominance significative des profils de résistance double à la fois à la CIP et à l'AZM chez les hommes**(35/57 chez les hommes *versus* 4/22 chez les femmes).

Vu les objectifs de notre étude, sous-tendus par les données probantes et nombreuses de la littérature, et en accord avec nos premiers résultats généraux et bactériologiques, nous avons choisi de nous intéresser plus précisément au groupe des souches masculines.

Chez les hommes 57 souches ont été testées pour la CIP et l'AZM : 35/57 étaient résistantes pour ces deux molécules. Sur ces 35 souches l'on retrouve une nette prédominance de la souche ***S. sonnei* g avec 34 souches**, et une seule souche *S. flexneri* 2a.

En s'intéressant aux souches *S. sonnei* g, 31/34 avaient un très haut niveau de résistance à l'AZM (CMI > 256 mg/L) comme pour la CIP (CMI ≥ 3 mg/L). Les trois autres souches présentaient des niveaux de résistance élevée à l'AZM (CMI > 16 mg/L), avec respectivement des CMI de 32, 96 et 128.

Sur ces 35 souches résistantes, le profil de résistance était complété par une résistance à l'AMP et au SXT pour 34/35 (33 *S. sonnei* g et 1 *S. flexneri* 2a), constituant des souches multi-résistantes.

Sur les 33 *S. sonnei* g multi-résistantes, 30 étaient associées aux fortes CMI décrites plus haut pour l'AZM et la CIP : signant la présence de bactéries ultrarésistantes.

2. Analyse descriptive du cluster

Lorsque le sérotypage avait pu être pratiqué, nous avons trouvé une forte prédominance des souches *S. sonnei* g avec 43 souches sur les 57.

Une analyse génétique utilisant le système Enterobase a été menée sur les souches *S. sonnei* g découvertes au cours du 3^{ème} trimestre 2018, moment de l'étude au cours duquel la prédominance des cas masculins avait connu son apogée (sex-ratio=9).

Sur les 31 souches analysées selon l'analyse cgMLST, 27 constituaient un cluster épidémique *S. sonnei* g cgMLST HC10/698.

Les profils de résistance étaient absolument identiques aux principaux antibiotiques d'intérêt : AMP, SXT, CIP et AZM.

Les CMI concernant l'AZM étaient toutes > 256 mg/L; CMI = 3 mg/L pour la CIP pour 10 souches sur 27, CMI = 4 mg/L pour 16 d'entre elles et CMI = 6 mg/L pour la souche restante.

3. Enquête épidémiologique concernant le cluster

Sur les 27 cas représentant le cluster, les données personnelles ont finalement pu être obtenues pour sept patients. Trois patients *via* la consultation de leurs dossiers médicaux au CHU de Bordeaux, et quatre par l'intermédiaire de questionnaires transmis par les médecins traitants, après information et recueil de consentement (Annexes 1-3).

6/7 se déclaraient HSH exclusifs.

Un seul se déclarait hétérosexuel, avec un statut négatif pour le VIH et un dépistage annuel. Il rapportait des rapports sexuels avec une seule partenaire sur les 12 mois précédant l'infection, une absence de rapports bucco-anaux, ou sexuels anaux protégés ou non protégés. Il n'avait pas voyagé, habitait en Gironde et ne faisait pas état d'une contamination alimentaire.

Concernant le groupe des 6 HSH exclusifs, l'âge médian était de 46 ans, ils étaient tous de nationalité française et habitaient en Gironde (4/6 étaient en couple).

o Statut pour le VIH et comportement sexuel

1/6 avait un statut positif pour le VIH, 4/6 étaient des utilisateurs de PrEP et dans ce cadre avaient un dépistage trimestriel pour le VIH. Le dernier connaissait l'existence de la PrEP et l'envisageait pour lui-même, il se dépistait pour le VIH de manière semestrielle.

L'ensemble du groupe rapportait des rapports sexuels anaux non protégés(1/6 parfois, 2/6 souvent, et 3/6 toujours). De la même façon, 3/6 relataient des rapports sexuels anaux protégés parfois, et 3/6 jamais.

L'anulingus actif était pratiqué par l'ensemble des patients, 5/6 comme actif et passif, 1/6 comme actif uniquement.

La fellation insertive était pratiquée par la totalité des patients, 3/6 reconnaissaient avoir cette pratique après que leur partenaire ait pénétré un autre partenaire.

Le nombre de partenaires sexuels dans l'année précédant la shigellose n'était connu que pour deux patients, ils étaient respectivement de **300 et 30**.

- *Données concernant l'infection à Shigella*

1/6 des cas HSH revenait d'un voyage en Italie, 5/6 pensaient avoir contracté l'infection dans Bordeaux Métropole.

En incluant les résultats du cas du patient hétérosexuel, **les douleurs abdominales étaient les plus présentes avec les diarrhées liquidiennes (6/7)**, puis l'asthénie (5/7), la fièvre (4/7). Les diarrhées sanglantes n'étaient présentes que chez 3/7 dont deux HSH.

3/7 avaient bénéficié d'une prescription d'antibiotique, celui pour lequel l'information était connue s'était vu prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique.

Un des patients utilisateur de la PrEP relatait une cholécystectomie pour douleurs abdominales dans les suites de sa shigellose, suite à une errance diagnostique vraisemblable.

- *Prévention et IST*

Parmi les patients HSH, la donnée de vaccination contre l'hépatite A était manquante pour un patient, **trois autres avaient déjà contracté une hépatite A** et deux autres étaient vaccinés.

Concernant l'hépatite B, la donnée de vaccination était manquante pour deux HSH, les autres étaient vaccinés. Aucun des cas n'avait contracté d'hépatite C.

Seulement 1/6 ne reconnaissait aucun antécédent d'IST. La syphilis, les infections à chlamydia et gonocoque étaient retrouvées chez 3/6. 2/6 relataient un antécédent d'infection HPV, et 1/6 avait déjà contracté un herpès.

- Données générales d'utilisation des antibiotiques

Dans le groupe des HSH, **deux relataient l'antécédent d'IST dans les 6 mois précédant la shigellose**, pour l'un la pathologie n'était pas connue mais il avait bénéficié de la prescription de doxycycline. Le second avait contracté un herpès anal.

Aucun des sept cas n'avait pris d'antibiotique pour une autre infection dans cette période.

Éléments de discussion

L'apport majeur de la biologie moléculaire est évoqué :

Dans la prise en charge diagnostique des infections bactériennes et plus particulièrement des infections entériques. Le peu de résultats disponibles avant l'avènement de la PCR en routine dans les LABM d'intérêt, mis en relief par les données de la littérature l'illustrent. Le réactif signant la présence d'entérobactéries avec une très forte sensibilité (5-8), les techniques de culture ont pu évoluer, plus attentives pour caractériser enfin la bactérie causale. Les infections à *Shigella* spp. étaient sans aucun doute sous-diagnostiquées antérieurement, l'apport diagnostique entraîne finalement un apport thérapeutique puis préventif fondamental.

Les informations émanant des derniers rapports du CNR-ESS (71) sont illustrées :

- L'augmentation régulière des cas masculins ;
- La prédominance du sérotype *S. sonnei* dans les deux sexes ;
- La majorité des souches résistantes à l'AZM présente chez les hommes.

L'apport considérable des techniques d'analyse génétique est souligné :

Dans l'identification des épidémies en cours, ainsi que pour la compréhension des mécanismes d'acquisition et de propagation des résistances. L'analyse pratiquée en association avec le CNR-ESS a réellement permis d'identifier un cluster circulant, qui n'aurait pu qu'être fortement supposé devant les données bactériologiques et de typage.

La connaissance des caractéristiques de résistance des souches est enrichie :

La présence de CMI hautes concernant nos deux antibiotiques d'intérêt, CIP et AZM, concernant 27 souches constituant le cluster apportent une véritable nouveauté, tout en confirmant les données de la littérature la plus récente avec l'émergence de clusters de *S. sonnei* résistants à l'AMP, au SXT, à la CIP et à l'AZM (69-70).

La dissémination récente d'un cluster au sein du Royaume-Uni ayant fait l'objet d'une alerte relayée au niveau mondial enrichit nos résultats. En effet, courant décembre 2018 identifiant depuis mars 2018 un cluster 17 souches de *S. sonnei* circulant dans la population des HSH a été trouvé. Celui-ci présentait un profil de résistance commun avec production d'une bêta-lactamase, une résistance à l'AMP, au STX et à l'AZM, avec

sensibilité diminuée à la CIP. Des isolats comparables avaient été trouvés aux États-Unis, sans lien avec notre cluster n'exprimant pas de BLSE. *Cependant ces nouvelles données nous poussent à réfléchir à d'autres alternatives thérapeutiques dans l'hypothèse où des clusters comparables pourraient émerger en France.*

Les données comportementales, bien que disponibles pour un petit échantillon, semblent révélatrices de certaines conduites sexuelles particulièrement à risque comme les rapports bucco-anaux actifs, la pénétration anale digitale sans hygiène des mains, ou encore la fellation insertive après rapports anaux non protégés (26-27, 30).

Les données d'IST et de prise antérieure d'antibiotiques étaient trop souvent manquantes dans notre bilan étiologique du mécanisme d'acquisition de ces souches particulières. Cependant cinq patients HSH sur six reconnaissaient des antécédents d'IST, incluant une chlamydie et une gonorrhée pour trois d'entre eux, pour lesquelles la prescription d'AZM et de CIP respectivement a pu être ordonnée précédemment. La fréquence des infections n'était pas connue par ailleurs. Ces données sont concordantes avec la littérature disponible. Trois cas ayant déjà contracté une hépatite A sont présents dans l'échantillon, ce qui constitue une donnée intéressante quant aux transmissions de pathogènes entériques (26-30).

Les données cliniques concernant l'infection à *Shigella* ne montrent pas de différence selon les « profils », ceci étant pondéré par la faible taille de notre échantillon.

La difficulté d'appréhension des informations comportementales est mise en exergue :

Le manque de réponse peut être en rapport avec un certain tabou sociétal concernant les questions sexuelles, en particulier concernant les patients homosexuels. Les médecins généralistes sont-ils par ailleurs suffisamment formés et au fait des conduites sexuelles à risque spécifiques de cette population ? Sont-ils à l'aise pour aborder ces questions avec leurs patients ? Les patients eux-mêmes ne communiqueraient-ils pas assez sur leurs habitudes sexuelles avec leurs praticiens par crainte du jugement ? Le questionnaire était explicitement anonymisé, mais puisque transitant *via* leur médecin

traitant la peur du non-respect de la confidentialité de ces données a pu expliquer ce faible échantillon de réponses concernant les informations comportementales.

Malgré cela, l'hypothèse de la transmission sexuelle vraisemblable entre HSH a tout de même pu être étayée grâce aux questionnaires transmis (6/7).

Points forts et limites de l'étude

○ Points forts

- Mise en évidence d'un cluster de *Shigella sonnei* g multi-résistant circulant en France pour la première fois, apport par rapport aux données européennes actuelles.

La connaissance de ces infections multi-résistantes à fort pouvoir pathogène ne pourra qu'être améliorée grâce à la mise en commun de ces informations. Les données de CMI hautes sont d'un intérêt majeur quant à la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'acquisition des résistances aux antibiotiques d'intérêt.

- Renforcement de l'hypothèse d'une probable transmission sexuelle, évocation explicite novatrice en France à l'heure actuelle

Dans le cadre des données nombreuses de la littérature concordante, la forte augmentation des cas masculins au 3^{ème} trimestre 2018 avec un fort rapport sex-ratio en faveur, comme le profil ébauché par l'analyse comportementale de certains des patients ayant contracté la souche issue d'un clone circulant a renforcé notre conviction sur la très probable dissémination sexuelle de ce cluster.

- Lien avec le VIH et la PrEP également évoqué

Sur les sept questionnaires disponibles concernant le cluster, un a été rempli par un HSH avec un statut positif pour le VIH. Cet élément est également concordant avec la littérature disponible, et pourra être remis en perspective dans l'avenir. Concernant les

utilisateurs de la PrEP, ils étaient quatre sur les sept patients pour lesquels l'information était disponible ; malgré un suivi médical rapproché, les conduites sexuelles à risque se multiplient, et en particulier concernant les entérobactéries pourvoyeuses de morbi-mortalité potentielle.

- Apport préventif pour les patients comme pour les médecins généralistes prescripteurs par l'information dispensée.

Le contact privilégié avec les prescripteurs via une fiche d'information personnalisée dispensée (Annexe 4) dans le même temps a pu permettre de contribuer à leur sensibilisation sur ce sujet. Les patients ayant rempli eux même leur questionnaire, ont de leur côté pu s'interroger sur leur pathologie et certains de leurs comportements pouvant être favorisants. Ils reviendront probablement plus facilement vers leur médecin prescripteur pour des informations complémentaires.

○ **Limites**

- Taille de l'échantillon de réponses concernant les données comportementales

L'interprétation des résultats comportementaux ne permet pas une extrapolation de ces derniers en raison d'un effectif réduit de patients. Ces données restent cependant en totale cohérence avec les données de la littérature.

- Des questions concernant l'usage de drogues ou les rapports avec partenaires multiples auraient pu être ajoutées

Ce sont des éléments souvent mis en avant dans la littérature. Toutefois l'intérêt majeur de notre étude était d'abord la mise en évidence du cluster multi-résistant, l'objectif secondaire étant d'étayer l'hypothèse de la transmission sexuelle. Pour une première étude de cette ampleur, elle ouvre la voie de suivantes s'intéressant aux comportements de manière plus approfondie, intégrant la pratique du chemsex ou la fréquentation de saunas par exemple.

- Les données féminines auraient pu être plus étayées

La notion de voyage comme la symptomatologie des cas féminins étaient disponibles sur les fiches parvenues au CNR concernant les souches qui avaient été envoyées. Vu le format de l'étude et notre objectif principal, nous avons choisi d'utiliser les données d'incidence et celles de résistance disponibles comme groupe contrôle d'introduction. A noter que les études récentes focalisent souvent sur les hommes sans groupe féminin analysé en miroir, tant les données de la littérature mondiale sont concordantes sur l'aspect masculin de cette nouvelle transmission sexuelle.

Perspectives/Conclusions

En ce qui concerne ces résultats bactériologiques, les recommandations de traitement anciennes de l'ANSM concernant l'utilisation en première intention des quinolones chez l'adulte doivent être rediscutées, en particulier dans le cas où l'infection survient chez un patient HSH. L'utilisation de la ceftriaxone pourrait être recommandée pour certains profils de patients présentant un risque élevé de résistance aux antibiotiques usuels et ne répondant pas à un traitement de 1^{ère} ligne par CIP ou AZM. Mais l'alerte concernant le cluster du Royaume-Uni avec production de BLSE est également à prendre en compte.

Dans ce cadre de profils de multi-résistance, et pour améliorer la prise en charge thérapeutique des médecins généralistes, professionnels de premier recours devant ces symptômes gastro-entériques, **une analyse bactériologique systématique devrait être prescrite**. En particulier lorsque ce tableau concerne un patient HSH, qui plus est si le patient a des antécédents d'IST avec des pratiques particulièrement à risque.

Pour améliorer les données épidémiologiques, une question d'orientation sexuelle pourrait être ajoutée au formulaire envoyé au CNR. De même, une étude française de plus grande envergure comportant des questions sur d'autres comportements sexuels à risque tels que le chemsex ou la fréquentation des saunas pourrait être menée. Comme l'épidémie d'hépatites A étudiée en France en 2017, il conviendrait d'étayer les liens avec le VIH et l'usage de la PrEP. La survenue d'une

infection à *Campylobacter jejuni* chez un HSH sous PrEP dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Bordeaux fait évoquer la possibilité de survenue d'infections croisées avec d'autres agents pathogènes entériques, ce qui pourrait faire l'objet d'un travail complémentaire.

D'un point de vue préventif, une information ciblant les médecins généralistes devrait être dispensée à grande échelle afin de les sensibiliser à ces pathologies. L'errance diagnostique pouvant conduire à des complications particulières illustrées par une cholécystectomie dans les suites de sa shigellose chez un des patients du cluster doit à tout prix être évitée. Ces professionnels constituent l'élément central du parcours de soins. Une information concernant les autres pathologies entériques potentiellement sexuellement transmissibles, sur les autres IST, ainsi que sur les conduites sexuelles particulièrement à risque comme l'anulingus ou la fellation insertive après contamination fécale devraient accompagner ces consultations de premier recours pour atteindre le plus grand nombre de patients.

Des campagnes de sensibilisation concernant le grand public pourraient éventuellement être menées en France afin de permettre une diminution du nombre de cas de shigellose chez les HSH, comme précédemment au Royaume-Uni.

Santé publique France effectue encore une étude comparable sur la souche de *S. flexneri* 2a pour explorer sa prévalence chez les HSH.

Au total, nous avons décrit pour la 1^{ère} fois en France un cluster de 27 souches de *S. sonnei* g grâce à une méthodologie robuste combinant microbiologie (dont le CNR-ESS) et données comportementales. Cette étude a été aussi réalisable grâce à une collaboration originale entre l'hôpital et le privé. Ce cluster épidémique impliquant majoritairement des HSH, le plus souvent ayant des pratiques orales fécales, est en faveur du caractère sexuellement transmis de ces infections.

REFERENCES

1. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. **Shigellosis**. *The Lancet* 2018 ; 391(10122) : 801-12.
2. **Shigellose** [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 16 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/shigellose>
3. Netgen. **Diagnostic de la gastroentérite bactérienne** [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-470/Diagnostic-de-la-gastroenterite-bacterienne>
4. Beld MJC, Reubsaet FAG. **Differentiation between *Shigella*, enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) and noninvasive *Escherichia coli***. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 ; 31(6) : 899-904.
5. Becton Dickinson. **Notice d'utilisation du BD Max (Enteric Bacterial Panel)** [Internet]. 2018. Disponible sur : <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=29016>
6. Buchan BW, Olson WJ, Pezewski M, Marcon MJ, Novicki T, Uphoff TS, *et al.* **Clinical Evaluation of a Real-Time PCR Assay for Identification of *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni* and *C. coli*), and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolates in Stool Specimens**. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51(12) : 4001-7.
7. Anderson NW, Buchan BW, Ledebor NA. **Comparison of the BD MAX Enteric Bacterial Panel to Routine Culture Methods for Detection of *Campylobacter*, Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (O157), *Salmonella*, and *Shigella* Isolates in Preserved Stool Specimens**. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52(4) : 1222-4.
8. Harrington SM, Buchan BW, Doern C, Fader R, Ferraro MJ, Pillai DR, *et al.* **Multicenter evaluation of the BD max enteric bacterial panel PCR assay for rapid detection of *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. (*C. jejuni* and *C. coli*), and Shiga toxin 1 and 2 genes**. *J Clin Microbiol* 2015 ; 53(5) : 1639-47.
9. Peter-Getzlaff S, Polsfuss S, Poledica M, Hombach M, Giger J, Böttger EC, *et al.* **Detection of AmpC Beta-Lactamase in *Escherichia coli*: Comparison of Three Phenotypic Confirmation Assays and Genetic Analysis**. *J Clin Microbiol* 2011 ; 49(8) : 2924-32.
10. **Mise au point sur le traitement antibiotique des gastro-entérites à *Shigella sonnei*** [Internet]. [cité 17 nov 2018]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-shigelless-afssaps.pdf
11. **The distribution of *Shigella* species from three shigellosis studies** [Internet]. ResearchGate. [cité 12 avril 2019]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/The-distribution-of-Shigella-species-from-three-shigellosis-studies_40681329
12. Velter A, Saboni L, Bouyssou A, Semaille C. **Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et**

lesbiennes 2011. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2013 ; 39-40.

13. O’Sullivan B, Delpech V, Pontivivo G, Karagiannis T, Marriott D, Harkness J, *et al.* **Shigellosis Linked to Sex Venues, Australia.** *Emerg Infect Dis* 2002 ; 8(8) : 862-4.

14. (PDF) **La sexualité bareback : d’une culture de sexe à la réalité des prises de risque** [Internet]. ResearchGate. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/268407154_La_sexualite_bareback_d'une_culture_de_sexe_a_la_realite_des_prises_de_risque

15. Léobon A, Frigault L-R. **Frequent and systematic unprotected anal intercourse among men using the Internet to meet other men for sexual purposes in France: results from the “Gay Net Barometer 2006” Survey.** *AIDS Care* 2008 ; 20(4) : 478-84.

16. Grégoire M. **Slam, chemsex et addiction sexuelle.** *Psychotropes* 2016 ; 22(3) : 83.

17. Batisse A, Peyrière H, Eiden C, Courné M-A, Djezzar S. **Usage de psychostimulants dans un contexte sexuel : analyse des cas rapportés au Réseau français des centres d’addictovigilance. Évaluation des risques liés à la pratique du SLAM.** *Thérapie* 2016 ; 71(5) : 447-55.

18. Batisse A, Grégoire M, Marillier M, Fortias M, Djezzar S. **Usage de cathinones à Paris.** *L’Encéphale* 2016 ; 42(4) : 354-60.

19. Gilbert VL, Simms I, Gobin M, Oliver I, Hughes G. **High-risk drug practices in men who have sex with men.** *The Lancet* 2013 ; 381(9875) : 1358-9.

20. Holt M, Lea T, Mao L, Kolstee J, Zablotska I, Duck T, *et al.* **Community-level changes in condom use and uptake of HIV pre-exposure prophylaxis by gay and bisexual men in Melbourne and Sydney, Australia: results of repeated behavioural surveillance in 2013–17.** *Lancet HIV* 2018 ; 5(8) : e448-56.

21. Chen Y-H, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF. **Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Use, Seroadaptation, and Sexual Behavior Among Men Who Have Sex with Men, San Francisco, 2004-2014.** *AIDS Behav* 2016 ; 20(12) : 2791-7.

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Shigella sonnei outbreak among men who have sex with men--San Francisco, California, 2000-2001.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001 ; 50(42) : 922-6.

23. **Shigellosis — a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin.** *Int J STD AIDS* 2004 ; 15(8) : 533-7.

24. Morgan O, Crook P, Cheasty T, Jiggle B, Giraudon I, Hughes H, *et al.* **Shigella sonnei Outbreak among Homosexual Men, London.** *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12(9) : 1458-60.

25. Felman YM, Ricciardi NB. **Sexually transmitted enteric diseases.** *Bull N Y Acad Med* 1979 ; 55(6) : 533-9.

26. Charre C, Ramière C, Roque-Afonso A-M, Chidiac C, Zoulim F, Godinot M, *et al.* **Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017.** *Eurosurveillance* 2017 ; 22(48) : 17-00742.
27. Rivas V, Barrera A, Pino K, Núñez R, Caceres CJ, Lopez-Lastra M, *et al.* **Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017.** *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2018 ; 23(9).
28. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. **Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991 ; 4(6) : 598-602.
29. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, Barnhart JL, Echenberg DF. **Incidence of salmonellosis in patients with AIDS.** *J Infect Dis* 1987 ; 156(6) : 998-1002.
30. Baker KS, Dallman TJ, Thomson NR, Jenkins C. **An outbreak of a rare Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* serotype (O117:H7) among men who have sex with men.** *Microb Genomics* [Internet]. 21 mai 2018 [cité 8 nov 2018];4(7). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113874/>
31. Simms I, Gilbert VL, Byrne L, Jenkins C, Adak GK, Hughes G, *et al.* **Identification of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O117:H7 in men who have sex with men, England, November 2013 to August 2014.** *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2014 ; 19(43).
32. ***Shigella* Enteritis Venereally Transmitted.** *N Engl J Med.* 28 nov 1974 ; 291(22) : 1194-1194.
33. Dritz SK, Ainsworth TE, Back A, Boucher LA, Garrard WF, Palmer RD, *et al.* **Patterns of sexually transmitted enteric diseases in a city.** *Lancet Lond Engl* 1977 ; 2(8027) : 3-4.
34. Bader M, Pedersen AH, Williams R, Spearman J, Anderson H. **Venereal transmission of shigellosis in Seattle-King county.** *Sex Transm Dis* 1977 ; 4(3) : 89-91.
35. Drusin LM, Genvert G, Topf-Olstein B, Levy-Zombek E. **Shigellosis. Another sexually transmitted disease?** *Sex Transm Infect* 1976 ; 52(5) : 348-50.
36. Mildvan D, Gelb AM, William D. **Venereal transmission of enteric pathogens in male homosexuals. Two case reports.** *JAMA* 1977 ; 238(13) : 1387-9.
37. Canada PHA of, Canada PHA of. **Outbreak of *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* enterocolitis in men who have sex with men, Quebec, 1999 to 2001** [Internet]. aem. 2005 [cité 1 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2005-31/outbreak-shigella-flexneri-shigella-sonnei-enterocolitis-men-who-have-sex-men-quebec-1999-2001.html>

38. Wilmer A, Romney MG, Gustafson R, Sandhu J, Chu T, Ng C, *et al.* ***Shigella flexneri* serotype 1 infections in men who have sex with men in Vancouver, Canada.** *HIV Med* 2015 ; 16(3) : 168-75.
39. Rowe, SL, Radwan, S., Lalor, K., *et al.* **An outbreak of shigellosis among men who have sex with men, Victoria, 2008.** *Vic Infect Dis Bull* 2010 ; 13 : 119-24.
40. Simms I, Field N, Jenkins C, Childs T, Gilbert VL, Dallman TJ, *et al.* **Intensified shigellosis epidemic associated with sexual transmission in men who have sex with men--*Shigella flexneri* and *S. sonnei* in England, 2004 to end of February 2015.** *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2015 ; 20(15).
41. Borg ML, Modi A, Tostmann A, Gobin M, Cartwright J, Quigley C, *et al.* **Ongoing outbreak of *Shigella flexneri* serotype 3a in men who have sex with men in England and Wales, data from 2009–2011.** *Eurosurveillance* 2012 ; 17(13) : 20137.
42. Culqui DR, García-de-Olalla-Rizo P, Alva-Chavez KP, Lafuente S, Rius C, de Simón M, *et al.* **Analysis of the epidemiological pattern of Shigellosis in Barcelona between 1988 and 2012: Is it an emerging sexually transmitted infection?.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015 ; 33(6) : 379-84.
43. Okame M, Adachi E, Sato H, Shimizu S, Kikuchi T, Miyazaki N, *et al.* ***Shigella sonnei* Outbreak among Men Who Have Sex with Men in Tokyo.** *Jpn J Infect Dis* 2012 ; 65(3) : 277-8.
44. Fifer H, Cole M, Hughes G, Padfield S, Smolarchuk C, Woodford N, *et al.* **Sustained transmission of high-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in England: an observational study.** *Lancet Infect Dis* 2018 ; 18(5) : 573-81.
45. Stevens K, Zaia A, Tawil S, Bates J, Hicks V, Whiley D, *et al.* ***Neisseria gonorrhoeae* isolates with high-level resistance to azithromycin in Australia.** *J Antimicrob Chemother* 2015 ; 70(4) : 1267-8.
46. Whiley DM, Kundu RL, Jennison AV, Buckley C, Limnios A, Hogan T, *et al.* **Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* spreading amongst men who have sex with men (MSM) and heterosexuals in New South Wales, Australia, 2017.** *J Antimicrob Chemother* 2018 ; 73(5) : 1242-6.
47. **Résistance aux antibiotiques** [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
48. Ashkenazi S, May-Zahav M, Sulkes J, Zilberberg R, Samra Z. **Increasing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Israel during the period 1984 to 1992.** *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39(4) : 819-23.
49. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Hargrett-Bean N, Blake PA. **Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers.** *J Infect Dis* 1990 ; 162(5) : 1107-11.

50. Replogle ML, Fleming DW, Cieslak PR. **Emergence of Antimicrobial-Resistant Shigellosis in Oregon.** *Clin Infect Dis* 2000 ; 30(3) : 515-9.
51. Sivapalasingam S, Nelson JM, Joyce K, Hoekstra M, Angulo FJ, Mintz ED. **High Prevalence of Antimicrobial Resistance among *Shigella* Isolates in the United States Tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50(1) : 49-54.
52. Siu LK, Lo JY, Yuen KY, Chau PY, Ng MH, Ho PL. **beta-lactamases in *Shigella flexneri* isolates from Hong Kong and Shanghai and a novel OXA-1-like beta-lactamase, OXA-30.** *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44(8) : 2034-8.
53. Wong MR, Reddy V, Hanson H, Johnson KM, Tsoi B, Cokes C, *et al.* **Antimicrobial Resistance Trends of *Shigella* Serotypes in New York City, 2006–2009.** *Microb Drug Resist* 2010 ; 16(2) : 155-61.
54. Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, Ingiliz P, Stellbrink H-J, Neifer S, *et al.* **High rates of quinolone-resistant strains of *Shigella sonnei* in HIV-infected MSM.** *Infection* 2013 ; 41(5) : 999-1003.
55. Pazhani GP, Niyogi SK, Singh AK, Sen B, Taneja N, Kundu M, *et al.* **Molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* species isolated from epidemic and endemic cases of shigellosis in India.** *J Med Microbiol* 2008 ; 57(Pt 7) : 856-63.
56. Chung The H, Rabaa MA, Pham Thanh D, De Lappe N, Cormican M, Valcanis M, *et al.* **South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei*: A Cross-Sectional Study.** *PLOS Med* 2016 ; 13(8) : e1002055.
57. Gu B, Cao Y, Pan S, Zhuang L, Yu R, Peng Z, *et al.* **Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe–America and Asia–Africa from 1998 to 2009.** *Int J Antimicrob Agents* 2012 ; 40(1) : 9-17.
58. Lane CR, Sutton B, Valcanis M, Kirk M, Walker C, Lalor K, *et al.* **Travel Destinations and Sexual Behavior as Indicators of Antibiotic Resistant *Shigella* Strains--Victoria, Australia.** *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016 ; 62(6) : 722-9.
59. Hicks LA, Taylor THJ, Hunkler RJ. **U.S. Outpatient Antibiotic Prescribing, 2010** [Internet]. 2013 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1212055?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
60. Howie RL, Folster JP, Bowen A, Barzilay EJ, Whichard JM. **Reduced azithromycin susceptibility in *Shigella sonnei*, United States.** *Microb Drug Resist Larchmt N* 2010 ; 16(4) : 245-8.
61. Sjölund Karlsson M, Bowen A, Reporter R, Folster JP, Grass JE, Howie RL, *et al.* **Outbreak of Infections Caused by *Shigella sonnei* with Reduced Susceptibility to Azithromycin in the United States.** *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57(3) : 1559-60.
62. Heiman KE, Karlsson M, Grass J, Howie B, Kirkcaldy RD, Mahon B, *et al.* ***Shigella***

with Decreased Susceptibility to Azithromycin Among Men Who Have Sex with Men — United States, 2002–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 ; 63(6) : 132-3.

63. Hassing R-J, Melles DC, Goessens WHF, Rijnders BJA. **Case of *Shigella flexneri* infection with treatment failure due to azithromycin resistance in an HIV-positive patient.** *Infection* 2014 ; 42(4) : 789-90.

64. Gaudreau C, Barkati S, Leduc J-M, Pilon PA, Favreau J, Bekal S. ***Shigella* spp. with reduced azithromycin susceptibility, Quebec, Canada, 2012-2013.** *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20(5) : 854-6.

65. Al PM et. **ESBL-Producing and Macrolide-Resistant *Shigella sonnei* Infections among Men Who Have Sex with Men, England, 2015** - Volume 22, Number 11— November 2016 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 19 nov 2018]; Disponible sur : https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/11/16-0653_article

66. **Notes from the Field: Outbreaks of *Shigella sonnei* Infection with Decreased Susceptibility to Azithromycin Among Men Who Have Sex with Men — Chicago and Metropolitan Minneapolis-St. Paul, 2014** [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6421a7.htm>

67. Welcome to CDC stacks | **Ciprofloxacin- and Azithromycin-nonsusceptible shigellosis in the United States - 31404** | Health Alert Network (HAN) [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/31404>

68. Gaudreau C, Pilon PA, Cornut G, Marchand-Senecal X, Bekal S. ***Shigella flexneri* with Ciprofloxacin Resistance and Reduced Azithromycin Susceptibility, Canada, 2015.** *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22(11) : 2016-8.

69. Hinic V, Seth-Smith H, Stöckle M, Goldenberger D, Egli A. **First report of sexually transmitted multi-drug resistant *Shigella sonnei* infections in Switzerland, investigated by whole genome sequencing.** *Swiss Med Wkly* 2018 ; 148 : w14645.

70. Ingle DJ, Easton M, Valcanis M, Seemann T, Kwong JC, Stephens N, *et al.* **Co-circulation of multidrug-resistant *Shigella* among men who have sex with men, Australia.** *Clin Infect Dis* [Internet]. 7 janv 2019 [cité 11 janv 2019]; Disponible sur : <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz005/5274662>

71. Weill F-X, Le Hello S, Lefèvre S, Renaudat C, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P. **Rapport d'activité annuel 2018 Année d'exercice 2017, Centre National de Référence des Escherichia coli, Shigella et Salmonella, Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques.** Institut Pasteur, CHU Robert Debré-APHP; 2017.

ANNEXES

- ANNEXE 1- Fiche de renseignement devant accompagner chaque envoi de souches de *Shigella* au CNR-ESS

 <p>INSTITUT PASTEUR</p>	<p>Centre National de Référence des <i>Escherichia coli</i>, <i>Shigella</i> et <i>Salmonella</i> Unité des Bactéries Pathogènes Entériques Institut Pasteur - 28, rue du Docteur Roux - 75724 PARIS CEDEX 15 TEL : 01 45 68 83 39 (*) - FAX : 01 45 68 88 37 - e-mail : colishig@pasteur.fr Dr François-Xavier WEILL – Dr Simon LE HELLO – Dr Sophie LEFEVRE</p>	
<p>Fiche de renseignement devant accompagner chaque envoi (téléchargeable à partir de notre site internet) : https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_public/les_cm/rescherchija_coli_shigella_salmonella_ficheinfosshigella.pdf</p>		
<p>Informations de base</p> <p>Nom complet ou cachet du laboratoire :</p> <p>N° et rue :</p> <p>Code postal : Ville :</p> <p>E-mail : TEL :</p>		
<p>Méthodes d'identification</p> <p>Galerie API <input type="checkbox"/></p> <p>Automate Vitek® <input type="checkbox"/> Phoenix® <input type="checkbox"/> Autre :</p> <p>Spectrométrie de masse <input type="checkbox"/></p> <p>Autre :</p>		
<p>SHIGELLA (souche exclusivement)</p>		
<p>Méthodes d'identification</p> <p>Identification antigénique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, marque des sérums : Sérotype/Sérotipe :</p>		
<p>Information pour Shigella sonnei</p> <p>préciser + ou -, pour les tests biochimiques suivants (détermination du biotype) :</p> <p>ONPG <input type="checkbox"/> Xylose <input type="checkbox"/> Rhamnose <input type="checkbox"/></p>		
<p>Prrière de joindre une copie de l'ANTIBIOGRAMME</p>		
<p>Renseignements épidémiologiques ESSENTIELS</p> <p>▲ <u>Prélèvement humain</u></p> <p>- Nom, prénom du patient :</p> <p>- Date de naissance Sexe : F / M </p> <p>- Code postal du domicile du patient </p> <p>- Statut : Malade <input type="checkbox"/> Porteur <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/></p> <p>- Origine : Selles <input type="checkbox"/> Autre :</p> <p>- Date d'isolement Précisions :</p> <p>- Manifestations cliniques : Diarrhée <input type="checkbox"/> Diarrhée sanglante <input type="checkbox"/></p> <p>Asymptomatique <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Autre :</p> <p>- Date de début : et précisions :</p> <p>- Cas isolé <input type="checkbox"/> VOYAGE RECENT (pays, date) :</p> <p>- Cas groupés <input type="checkbox"/> Nombre de cas :</p> <p>Hôpital <input type="checkbox"/> Familial <input type="checkbox"/> Ecole <input type="checkbox"/> Crèche <input type="checkbox"/> Autres :</p> <p>VOYAGE RECENT (pays, date) :</p> <p>T.I.A.C. <input type="checkbox"/> Aliment suspecté :</p> <p>: Information épidémiologique importante</p> <p>▲ <u>Prélèvement non humain (facturé)</u></p> <p>- Référence de la souche :</p> <p>- Date d'isolement : </p> <p>- Nature exacte : Alimentaire : Environnement :</p> <p>- Origine géographique du prélèvement (département) :</p> <p>*) Pour toute demande concernant le suivi des dossiers, nous vous prions de nous contacter : par fax (01 45 68 88 37) ou par E-mail (colishig@pasteur.fr). Merci de votre compréhension. Nous vous remercions pour votre collaboration à la surveillance épidémiologique des infections dues aux Shigella. Le CNR étant informatisé et n'ayant pas de contact direct avec les patients, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès et de rectification des informations les concernant (Loi N°79-17 du 06 janvier 1978). Version 06/02/2018</p>		

- ANNEXE 2- Questionnaire patient thèse *Shigella* sexuelle

Ce questionnaire est essentiellement constitué de cases à cocher, anonymisé par votre médecin avant l'exploitation statistique.

1. Données sociodémographiques :

- ✓ **Nom (trois premières lettres) :**
- ✓ **Prénom (première lettre):**.....
- ✓ Quelle est votre **année de naissance** ?.....
- ✓ Quelle est votre **pays de naissance** ?.....
- ✓ Quel est votre **département de résidence** ?.....
- ✓ Quelle est votre **situation maritale** ?
 - Marié
 - Célibataire
 - Pacsé
 - En couple

2 Données personnelles :

- ✓ Avez-vous connaissance de **votre statut VIH** ?
 - Séropositif
 - Séronégatif
 - Ne sait pas

- ✓ Quelle est la **fréquence de votre dépistage pour le VIH** ? *(Si statut négatif)*
 - Mensuelle
 - Trimestrielle
 - Semestrielle
 - Annuelle
 - Jamais

3 Données vaccinales :

- ✓ Êtes-vous **vacciné contre l'hépatite A** ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas

- ✓ Etes-vous **vacciné contre l'hépatite B** ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas

- ✓ Avez-vous **déjà contracté une hépatite A** ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas

- ✓ Avez-vous **déjà contracté une hépatite B** ?

Oui
 Non
 Ne sait pas

- ✓ Avez-vous **déjà contracté une hépatite C** ?

Oui
 Non
 Ne sait pas

4 Comportement sexuel :

- ✓ Quelle est votre orientation sexuelle ?

Hétérosexuel uniquement
 Bisexuel uniquement
 Homosexuel uniquement

- ✓ **Nombre de partenaires** dans les 12 mois précédant l'infection ?.....

- ✓ Concernant vos **habitudes sexuelles** :

-Rapports sexuels avec pénétration vaginale protégés : toujours souvent parfois jamais

-Rapports sexuels avec pénétration vaginale non protégés : toujours souvent parfois jamais

-Rapports sexuels avec pénétration anale protégés : toujours souvent parfois jamais

-Rapports sexuels avec pénétration anale non protégés : toujours souvent parfois jamais

- ✓ Pratiquez-vous les **rapports bucco-anaux (anulingus)** ?

Oui
 Non

Si oui, en tant qu'actif, passif, les 2 ?.....

- ✓ Dans le même esprit, pratiquez-vous des **pénétrations anales de vos partenaires avec vos doigts** ?

Oui
 Non

Si oui, avez-vous ensuite une hygiène immédiate de vos mains (type solution hydro-alcoolique) ?

Oui
 Non

- ✓ Pratiquez-vous les **fellations insertives** (le sexe de votre partenaire dans votre bouche) ?

Oui

Non

Si oui, vous arrive-t-il d'avoir cette pratique avec le sexe de votre partenaire après qu'il ait pénétré un autre partenaire ?

Oui

Non

5 Concernant l'infection à *Shigella* que vous avez contractée :

✓ Avez-vous **voyagé dans la quinzaine de jours précédant l'infection à *Shigella*** ? Si oui dans quel **pays** ?

Non

Oui préciser le pays :.....

✓ **Quel est le lieu probable d'acquisition de votre infection à *Shigella* ?**

Préciser en clair :.....

✓ **Quels ont été vos symptômes ? (cochez la ou les propositions adéquates)**

Asthénie, fatigue

Fièvre

Frissons

Nausées, vomissements

Douleurs abdominales

Diarrhées liquidiennes

Diarrhées glairo-sanglantes

Autres :

✓ **Votre médecin vous a-t-il prescrit un traitement antibiotique (azithromycine ZITHROMAX®, ofloxacine OFLOCET®, ciprofloxacine CIFLOX®, amoxicilline CLAMOXYL®, triméthoprime-sulfaméthoxazole BACTRIM®) ?**

Non

Oui

Si oui lequel ?.....

6 Données générales : prévention et IST

✓ Avez-vous déjà entendu parler de la **prophylaxie préexposition au VIH (PrEP)** ?

Oui

Non

Si oui PrEP en cours ? PrEP envisagée ? PrEP refusée ?

✓ Avez-vous déjà eu **recours à une trithérapie d'urgence** (protocole déclaration d'Accident d'Exposition au Sang ou Sexuel) ?

Oui

Non

✓ Avez-vous déjà **contracté une infection sexuellement transmissible** ?

Oui

Non

Si oui la(les)quelle(s) :

- HPV (condylomes)
- Herpès génital, anal
- Syphilis
- Gonocoque
- Chlamydia*

✓ Avez-vous contracté une ou plusieurs **infections sexuellement transmissibles dans les 6 mois précédant l'infection à *Shigella* ?**

Non

Oui préciser **la(les)quelle(s)** :

Le cas échéant **avez-vous reçu :**

- **de l'ofloxacine (OFLOCET®)?**

Oui

Non

Ne sait pas

- **de l'azithromycine (ZITHROMAX®) ?**

Oui

Non

Ne sait pas

- **de l'ofloxacine (CIFLOX®) ?**

Oui

Non

Ne sait pas

- **un autre antibiotique ? lequel ?**

✓ Avez-vous reçu **d'autres antibiotiques pour d'autres infections ?**

Oui

Non

Ne sait pas

Si oui le(s)quel(les) ?

Merci pour votre précieuse collaboration à l'aboutissement de ce travail.

- ANNEXE 3 -Note d'information concernant l'étude de la *Shigella* à transmission sexuelle

- Investigateur principal : Chloé Bourguignon, Médecin généraliste remplaçant
- Sous la direction du Pr Charles Cazanave, PU-PH dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Bordeaux

Monsieur,

Votre médecin traitant va vous proposer de participer à une étude concernant l'infection digestive à *Shigella* que vous avez contractée. Cette étude sera la base de mon travail de thèse pour l'obtention de mon diplôme de Docteur en Médecine, mais également et surtout, servira à améliorer la prise en charge des patients en faisant évoluer les connaissances sur ce sujet. **Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire, et vous avez le droit de refuser d'y participer, mais aussi de vous rétracter à tout moment en utilisant le formulaire de consentement joint.**

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ce qui suit, en complément de l'information sur l'étude que vous aura donné votre médecin traitant. A l'avenir votre médecin traitant est en mesure de répondre à toutes vos interrogations.

Avant toute chose, un point sur la *Shigella* : c'est une bactérie dont il en existe plus de 900 différentes. Les espèces les plus fréquentes sont : dans les pays en voie de développement où elles sont endémiques (c'est-à-dire persistantes) l'espèce *flexneri*, et l'espèce *dysenteriae* responsable de pics épidémiques (un grand nombre de personnes atteintes dans le même temps). L'espèce *sonnei*, quant à elle, est plutôt présente dans les pays industrialisés et à haut niveau de ressource, comme la France.

La **transmission** de cette infection est le plus souvent directe **du malade à son entourage**, mais également par la **voie féco-orale**, c'est-à-dire par le biais de l'eau et des aliments souillés par des déjections contenant des *Shigella*. L'homme en est le seul réservoir et **peut éliminer ces bactéries dans ses selles pendant des semaines après un épisode diarrhéique**. Dans ce cadre l'on comprend que cette maladie soit donc présente préférentiellement dans les pays à niveau de ressource limité où l'hygiène est souvent insuffisante. Dans les pays industrialisés, l'on peut constater de petites épidémies à *Shigella* dans des collectivités, ou des cas isolés chez des patients revenant récemment de séjour en zone d'endémie.

Du côté des symptômes c'est une maladie diarrhéique, avec un processus pathologique rapide : ces bactéries vont envahir les cellules intestinales, puis la muqueuse plus en profondeur en causant une inflammation intense avec destruction du tissu. Concrètement pour le patient l'on retrouvera des **diarrhées** plus ou moins intenses, avec présence variable de **glaires et de sang, des douleurs abdominales, de la fièvre, des frissons, et une fatigue**. **Chez les patients les plus fragiles** d'un point de vue immunitaire, cela peut se compliquer d'état de « sepsis sévère » avec **déshydratation, fièvre intense, frissons, hypotension, insuffisance rénale**, le tout nécessitant une **prise en charge hospitalière urgente**.

Le **diagnostic d'une infection à *Shigella***, se fait sur **prélèvement de selle**, étudié en laboratoire, prescrit par votre Médecin généraliste sur les symptômes évocateurs que vous avez présentés.

En France, cette maladie est à **Déclaration Obligatoire**, c'est-à-dire que les biologistes qui en font la découverte au laboratoire sont tenus de transmettre au **Centre national de Référence** dédié, qui lui réalise un travail de veille sanitaire des maladies infectieuses transmissibles sur le territoire, pour en signaler les éventuelles épidémies et en améliorer la prévention. Ces infections nécessitant un traitement antibiotique ciblé.

Dans ce cadre, le rapport annuel du Centre National de Référence des *Shigella* de 2016 nous a interpellés. Il fait état d'une **nette augmentation des cas de diarrhées à *Shigella* dans la population masculine**, particulièrement **en l'absence de voyage** en zone où cette bactérie est endémique et **hors épidémie en lieu de collectivité**.

Alors y a-t-il un **nouveau mode de transmission** de cette maladie ? Elle n'est que supposée à ce stade, en nous inspirant des études observationnelles qui ont été faites dans d'autres pays du monde depuis quelques années : la voie **bucco-anale**.

En effet il a été mis en évidence, en particulier dans la population des **hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes**, que la *Shigella* pouvait être devenue une infection transmise lors des rapports bucco-anaux (analingus essentiellement).

Ma thèse s'attache donc à confirmer ce mode de transmission au CHU de Bordeaux et au sein des 28 communes de Bordeaux Métropole : il s'agit **d'adapter nos méthodes de prévention par l'information** de la population concernée, mais également des Médecins généralistes qui sont les premiers recours devant des symptômes diarrhéiques apparemment triviaux. Ainsi pourrions-nous **limiter la dissémination de cette bactérie**, et **protéger au mieux la population des éventuelles complications graves**.

Du fait des enjeux de santé publique, **votre participation à ce travail est fondamentale**. Je vous joins à dessein un questionnaire s'intéressant à vos principaux antécédents infectieux, mais également à votre comportement sexuel. **Tous ces formulaires seront anonymisés dès réception** et analysés, afin de nous permettre de mieux connaître cette bactérie et ainsi mieux combattre sa dissémination actuelle.

Les résultats de l'étude vous seront communiqués par votre médecin traitant si vous le souhaitez. Je vous adresse d'ores et déjà mes sincères remerciements pour l'aide que vous pourrez m'apporter à la réalisation de cette étude, et à l'amélioration de la prise en charge de ces infections.

- ANNEXE 4 -Formulaire de consentement

Les infections à *Shigella* au CHU de Bordeaux et au sein des 28 communes de Bordeaux Métropole (BM) : dissémination dans la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes émergente ?

- Investigateur principal : Chloé Bourguignon, Médecin généraliste remplaçant
- Sous la direction du Pr Charles Cazanave, PU-PH dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Bordeaux

En remplissant ce document vous certifiez avoir pris connaissance de la note d'information jointe et avoir pu poser toutes les questions utiles à votre médecin. Merci de nous faire part de votre décision en complétant et en signant le formulaire ci-dessous.

Identification :

Nom de famille (patronymique) :

Prénom :

Né(e) le :

Certifie :

- avoir pris connaissance de la fiche d'information jointe concernant l'inclusion dans le projet de thèse concernant les infections digestives à *Shigella*,

Compte tenu de ces informations :

J'accepte que les informations du questionnaire que j'ai rempli soient utilisées uniquement à des fins de recherche, pour cette étude, dès leur anonymisation.

Ce formulaire, ainsi que toutes les informations personnelles me concernant resteront strictement confidentielles, sont et resteront couverts par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à ma vie privée.

Fait à :

Le :

Signature :

Valorisation

Résultats préliminaires présentés en communication orale à la 38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-Infectieuse (abstract CO-094)

La shigellose : IST émergente et résistante épidémique dans l'agglomération bordelaise ?

BOURGUIGNON Chloé¹, DECOIN Madeleine¹, ROBERT David², RONCIN Loïc³, MAROYE Pascal⁴, LEHOURS Philippe^{5,6}, Sophie LEFEVRE⁷, PUGES Mathilde¹, CAZANAVE Charles^{1,5}

¹Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU, Bordeaux

²Laboratoire EXALAB, Groupe LABEXA, Bordeaux

³Laboratoire BIOLAB33, Bordeaux

⁴Laboratoire AQUILAB, Bordeaux

⁵Université de Bordeaux

⁶Laboratoire de Bactériologie, CHU, Bordeaux

⁷Centre National de Référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris

INTRODUCTION

Nous avons été récemment surpris par beaucoup de diagnostics de shigellose chez les HSH, avec, comme indiqué dans le rapport 2016 du CNR, une forte proportion de souches résistantes à l'azithromycine (AZT). Nous avons alors décidé de colliger toutes les données disponibles sur notre agglomération afin de confirmer l'hypothèse d'une transmission sexuelle d'une souche résistante aux antibiotiques (AB).

MATERIELS ET METHODES

Une étude épidémiologique descriptive, rétrospective et prospective, regroupant les résultats anonymisés du laboratoire du CHU a été menée, en collaboration étroite avec les LABM de l'agglomération bordelaise, de janvier 2015 à août 2018. Les médecins prescripteurs ont également été contactés.

Au CHU le diagnostic était porté sur une coproculture et dans les LABM sur une PCR multiplex digestive, complétée par une culture, avec antibiogramme. Les AB systématiquement testés étaient les bêta-lactamines, le cotrimoxazole (SXT), l'AZT (sauf pour un LABM) et la ciprofloxacine (CIP). Les CMI des ces 2 derniers AB étaient réalisées en ellipsométrie.

RESULTATS

144 patients ont été inclus à ce jour, 15 au CHU et 129 en LABM. Deux espèces de *Shigella* ont été identifiées sur les 82 cultures réalisées, *Shigella sonnei* et *flexneri*, avec nette prédominance de l'espèce *sonnei* (86,5%). 64 antibiogrammes ont été analysés chez 21 femmes (F) [21-79 ans] et 43 hommes (H) [21-72]. L'âge médian était de 38 ans chez les H et 46 chez les F. Le sex ratio était nettement en faveur des H à 2,04 (43/21).

La résistance à l'AZT et la CIP prédominait chez les H, respectivement 85% et 60%, versus 7% et 29% chez les F. La résistance au SXT était élevée et équivalente dans les 2 sexes à 90%. Le fait marquant est la présence de 18 souches, plus récemment isolées, résistantes à ces 3 AB chez les 27 H testés pour les 3 (67%) et aucune chez les F ; ceci étant en faveur d'une souche multirésistante circulant de façon préférentielle et émergente chez les H.

CONCLUSION

La prédominance de souches masculines résistantes à l'AZT, la CIP et le SXT et le sex ratio chez des jeunes H a justifié la mise en place d'une enquête épidémiologique sous la forme d'auto-questionnaires en collaboration avec les médecins prescripteurs (en cours) visant à explorer les pratiques sexuelles, afin de confirmer une probable épidémie chez les HSH. Le pourcentage de résistance élevée à l'AZT pourrait corroborer cette hypothèse chez des H lourdement exposés à cet AB dans le cadre des IST.

Mots-clés : shigellose IST HSH résistance

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Description d'un cluster de *Shigella sonnei* g multi-résistantes à Bordeaux

Objectifs : La shigellose sexuellement transmise chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et l'émergence de résistances aux antibiotiques ont souvent été traitées dans la littérature mais n'ont jamais été décrites en France. Notre objectif premier était de confirmer la circulation d'un cluster multi-résistant dans la région de Bordeaux. Une enquête épidémiologique concernant le cluster devait nous donner des éléments de compréhension de sa dissémination sexuelle supposée.

Méthodes : Étude épidémiologique descriptive rétrospective menée du 1er janvier 2015 au 30 septembre 2018. Étaient spécifiquement étudiés les patients ≥ 18 ans avec une culture positive pour *Shigella*. Les données étaient extraites de la base du CHU et de quelques laboratoires privés de Bordeaux Métropole. Les souches masculines envoyées au Centre National de Référence des *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* du 3^{ème} trimestre 2018 ont été génétiquement analysées. Les données socio-comportementales étaient collectées à partir des dossiers médicaux du CHU ou de questionnaires transmis aux patients par leur médecin généraliste.

Résultats : 69 patients masculins (correspondant à 71 souches) ont été inclus dans cette étude (âge médian 40 ans). Il a tout d'abord été observé une forte augmentation de l'incidence des infections masculines à shigella au cours du 3^{ème} trimestre 2018, avec un sex-ratio homme/femme à 9. Ces infections étaient majoritairement très symptomatiques. Une majorité de *S. sonnei* a été isolée (55/71, 77,5 %), essentiellement de type g (43/55) dont 31 ont pu être génotypées. Vingt-sept de ces 31 souches de *S. sonnei* g constituaient un cluster (cgMLST HC10/698). Cette souche épidémique était multi-résistante avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) élevée à l'azithromycine (CMI > 256 mg/L) et à la ciprofloxacine (CMI ≥ 3 mg/L). Au sein de ce cluster, les données socio-comportementales de sept hommes ont été analysées. Six étaient HSH, tous rapportaient des rapports bucco-anaux et digito-anaux. Cinq pratiquaient des fellations réceptives immédiatement après pénétration anale. Enfin, cinq n'ont signalé aucun voyage en dehors de la Gironde précédant l'infection.

Conclusion : Un cluster de souches de *Shigella sonnei* g multi-résistantes a été identifié avec une dissémination rapide durant l'été 2018 chez des HSH de Bordeaux, très vraisemblablement par voie sexuelle. Une analyse bactériologique de selles devrait être systématiquement prescrite par les médecins généralistes face à une diarrhée chez un HSH, avec pratiques à risques, pour adapter la prise en charge thérapeutique, et afin de limiter la propagation de ces infections. Une information, des patients et des soignants, sur ces pratiques à risque devra être envisagée.

Mots-clés: *Shigella sonnei* g, cluster, multi-résistance, infection sexuellement transmissible, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, prévention.