

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** science biologique

**Spécialité :** écologie microbienne

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**La shigellose : mise au point de nouvelles stratégies  
thérapeutiques.**

---

Présenté par : NOUARA Manal

Le 21/06/2023

BOUZOUBIA Sawsen

**Jury d'évaluation :**

**Présidente :** RIAH Nacera (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadrant :** BOULTIFAT Linda (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** LIFA Maroua (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire**

**2022 - 2023**

## *Remerciements*

Avant tout nous remercions ALLAH, le tout puissant qui nous a donné, la patience et la santé durant toutes les années de nos études et surtout en accomplissant ce modeste travail.

Nos chaleureux remerciements s'adressent à notre encadrante **Mme Boulifat Linda** qui a bien dirigé ce travail, avec ses conseils, sa compétence et sa gentillesse qui nous a permis de bien améliorer ce travail.

Nos sincères remerciements s'adressent également aux membres du jury **Mme Riah Nacera** et **Mme Lifa Maroua** d'avoir accepté de présider et d'examiner notre travail.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce mémoire*

*À mes très chers parents, qui ont toujours crus en moi, encouragé et soutenue à chaque étape à chaque échelon gravit et qui ont mis tous les moyens nécessaires à ma disposition pour que je réussisse dans mes études, depuis le début vous êtes la raison de ma détermination.*

*À mes chères sœurs : Nouha et Meriem*

*À mon cher binôme : Manal*

*À mes adorables amies : Anfal, Malak, Amani, Aya, Rayene,  
Nouha*

*Sawsen*

*Je dédie ce modeste travail*

*À ma très chère mère Houria*

*Ma gratitude envers vous ne couvre pas tous les sacrifices et le soutien que vous m'avez apportés pendant toutes ces années. Vous êtes la source de tendresse qui me couvre.*

*À mon très cher père Nourddine*

*Votre confiance et votre soutien ont toujours été la source de ma force. Vous êtes la sécurité que j'ai toujours eue. J'espère que ce travail reflète ma gratitude et mon affection.*

*À tous mes amis*

*Djawad, Assala, Imane, Warda, Hadil ...*

*À mon binôme Sawsen*

*À tous ceux qui m'aiment et ont souhaité mon arrivée ici*

*Manal*

## Résumé

La shigellose est une maladie intestinale causée par des espèces du genre *Shigella* qui regroupe quatre principales espèces : *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei* présentant des caractéristiques biologiques et pathogéniques spécifiques, qui influencent sur la sévérité des symptômes et les modes de transmission de la maladie. Cette dernière, se manifeste par des symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les crampes abdominales et la fièvre. La shigellose touche principalement les enfants de moins de cinq ans, en particulier ceux vivant dans des zones surpeuplées et dépourvues d'installations sanitaires adéquates. Le traitement conventionnel implique l'utilisation d'antibiotiques pour éliminer l'infection, mais la résistance aux médicaments pose un défi croissant. Les nouvelles stratégies thérapeutiques, reposant essentiellement sur l'élaboration de vaccins, offrent une approche prometteuse pour prévenir la shigellose en stimulant le système immunitaire. Ces avancées ouvrent la voie à des moyens plus efficaces pour contrôler la propagation de la shigellose et de réduire son impact sur la santé publique.

Mots clés : shigellose, *Shigella spp.*, antibiorésistance, traitement, vaccins, prévention.

## Abstract

Shigellosis is an intestinal disease caused by species of the *Shigella* genus, which comprises four main species: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* and *S. sonnei*. These species have specific biological and pathogenic characteristics, which influence the severity of symptoms and modes of transmission of the disease. Shigellosis manifests itself through gastrointestinal symptoms such as diarrhea, abdominal cramps and fever. Shigellosis mainly affects children under the age of five, particularly those living in overcrowded areas lacking adequate sanitary facilities. Conventional treatment involves the use of antibiotics to eliminate the infection, but drug resistance is a growing challenge. New therapeutic strategies, based primarily on vaccine development, offer a promising approach to preventing shigellosis by stimulating the immune system. These advances open the way to more effective ways of controlling the spread of shigellosis and reducing its impact on public health.

Key words : shigellosis, *Shigella spp.*, antimicrobial resistance, treatment, vaccines, prevention.

## ملخص

داء ال *Shigella* هو مرض معوي يسببه أنواع من جنس *Shigella*، و يتضمن أربعة أنواع رئيسية : *S. dysenteriae*, *S. Sonneai* , *S. Flexneri*, *S. Boydii* وتتمتع هذه الأنواع بخصائص بيولوجية ومرضية محددة تؤثر على شدة الأعراض ووسائل انتقال المرض. يتم تجلي هذا المرض عن طريق أعراض معوية مثل الإسهال والتقلصات البطنية والحمى. يصيب مرض *Shigella* بشكل رئيسي الأطفال الذين تقل أعمارهم عن خمس سنوات، خاصةً أولئك الذين يعيشون في مناطق مكتظة بالسكان وتفتقر إلى مرافق صحية مناسبة. ينطوي العلاج التقليدي على استخدام المضادات الحيوية للقضاء على العدوى، ولكن تزايد مقاومة الأدوية يشكل تحديًا متزايدًا. توفر الاستراتيجيات العلاجية الجديدة التي تعتمد في جوهرها على تطوير لقاحات نهجًا واعدًا لمنع *Shigella* من خلال تحفيز الجهاز المناعي. تفتح هذه التطورات الباب أمام وسائل أكثر فعالية للسيطرة على انتشار *Shigella* والحد من تأثيرها على الصحة العامة.

الكلمات المفتاحية: داء ال *Shigella* , *Shigella*, مقاومة المضادات الحيوية، العلاج، اللقاح، الوقاية.

## TABLE DES MATIÈRES

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations et acronymes.....	i
Liste des figures.....	iii
Liste des tableaux.....	iv
Introduction.....	1

### SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHYQUE

#### CHAPITRE 1 : LA BIOLOGIE DU GENRE *Shigella*

1. Habitat.....	2
2. Caractères bactériologiques.....	2
2.1. Morphologie.....	2
2.2. Caractères cultureux.....	2
2.3. Caractères biochimiques.....	3
3. Identification.....	3
4. Classification et taxinomie.....	4
5. Facteurs de virulence.....	5
6. Pouvoir pathogène.....	5

#### CHAPITRE 2 : LA SHIGELLOSE : DYSENTERIE BACILLAIRE

1. Généralités.....	7
2. Historique.....	7
3. Epidémiologie.....	8
3.1. Dans les pays pauvres.....	9
3.2. Dans les pays industrialisés.....	10
4. Transmission.....	11
5. Présentation clinique.....	12
5.1. Forme atténuée.....	12
5.2. Syndrome dysentérique.....	12
5.3. Complications de la shigellose.....	13



6. Diagnostic.....	16
<b>CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DE LA SHIGELLOSE : ANTIBIORÉSISTANCE ET NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES</b>	
1. Généralités.....	18
2. Traitement de la shigellose.....	18
3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez <i>Shigella spp</i> .....	19
3.1. Rôle de la perméabilité de la membrane externe.....	19
3.2. Rôle du système d'efflux.....	19
4. Exemples de résistance aux principales familles d'antibiotiques.....	20
4.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines.....	20
4.2. Résistance aux fluoroquinolones et quinolones.....	23
4.3. Résistance à la fosfomycine.....	25
4.4. Résistance aux aminoglycosides.....	25
4.5. Résistance à la tétracycline.....	26
4.6. Résistance au phénicol.....	26
4.7. Résistance à la colistine.....	27
4.8. Résistance aux sulfamides et aux triméthoprime.....	28
4.9. Résistance aux macrolides.....	28
5. Nouvelles stratégies thérapeutiques.....	29
6. Différents types de vaccins anti- <i>Shigella</i> .....	29
6.1. Vaccin oraux à cellules entières.....	29
6.1.1. Vaccins à cellules entières tuées.....	29
6.1.2. Vaccins candidats anti- <i>Shigella</i> vivants atténués.....	30
6.2. Vaccins sous-unitaires.....	32
6.2.1. Vaccins Conjugués anti- <i>Shigella</i> .....	32
6.2.2. Vaccin anti- <i>Shigella</i> préparées à partir de ribosomes.....	32
7. Prévention.....	33
Références bibliographiques.....	34

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

Ala : Alanine  
AND : Acide désoxyribonucléique  
ASC : *Apoptosis-Associated speck-like*  
Asn : Asparagine  
Asp : Aspartique  
ATP : Adénosine triphosphate  
BLSE : Bêta-Lactamase à spectre élargi  
BM : Cellules mémoire B  
CDC : *Centrs for Disease Control and Prevention*  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
CTW-M : Cefotaximase-Munich  
DCL : Désoxycholate-citrate-lactose  
*E. coli* : *Eschrichia coli*  
ETEC : *Enterotoxinogenic Eschrechia coli*  
Gb3 : Globotriaosylcéramide  
Gln : Glutamine  
H<sub>2</sub>S : Sulfure d'hydrogène  
HE : *Hektoenenteric*  
IgA : Immunoglobuline A  
igG : Immunoglobulines G  
IL-8 : Interleukine 8  
IncfII : *Incompatibility groupe f*  
IpaB : *Invasion plasmid antigen B*  
kDa : Kilodalton  
Leu : Leucine  
LPS : Lipopolysaccharides  
LT : *Labile Toxin*  
MDR : *Multi-Drug Resistant*  
OMS : Organisation mondiale de la sante  
pH : Potentiel hydrogène  
PMQR : *Plasmid-Mediated Quinolone Resistance*

QRDR : *Quinolone Resistance-Determining Region*

Sd 1 : *Shigella dysenteriae* type 1

Ser : Sérine

SF2a : *Shigella . flexneri2a*

ShET-1 : *Shigella enterotoxin 1*

ShET-2 : *Shigella enterotoxin 2*

SHV : Sufhydryl Variable

Stx : *Shiga toxin*

T3SS : *Type 3 Secretion System*

TDA : *Tryptone dissimilation assay.*

TEM : Temoniera

TSIA : *Three sugar iron agar*

UFC : Unité formant colonie

WHO : *World Health Organisation*

XLD : *Xylose-Lysine-Désoxycholate*

$\beta$ -lactamases : Bêta-lactamases

WRAIR : *Walter Reed Army Indtitute of Research*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. <i>Shigella flexeneri</i> sous microscope optique.....	2
Figure 2. Stratégie utilisée par <i>Shigella</i> pour envahir les cellules épithéliales intestinales.....	6
Figure 3. Dr. Kiyoshi Shiga, 1871-1957.....	8
Figure 4. Répartition des espèces de <i>Shigella spp.</i> dans le monde.....	8
Figure 5. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif.....	20
Figure 6. Résistance aux antibiotiques chez les <i>Shigella spp.</i> : profil de résistance aux antibiotiques en fonction de l'année chez les <i>Shigella spp.</i> Isolées en Inde de 2010 à 2019.....	27

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Présentation de quelques caractères biochimiques des quatre sérogroupes de <i>Shigella</i> .....	3
Tableau 2. Présentation des quatre sérogroupes du genre <i>Shigella</i> .....	4
Tableau 3. Exemples de distribution des sérogroupes de shigelles dans plusieurs pays.....	11
Tableau 4. Manifestations cliniques aiguës de la shigellose chez les enfants de moins de 5 ans .....	13
Tableau 5. Prévalence des gènes de résistance aux antimicrobiens chez <i>Shigella spp.</i> isolée de différentes régions du monde.....	22
Tableau 6. Fréquence des changements d'acides aminés et de nucléotides dans les régions déterminant la résistance aux quinolones d'isolats de <i>Shigella</i> dans différentes parties du monde.....	24

---

## *Introduction*

---

La shigellose est une maladie infectieuse qui est causée par une bactérie appelée *Shigella*. Cette maladie est principalement caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux tels que des diarrhées sévères, des crampes abdominales, de la fièvre et parfois des selles sanglantes. La shigellose est initialement apparue de manière endémique dans les pays à faible niveau économique et d'hygiène. Cependant, elle est également présente depuis plusieurs décennies dans les pays industrialisés. Elle touche annuellement environ 160 millions de personnes, causant plus de 700 000 décès, essentiellement dans la population pédiatrique (70% des victimes, 60% des décès estimés) (Chassagne, 2012).

La bactérie *Shigella* se transmet généralement par voie féco-orale, c'est-à-dire par l'ingestion de matières fécales, souvent via de l'eau ou des aliments contaminés. Une fois à l'intérieur de l'organisme, *Shigella* envahit la muqueuse du côlon, puis se multiplie dans les cellules épithéliales, entraînant la mort de ces cellules et se propageant latéralement pour infecter et détruire les cellules épithéliales voisines. Cela entraîne la formation d'ulcérations, une inflammation et des saignements au niveau de la muqueuse (Lampel *et al.*, 2018).

Le traitement de la dysenterie bacillaire repose principalement sur l'administration d'antibiotiques pour éliminer l'infection bactérienne. Cependant, ces dernières années, des préoccupations croissantes concernant l'émergence de souches de *Shigella* résistantes aux antibiotiques couramment utilisés, ce qui complique le traitement et menace l'efficacité des médicaments existants.

En réponse à ces défis, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement pour lutter contre la shigellose. Les chercheurs explorent différentes approches, telles que l'utilisation de vaccins pour prévenir l'infection par *Shigella*. Une mise à disposition d'un vaccin a été définie comme une priorité par l'OMS dans son programme de lutte contre les maladies entériques. Cependant, il est essentiel de mener des recherches approfondies pour évaluer leur efficacité, leur sécurité et leur accessibilité, en tenant compte des réalités épidémiologiques et des ressources disponibles dans les régions touchées.

Dans ce contexte, l'objectif visé par ce travail théorique est d'explorer la shigellose, en examinant ces aspects épidémiologiques, cliniques et microbiologiques. Nous passerons également en revue les traitements actuels, les défis liés à la résistance aux antibiotiques et les nouvelles approches thérapeutiques offrant de l'espoir pour l'amélioration des options de traitement ainsi qu'une meilleure prise en charge de la maladie.

---

*Chapitre 1*

*La biologie du genre Shigella*

---



## 1. Habitat

Les shigelles sont des bactéries exclusivement présentes chez les êtres humains (hommes et singes) (Bush et Vazquez-pertijo, 2022). Elles ne font pas partie de la population bactérienne normale présente dans l'intestin ; elles ne se trouvent que chez les personnes malades, en convalescence ou chez de rares porteurs sains (Clave, 2014 ; Boussena, 2021).

## 2. Caractères bactériologique

### 2.1. Morphologie

Les shigelles sont des bâtonnets de la famille des Enterobacteriaceae, Gram négatifs non sporulés, non capsulés, d'une taille de 0.5-0.7  $\mu\text{m}$  de large et de 2-3  $\mu\text{m}$  de longueur, immobiles et non flagellés (Figure 1) (Agarwal, 2018 ; Shyrobokow *et al.*, 2019).

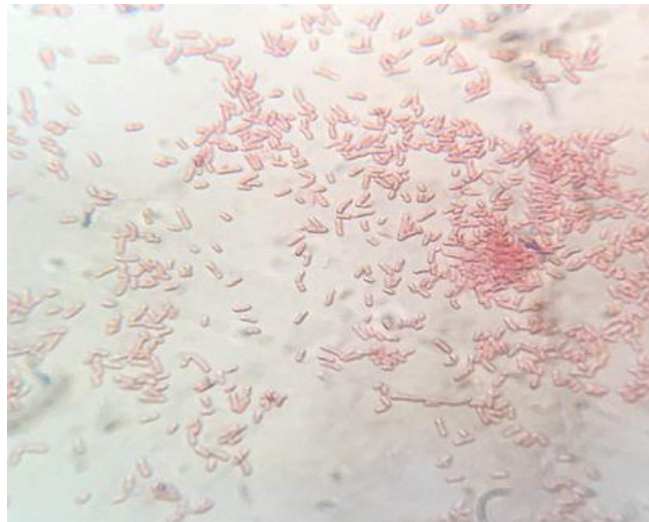


Figure1. *Shigella flexneri* sous microscope optique (Grossissement $\times$ 100)  
(Wikimedia, 2016).

### 2.2. Caractères cultureux

*Shigella* est un germe aéro-anaérobie facultatif qui se développe facilement sur des milieux de culture couramment utilisés en laboratoire. Les températures permettant une bonne croissance sont comprises entre 10 à 40°C. L'optimum habituel pour ces bactéries est de 37°C (Agarwal, 2018). Cependant, des espèces telles que *S. flexneri* et *S. sonnei* poussent à 45°C avec un pH optimal de 6,4 à 7,8. Après 24 heures d'incubation, les bacilles apparaissent sous forme de colonies circulaires de 2 mm de diamètre, incolores (blanchâtres-clairs) avec une surface lisse. Les bactéries du genre *Shigella* sont sensibles aux pH acides mais peuvent survivre longtemps aux pH alcalins (Wils, 1977 ; Allag, 2023).

### 2.3. Caractères biochimiques

Les shigelles sont des bactéries à faibles pouvoir métabolique. Elles fermentent le glucose sans production de gaz sauf certaines souches de *S. flexneri sérovar06* et *S.boydii 14*. Elles possèdent une nitrate réductase, elles sont oxydase négative mais catalase positive (sauf le bacille de shiga). Elles ne cultivent jamais sur milieu synthétique au citrate de Simmons, ne possèdent pas de TDA, d'uréase, de lysine décarboxylase, ne produisent jamais d' H<sub>2</sub>S et elles n'attaquent pas le lactose. Le tableau 1 montre certains caractères biochimiques des quatres sérogroupes de *Shigella* (Allag, 2023).

Tableau 1. Présentation de quelques caractères biochimiques des quatres sérogroupes de *Shigella* (Allag, 2023).

	Mannitol	Indole	ODC	ONPG
<i>Shigella dysenteriae</i>	0	0	0	0
<i>Shigella flexneri</i>	+	D	0	0
<i>Shigella boydii</i>	+	D	0	0
<i>Shigella sonnei</i>	+	0	+	(+)

0 = caractère négatif, D = caractère variable, (+) = presque toutes les souches sont positives.

### 3. Identification

L'optimisation de la détection de *Shigella* dans les selles, nécessite que les échantillons soientensemencés sur une gélose MacConkey et une gélose au xylose-lysine-désoxycholate (XLD), une gélose Hektoen enteric (HE) (Dekker et Frank, 2015). Si nécessaire, un milieu d'enrichissement peut être utilisé pour augmenter les niveaux de population avant isolement sur des plaques d'agar. Lors de l'isolation des colonies putatives de *Shigella*, les cultures doivent être utilisées pour inoculer la gélose de Kligler au fer ou la gélose TSIA (Three Sugar Iron Agar) pour l'identification. La production d'un substrat alcalin incliné, acide et sans formation de bulles de gaz dans l'une ou l'autre gélose est considérée comme un isolat présumé positif de *Shigella* (Schneider *et al.*, 2014).

En outre, les méthodes classiques d'analyse microbiologique pour identifier la présence de *Shigella* impliquent des tests d'agglutination. L'antigène O, qui fait partie de la structure du lipopolysaccharide des bactéries Gram-négatives, est utilisé pour différencier les bactéries en différents sérogroupes : *S. dysenteriae* (sérogroup A), *S. flexneri* (sérogroup B), *S. boydii* (sérogroup C) et *S. sonnei* (sérogroup D). Les tests d'agglutination utilisent des antisérums polyclonaux spécifiques aux groupes A, B, C ou D, où la formation d'agrégats cellulaires indique une identification positive du sous-groupe de culture (Lefebvre *et al.*, 1995). Les tests d'agglutination sont souvent nécessaires pour identifier les souches de *Shigella* en raison de leur lien étroit avec *E. coli* (Schneider *et al.*, 2014).

#### 4. Classification et taxinomie

Le genre *Shigella* est un groupe de bactéries appartenant au règne des Bacteria. Elles sont classées dans l'embranchement des Proteobacteria, la classe des Gammaproteobacteria, l'ordre des Enterobacteriales et la famille des Enterobacteriaceae (Donnenberg, 2014 ; Youcef *et al.*, 2022).

En 1949, Ewing a proposé la base de la classification de *shigella*, reposant sur des caractéristiques biochimiques, sérologiques et phénotypiques, qui permettaient à l'époque de définir cinq groupes. La classification actuelle en 4 groupes (espèces) : *S. dysentriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei* également désignées par l'appellation des groupes (ou sérogroupes) A, B, C et D respectivement a été adopté quelques années plus tard. Une cinquantaine de sérotypes et sous-sérotypes de *Shigella* ont été identifiés (Tableau2). Ces sérotypes sont principalement différenciées en fonction de l'antigène O (lipopolysaccharide (LPS)) et des caractéristiques biochimiques (Schneider *et al.*, 2014).

Avec les progrès de la biologie moléculaire, la taxinomie du genre *Shigella* a évolué et de nombreuses études ont montré que *Shigella* appartient génétiquement à l'espèce *E. coli*. Par exemple, les séquences génétiques des souches *S. flexneri*2a (SF2a) et *E.coli* K-12 ne diffèrent que de 1,12 % (Chassagne, 2012).

Tableau 2. Présentation des quatres sérogroupes du genre *Shigella* (Aslam et Okafor, 2022).

Espèces	Groupe	Nombre de sérotypes
<i>Shigella dysenteriae</i>	A	12
<i>Shigella flexneri</i>	B	6
<i>Shigella boydii</i>	C	23
<i>Shigella sonnei</i>	D	1

## 5. Facteurs de virulence

La capacité des espèces du genre *Shigella* à provoquer des maladies a été attribuée à des facteurs de virulence, codés sur des îlots chromosomiques de pathogénicité et sur le plasmide de virulence telles que l'entérotoxine de *Shigella*1 (ShET-1), l'entérotoxine de *Shigella* 2 (ShET-2) et la toxine de Shiga (Stx) (Yang *et al.*, 2015).

ShET-1 et ShET-2 ont la capacité d'induire une sécrétion de liquide dans l'intestin, provoquant ainsi un phénomène de diarrhée aqueuse sévère. ShET-1 est une toxine AB contenant une sous-unité A et plusieurs sous-unités B, codées respectivement par les gènes *set1A* et *set1B* sur le chromosome. Les sous-unités B peuvent se lier à des récepteurs spécifiques sur la cellule cible. Une seule sous-unité A effectue la réaction enzymatique toxique à l'intérieur de la cellule. Une autre entérotoxine, ShET-2, est codée par le gène *sen* sur le plasmide de virulence et sécrétée par le système sécrétoire protéique T3SS (Type 3 Secretion System). ShET-2 possède la capacité d'induire un processus inflammatoire des cellules épithéliales via la sécrétion d'interleukines 8 (IL-8). La toxine de Shiga (Stx) est une exotoxine produite uniquement par *S. dysenteriae* sérotype 1 et certains sérotypes d'*E. coli*. La Stx est cytotoxique pour divers types de cellules et responsable du développement de lésions vasculaires dans le côlon, les reins et le système nerveux central. Les Stxs présentent une structure AB<sub>5</sub> toxine contenant une sous-unité A enzymatique associée de manière non covalente à cinq sous-unités B, codées respectivement par les gènes *stxA* et *stxB* sur le chromosome. La sous-unité A est une protéine cytotoxique qui agit sur le composant ARNr 28S des ribosomes eucaryotes, inhibe la synthèse des protéines et endommage les cellules par apoptose. Le pentamère de la sous-unité B dirige la forme de liaison de l'holotoxine vers le récepteur glycolipidique sensible Gb3 à la surface des cellules eucaryotes (Yang *et al.*, 2015).

## 6. Pouvoir pathogène

La pathogénèse d'une souche bactérienne est définie comme les mécanismes et la série d'événements par lesquels les cellules bactériennes induisent et développent un état morbide ou une maladie chez l'hôte (humains) (Pakbin *et al.*, 2023).

Les shigelles sont hautement pathogènes, agents de la dysenterie bactérienne et connue aussi sous le nom de shigellose. Ces germes pénètrent la barrière épithéliale par les cellules M qui recouvrent les nodules lymphoïdes solitaires (Figure 2) (Michinaga et Chihiro, 2006), sont phagocytées par les macrophages, échappent à la digestion lysosomale (protéines Ipa), se multiplient dans les cellules et deviennent capable de mouvements (fabrication de filaments

d'actine par polymérisation d'origine bactérienne) lui permettant d'entrer en contact avec la face interne de la membrane cytoplasmique puis de pénétrer dans la cellule adjacente (Flandrois, 1997). Ce processus aboutit à une inflammation avec une sévère destruction tissulaire ayant pour conséquence un défaut d'absorption des liquides. À ce mécanisme invasif, s'ajoute la sécrétion de la Shiga-toxine pour *S. dysenteriae* sérotype 1, entraînant la mort cellulaire (Belon et Faur, 2022).

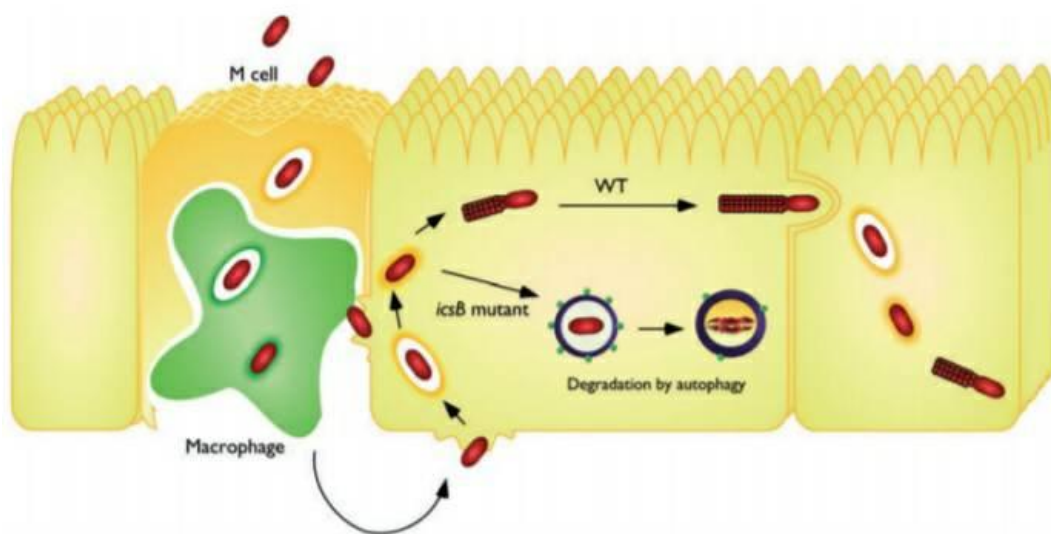


Figure 2. Stratégie utilisée par *Shigella* pour envahir les cellules épithéliales intestinales (Michinaga et chihiro, 2006).

---

## Chapitre 2

### La shigellose : dysenterie bacillaire

---

## 1. Généralités

La shigellose ou dysenterie bacillaire est une condition médicale provoquée par l'invasion des espèces de *Shigella* dans l'épithélium qui recouvre l'iléon terminal, le côlon et le rectum. Bien que cette infection puisse toucher des personnes de tous âges dans le monde entier, elle est surtout endémique chez les enfants âgés de 1 à 4 ans vivant dans des régions à faible revenu ou à revenu moyen. Les symptômes variés de cette infection très contagieuse vont de la diarrhée aqueuse aiguë à la dysenterie fulminante, caractérisée par des selles fréquentes contenant du sang, accompagnées de fièvre, de faiblesse et de crampes abdominales. Des complications intestinales et extra-intestinales, bien que rares, peuvent également survenir et être graves. Malgré une diminution notable de la mortalité au cours des trois dernières décennies, on estime qu'il y a environ 164 000 décès liés à la shigellose chaque année. La propagation internationale de souches de *Shigella* multirésistantes, favorisée par les voyageurs et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, a conduit à de nouvelles recommandations concernant l'utilisation d'antibiotiques (Kotloff *et al.*, 2018).

## 2. Historique

En 1892, le médecin Sir William Osler définissait la dysenterie 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 les balles » (Kotloff *et al.*, 2018).

Cinq ans plus tard, en 1897, c'est au Japon que le microbiologiste Kiyoshi Shiga (Figure 3) découvra l'agent causal : *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteriae*), dont le genre *Shigella* est ainsi baptisé, comme la toxine produite la shiga-toxine (Bourguignon, 2019).

Quelques années après cette découverte, ce même organisme était identifié par d'autres équipes. Quarante ans plus tard, 4 microorganismes étaient définitivement rattachés au "genre" *Shigella*, respectivement *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei* en l'honneur des principaux chercheurs, Shiga, Flexner, Boyd et Sonne (Nicolas *et al.*, 2007).



Figure 3. Dr. Kiyoshi Shiga, 1871-1957 (Trofa *et al.*, 1999).

### 3. Epidémiologie

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 4). *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 (Bourguinon, 2019).

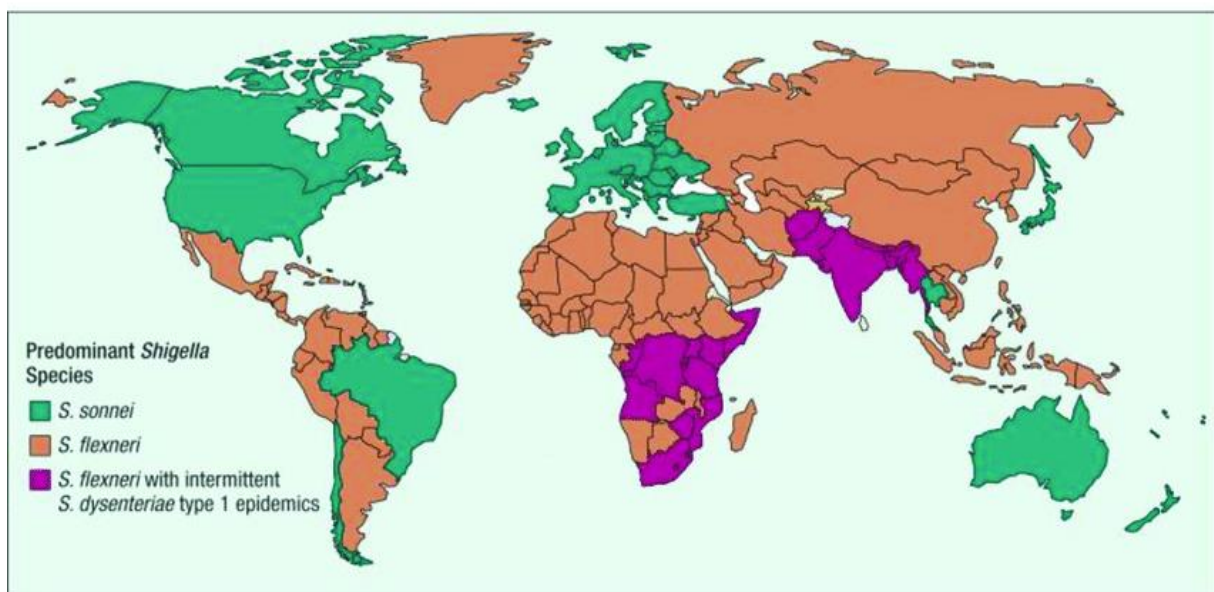


Figure 4. Répartition des espèces de *Shigella spp.* dans le monde (Bourguinon, 2019).



### 3.1. Dans les pays pauvres

La shigellose est une maladie endémique dans les régions tropicales (Afrique noire, Amérique centrale, Asie du Sud-Est) et principalement observée dans les pays en développement. Selon une étude (Seidlein *et al.*, 2006) menée dans six pays d'Asie du Sud-Est, les shigelles sont responsables de 5 % des cas de diarrhée, avec un taux d'incidence annuel global de 210 cas pour 100 000 personnes et plus spécifiquement de 1 320 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. Les taux d'incidence précis en Afrique ne sont pas connus. Les études montrent tous des taux de morbidité et de mortalité plus élevés chez les jeunes enfants (moins de 5 ans) et les personnes âgées (affaiblissement du système immunitaire). Bien que la distribution des sérogroupes et des sérotypes varie en fonction de la géographie (les conditions de vie socio-économiques diffèrent selon les villes et les pays), *S. flexneri* est prédominant dans ces pays défavorisés dans l'ensemble (Tableau 3). En Asie du Sud-Est, où il représente en moyenne 68 % des cas, il existe deux exceptions : *S. sonnei* est largement prédominant en Thaïlande (85 %), probablement en raison du développement industriel qui rapproche le pays du mode de vie des pays développés, et la fréquence de *S. boydii* est élevée au Bangladesh (16 à 25 %) ainsi qu'au Pakistan (15 %). Cette répartition géographique varie également en fonction des saisons et de l'âge ainsi *S. flexneri* étant plus fréquente chez les personnes âgées, *S. sonnei* étant plus fréquente chez les jeunes et d'une année à l'autre. (Nicolas *et al.*, 2007).

Les épidémies de dysenterie bacillaire causées par *Shigella dysenteriae* (Sd1) se révèlent particulièrement dévastatrices et mortelles lors de situations de catastrophes humanitaires telles que les camps de réfugiés, les opérations militaires sur le terrain, les périodes de guerre, les tremblements de terre, les inondations, etc. Elles peuvent avoir des conséquences extrêmement graves et entraîner une diminution considérable de la population, d'autant plus qu'une épidémie de choléra peut se superposer (Lijima *et al.*, 1995). Par exemple, elles ont sévèrement touché l'Amérique centrale entre 1969 et 1973, entraînant près de 500 000 cas et 20 000 décès, ainsi que l'Afrique centrale dans la région des Grands Lacs entre 1979 et 1981, initialement au Zaïre puis au Rwanda, au Burundi et en Tanzanie (Ries *et al.*, 1994). La première épidémie de Sd1 signalée en Afrique de l'Ouest a été observée en Côte d'Ivoire en 1998. Entre 1999 et 2003, des cas ont été signalés dans plusieurs pays d'Afrique noire, tels que l'Angola, la Guinée, le Lesotho, le Libéria, la République centrafricaine, la République démocratique du Congo, le Sénégal, la Sierra Leone et le Soudan. Au cours du génocide rwandais de 1994, près de 20 000 réfugiés sont décédés de la shigellose polyrésistante dès le premier mois. Plus récemment, des

cas d'infection ont été rapportés dans le sud-est de l'Inde (1997-2001) et au Bangladesh (2003) (Nicolas *et al.*, 2007).

### 3.2. Dans les pays industrialisés

Aux États-Unis, une surveillance passive sur une période de 14 ans (1989-2002) a confirmé 208 368 cas de shigellose en laboratoire, soit près de 15 000 cas chaque année, avec un taux d'incidence moyen annuel de 5,6 pour 100 000 personnes (3,7 pour 1 000 000 en 1999). Les cas atteignent un pic entre juin et octobre. En comparaison, aux Pays-Bas sur la période 1996-2000, le taux d'incidence annuel est de 3,2 pour 100 000 personnes. Cependant, en prenant en compte les cas cliniquement probables ou non déclarés, l'évaluation la plus plausible serait de 440 000 cas par an. L'analyse épidémiologique révèle que *S. sonnei* est largement prédominant (71 %) par rapport à *S. flexneri* (18 %), et que les enfants de moins de 5 ans présentent le plus grand risque (34 % de tous les cas, avec un taux d'incidence moyen de 20,6 pour 100 000 personnes) (Gupta *et al.*, 2004 ; Nicolas *et al.*, 2007).

En France, le Centre national de référence des shigelles de l'Institut Pasteur reçoit environ 1000 souches chaque année. Le nombre le plus élevé de souches est enregistré entre septembre et octobre, à la fin des vacances. Des foyers de shigelloses d'origine alimentaire ou hydrique sont signalés chaque année, sous la forme d'épidémies de gastro-entérite aiguë touchant les collectivités (centres aérés, colonies de vacances, centres médico-spécialisés, crèches, etc.). Entre 2001 et 2003, le Centre national de référence pour les *Escherichia coli* et les *Shigella* a recensé 2 816 souches, avec une prédominance de *S. sonnei* (58 %), suivi de *S. flexneri* (30 %), *S. boydii* (5%) et *S. dysenteriae* (3%). Cette répartition des sérogroupes est remarquablement constante dans tous les pays industrialisés, avec une prévalence de *S. sonnei* (50 à 70 %), suivie de *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. dysenteriae* (Tableau 3) (Nicolas *et al.*, 2007).

L'espèce *S. sonnei* était plus fréquemment isolée chez les patients âgés de 15 à 64 ans (46 %), tandis que 21 % des cas étaient observés chez les enfants de 1 à 5 ans. En revanche, *S. flexneri* était plus fréquemment isolé chez les personnes de plus de 15 ans (56 %) (Nicolas *et al.*, 2007).

Tableau 3. Exemples de distribution des sérogroupes de shigelles dans plusieurs pays (Nicolas *et al.*, 2007).

<b>Pays (période ; effectif)</b>	<b>Flexeneri (%)</b>	<b>Sonnei (%)</b>	<b>Boydii (%)</b>	<b>Dysenteriae (%)</b>
<b>Rwanda (1983/1993 ; n=2491)</b>	55.5	18.3	6.1	19
<b>Argentine (1990/1997 ; n=771)</b>	73			
<b>Brésil (1999/2004 ; n=296)</b>	52.7	44.2	2.3	0.6
<b>Thaïlande (2000/2003 ; n=146)</b>	16	84	0	0
<b>Indonésie (2001/2003 ; n=1203)</b>	72	23	3	2
<b>Pakistan (2002/2003 ; n=193)</b>	58	16	15	11
<b>Bangladesh (2004 ; n=200)</b>	54	10	16	20
<b>Etats-unis (1989/2002 ; n=208368)</b>	18.4	71.7	1.6	0.7
<b>France (2001/2003 ; n=2816)</b>	30.8	58.2	4.8	3

#### 4. Transmission

La shigellose est une maladie exclusivement humaine, le tube digestif de l'homme constitue l'unique réservoir naturel des shigelles, exception faite des primates en captivité. Les épidémies surviennent généralement en été (Chassagne, 2012).

Le mode de transmission primaire est la voie féco-orale ou par une transmission de personne à personne (voie directe) dans des environnements surpeuplés ou non hygiéniques comme les prisons et les asiles (Taneja et Mewara, 2016).

L'eau de boisson contaminée et les aliments souillés (lait, crèmes glacées, salades, produits carnés, etc.) par des déjections contenant *Shigella* représentent l'autre source traditionnelle de contamination, dite indirecte. C'est aussi une maladie du péril fécal. Une hygiène défectueuse (aux toilettes) aboutit à la contamination des mains puis à celles des réserves d'eau de boisson et des aliments (Nicolas *et al.*, 2007).

Dans les milieux où l'élimination des excréments humains est inadéquate, les mouches, en particulier *Musca domestica* (la mouche domestique), peuvent servir de vecteur de transmission de la shigellose.

La bactérie (agent de la shigellose) est particulièrement infectieuse puisque des inoculums de 10 à 100 UFC suffisent pour initier la maladie. Cette propriété est particulière à *Shigella* puisque les charges bactériennes infectieuses de *Vibrio cholerae* ou *Salmonella* sont largement supérieures. Cette faible charge contaminatrice est notamment expliquée par la capacité de *Shigella* à résister à l'environnement acide de l'estomac (Gorden et Small, 1993), qui constitue la première barrière d'entrée de pathogènes par voie orale dans l'organisme. De ce fait, contrairement à ce qui est décrit pour les autres maladies diarrhéiques, le pH gastrique n'est pas un élément clef d'une infection (Chassagne, 2012).

## **5. Présentation clinique**

Les shigelloses entraînent une gamme variée de symptômes cliniques, allant de la diarrhée légère à la forme sévère de dysenterie, jusqu'aux formes compliquées. Les symptômes diffèrent en fonction de l'espèce de *shigella*, de l'âge de la personne, de son statut immunitaire et de la présence de facteurs de risque (Nicolas *et al.*, 2007).

### **5.1. Forme atténuée**

La période d'incubation de la shigellose est généralement de 1 à 4 jours, mais elle peut atteindre les 8 jours avec *S. dysenteriae* de type 1. Une infection asymptomatique peut se produire, en particulier chez les personnes précédemment infectées. Les premières manifestations de la shigellose sont habituellement la fièvre, les maux de tête, le malaise, l'anorexie et les vomissements, suivis plusieurs heures plus tard par une diarrhée aqueuse. La plupart des maladies chez les personnes en bonne santé sont bénignes et les symptômes disparaissent en quelques jours (Kottlof *et al.*, 2017).

### **5.2. Syndrome dysentérique**

Après la phase initiale, le syndrome dysentérique aigu typique peut se manifester en quelques heures ou jours. Il est fréquent chez la plupart des patients atteints de *S. dysenteriae* 1, courant avec *S. flexneri*, moins fréquent avec *S. boydii* et rare avec *S. sonnei*. Les symptômes se caractérisent par des faux besoins, l'émission permanente de selles innombrables afécales, glairosanglantes et mucopurulentes voire parfois hémorragiques appelées "crachats dysentériques" ou "rectal". Le tableau est complété par de vives douleurs abdominales à type d'épreintes (contractions douloureuses et violentes du côlon terminal précédant l'évacuation),

de ténésme rectal (contracture douloureuse du sphincter anal précédent ou suivant chaque émission, avec sensation permanente d'évacuation incomplète). Des vomissements sont possibles. La fièvre est élevée en raison de la présence d'abcès et d'ulcérations dans le côlon. L'état général est affecté, la perte d'appétit est fréquente ainsi qu'un teint grisâtre (Nicolas *et al.*, 2007). Le tableau 4 présente les manifestations cliniques aiguës de la shigellose chez les enfants de moins de 5 ans.

Tableau 4. Manifestations cliniques aiguës de la shigellose chez les enfants de moins de 5 ans (Kotloff *et al.*, 2018).

	<b>Dysenterie (n=757)</b>	<b>Diarrhée aqueuse (n=288)</b>
<b>fièvre</b>	607(80%)	207(72%)
<b>crampes abdominales</b>	616(81%)	137(48%)
<b>vomissement</b>	136(18%)	89(31%)
<b>ténésme</b>	511(68%)	32(11%)
<b>prolapsus rectal</b>	19(3%)	4(1%)
<b>Déshydratation définie par L'OMS</b>	95(13%)	134(47%)

### 5.3. Complications de la shigellose

La guérison survient de manière spontanée dans un délai de 7 à 14 jours, mais il est possible de développer une diarrhée persistante. Selon une étude asiatique (Seidlein *et al.*, 2006), cette diarrhée persiste pendant plus de 14 jours chez 18 % des patients, avec une corrélation statistique entre cette persistance et quatre signes cliniques initiaux : fièvre, diarrhée mucoïde, vomissements et crampes abdominales. Dans de rares cas, les patients peuvent

héberger les bactéries dans leur intestin pendant plusieurs mois sans présenter de symptômes intestinaux, ce qui est appelé "porteurs sains".

Plusieurs complications digestives et extra-digestives, aiguës ou tardives, peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie, contribuant ainsi à la mortalité. Des études sont convergentes pour identifier certains groupes à risque, notamment les nourrissons non allaités, les jeunes enfants, les enfants en convalescence de la rougeole, les individus malnutris de tous âges et les adultes de plus de 50 ans (Bennish *et al.*, 1990). La mortalité atteint près de 15% chez les patients infectés par *SdI* en cas de retard dans le traitement ou d'inefficacité de l'antibiothérapie. Bien que ce risque potentiellement mortel souligne la gravité de la maladie, plusieurs études récentes mettent en évidence une évolution généralement bénigne, avec peu de décès et de complications. Cette observation s'explique d'abord par le fait que les patients inclus dans ces études bénéficient d'un traitement antibiotique adapté, tandis que les études antérieures se sont concentrées sur les patients hospitalisés, qui étaient les plus gravement atteints. De plus, l'auto-prescription d'antibiotiques est facilement accessible (Nicolas *et al.*, 2007).

Les complications intestinales aiguës comprennent le mégacôlon toxique avec iléus paralytique, qui peut se compliquer de perforation avec péritonite, ainsi que l'entérocolite nécrosante, l'appendicite et le prolapsus rectal chez les enfants. Les complications systémiques aiguës peuvent être mortelles. Les bactériémies sont rares malgré l'inflammation de la muqueuse, sauf dans le cas de *S. dysenteriae*, qui est très résistante à l'activité bactéricide du sérum. Elles surviennent dans 5 à 10% des cas, principalement au début de l'infection, en particulier chez les jeunes enfants malnutris, et sont un facteur de mauvais pronostic. Selon une étude réalisée par Struelens *et al* (1985) au Bangladesh, parmi 2018 cas de shigellose, une bactériémie a été observée dans 4% des cas et retrouvée dans 28% des décès. Elle peut entraîner un choc septique et, plus rarement, des localisations secondaires. Chez les enfants infectés, le risque de convulsions est réel, estimé à 10%, mais moins fréquent avec *SdI*, ce qui suggère l'absence d'implication de la toxine Shiga (Lahat *et al.*, 1984 ; Nicolas *et al.*, 2007).

Bien que rarement abondante, la diarrhée aqueuse peut entraîner une perte importante de liquides et d'électrolytes chez les enfants et les personnes âgées, pouvant conduire à la déshydratation, voire au collapsus et à l'insuffisance rénale aiguë. Sur le plan biologique, le syndrome hémolytique et urémique est caractérisé par la présence de trois éléments sévères : une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë, qui est associé à *S. dysenteriae*. L'hypoglycémie et l'hyponatrémie sont les deux principales anomalies métaboliques. Une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L est présente

chez 50% des infections à *S. dysenteriae*, contre 20% avec les autres souches. L'hypoglycémie est observée chez 6,4% des patients atteints de shigellose, comparé à 3,5% pour ceux présentant une autre cause de diarrhée. Elle survient principalement avec *S. flexneri* et constitue un facteur de risque de mortalité, car 25% des patients décédés de shigellose présentaient une hypoglycémie. Enfin, une réaction leucémoïde peut se manifester avec une leucocytose importante (plus de 50 000/mm<sup>3</sup>).

Des complications systémiques plus rares sont également rapportées, notamment des cas d'infections urinaires, de rhabdomyolyses, de pneumonie à shigelle ou secondaire à un autre pathogène, des abcès de la rate, ainsi que des complications cardiaques (myocardite, bradycardie, bloc atrioventriculaire [auriculoventriculaire]), oculaires (conjonctivites, ulcères de cornée, uvéites), hépatiques (cholestase, insuffisance hépatique), cutanées (purpura, urticaire), neurologiques (troubles centraux de la parole, neuropathie périphérique, syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (arthrite réactionnelle s'inscrivant ou non dans le cadre d'un syndrome oculo-urétrosynovial de Reiter plus volontiers sur terrain HLA B27) (Nicolas *et al.*, 2007).

Des complications chirurgicales sont également signalées, suite à l'examen des rapports réalisés en 2000 par Miron et ses collègues, publiés sur une période de 40 ans portant sur 57 enfants présentant des complications chirurgicales liées à la shigellose. Les complications ont été regroupées en quatre catégories : appendicite avec ou sans perforation (16 cas, soit 28 %), perforation du côlon (10 cas, soit 17 %), obstruction intestinale (30 cas, soit 53 %) et abcès intra-abdominaux (1 cas, soit 2 %). Treize enfants (23 %) sont décédés, souvent après avoir reçu un traitement antimicrobien. La plupart de ces rapports provenaient de pays industrialisés. Il est essentiel d'informer les pédiatres du risque de complications chirurgicales liées à la shigellose, bien que ces complications soient rares, en raison des conséquences graves en termes de morbidité et de mortalité associées à un diagnostic tardif. Le diagnostic est souvent difficile en raison du chevauchement des signes et symptômes de la shigellose avec ceux de la péritonite. Certains auteurs recommandent d'éviter la laparotomie en phase aiguë, même en présence de signes de péritonite, à moins que le patient ne présente des signes de perforation. Néanmoins, il est conseillé de consulter un chirurgien pédiatrique dès que l'on suspecte une péritonite (Shai, 2004).

## 6. Diagnostic

Dans le cas des formes aiguës, la présence de selles glaireuses et/ou de traces de sang dans les selles oriente le diagnostic. L'examen microscopique révèle la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles, ce qui indique un processus invasif suggérant une étiologie bactérienne. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence du germe par coproculture, idéalement avant toute administration d'antibiotiques. Un prélèvement rectal par écouvillonnage peut être réalisé. Quatre signes cliniques, à savoir la fièvre, la dysenterie, la présence de mucus dans les selles et les crampes abdominales, sont statistiquement corrélés à la détection des shigelles dans les selles (Lampel *et al.*, 2018). Toutefois, le taux d'isolement dépend de la rapidité avec laquelle les échantillons de selles fraîches sont traités. Il est crucial de les traiter rapidement, car les shigelles meurent en quelques heures dans les selles en raison de l'acidification, à moins d'être ensemencées rapidement. Les selles qui ne peuvent pas être traitées dans les 2 heures doivent être conservées à +4°C et associées à un milieu de transport spécifique (comme le Cary Blair, le Sachs, etc.). Ces contraintes limitent considérablement les chances de détection dans les pays à faibles ressources et nécessitent de prendre en compte les données chiffrées publiées dans les études de terrain avec prudence. La coproculture est réalisée sur un milieu gélosé sélectif pour inhiber la flore commensale (tels que le DCL, le Hektoen, le Drigalski, etc.), et il n'existe pas de milieu d'enrichissement spécifique. L'identification des colonies se base sur des réactions biochimiques (fermentation des sucres pour le diagnostic du groupe) et sur des tests d'agglutination sur lame (diagnostic du sérotype), ce qui permet de procéder au sérotypage de la souche (Nicolas *et al.*, 2007). Idéalement, la souche devrait être adressée à un centre de biotypage pour le typage lysogénique par biologie moléculaire (Coimbra *et al.*, 2001).

Il est important de suspecter une shigellose devant toute diarrhée fébrile après un voyage. En présence d'une simple diarrhée aqueuse. Un diagnostic différentiel doit être établi avec une salmonellose et une infection à *Escherichia coli* entérotoxigène. Dans le cas d'un tableau clinique invasif, il convient de considérer une salmonellose non typhique, ainsi qu'une infection à *Escherichia coli* entéroinvasif ou entérohémorragique, à *Yersinia* ou à *Campylobacter*. Une diarrhée sanglante causée par *Escherichia coli* entérohémorragique, notamment la souche *E. coli* O157:H7, peut également être envisagée, notamment dans certains pays africains tels que la Côte d'Ivoire, le Kenya, le Nigeria et la République centrafricaine, où quelques foyers épidémiques ont été identifiés au Swaziland (1992) et au Cameroun (1997-1998). Il est essentiel de rester vigilant face à un syndrome dysentérique non fébrile, qui peut être révélateur



d'une parasitose (comme l'amibiase à *Entamoeba histolytica*, la bilharziose, la balantidiose), d'une pathologie colique inflammatoire, néoplasique ou même d'origine médicamenteuse. La présence de kystes *d'Entamoeba histolytica* dans des selles sanglantes ne permet pas automatiquement d'en faire la cause de la maladie, car le portage asymptomatique de l'*Entamoeba histolytica* est fréquent en zone tropicale. La co-infection shigellose-bilharziose est bien connue, et il semble que *Schistosoma mansoni* puisse aggraver la morbidité associée aux shigelles (Nicolas *et al.*, 2007).

---

## Chapitre 3

### Traitement de la shigellose : antibiorésistance et nouvelles stratégies thérapeutiques

---

## 1. Généralités

Le traitement antibiotique des infections à *Shigella* joue un rôle crucial dans la réduction de la prévalence et des taux de mortalité de la maladie. Cependant, le traitement de ces infections reste un défi en raison de l'augmentation mondiale de la résistance à large spectre à de nombreux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques chez *Shigella spp.* peut résulter de divers mécanismes, tels que la diminution de la perméabilité cellulaire, l'expulsion des médicaments par des pompes à efflux actives, la surexpression d'enzymes modifiantes et inactivantes des médicaments, ou encore la modification de la cible par mutation (Ranjbar et Farahani, 2019).

Par conséquent, il est de plus en plus nécessaire d'identifier et de développer des thérapies alternatives et des stratégies thérapeutiques innovantes contre les infections à *Shigella*, tout en accordant davantage d'attention à cette infection. Les recherches actuelles se concentrent sur les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Shigella spp.*, en mettant l'accent particulièrement sur l'épidémiologie et les nouveaux mécanismes d'acquisition de résistance (Ranjbar et Farahani, 2019).

## 2. Traitement de la shigellose

La lutte contre la shigellose repose généralement sur l'administration d'antibiotiques pour prévenir les complications souvent mortelles. Néanmoins, la surconsommation d'antibiotiques pour traiter la diarrhée a augmenté la résistance à ces médicaments (Figure 6). L'emploi des sulfamides a été proposé comme traitement de la shigellose dans les années 1940 mais son efficacité a été compromise par l'émergence de la résistance à la fin de la même décennie. Dans les années 60, la tétracycline suivie de l'ampicilline et du cotrimoxazole, se sont avérés extrêmement bénéfiques. La résistance à ces trois médicaments est devenue importante à la fin des années 1960 et jusque dans les années 1980. L'acide nalidixique, a été efficace au départ en donnant des résultats très encourageants avec l'utilisation de ce médicament dans le traitement de l'infection multirésistante de *S. dysenteriae* de type 1. Cependant, l'utilisation répandue du médicament a rapidement conduit à l'apparition de souches de *S. dysenteriae* de type 1 résistantes à l'acide nalidixique dans plusieurs régions du globe (Niyogi, 2005). Plus tard, les lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le traitement de la dysenterie, publiées en 2005 et ratifiées en 2013, recommandent la ciprofloxacine comme traitement de première intention. La dose actuellement prescrite est de 15 mg/kg/jour pendant trois jours. Le traitement de seconde ligne serait l'azithromycine et la

ceftriaxone. Ces antibiotiques sont plus coûteux et l'émergence d'une résistance s'est déjà produite récemment en raison de leur utilisation illimitée et généralisée (Da Cruz Gouveia, 2020).

### **3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Shigella Spp.***

#### **3.1. Rôle de la perméabilité de la membrane externe**

La paroi cellulaire des micro-organismes joue un rôle essentiel en tant que première ligne de défense contre la pénétration des médicaments antimicrobiens dans la cellule. Des altérations ou des modifications de la membrane peuvent entraîner une diminution des porines, ce qui augmente la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques (Rahman *et al.*, 2004 ; Ranjbar et Farahani, 2019). La plupart des antibiotiques utilisés pour traiter les infections à *Shigella* doivent pouvoir traverser la membrane cellulaire afin d'atteindre l'espace intercellulaire et le site cible. Les antibiotiques du groupe des quinolones, tels que l'acide nalidixique l'ofloxacine et la ciprofloxacine, interfèrent avec l'ADN gyrase et la topoisomérase IV pour inhiber la réplication de l'ADN. Les antibiotiques aminoglycosides, tels que la streptomycine et la spectinomycine, se lient aux sous-unités ribosomiques et inhibent la synthèse des protéines. Les antibiotiques de la famille des lactamines, tels que les céphalosporines et la pénicilline, ciblent les protéines de liaison à la pénicilline et inhibent la biosynthèse de la paroi cellulaire. Une mutation ou l'absence d'une porine d'environ 39 kDa dans la membrane des bactéries Gram négatives, telles que *Shigella spp.*, entraîne un ralentissement de la pénétration des lactamines (comme l'Aztreonam et le moxalactamedianionique) ainsi que des antibiotiques hydrophiles comme la pénicilline et la pipéracilline (Kar *et al.*, 1997 ; Ranjbar et farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021). Trois souches mutantes de *S. dysenteriae* isolées en Inde ont montré une résistance à l'imipénème. Une étude a révélé que cette résistance à l'imipénème est associée à des altérations des protéines de la membrane externe. De plus, il a été signalé que la résistance à la colicine E2 est présente chez certaines souches de *S. flexneri* en relation avec les lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

#### **3.2. Rôle du système d'efflux**

L'activation de la pompe d'efflux joue un rôle crucial dans la résistance aux antibiotiques chez *Shigella spp.* (Ahamed et Giri, 2021). Elle permet l'élimination des composés toxiques hors des cellules (Figure 5). Le système d'efflux peut être classé en cinq familles différentes : la super famille animatrice majeure, la petite famille de multirésistance,

la famille de résistance-nodulation-division, la famille d'extrusion multidrogue et la famille de cassettes de liaison ATP (Sun *et al.*, 2014). Chez *Shigella spp.*, un complexe spécifique appelé AcrAB-TolC, appartenant à la famille de résistance-nodulation-division, réduit le niveau d'accumulation des quinolones à l'intérieur des cellules, conduisant ainsi à une résistance aux quinolones (Tajbakhsh *et al.*, 2012).

Il a également été signalé que d'autres pompes d'efflux de médicaments, telles que *marA*, *tolC*, *YdhE* et *mdfA*, confèrent également une résistance aux quinolones (Yang *et al.*, 2008).

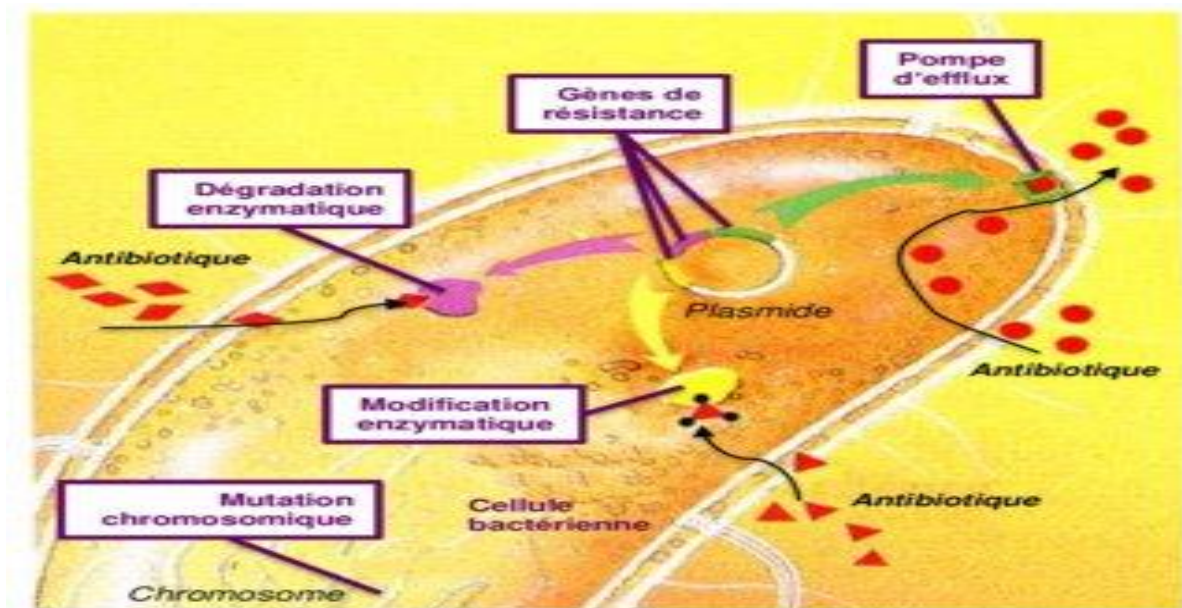


Figure 5. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries à gram négatif (Bousquet-Melou *et al.*, 2012).

#### 4. Exemples de résistance aux principales familles d'antibiotiques

##### 4.1. Résistance aux antibiotiques $\beta$ -lactamines

- Classe A  $\beta$ -lactamases

Les BLSE ( $\beta$ -lactamases à spectre étendu) sont des enzymes de la classe Ambre A qui confèrent une résistance à un large éventail d'antibiotiques tels que la pénicilline, les carbapénèmes et les céphalosporines. Le premier cas d'isolement d'une souche produisant des BLSE a été signalé au Bangladesh en 2004 (Rahman *et al.*, 2004). En plus des différentes bêta-lactamases de la classe Ambre A, telles que TEM, SHV et CTX-M, des rapports ont également signalé leur présence chez *Shigella spp.* Ces enzymes sont responsables de l'hydrolyse sélective de la ceftriaxone, de la céfotaxime et de la ceftazidime. Des rapports provenant de diverses

régions du monde, notamment du Canada, de la Turquie, de l'Argentine, de la Chine et de l'Inde, ont montré que différentes souches de *Shigella spp.* abritent des gènes codant pour des BLSE (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

- Classe B  $\beta$ -lactamases

La classe B de  $\beta$ -lactamases, notamment la métallo- $\beta$ -lactamase (MET-1) codée par le gène IMP-3, est capable d'hydrolyser les carbapénèmes et d'autres  $\beta$ -lactamines. Une étude a révélé que cette métallo- $\beta$ -lactamase, présente dans *S. flexneri* et transmise par un plasmide, confère une résistance au sulfamide et à la kanamycine (Ahamed et Giri, 2021). Les souches de *S. sonnei* et *S. flexneri* isolées des îles Andaman et Nicobar en Inde ont également été trouvées porteuses des gènes *bla<sub>VIM</sub>* et *bla<sub>IMP</sub>*, qui confèrent une résistance aux carbapénèmes (Thamazmani *et al.*, 2015).

- Classe C  $\beta$ -lactamases

La ceftriaxone et les céphalosporines ont été recommandées comme traitement pour le MDR *Shigella spp.* Cependant, on a également signalé des cas de *Shigella spp.* résistant à ces antibiotiques. Les enzymes de type AmpC, connues sous le nom de classe C  $\beta$ -lactamases, sont codées par des gènes présents à la fois sur le chromosome et sur des plasmides (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

Le plasmide CMY-2, codant pour une  $\beta$ -lactamases AmpC, a été initialement identifié dans des isolats de *S. sonnei* provenant d'une épidémie de dysenterie à Taïwan (Huang *et al.*, 2005), suivi de signalements ultérieurs de CMY-2 dans plusieurs pays tels que la Chine, l'Iran, le Costa Rica et l'Inde (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021). Différents gènes AmpC sont répertoriés dans le tableau5 (Ahamed et Giri, 2021).

Tableau 5. Prévalence des gènes de résistance aux antimicrobiens chez *shigella spp.* isolées de différentes régions du monde (Ahamed et Giri, 2021).

Classe antimicrobienne	Mécanisme de résistance	Gènes médiateurs de la résistance aux antimicrobiens	Origine	Origine géographique
β-lactamines	Classe A β-lactamases	blaSHV2,11,12	P,C	Inde, Argentine,
		blaPER-2	-	Argentine
		blaTEM-1,1b,15,17		
		blaTEM-19,20,52	I, P	Liban, Chine Corée de sud
	Classe B β-lactamases	blaCTX-M-1-123	P,C	Chine, Turquie, Argentine, Corée de sud,
		blaIMP-like	P	Inde, Japon
		blaKPC	-	Inde, France
	Classe C β-lactamases	blaVIM-like	-	Sénégal, France
		blaCMY-2,59	C, P	Inde
	Classe D β-lactamases	blaDHA-1	C, I, P	Chine, Mexique, Inde,
		blaOXA-1,2,5,30	I, P	Chine, Inde
	Quinolones	Résistance transmise par plasmide	qnrA	P
qnrB,4,19			P	Inde, Suisse
qnrC			P	Inde
qnrS,1			P	Pakistan
aac-(60)-Ib-cr			P	Inde
	Pompe à efflux	qepA	P	Chine
Fosfomycine	Fosfomycine	fosA3	P	Chine
	Enzymes de résistance			
Aminoglycosides		strA,B	MGE	Inde, Australie, Chili, Pakistan, Corée du sud
Streptomycine	Adényltransfrase	aadA1,2,5	I, P	Sénégal, Bhoutan, Inde, Taïwan
Tétracycline	Pompe à efflux	tetA,B,G	C, P	Mozambique, Taïwan, Iran, Espagne, Corée du sud
Triméthoprime	Dihydrofolate	dfrA1,5,7,8,12,13	I, P	Espagne, Taïwan, Sénégal,

P : plasmide ; C : Chromosome ; I : intégrine ; — : inconnu ; MGE : élément génétique mobile.

- Classe D  $\beta$ -lactamases

La résistance aux antibiotiques tels que la cloxacilline, l'ampicilline, la céphalothine et l'oxacilline est principalement due à l'action de la  $\beta$ -lactamase de classe D ou de  $\beta$ -lactamase de type OXA (Toro *et al.*, 2005). Ils ont identifié des gènes codant pour la  $\beta$ -lactamase de type OXA (*bla<sub>OXA</sub>*) dans les intégrons et les plasmides de différentes bactéries Gram négatives, y compris *Shigella spp.*, en particulier chez *S. flexneri*. Les variants *bla<sub>OXA-1</sub>* et *bla<sub>OXA-30</sub>* se distinguent l'un de l'autre par une seule mutation au niveau du codon 131, et ils sont associés respectivement à Tn2603 et Tn1409, qui sont des transposons (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.2. Résistance aux fluoroquinolones et quinolones

- Résistance aux fluoroquinolones due à mutations chromosomiques du site cible

Les quinolones sont utilisées depuis longtemps dans le monde entier pour traiter la shigellose (Xue *et al.*, 2018 ; Ahamed et Giri, 2021). Ce groupe d'antibiotiques comprend principalement la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine, la lévofloxacine, l'acide nalidixique etc. Différents gènes présents dans les chromosomes et les plasmides de la bactérie *Shigella* confèrent une résistance à ces médicaments. On peut principalement classer ces gènes en plasmides médiés par la résistance aux quinolones (PMQR) et en régions déterminant la résistance aux quinolones (QRDR). Les protéines de la pompe à efflux contribuent également à la résistance aux quinolones chez la bactérie. Les sous-unités correspondantes de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV, à savoir *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*, sont les gènes correspondants codant ces protéines (Tableau 6) (Ahamed et Giri, 2021). Les quinolones se lient à la région QRDR de l'ADN gyrase, et toute mutation dans cette région réduit la sensibilité aux quinolones. La plupart des mutations ont été observées entre les positions Ala 67 et Gln 07 comme rapporté dans certaines études (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021). Une étude récente a signalé des mutations aux positions 83 (Ser-83-Leu) et 87 (Asp-87-Asn) de *gyrA* chez les *Shigella spp.* isolées dans des échantillons d'eau de Calcutta et des environs, montrant une résistance aux quinolones (Roy *et al.*, 2019).



Tableau 6. Fréquence des changements d'acides aminés et de nucléotides dans les régions déterminant la résistance aux quinolones d'isolats de *shigella* dans différentes parties du monde

(Ahamed et Giri, 2021).

Cibler les mutations	Codon	Changements d'acides aminés	Mutation nucléotidique	<i>Shigella spp.</i>	Pays de détection
<i>gyrA</i>	57	Asn'!Lys	AAT'!AAA	<i>S. flexneri</i>	Chine
	69	Gln'!Trp	—	<i>S. sonnei</i>	Inde
	80	His'!Gly	CAT'!GGT	<i>S. dysenteriae</i>	Belgique
	83	Ser'!Leu	TCG'!TTG	<i>S. boydii</i>	Chine, Bengladesh, Inde
	180	Asp'!Met	—	S165/15	Inde
	83	Ser'!Leu	—	S148/17	Inde
	181	Glu'!Lys	—	S74/15	Inde
	87	Asp'!Asn	—	S138/16	Inde
	192	Phe'!His	—	S28/14	Inde
	25	Ile'!Met	—	S124/16	Inde
39	Glu'!Lys	—	S49/15	India	
<i>gyrB</i>	517	Gln'!Arg	CAG'!CGA	<i>S. flexneri</i>	Chine
<i>parC</i>	64	Ala'!Asp	GCC'!GAC	<i>S. flexneri</i> ,	Inde, Chine
	64	Ala'!Cys	GCC'!TGC	<i>S. sonnei</i>	Chine
	80	Ser'!Ile	AGC'!ATC	<i>S. dysenteriae</i>	Chine, Bengladesh, Inde
	85	Ala'!Ser	GCG'!TCG	<i>S. boydii</i>	Suisse

Certains chercheurs ont noté que seule une mutation dans la région *gyrA* ne suffit pas à réduire la sensibilité aux quinolones, et des mutations supplémentaires dans les régions *parC* et *gyrA* sont nécessaires. Les modifications des acides aminés et des acides nucléiques dans la région QRDR de *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE* chez *Shigella spp.* sont présentées dans le tableau 6. Deux nouvelles mutations aux positions des codons 408 et 458 ont récemment été identifiées chez les *Shigella spp.* isolées en Inde (2011) et en Chine (2016). La mutation au codon 408 est associée à une résistance à l'acide nalidixique mais pas à la ciprofloxacine, tandis que la mutation au codon 458 confère une résistance à la fois à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine (Ahamed et Giri, 2021).

- Résistance à médiation plasmidique

La présence du gène *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qep*, *aac(6')-lb-cr*) dans la région de résistance plasmidique des quinolones (PMQR) est également l'une des principales raisons de l'acquisition de la résistance aux quinolones chez les *Shigella spp.* Une étude chinoise a révélé que les échantillons positifs pour *aac(6')-lb-cr* et *qepA* ont montré un niveau élevé de résistance aux quinolones (Tajbakhsh *et al.*, 2012). Le gène *aac(6')-lb-cr* code pour une acétyltransférase qui réduit l'activité des quinolones. Bien que les mutations dans les QRDR des gènes de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV soient la principale cause de résistance aux fluoroquinolones (Zhu *et al.*, 2017), les PMQR peuvent accélérer la sélection de souches présentant des niveaux de résistance plus élevés en utilisant des mécanismes chromosomiques codés et en présentant une sensibilité réduite aux fluoroquinolones (Zhu *et al.*, 2017 ; Ranjbar et Farahani, 2022 ; Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.3. Résistance à la fosfomycine

La fosfomycine agit en inhibant la biosynthèse de la paroi cellulaire en désactivant les enzymes MurA (Ranjbar et Farhani, 2019). Bien que la fosfomycine soit utilisée depuis quatre décennies pour traiter les infections microbiennes, on a également constaté une résistance à la fosfomycine chez plusieurs entéropathogènes, dont *Shigella spp.* La résistance à la fosfomycine survient principalement par deux mécanismes : des mutations dans les gènes *uhpA/T* et *glpT*, qui codent pour des protéines responsables de deux systèmes de transport associés à l'absorption de la fosfomycine, ainsi que des enzymes qui modifient la fosfomycine. Ces enzymes comprennent deux kinases (FomA, FomB) et trois métalloenzymes (FosX, FosA et FosB) (Silver, 2017). En Chine, pour la première fois, des enzymes modifiant la fosfomycine ont été signalées chez une souche isolée de *S. flexneri* à partir d'échantillons de patients (Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.4. Résistance aux aminoglycosides

Les aminoglycosides sont couramment utilisés pour traiter divers infections ; ils agissent en inhibant la synthèse des protéines. La résistance aux aminoglycosides est généralement liée à des mécanismes tels que l'inactivation enzymatique, la modification du ribosome et l'activité des pompes à efflux. Parmi ces mécanismes, les enzymes modifiant les aminoglycosides sont les plus fréquemment observées dans un contexte clinique (Ranjbar et Farahani, 2019). L'aminoside adényltransférase (codée par les gènes *aadA*) est particulièrement significative chez les *Shigella spp.*, conférant une résistance à la streptomycine et à la

spectinomycine. Différents types de gènes *aadA* ont été identifiés chez les entérobactéries, mais les gènes *aadA1* et *aadA2* sont prévalents parmi les isolats de *Shigella spp.* Les gènes *strA* et *strB*, qui codent pour la phosphotransférase des aminoglycosides, sont également largement répandus sur le plasmide (IncFII et pNV-Y394) de *Shigella spp.* (Ahamed et Giri, 2021). Dans une recherche conduite en Inde, il a été observé que 100 % des souches de *S. dysenteriae* de type 1 et 88 % des souches de *S. sonnei* présentaient des gènes *strA*, qui sont responsables de la résistance à la streptomycine (Pazhani *et al.*, 2008 ; Ranjbar et Farahani, 2019).

#### 4.5. Résistance à la tétracycline

Les tétracyclines sont utilisées pour traiter un large éventail de maladies chez les humains et les animaux. Ils ont découvert que les bactéries résistantes à la tétracycline se trouvent à la fois chez les agents pathogènes opportunistes et les espèces présentes dans la flore normale (Ranjbar et Farahani, 2019).

Des chercheurs ont identifié cinq gènes d'efflux de tétracycline, à savoir *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(C)*, *tet(D)* et *tet(G)*, ainsi qu'une protéine de protection ribosomique codée par *tet(M)*, parmi les souches de *Shigella*. Ces gènes *tet* sont flanqués par des transposases et sont situés dans un îlot génomique d'environ 20,4 kb qui code pour des gènes multirésistants (MDR). Une cassette MDR identique a été identifiée pour la première fois dans la souche *S. flexneri* 2a YSH6000, appelée îlot de locus-pathogénicité, qui confère une résistance à *Shigella*. De plus, la présence des gènes MDR a également été signalée dans le plasmide *E. coli* pRs225, avec une disposition similaire, suggérant que les gènes *tet* pourraient se disperser par transfert horizontal de gènes parmi d'autres espèces. Les isolats de *S. dysenteriae*, provenant de différentes épidémies de dysenterie en Inde, ont montré que *tet(B)* était plus fréquent (90 %) que *tet(A)* parmi ces isolats (Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.6. Résistance au phénicol

Au cours des dernières années, l'utilisation des phénicols pour traiter l'infection à *Shigella* s'est répandue. Cependant, le traitement est devenu plus difficile en raison de la résistance croissante à ces antibiotiques. La résistance au chloramphénicol chez *Shigella spp.* est liée à la présence de certains gènes, notamment les gènes *catA* (*catA1*, *catA2*, *catA3*) et du *catB* (*catB2*, *catB3*, *catB7*, *catB8*), qui codent pour une enzyme appelée chloramphénicol acétyl transférase. De plus, la résistance peut également être causée par l'activation de la pompe à efflux par les gènes *cmlA* (*cmlA1*, *cmlA4*, *cmlA9*) et/ou par les protéines de la superfamille des facilitateurs, qui peuvent être activées par des phénicols fluorés ou non fluorés (Ranjbar et

Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021). Parmi les 95 isolats de *Shigella* prélevés chez des patients atteints de maladies diarrhéiques au Pakistan, au moins 69 (soit 72,6 %) présentait une résistance au chloramphénicol. Les gènes *catA* et *catP* ont été identifiés dans 32 (33,68 %) et 24 (25,26 %) des isolats de *Shigella* résistant au chloramphénicol, respectivement (Tariq *et al.*, 2012 ; Ranjbar et Farahani, 2019).

#### 4.7. Résistance à la colistine

La colistine, également connue sous le nom de polymyxine E, interagit avec les membranes externes des bactéries de type Gram négatif. Un gène plasmidique appelé *mcr-1* a été identifié chez *Shigella spp.* Ce gène de résistance à la polymyxine produit une phosphatidyl éthanolamine qui altère le lipide A des membranes cellulaires, réduisant ainsi leur affinité pour la colistine et d'autres polymyxines similaires (Hinchliffe *et al.*, 2017 ; Ahamad et Giri, 2021). En conséquence, l'activité antibactérienne de ces médicaments est diminuée. Des études ont démontré que les souches de *Shigella spp.* portant le gène *mcr-1* présentaient une augmentation de quatre à huit fois de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la polymyxine B (Ma *et al.*, 2018 ; Ranjbar et Farahani, 2022). Par exemple, des isolats de *S. sonnei* provenant de Shanghai (2010-2012) ont montré une résistance à la polymyxine B avec une CMI de 4 à 8 µg/ml (Ma *et al.*, 2018).

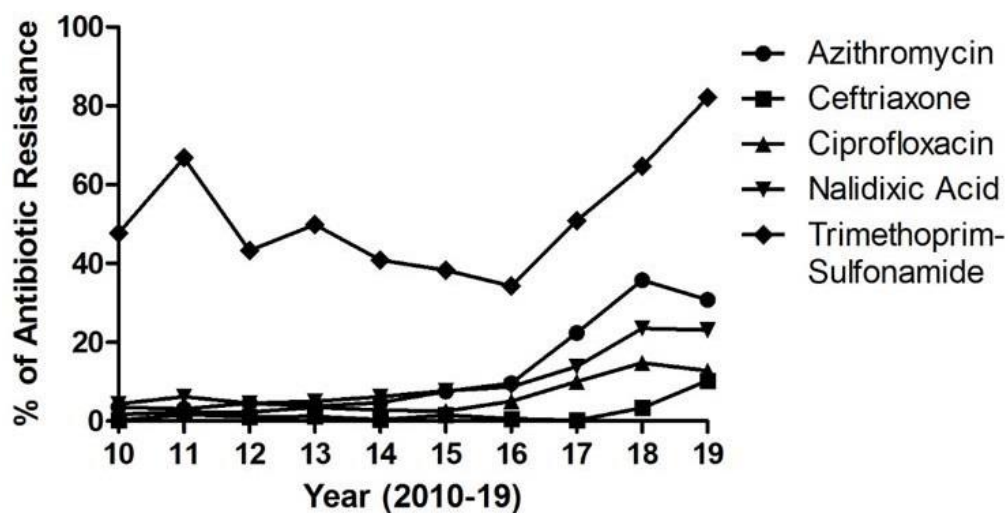


Figure 6. Résistance aux antibiotiques chez les *Shigella spp.* : profil de résistance aux antibiotiques en fonction de l'année chez les *Shigella spp.* Isolées en Inde de 2010 à 2019 (Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.8. Résistance aux sulfamides et au triméthoprime

La résistance à l'épandage de triméthoprime-sulfamide parmi les différentes souches de *Shigella spp.* à travers le monde rend ce médicament inefficace pour le traitement de la shigellose. Cette inefficacité est principalement due à des changements mutationnels ou recombinatoires dans les enzymes cibles, à savoir la dihydroptéroate synthase et la dihydrofolate réductase. Les gènes responsables de la codification de ces enzymes sont respectivement *sul* et *dfr*. Parmi différents groupes de bactéries, près de 42 types de gènes *dfr* conférant une résistance au triméthoprime ont été identifiés, dont 12 parmi les souches de *Shigella spp.* résistantes au triméthoprime. Les cassettes de gènes présentes dans les intégrons de classe 1 chez *Shigella*, que ce soit sur le plasmide ou le chromosome, codent souvent pour la résistance au triméthoprime (*dfrA*), à la streptomycine (*aadA*) et à l'ampicilline (*oxa-1*). Les intégrons de classe 2 portés par Tn7 sont également fréquemment retrouvés chez *Shigella spp.*, avec des matrices de cassettes de gènes contenant généralement *dfrA1*, *sat1* et *aadA1*. La résistance au triméthoprime est principalement associée à la présence du gène *dfrA1*, qui se trouve dans une cassette à la fois dans les intégrons de classe 1 et de classe 2. Cette résistance liée à l'antibiotique intégronisé peut être transférée à d'autres espèces par conjugaison plasmidique. Un réseau de cassettes génétiques transportées par l'intégron de classe 1 a été identifié chez *S. sonnei* isolé en Chine, au Vietnam et en Australie (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021). Les gènes responsables de la résistance aux sulfamides, à savoir *sul1*, *sul2* et *sul3*, sont également très fréquents chez *Shigella spp.* (Chang *et al.*, 2011). Des études menées dans différentes régions du monde ont montré que le nombre de *Shigella spp.*, en particulier *S. sonnei*, isolées depuis 2000, présente une résistance de 100% aux sulfamides (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

#### 4.9. Résistance aux macrolides

Actuellement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'azithromycine comme traitement de deuxième ligne pour la shigellose. Cependant, ces antibiotiques deviennent de plus en plus résistants. Selon le CDC, environ 3 % de toutes les *Shigella spp.* testées sont devenues résistantes à l'azithromycine. Il existe probablement quatre mécanismes impliqués dans cette résistance. Ces mécanismes comprennent l'inactivation enzymatique par la phosphotransférase codée par le gène *mph* ou l'estérase codée par le déterminant *ere*, la modification de la cible par l'ARNr méthylase codée par les gènes *erm*, des mutations ponctuelles dans les gènes *rpIV* codant pour la protéine ribosomique L22, *rplD* codant pour la protéine ribosomique L4 et *rrlH* (23 ARNr), ainsi que la résistance aux médicaments induite

par des pompes à efflux, telles que OmpA, OmpW, *mefA* et *mshA*. La sensibilité réduite à l'azithromycine parmi les *Shigella spp.* a été régulièrement signalée dans différentes parties du monde, notamment en Asie, en Amérique du Nord, en Australie et aux États-Unis. Par conséquent, les changements fréquents dans les profils de résistance aux antimicrobiens des isolats de *Shigella* rendent difficile la recommandation de médicaments standards pour un traitement efficace de la maladie (Ranjbar et Farahani, 2019 ; Ahamed et Giri, 2021).

## **5. Nouvelles stratégies thérapeutiques**

La résistance de *Shigella* aux antibiotiques augmente à l'échelle mondiale, ce qui rend le traitement de la shigellose de plus en plus difficile. L'OMS (WHO, 2017) et les Centers for Disease Control des États-Unis reconnaissent la résistance aux antimicrobiens parmi les isolats de *Shigella* comme une préoccupation majeure, classant cette bactérie comme un pathogène critique nécessitant une intervention ciblée. En outre, la reconnaissance croissante des vaccins en tant qu'outils précieux dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (Vekemans *et al.*, 2021 ; Micoli *et al.*, 2021) renforce la nécessité d'un vaccin homologué contre *Shigella*. Cette bactérie figure depuis un certain temps sur la liste des agents pathogènes nécessitant un vaccin d'urgence selon le Comité consultatif sur le développement des vaccins de l'OMS (MacLennam et Steele, 2022).

## **6. Différents types de vaccins anti- *Shigella***

Au fil des années, les développeurs de vaccins ont adopté plusieurs approches pour prévenir la shigellose. Certains sont abandonnés et d'autres sont en phase d'essais cliniques. Ces approches peuvent être largement classées en deux catégories : les approches orales et cellulaires, principalement basées sur des vaccins vivants atténués ou inactivés, et les approches parentérales sous-unitaires, principalement basées sur des glycoconjugués, qui visent à cibler la réponse immunitaire aux antigènes clés de *Shigella* (MacLennam *et al.*, 2022).

### **6.1. Vaccin oraux à cellules entières**

#### **6.1.1. Vaccins à cellules entières tuées**

Les premiers vaccins élaborés pour traiter la *Shigellose*, étaient basés sur l'utilisation de cellules entières tuées (Herrera *et al.*, 2022). L'objectif principal de leur développement est de s'assurer que l'inactivation ne compromettrait pas la structure des antigènes pertinents. Différents agents tels que l'éther, le formol et la chaleur ont été utilisés pour l'inactivation. En général, ces premiers vaccins à base de cellules entières tuées ont provoqué des réactions

réactogènes importantes. Ils ont été testés dans des études mal conçues, ce qui a empêché de tirer des conclusions significatives sur leur efficacité (Herrira *et al.*, 2022 ; MacLennam *et al.*, 2022).

Plus récemment, des vaccins monovalents à base de cellules entières inactivées par le formol, tels que *S. sonnei* inactivé (SsWc) (McKenzie *et al.*, 2006), et *S. flexneri* 2a (Sf2aWC) (Chakraborty *et al.*, 2016), ont été développés par le Walter Reed Army Institute for Research (WRAIR) et ont fait l'objet d'une étude de phase 1 aux États-Unis. Ces vaccins ont été bien tolérés, bien que les réponses immunitaires aient été variables. Une version trivalente du vaccin a ensuite été développée, mais n'a pas été testée lors d'essais cliniques. L'approche basée sur les cellules entières tuées a depuis été largement abandonnée (Kaminski *et al.*, 2014 ; MacLennam *et al.*, 2022).

### **6.1.2. Vaccins candidats anti-*Shigella* vivants atténués**

Plusieurs vaccins potentiels contre la *Shigella*, basés sur des souches vivantes atténuées, ont été étudiés à différents niveaux. Des essais cliniques sur des humains ont démontré qu'une immunité protectrice pouvait être obtenue grâce à cette approche. Des études menées dans les années 1970 ont montré l'efficacité de mélanges de souches atténuées de *Shigella* dans de vastes essais sur le terrain. Plus récemment, la souche SC602 a été démontrée pour protéger les volontaires contre une inoculation avec *S. flexneri* de type sauvage. D'autres vaccins potentiels ont également montré des résultats prometteurs lors des essais de phase I (WHO, 2006).

- WRAIR : WRSS1, WRSS2 et WRSS3 vaccins

Le WRAIR (institut de recherche médicale affilié à l'armée Walter Reed) a mis au point une série de vaccins vivants atténués contre *S. sonnei* en se basant sur la souche sauvage Moseley de *S. sonnei* avec un gène *virG* supprimé. Un problème fréquent avec les souches de *S. sonnei* est la perte du plasmide de virulence, mais ce plasmide reste relativement stable dans la souche Moseley. Le premier vaccin de cette série, appelé WRSS1, s'est révélé immunogène mais a entraîné des symptômes de diarrhée et de fièvre chez des volontaires adultes américains et israéliens lors des phases 1 et 2 des études (Kotloff *et al.*, 2002 ; MacLennam *et al.*, 2022). Lorsqu'il a été testé lors d'une étude de phase 1 sur des adultes bangladais et des enfants, WRSS1 a été mieux toléré, mais les réponses immunitaires étaient modestes, ce qui nécessitait des doses multiples de courte durée (Rakib *et al.*, 2019). Des mutations atténuantes supplémentaires ont été introduites dans les vaccins candidats WRSS2 et WRSS3 pour réduire la réactogénicité. Les deux vaccins ont supprimé les gènes d'entérotoxine *senA* et *senB*, tandis

que WRSS3 a également supprimé *msbB* du plasmide de virulence. La suppression de *msbB*, qui code pour une acyltransférase, entraîne la perte d'une chaîne acyle du lipide A du LPS, réduisant ainsi la réactogénicité (Barnoy *et al.*, 2010). Les deux vaccins se sont révélés immunogènes et bien tolérés lors d'un essai de phase 1 aux États-Unis (Frenck *et al.*, 2018 ; MacLennan *et al.*, 2022).

- Vaccins anti-*Shigella* multivalents

La stratégie de développement d'un vaccin anti-*Shigella* multivalent pour combattre la maladie consiste à cibler plusieurs types de *Shigella*, notamment *S. flexneri* 2a, *S. flexneri* 3a, *S. flexneri* 6, *S. sonnei* et *S. dysenteriae* de type 1. Des souches atténuées de *S. sonnei* et *S. dysenteriae* ont été créées en supprimant les gènes *guaBA* et *sen*. La souche de *S. dysenteriae* a également subi une suppression supplémentaire des gènes *stx*. Pour évaluer l'immunogénicité de différentes souches atténuées de *Shigella* une formulation multivalente a été développée, utilisant un mélange comprenant la souche CVD 1208-soy de *S. flexneri* 2a, la souche CVD 1233 de *S. sonnei* et la souche CVD 1252 de *S. dysenteriae*. Ces souches vaccinales ont également été modifiées pour servir de vecteurs vivants exprimant des antigènes de l'*Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC), ainsi que des antigènes fimbriaux et LT. Lorsque ce mélange a été administré à un modèle de cobaye, les animaux ont développé des réponses immunitaires fortes en termes d'anticorps sériques et muqueux contre chacune des trois souches de *Shigella* présentes dans le vaccin. En utilisant le test de Sereny pour l'inoculation de souches parentales sauvages, les animaux ont été protégés contre une inoculation par des souches homologues, mais pas contre une inoculation par des souches hétérologues. Les animaux vaccinés avec des mélanges de souches ont montré une protection partielle, au moins, contre chacune des souches parentales présentes dans l'inoculum (WHO, 2006 ; MacLennan *et al.*, 2022).

- Vaccin anti-*Shigella* basé sur la souche Ty21a

Une méthode innovatrice pour développer un vaccin contre *Shigella* a consisté à utiliser le vaccin vivant atténuée contre la Typhoïde Ty21a en tant que vecteur pour administrer l'antigène O- de *Shigella sonnei* (Sabbagh, 2013 ; MacLennan *et al.*, 2022). Cette approche présente plusieurs avantages, tels que l'administration sans aiguille et le profil d'innocuité bien établi de la souche Ty21a. Cependant, il existe quelques inconvénients notamment des mutations non caractérisées dans cette souche, la nécessité d'administrer plusieurs doses et de maintenir une chaîne de froid pour la distribution du vaccin. Les études menées avec les



premières versions de ces souches hybrides ont montré des résultats prometteurs en termes de protection des volontaires, mais ces vaccins candidats ont souffert d'une instabilité inattendue. Des améliorations ont été apportées aux souches actuelles en utilisant des "plates-formes plasmidiques" stables pour assurer une expression stable des LPS de *S. sonnei* ou *S. dysenteriae*, ainsi que des manipulations moléculaires incluant l'élimination des séquences IS. Des études préliminaires réalisées chez la souris ont démontré une protection contre l'inoculation de référence offerte par ces vaccins candidats. Les futures études se concentreront sur la réduction des LPS de *S. flexneri* et sur l'isolement des sérotypes 3a et 6 pour les exprimer dans la souche Ty21a, afin de les incorporer dans une formulation multivalente du vaccin (WHO, 2006 ; MacLennan *et al.*, 2022).

## **6.2. Vaccins sous-unitaires**

### **6.2.1 Vaccins Conjugués anti-*Shigella***

Des vaccins conjugués polysaccharide O-protéine détoxifiés, à savoir les vaccins *S. flexneri* 2a-rEPA et *S. sonnei*-rEPA ont été développés. Des essais cliniques ont été réalisés sur ces deux vaccins démontrant leur sécurité et leur forte immunogénicité après une seule dose chez les jeunes adultes. Des taux élevés d'anticorps ont perduré pendant 2 ans, et des taux significatifs (40-50%) ont été observés jusqu'à 4 ou 5 ans après la vaccination. Les concentrations d'IgG sériques étaient plus élevées après la vaccination qu'après une infection naturelle. Les réponses en anticorps sécrétoires (ASC) en IgA anti-LPS ont été significatives, atteignant 3311 pour le conjugué *S. sonnei* et 693 pour le conjugué *S. flexneri*. Le vaccin conjugué *S. sonnei* a démontré une efficacité protectrice satisfaisante. De plus, ces vaccins sont pratiques à utiliser sur le terrain (WHO, 2006).

### **6.2.2 Vaccins anti-*Shigella* préparés à partir de ribosomes**

Une méthode a été développée pour la production du vaccin anti-*Shigella* en utilisant des ribosomes purifiés contenant un antigène O lié covalentement à leur surface. Ces antigènes O liés aux ribosomes peuvent induire une réponse immunitaire indépendante des lymphocytes T. L'administration de ce vaccin préparé à partir de ribosomes induit une immunité muqueuse, même lorsqu'il est administré par voie parentérale. L'institut international des vaccins a mis au point une méthode de production de ce vaccin pour une utilisation par voie parentérale, qui peut être adaptée à une production à grande échelle. La plupart des fabricants des pays en développement disposent des moyens nécessaires pour produire ce vaccin conjugué à faible coût. Cependant, des efforts supplémentaires peuvent être nécessaires pour améliorer la pureté

du vaccin, et il est important de définir clairement les critères de libération des lots avant leur mise en circulation (WHO, 2006).

## 7. Prévention

La shigellose est une maladie exclusivement humaine qui se transmet directement par voie fécale-orale ou indirectement par le biais d'aliments, d'eau ou d'objets contaminés. Étant donné que l'agent pathogène se propage uniquement entre individus, il est crucial de maintenir une bonne hygiène personnelle. Le moyen le plus efficace de prévenir directement la shigellose est de se laver les mains de manière rigoureuse. Cela est particulièrement important dans les garderies, les situations de groupe telles que les croisières ou les établissements institutionnels, où ces risques ont été documentés lors d'épidémies antérieures de shigellose. En cas de contact avec la *Shigella* par le biais d'une source indirecte, il est important de noter que cette bactérie peut survivre sur des aliments, des produits emballés, des jus de fruits ainsi que des aliments préparés et conservés à température ambiante ou réfrigérés. Les mesures préventives contre la shigellose incluent le lavage minutieux des fruits et des légumes, le stockage et la réfrigération appropriés des aliments crus et préparés, le rejet des aliments périmés, une cuisson adéquate et le réchauffage des aliments préparés, ainsi que le lavage fréquent des mains à l'eau et au savon, surtout lors de la préparation ou de la consommation d'aliments. De plus, une personne atteinte de shigellose ou de toute autre maladie diarrhéique ne devrait pas manipuler les aliments. Si l'eau est soupçonnée de contenir de la *Shigella*, il est recommandé de la faire bouillir avant utilisation ou consommation. La chloration et le traitement de l'eau sont également efficaces pour réduire la contamination par la *Shigella*. La survie de la *Shigella* sur les objets contaminés souligne une fois de plus l'importance de se laver fréquemment les mains tout au long de la journée et de réduire le contact entre les mains et le visage (Schneider *et al.*, 2014).

---

## Références bibliographiques

---

- Agarwal A. 2018. *Shigella* ; Jain A., Venkatesh V., & Agarwal J. Microbiology practical manual. Elsevier. India. p : 105-106.
- Ahamed S. K. T., & Giri N. 2021. Shigellosis and Development of Multiple Antimicrobial Resistance Mechanisms of *Shigella Spp.* *BioscBiothech Res Asia*. **18**: 703-718.
- Allag H. 2023. *Shigella*. [en ligne]. Faculté de Médecine et de pharmacie de Constantine 4 eme année PHAR, service de Microbiologie. Disponible sur : [shig.doc23.doc \(live.com\)](http://shig.doc23.doc.live.com). (consulté le 10/03/2023).
- Ashkenazi Shai. 2004. *Shigella* Infections in Children: New Insights. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. **15**: 246-52.
- Aslam A., & Okafor CN. 2022. *Shigella*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Barnoy S., Jeong KI., Helm RF., Suvarnapunya AE., Ranallo RT., Tzipori S., & Venkatesan MM. 2010. Characterization of WRSs2 and WRSs3, new second-generation virG(icsA)-based *Shigella sonnei* vaccine candidates with the potential for reduced reactogenicity. *Vaccine*. **28**: 1642-54.
- Bennish ML., Harris JR., Wojtyniak BJ., Strulens M. 1990. Death in shigellosis: incidence and risk factors in hospitalized patients. *J Infectious Diseases*. **161**: 500-6.
- Bourguignon CH. 2019. La Shigellose : une nouvelle IST ? Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du doctorat en médecine. France : Université de Bordeaux p : 15.
- Bousenna. 2021. Chapitre IV: Bacilles Gram négatifs aéro-anaérobie facultatifs. [en ligne]. Disponible sur : [Chapitre\\_4.pdf \(umc.edu.dz\)](#). (consulté le 09/04/2023).
- Bousquet-melou A., Doublet B., & Madec J.Y. 2012. Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes. [en ligne]. Innovations Agronomiques, INRA. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/341754016\\_Le\\_concept\\_One\\_Health\\_en\\_antibioresistance\\_et\\_les\\_flux\\_de\\_genes](https://www.researchgate.net/publication/341754016_Le_concept_One_Health_en_antibioresistance_et_les_flux_de_genes). (consulté le 14/05/2023).
- Bush L.M., Vazquez-pertejo M.T. 2022. Shigellose (dysenterie bacillaire). [en ligne]. LE MANUAL MSD. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-n%C3%A9gatifs/shigellose> (consulté le 16/04/2023).
- Chakraborty S., Harro C., DeNearing B., Bream J., Bauers N., Dally L., Flores J., Van de Verg L., Sack DA., & Walker R. 2016. Evaluation of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Oral, Inactivated Whole-Cell *Shigella flexneri* 2a Vaccine in Healthy Adult Subjects. *Clin Vaccine Immunol*. **23**: 315-25.
- Chang CY., Lu PL., Lin CC., Lee TM., Tsai MY., & Chang LL. 2011. Integron types, gene cassettes, antimicrobial resistance genes and plasmids of *Shigella sonnei* isolates from outbreaks and sporadic cases in Taiwan. *J Med Microbiol*. **60**: 197-204.
- Chassagne P. 2012. En route vers des glycoconjugués à potentiel vaccinal contre la dysenterie bacillaire : synthèse d'oligosaccharides représentatives de l'antigène O de *Shigella Flexneri* serotype 6. Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du doctorat en chimie organique. France : université Paris Descartes p: 17-19.

- Clave D. 2014. Fiche technique : *Shigella sonnei* [en ligne]. Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique. Disponiblesur : [Shigella sonnei \(Edition 2014\) \(ctcb.com\)](#). (consulté le 06/04/2023).
- Coimbra RS., Lenormand P., Grimont F., Bouvet P., Matsushita S., Grimont PAD. 2001. Molecular and phenotypic characterization of potentially new *Shigella dysenteriae* serotype. *J Clinical Microbiology*. **39**: 618-21.
- Da Cruz Gouveia MA, Lins MTC, da Silva GAP. 2020. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *J Pediatrics*. **96**: 20-28.
- Dekker John P., Frank KM. 2015. *Salmonella, Shigella, and Yersinia*. *Clinics in Laboratory Medicine*. **35**: 225-46.
- Donnenberg M.S. 2014. Enterobacteriaceae ; Bennet J.E., Dolin R., & Blaster M.J. Principales and Practice of Infections Diseases, Eighth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. P : 2503.
- Frenck RW Jr., Baqar S., Alexander W., Dickey M., McNeal M., El-Khorazaty J., Baughman H., Hoeper A., Barnoy S., Suvarnapunya AE., Kaminski RW., & Venkatesan MM. 2018. A Phase I trial to evaluate the safety and immunogenicity of WRSs2 and WRSs3; two live oral candidate vaccines against *Shigella sonnei*. *Vaccine*. **36**: 4880-4889.
- Gorden J., P.L Small. 1993. Acid Resistance in Enteric Bacteria. *Infect Immun*. **61**: 364-367.
- Gupta A., Polyak CS., Bishop RD., Sobel J., Mintz ED. 2004. Laboratory-confirmed shigellosis in the United States, 1989-2002: epidemiologic trends and patterns. *Clin Infect Dis*. **38**: 1372-7.
- Herrera CM., Schmitt JS., Chowdhry EI., & Riddle MS. 2022. From Kiyoshi Shiga to Present-Day *Shigella* Vaccines: A Historical Narrative Review. *Vaccines (Basel)*. **10**: 645.
- Hinchliffe P., Yang QE., Portal E., Young T., Li H., Tooke CL., Carvalho MJ., Paterson NG., Brem J., Niumsup PR., Tansawai U., Lei L., Li M., Shen Z., Wang Y., Schofield CJ, Mulholland AJ., Shen J., Fey N., Walsh TR., & Spencer J. 2017. Insights into the Mechanistic Basis of Plasmid-Mediated Colistin Resistance from Crystal Structures of the Catalytic Domain of MCR-1. *Sci Rep*. **7**: 39392.
- Huang IF., Chiu CH., Wang MH., Wu CY., Hsieh KS., & Chiou CC. 2005. Outbreak of dysentery associated with ceftriaxone-resistant *Shigella sonnei*: First report of plasmid-mediated CMY-2-type AmpC beta-lactamase resistance in *S. sonnei*. *J Clin Microbiol*. **43**: 2608-12.
- Iijima Y., Oundo JO., Taga K., Saidi SM., Honda T. 1995. Simultaneous outbreak due to *Vibrio cholerae* and *Shigella dysenteriae* in Kenya. *The Lancet*. **345**: 69-70.
- Kaminski RW., Wu M., Turbyfill KR., Clarkson K., Tai B., Bourgeois AL., Van De Verg LL., Walker RI., & Oaks EV. 2014. Development and preclinical evaluation of a trivalent, formalin-inactivated *Shigella* whole-cell vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. **21**: 366-82.
- Kar AK., Ghosh AS, Chauhan K., Ahamed J., Basu J., Chakrabarti P., & Kundu M. 1997. Outer membrane protein in beta-lactam resistance of *shigella dysentriae*. *Antimicrob Agents Chemother*. **41**: 2032-4.

- Kotloff KL., Riddle MS., Platts-Mills JA., Pavlinac P., Zaidi AKM. 2018. Shigellosis. *The Lancet*. **391**: 80112.
- Kotloff KL., Taylor DN., Sztein MB., Wasserman SS., Losonsky GA., Nataro JP., Venkatesan M., Hartman A., Picking WD., Katz DE., Campbell JD., Levine MM., & Hale TL. 2002. Phase I evaluation of delta virG *Shigella sonnei* live, attenuated, oral vaccine strain WRSS1 in healthy adults. *Infect Immun*. **70**: 2016-21.
- Lahat E., Aladjem M., Heipert J., Mundel G. 1984. Shigellosis: incidence of convulsions and resistance to antibiotics. *HelvPaediatrActa*. **39**: 123-8.
- Lampel KA., Formal SB., Maurelli AT. 2018. A Brief History of *Shigella*. *EcoSal Plus*. **8**: 10.1128.
- Ma Q., Huang Y., Wang J., Xu X., Hawkey J., Yang C., Liang B., Hu X., Wu F., Yang X., Wang J., Li R., Li P., Xie J., Jia L., Wang L., Hao R., Tong Y., Holt KE., Qiu S., Sun Y., & Song H. 2018. Multidrug-resistant *Shigella sonnei* carrying the plasmid-mediated mcr-1 gene in China. *Int J Antimicrob Agents*. **52**: 14-21.
- MacLennan CA., & Steele AD. 2022. Frontiers in *Shigella* Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. **10**: 1536.
- MacLennan CA., Grow S., Ma LF., & Steele AD. 2022. The *Shigella* Vaccines Pipeline. *Vaccines (Basel)*. **10**: 1376.
- McKenzie R., Walker RI., Nabors GS., Van De Verg LL., Carpenter C., Gomes G., Forbes E., Tian JH., Yang HH., Pace JL., Jackson WJ., & Bourgeois AL. 2006. Safety and immunogenicity of an oral, inactivated, whole-cell vaccine for *Shigella sonnei*: preclinical studies and a Phase I trial. *Vaccine*. **24**: 3735-45.
- Micoli F., Bagnoli F., Rappuoli R., & Serruto D. 2021. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*. **19**: 287-302.
- Nicolas X., Hervé G., Le Guen P. 2007. Shigellose ou dysenterie bacillaire. *La Presse Médicale*. **36**: 1606 -18.
- Niyogi SK. Shigellosis. 2005. *J Microbiology*. **43**:133-43.
- Pakbin B., Brück WM., Brück TB. 2023. Molecular Mechanisms of *Shigella* Pathogenesis; Recent Advances. *International Journal of Molecular Sciences*. **24**: 2448.
- Pazhani GP., Niyogi SK., Singh AK., Sen B., Taneja N., Kundu M., & Yamasaki S. 2008. Ramamurthy T. Molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* species isolated from epidemic and endemic cases of shigellosis in India. *J Med Microbiol*. **57**: 856-863.
- Rahman M., Shoma S., Rashid H., Siddique AK., Nair GB., & Sack DA. 2004. Extended-spectrum beta-lactamase-mediated third-generation cephalosporin resistance in *shigella* isolated in Bangladesh. *J Antimicrob Chemother*. **54**: 846-7.
- Ranjbar R., & Farahani A. 2019. *Shigella*: Antibiotic-Resistance Mechanisms And New Horizons For Treatment. *Infect Drug Resist*. **7**: 3137-3167.

- Raqib R., Sarker P., Zaman K., Alam NH., Wierzbza TF., Maier N., Talukder K., Baqui AH., Suvarnapunya AE., Qadri F., Walker RI., Fix A., & Venkatesan MM. 2019. A phase I trial of WRSS1, a *Shigella sonnei* live oral vaccine in Bangladeshi adults and children. *Hum VaccinImmunother.* **15**: 1326-1337.
- Ries AA., Wells JG., Olivola D., Ntakibirora M., Nyandwi S., Ntibakivayo M., Ivey CB., Greene KD., Tenover FC., Wahlquist SP. *et al.* 1994. Epidemic *Shigella dysenteriae* type 1 in Burundi: panresistance and implications for prevention. *J Infect Dis.* **169**: 1035-41.
- Roy B., Tousif Ahamed S.K., Bandyopadhyay B., & Giri N. 2019. Development of quinolone resistance and prevalence of different virulence genes among *Shigella flexneri* and *Shigella dysenteriae* in environmental water samples. *Applied Microbiology International.* **75**: 86-93.
- Sabbagh S. 2013. Identification et caractérisation de gènes chez *Salmonella enteric* sérovar Typhi impliquées dans l'interaction avec les macrophages humains. Thèse présentée à la faculté des Études Supérieures et Postdoctorales en vue de l'optention du grade de Philosophie doctor (PH.D.) en microbiologie et immunologie : Montréal : Univercité de Montréal, p : 25-30.
- Schneider K.R., Fatica M.K. Lampel K.A., & Warren B.R. 2014. *Shigella*. Liu D. Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins. CRC press. Boca raton London New York. P : 385-392.
- Shyrobokow V.P., Andrianova T.V., & Bobyr V.V. 2019. Special Bacterology. Medical Microbiology Virology Immunology. Academician of NAS and NAMS of Ukraine. Ukraine. P : 286.
- Silver LL. 2017. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring HarbPerspect Med.* **7**: a025262
- Struelens M., Patte D., Kabir I., Salam A., Nath SK., Butler T. 1985. *Shigella* septicemia prevalence, presentation, risk factors, and outcome. *J Infectious Diseases.* **152**: 784-90.
- Sun J., Deng Z., & Yan A. 2014. Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *BiochemBiophys Res Commun.* **465**: 165.
- Tajbakhsh M., GarcíaMigura L., Rahbar M., SvendsenCA.,Mohammadzadeh M., Zali MR., Aarestrup FM., &Hendriksen RS. 2012. Antimicrobial-resistant *Shigella* infections from Iran: an overlooked problem. *J AntimicrobChemother.* **67**: 1128-33.
- Taneja N., Mewara A. 2016. Shigellosis: Epidemiology in India. *Indian J Med Res.* **143**: 565-76.
- Tariq A., Haque A., Ali A., Bashir S., Habeeb MA., Salman M., & Sarwar Y. 2012. Molecular profiling of antimicrobial resistance and integron association of multidrug-resistant clinical isolates of *Shigella* species from Faisalabad, Pakistan. *Can J Microbiol.* **58**: 1047-54.
- Thamizhmani R., Rhagavan R., Sugunan AP., & Vijayachari P. 2015. VIM- and IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Shigella spp.* in childhood diarrhea from Andaman Islands. *Infect Dis (Lond).* **47**: 749-50.
- Toro CS., Farfán M., Contreras I., Flores O., Navarro N., Mora GC.,& Prado V. 2005. Genetic analysis of antibiotic-resistance determinants in multidrug-resistant *Shigella* strains isolated from Chilean children. *Epidemiol Infect.* **133**: 81-6.

- Trofa AF., Uneo-Oslen H., Oiwa R., & Yoshikawa M. 1999. Discoverer of the Dysentery Bacillus, *Clinical Infectious Diseases*. **29**: 1303-1306.
- Vekemans J., Hasso-Agopsowicz M., Kang G., Hausdorff WP., Fiore A., Tayler E., Klemm EJ., Laxminarayan R., Srikantiah P., Friede M., & Lipsitch M. 2021. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clin Infect Dis*. **73**: e1011-e1017.
- von Seidlein L., Kim DR., Ali M., Lee H., Wang X., Thiem VD., Canh DG., Chaicumpa W., Agtini MD., Hossain A., Bhutta ZA, Mason C., Sethabutr O., Talukder K., Nair GB., Deen JL., Kotloff K., & Clemens J. 2006. A Multicentre Study of *Shigella* Diarrhoea in Six Asian Countries: Disease Burden, Clinical Manifestations, and Microbiology. *PLoS Medicine*. **3**: e353.
- Wikimedia Commons. 2016. File:*Shigella flexneri* Gram Stain on Microscope Slide.jpg. [en ligne]. Disponible sur : [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Shigella\\_flexneri\\_Gram\\_Stain\\_on\\_Microscope\\_Slide.jpg](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Shigella_flexneri_Gram_Stain_on_Microscope_Slide.jpg) (consulté le 18/03/2023).
- Wils G. 1997. Gram-negative Baccili : Enteric. Clinical laboratory procedures : bacteriology. Departements of the air force and the army. Washinton. P : 8-12.
- World Health Organisation. 2006. Future needs and directions for *Shigella* vaccines. [en ligne]. Disponible sur : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/233018/WER8106\\_5158.PDF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/233018/WER8106_5158.PDF?sequence=1). (consulté le 10/04/2023).
- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. (consulté le 25/04/2023).
- Xue C., Cai J., Kang H., Chen Y., Wang K., Qian H., Bao C., Li N., Guo Z, Zhang Z., Wang J., Ma P., & Gu B. 2018. Two novel mutations in *parE* among *Shigella flexneri* isolated from Jiangsu Province of China. *Ann Transl Med*. **6**: 306.
- Yang H., Duan G., Zhu J., Lv R., Xi Y., Zhang W., Fan Q., & Zhang M. 2008. The AcrAB-TolC pump is involved in multidrug resistance in clinical *Shigella flexneri* isolates. *Microb Drug Resist*. **14**: 245-9.
- Yang SC., Hung CF., Aljuffali IA., & Fang JY. 2015. The roles of the virulence factor IpaB in *Shigella spp.* in the escape from immune cells and invasion of epithelial cells. *Microbiol Res*. **181**: 43-51.
- Youcef A.E., Waite-Cusic J.G., & Perry J. 2022. Detection and enumeration of Enterobacteriaceae in food. Analytical food microbiology : A Laboratoty Manual, Second Edition. Wiley. River street, Hoboken, USA. P : 66.
- Zhu Z., Cao M., Zhou X., Li B., & Zhang J. 2017. Epidemic characterization and molecular genotyping of *Shigella flexneri* isolated from calves with diarrhea in Northwest China. *Antimicrob Resist Infect Control*. **6**:92.



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière : Science biologique**  
**Spécialité : Ecologie microbienne**

**Titre**

**La shigellose : mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.**

**Résumé**

La shigellose est une maladie intestinale causée par des espèces du genre *Shigella* qui regroupe quatre principales espèces : *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei* présentant des caractéristiques biologiques et pathogéniques spécifiques, qui influencent sur la sévérité des symptômes et les modes de transmission de la maladie. Cette dernière, se manifeste par des symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les crampes abdominales et la fièvre. La shigellose touche principalement les enfants de moins de cinq ans, en particulier ceux vivant dans des zones surpeuplées et dépourvues d'installations sanitaires adéquates. Le traitement conventionnel implique l'utilisation d'antibiotiques pour éliminer l'infection, mais la résistance aux médicaments pose un défi croissant. Les nouvelles stratégies thérapeutiques, reposant essentiellement sur l'élaboration de vaccins, offrent une approche prometteuse pour prévenir la shigellose en stimulant le système immunitaire. Ces avancées ouvrent la voie à des moyens plus efficaces pour contrôler la propagation de la shigellose et de réduire son impact sur la santé publique.

**Mot clés :** shigellose, *Shigella spp.*, antibiorésistance, traitement, vaccins, prévention.

**Membre du jury :**

**Présidente :** RIAH Nacera (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadrant :** BOULTIFAT Linda (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** LIFA Maroua (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Présentée par :**

NOUARA Manal

BOUZOUBIA Sawsen

**Année universitaire : 2022-2023**