

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 40

**LA GASTRO-ENTERITE BACTERIENNE  
A SHIGELLES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Zineb GUESSOUS**

*Née le 22 Mars 1988 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Diarrhée – Coproculture – Gastro-entérite – Shiga-toxine – Shigella.

**JURY**

<b>Mr. M. ZOUHDI</b> Professeur de Microbiologie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. EL HAMZAOUI</b> Professeur de Microbiologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. S. TELLAL</b> Professeur de Biochimie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. A. GAOUZI</b> Professeur de Pédiatrie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت

العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969** : **Professeur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale



Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Janvier, Février et Décembre 1987	Neurologie
Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie
Décembre 1988	
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990	
Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation
Février Avril Juillet et Décembre 1991	
Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAoui Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima

Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie

Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAC Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said

Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique



Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale



Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila

Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie



Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

## **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*

Pr. TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGDR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham\*

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said \*

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi\*

Pr. LAMSAOURI Jamal\*

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pr. ZOUHAIR Said\*

Ophthalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-physiologie

Microbiologie



**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique



**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pharmaceutique  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSCHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
métaboliques  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique  
  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies  
  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie



Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
faciale  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le*

*Service des Ressources Humaines*



*A ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*



*Dédicaces*

*A la mémoire de ma grand-mère paternelle "Lalla"*

*Je te dédie ce modeste travail en regrettant  
que tu ne puisses pas être à mes côtés en ce jour mémorable.*

*Tu nous as malheureusement quitté trop tôt,  
mais c'est le destin qui en a décidé ainsi...*

*Que la clémence d'ALLAH règne sur toi  
et que sa miséricorde apaise ton âme.*

*A la mémoire de ma grand-mère maternelle*

*Le symbole de la sagesse et de la bonté, ton image  
et ton sourire étaient et resteront toujours devant mes yeux,  
J'aurai tant souhaité t'avoir à mes côtés pour partager ce moment  
de réussite, mais ALLAH en a voulu autrement.  
Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.*



*A ma chère mère,*

*Tu résumes si bien le mot "maman" qu'il serait  
superflu d'y ajouter quelque chose, tu m'as bercé toute  
petite et tu me berces encore,*

*Tu m'as toujours conseillé de ne pas m'affaiblir  
devant les banalités de la vie.*

*Je sais maman, les moments de faiblesse on en a toujours,  
mais toi à chaque fois que je te regarde,  
j'observe la femme battante, celle qui affronte la vie  
avec beaucoup de courage.*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté  
par excellence, tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand  
secours pour mener à bien mes études.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants  
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et sacrifices et  
qu'ALLAH tout puissant te garde et de te procure santé,  
bonheur, et longue vie.*



*A mon cher père,*

*Quoi que je puisse dire, je ne saurai exprimer l'immense amour  
que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne,  
pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé  
de consentir pour mon instruction et mon bien être.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble  
profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi  
en étant la fille que tu as voulu que je sois.*

*Saches que je m'efforcerai d'être digne de ce  
que tu aurais souhaité que je sois.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail en guise  
de ma reconnaissance éternelle.*

*Qu'ALLAH tout puissant te garde et te procure santé,  
bonheur et longue vie, pour que tu demeures le flambeau  
illuminant mon chemin.*



*A mon cher frère Salim,*

*Je reviens à mes années d'études où tu ne cessais  
de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions  
adéquates pour réussir mon parcours,  
et de me faire ressentir l'affection fraternelle.*

*Ta préoccupation était toujours celle d'un grand frère.*

*Tu m'as toujours poussé à me surpasser  
dans tout ce que j'entreprends,*

*Tu m'as transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Tu as non seulement été ma source de motivation  
mais aussi le moteur de mes ambitions.*

*Tous les merveilleux souvenirs, passés ou à venir,  
feront que tu auras toujours une place de choix dans mon cœur.*

*Je te dédie cette thèse en témoignage de mon affection  
et de ma gratitude pour l'épaule inconditionnelle  
que tu représentes pour moi.*



*A ma belle sœur Boutaina,*

*A celle qui répondait toujours présente pour me remonter le moral  
quand ma détermination flanchait...*

*Merci d'avoir été présente dans les moments de doute.*

*A ma nièce Lilya,*

*Pour tout le bonheur que m'a procuré ta naissance.*

*A tous mes oncles, tantes, cousins,  
cousines, et à la famille Serghini...*

*Je vous remercie pour tous les moments de joie  
et de fêtes que nous avons partagés.*

*Je vous remercie également pour votre perpétuel soutien.*



*A Ilham,*

*A la sœur que je n'ai jamais eue*

*Je te dédie cette thèse en guise de remerciement  
pour tous les bons moments passés ensemble*

*Tu as fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour sincère.*

*Qu'ALLAH préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.*

*A Hajar,*

*Nous voilà enfin arrivées à la fin d'un long et difficile parcours*

*Comme on le dit si bien "Aucune route n'est longue  
aux cotés d'un ami..."*

*Tu as rempli mes moments de joie et de bonheur.*

*Je te souhaite tout ce qu'il y'a de meilleur.*



*A mes très chers amis : Les complices,*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés...  
Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.*

*A Ghita, Sanaa...*

*Mes amies d'enfance, acceptez ce modeste travail  
en témoignage de ma profonde affection.*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent,  
Qu'ALLAH vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*

*A tous ceux qui me sont très chers  
et que j'ai involontairement omis de citer.*





*Remerciements*

*A notre MAITRE et PRESIDENT du jury  
Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI  
Professeur de microbiologie.*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant  
de présider le jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont  
pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance  
et de notre profond respect.*



*A notre MAITRE et RAPPORTEUR de thèse  
Madame le professeur Sakina EL HAMZAOUI  
Professeur de microbiologie*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail, nous vous en sommes profondément reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour, vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les étudiants les touchent profondément.*

*Ce travail, c'est le vôtre, il serait incongru de vous en remercier.*

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir de professeur.*

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité.*



*A notre MAITRE et JUGE de thèse  
Monsieur le professeur GAOUZI Ahmed  
Professeur de pédiatrie.*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.  
Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de  
votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez acceptez Monsieur le professeur, ma profonde  
reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*



*A notre MAITRE et JUGE de thèse  
Madame le professeur Saida Tellal  
Professeur de biochimie*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse  
et la spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucléique.
<b>ARN</b>	:	Acide ribonucléique
<b>ASP</b>	:	Abdomen sans préparation
<b>CFU</b>	:	colony forming unit
<b>CIVD</b>	:	Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CRP</b>	:	Proteine C reactive
<b>HLA</b>	:	Human leukocyte antigen
<b>H<sub>2</sub>S</b>	:	Sulfure d'hydrogène.
<b>IcsA</b>	:	Intra/intercellulaire spread
<b>IL-1b</b>	:	Interleukine 1b
<b>IgM</b>	:	Immunoglobuline M
<b>INSERM</b>	:	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>IpaB</b>	:	Invasion plasmid antigen B
<b>LPS</b>	:	Lipopolysaccharide
<b>NK</b>	:	Naturel Killer
<b>Nod 1</b>	:	Nucleotide binding oligomerization domain
<b>ODC</b>	:	ORNITHINE DECARBOXYLASE
<b>Omp</b>	:	Outer membrane protein
<b>OMS</b>	:	Organisation mondiale de la santé
<b>ONPG</b>	:	Orthonitrophényl galactosidase
<b>PBP</b>	:	Penicillin Binding Proteins

**PCR** : Polymerase chain reaction

**PGI 2** : Prostaglandine

**PTT** : Purpura thrombotique et thrombocytopénique

**SHET-1** : Shigella entérotoxine 1

**SHH** : Syndrome hémolytique et urémique

**TNF-a** : Tumor Necrosis Factor a

**TTSS** : Système de sécrétion de type III

**WC** : Water closet

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : *André Chantemesse* (1851-1919)
- Figure 2** : *Kiyoshi Shiga* (1871-1957)
- Figure 3** : Foyer d'entrée de *Shigella* dans une cellule épithéliale. Microscopie électronique à Balayage.
- Figure 4** : Motilité intracellulaire de *Shigella* dépendante de l'actine au Microscope électronique.
- Figure 5** : *Shigella dysenteriae type 1* colorée au microscope électronique à transmission.  
Grossissement: x38, 000 une taille de 6x7cm. x125, 000 à 8x10 "
- Figure 6** : Courbes montrant l'évolution des résistances de 2002 à 2007
- Figure 7** : Photo prise à la médina de Rabat, témoignant de la présence de mouches sur les aliments.
- Figure 8** : Photo prise à la médina de Rabat qui illustre le manque d'hygiène, et l'absence de port de gants.
- Figure 9** : Distribution des espèces et des sérotypes de *Shigella* dans le monde.
- Figure 10** : Les Epidémies de *Shigella dysenteriae*
- Figure 11** : Taux d'incidence de *Shigella* par année de déclaration, canton de Genève et Suisse

- Figure 12** : Schéma résumant les différentes étapes de l'invasion de l'épithélium colique.
- Figure 13** : Microscopie électronique à balayage à haute résolution montrant *Shigella* en cours de pénétration dans une cellule HeLa. Noter l'importance des projections membranaires liées à une réorganisation massive du cytosquelette qui réalisent le processus de macropinocytose internalisant la bactérie
- Figure 14** : Mouvement intracellulaire de *Shigella*.
- Figure 15** : Coupe histologique montrant l'infiltrat inflammatoire massif de la muqueuse colique au sein de laquelle on peut identifier : Crypte aigue, infiltrat diffus de la lamina propria, abcès détruisant l'épithélium et le tissu muqueux sous jacent .L'épithélium est en nombreux endroits fragilisé. La sous muqueuse est peu concernée par le processus inflammatoire.
- Figure 16** : Purpura pétéchial du membre inferieur
- Figure 17** : Causes des SHU chez les 114 enfants de l'étude de l'unité suisse de surveillance épidémiologique en pédiatrie
- Figure 18** : Ulcérations du côlon
- Figure 19** : Agglutinats fins et granulaires

- Figure 20** : Schéma montrant un antibiogramme.
- Figure 21** : ASP montrant une dilatation colique
- Figure 22** : Structure 3D de la shiga-toxine sécrétée par *Escherichia. coli* O157:H7
- Figure 23** : Souches de *Shigella sonnei* résistantes à l'ampicilline et au cotrimoxazole (TMP-SXT)
- Figure 24** : Analyse des tendances de résistance à l'amoxicilline (AMX) et au cotrimoxazole (SXT) chez *Shigella sonnei* biotype g.
- Figure 25** : Evolution des résistances des *Shigella* aux différents antibiotiques.  
TE : tétracycline, SXT : cotrimoxazole, AMX : amoxicilline

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I** : Les différentes espèces de *Shigella* par ordre de fréquence, ainsi que le nombre des sérotypes
- Tableau II** : Principaux caractères différentiels des *Shigelles*
- Tableau III** : Exemples de distribution des sérogroupes de *Shigelles* dans plusieurs pays
- Tableau IV** : Aspects des colonies de *Shigella* sur les milieux d'isolement usuels.
- Tableau V** : Diagnostic biochimique d'orientation d'espèce de *Shigella*
- Tableau VI** : Principaux caractères biochimiques de différenciation entre *Escherichia coli* et *Shigella*.
- Tableau VII** : Tableau simplifiant les caractères biochimiques des espèces
- Tableau VIII** : Liste des disques d'antibiotiques à tester.
- Tableau IX** : Fréquence des souches résistantes à chaque antibiotique pris individuellement chez *Shigella flexneri*, *sonnei*, *boydii* et *dysenteriae* en 2010
- Tableau X** : Exemples de taux de résistance des *shigelles* à 4 antibiotiques dans plusieurs pays.
- Tableau XI** : Evolution de la résistance à l'ampicilline et la cotrimoxazole.
- Tableau XII** : Antibiotiques non recommandés pour le traitement d'une Shigellose.
- Tableau XIII** : Modalités de prescription du traitement antibiotique

# SOMMAIRE

<b>I-INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II-HISTORIQUE</b> .....	6
<b>III-EPIDEMIOLOGIE</b> .....	10
III-1-Agent pathogène : .....	10
III-1-1 : Morphologie et structure antigénique .....	10
III-1-2 : Comportement vis-à-vis des antibiotiques.....	17
III-2- Réservoir.....	19
III-3-Transmission : .....	19
III-4- Réceptivité.....	21
III-5- Facteurs favorisants .....	21
III-6-Aspects épidémiologiques .....	23
III-7- Répartition géographique .....	26
III-7-1-Au Monde : .....	26
III-7-1-1 : Dans les pays pauvres.....	26
III-7-1-2 : Dans les pays industrialisés .....	31
III-7-1-3 : Chez le voyageur .....	33
III-7-2 : Au Maroc .....	34
<b>IV- PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	36
<b>V-DIAGNOSTIC POSITIF</b> .....	46
V-1-Clinique .....	46
V-1-1 : Formes bénignes.....	47
V-1-2 : Forme classique : syndrome dysentérique .....	47
V-1-3 : Evolution .....	48
V-1-4 : Formes compliquées.....	49

V-2 : Para-clinique .....	54
V-2-1 : Diagnostic biologique .....	54
V-2-1-1 : Examens non spécifiques .....	55
V-2-1-1-1 : Biochimie .....	55
V-2-1-1-2 : Hématologie .....	55
V-2-1-1-3 : L'Anatomopathologie.....	56
V-2-1-2 : Examens spécifiques .....	59
V-2-1-2-1 : diagnostic direct .....	59
V-2-1-2-1-1 : prélèvement .....	59
V-2-1-2-1-2 : Transport .....	59
V-2-1-2-1-3 : Au laboratoire .....	60
V-2-1-2-1-4 : L'hémoculture .....	73
V-2-1-2-1-5 : Biologie moléculaire .....	73
V-2-1-2-1-6: Nouvelles méthodes .....	74
V-2-1-2-2 : Diagnostic biologique indirect .....	75
V-2-2: Imagerie .....	75
<b>VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>	<b>78</b>
<b>VII -TRAITEMENT .....</b>	<b>81</b>
VII-1-L'antibiothérapie .....	81
VII-2 Mesures associées.....	91
<b>VIII -PROPHYLAXIE .....</b>	<b>94</b>
<b>IX -CONCLUSION .....</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>100</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>100</b>



## I-INTRODUCTION :

La gastro-entérite est un terme de physiopathologie décrivant un état d'inflammation de la muqueuse gastrique et de l'intestin grêle.

Elle entraîne des troubles digestifs aigus, le plus souvent réversibles, tels que la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, les nausées et s'accompagne ou non de fièvre.

Le « International Collaboration on Enteric Disease Burden of Illness » définit un cas de gastro-entérite aiguë par l'émission de 3 selles liquides ou plus au cours d'une période de 24 heures ou d'au moins un vomissement.

Les cas d'exclusion sont les gastro-entérites chroniques, l'indigestion, l'ingestion excessive d'alcool, les symptômes liés à la grossesse, aux règles ou à certains traitements médicamenteux.

Un intervalle de 7 jours sans symptômes est requis pour considérer deux épisodes indépendants. [1,2]

Les gastro-entérites infectieuses sont une des premières causes de morbidité et de mortalité à travers le monde.

Dans les pays en développement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 3 à 3,2 millions d'enfants meurent chaque année des conséquences d'une gastro-entérite. [3, 4,5] les gastro-entérites sont l'un des premiers motifs de consultation en médecine générale; il est estimé qu'en moyenne 2,9 à 3 millions de patients consultent chaque année un médecin généraliste pour diarrhée aiguë. [6,7]

La mortalité annuelle par gastro-entérite a considérablement diminué ces 50 dernières années, en raison principalement de l'amélioration des conditions d'hygiène et d'une meilleure prise en charge thérapeutique. [3]

C'est une pathologie qui peut être consécutive à plusieurs étiologies, notamment, virale, parasitaire, bactérienne, médicamenteuse.

Jusque dans les années 1970, les techniques de diagnostic des diarrhées infectieuses ne permettaient d'identifier l'agent étiologique que pour une faible proportion de cas de gastro-entérites (bactéries et protozoaires). Depuis les années 1990, les méthodes de biologie moléculaire ont permis l'identification d'un nombre croissant de virus et ont montré en particulier que plus des deux tiers des épidémies de gastro-entérites sont d'origine virale.[8,9, 10, 11]

Les gastro-entérites bactériennes sont généralement dues à une intoxication alimentaire, causée par plusieurs bactéries mais principalement par des *Salmonelles*, des *Campylobacters*, *Shigella* et *Clostridium difficile*.

Nous allons axé notre travail sur les *Shigelles*, vu qu'elles seraient à l'origine de 160 millions d'infections dans les pays en développement, essentiellement chez les enfants.

Dans ces pays, *Shigella flexneri* est responsable de syndromes dysentériques. *Shigella dysenteriae de type 1*, qui produit la même toxine qu'*Escherichia coli entérohémorragique*, est à l'origine d'épidémies en Asie, en Afrique et en Amérique centrale, pouvant entraîner jusqu'à 10 % de mortalité. [12,13]

Par ailleurs, une *Shigella* mal traitée entraîne chez de nombreux patients une colopathie fonctionnelle à vie.

La problématique rencontrée est que les gastro-entérites ont des origines variées, impliquant différents agents infectieux pouvant se traduire par des symptômes variés, que leur traitement est essentiellement symptomatique et qu'il n'existe pas de traitement spécifique à la gastro-entérite.

Aussi de nombreux patients souffrant de colopathie fonctionnelle est due à une *Shigella* non reconnue ou mal traitée.

Les objectifs de notre travail, se résument en les points suivants :

- Déterminer l'épidémiologie des shigelloses au Maroc et dans le monde.
- Appliquer correctement les mesures préventives.



## II-HISTORIQUE :

Le syndrome dysentérique est connu depuis l'Antiquité. La première description revient à Hippocrate. Les bactéries responsables de ce syndrome furent isolées de selles de malades et décrites dès 1888 par *André Chantemesse* et *Widal*. [14,15](Figure 1)



**Figure 1** *André Chantemesse* (1851-1919) [16]

À la suite de l'épidémie meurtrière (environ 27 000 morts) de dysenterie qui toucha en 1896 au moins 90 000 personnes au Japon, *Kiyoshi Shiga* (figure 2) isole le bacille qui sera identifié ultérieurement comme *Shigella dysenteriae* sérotype 1. [17,18]



**Figure 2** *Kiyoshi Shiga* (1871-1957) [19]

Suivent les descriptions de bacilles apparentés par *Kruse*, *Levine*, *Flexner*, et *Sonne*. Son importance épidémiologique fut rapidement mise en évidence dans différentes parties du monde, de même que l'existence de trois autres espèces : *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* et *Shigella sonnei*, que l'on distingue antigéniquement et biochimiquement. En 1903, *Conradi* démontre que des filtrats stériles de culture de *Shigella dysenteriae type 1* injectés par voie intraveineuse au lapin contiennent un composant neurotoxique provoquant une paralysie des membres et la mort des animaux. [20]

*Todd*, [21] observe que les filtrats stériles des cultures de *Shigella flexneri* provoquent une diarrhée sans paralysie et suggèrent l'existence de toxines différentes selon les espèces de *Shigella*. En 1927, *Castellani* et *Chalmers* nomment les genres *Escherichia coli* et *Shigella*. En 1949, *Ewing* propose le système taxonomique actuel. Les connaissances épidémiologiques et microbiologiques progresseront pendant un demi-siècle, et le genre *Shigella* sera définitivement adopté en 1950.

Les bases de la pathogénèse, qui se manifeste essentiellement par l'invasion de la muqueuse colique et du tissu conjonctif de soutien, ont été établies ces dix dernières années grâce à la génétique moléculaire et à la biologie cellulaire. En 1960, *Sakazaki* et *al.* [22] ont montré que de rares souches d'*Escherichia coli* pouvaient être responsables, comme *Shigella*, d'une maladie dysentérique.

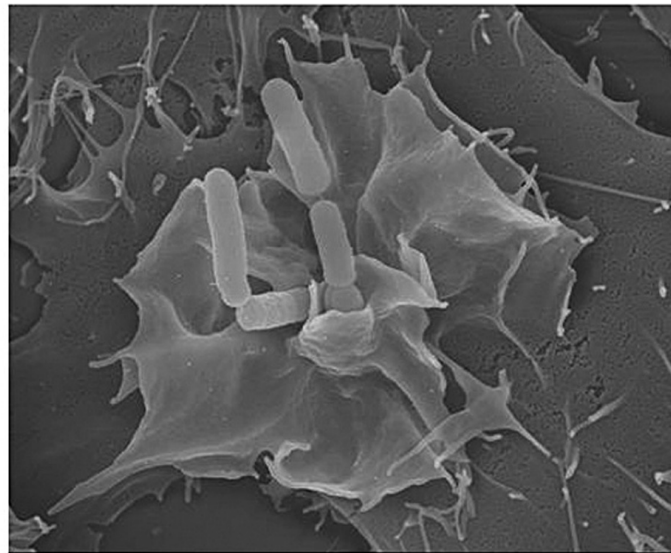


### III-EPIDEMIOLOGIE :

#### III-1-Agent pathogène :

##### III-1-1 : Morphologie et structure antigénique :

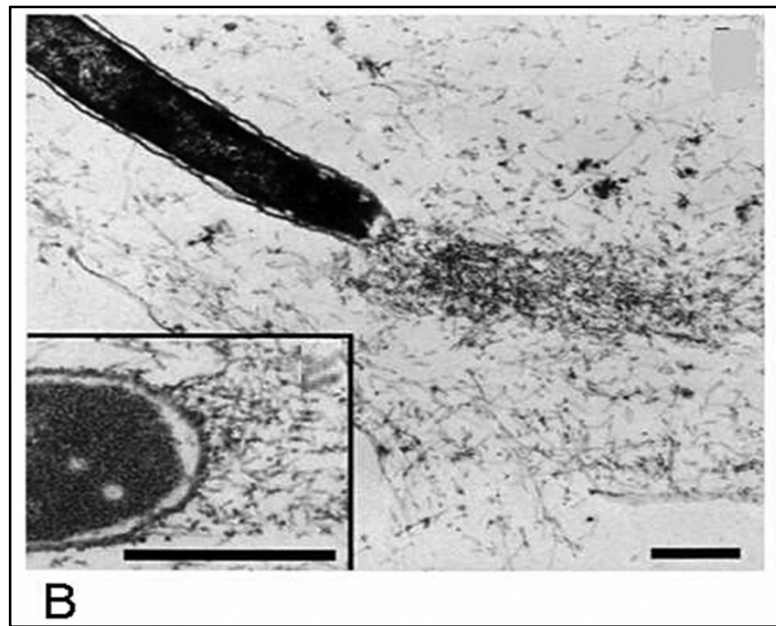
Les *Shigelles*, prototypes des bactéries entéro-invasives, sont des bacilles à Gram négatif de la famille des entérobactéries, apparaissant sous la forme de courts bâtonnets de 2 à 3 micromètres de long, immobiles, non encapsulés et ne possédant pas de flagelles. (Figure 3 et Figure 4)



A

**Figure 3** Foyer d'entrée de *Shigella* dans une cellule épithéliale.

Microscopie électronique à Balayage. [23]



**Figure 4** Motilité intracellulaire de *Shigella* dépendante de l'actine au Microscope électronique. [23]

Ils possèdent une paroi dont la structure en trois couches est particulière au bacille à gram négatif. Cette paroi est constituée de l'extérieur vers l'intérieur :

D'une membrane externe, d'une couche mince de peptidoglycane et d'un espace périplasmique qui entoure la membrane cytoplasmique.

La membrane externe protège les entérobactéries de l'action des sels biliaires et des ferments digestifs. Elle est constituée d'une double couche lipidique dans laquelle sont inclus des molécules de lipopolysaccharide (LPS) qui comprend 3 parties :

1. . Le lipide A qui est l'endotoxine
2. . Le core central, polysaccharide de base (constituant l'antigène R)
3. . Les polyosides des chaînes latérales (constituant les antigènes O)

S'y trouvent aussi des protéines diverses dont les porines (Omp) qui, en se polymérisant, forment des canaux assurant le passage des molécules hydrophiles à travers cette membrane externe par ailleurs très hydrophobe.

Le peptidoglycane constitue une couche rigide, plus mince et plus lâche que chez les bactéries à Gram positif. Il est composé de chaînes linéaires de polyosides reliées entre elles par des peptides. L'assemblage et le remodelage du peptidoglycane sont sous la dépendance de transpeptidases et de carboxypeptidases qui fixent les bêta-lactamines et sont pour cette raison dénommées Penicillin binding proteins (PBP) ou Protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Dans l'espace périplasmique s'accumulent des enzymes qui dégradent les substances prélevées dans le milieu extérieur et nécessaires au métabolisme de la bactérie. On y trouve également les bêtalactamases capables d'hydrolyser les bêtalactamines.

La membrane cytoplasmique est constituée, comme toutes les membranes cellulaires, d'une double couche phospholipidique hydrophobe dont la perméabilité est rendue sélective par la présence de protéines dénommées perméases. De nombreuses enzymes et notamment celles qui interviennent dans le métabolisme énergétique sont insérées dans cette membrane. S'y trouvent aussi, sur sa face externe, les transpeptidases et carboxypeptidases nécessaires à la synthèse du peptidoglycane. [24]

La température optimale de croissance des *Shigelles* est de 37°C en milieu aéro ou anaérobie. Ils sont peu résistants en milieu extérieur. [25]

Il existe quatre espèces de *Shigelles* : *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* et *Shigella sonnei*, distinguables en fonction de leurs propriétés biochimiques, de la nature de l'antigène polysaccharidique de surface et de la susceptibilité du phage à la colimicine. [26, 27]

Les caractères biochimiques et antigéniques permettent de distinguer quatre espèces ou groupes antigéniques dans le genre (tableau I) :

**Tableau I** Les différentes espèces de *Shigella* par ordre de fréquence, ainsi que le nombre des sérotypes. [24]

Espèce	Groupe	Nombre de sérotypes	Ordre de fréquence
<i>Shigella dysenteriae</i>	A	10	4
<i>Shigella flexneri</i>	B	6	2
<i>Shigella boydii</i>	C	15	3
<i>Shigella sonnei</i>	D	1	1

Les souches se différencient sur le plan antigénique par la structure de l'Ag O, et sur le plan biochimique par les caractères ONPG, mannitol, indole, et ODC (tableau II).

**Tableau II** Principaux caractères différentiels des *Shigelles*. [28]

Caractères	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Shigella Flexneri</i>	<i>Shigella boydii</i>	<i>Shigella Sonnei</i>
mannitol	-	+/-	+	+
ODC	-	-	-/+	+
Indole	d	d	d	-
ONPG	- /+	-	-/+	d

+ : positif avec tous les sérotypes.

- : négatif avec tous les sérotypes.

+/- : positif avec la majorité des sérotypes.

-/+ : négatif avec la majorité des sérotypes.

d : variable selon les sérotypes.

ONPG : ORTHO-NITROPHENYL-B-GALACTOSIDE.

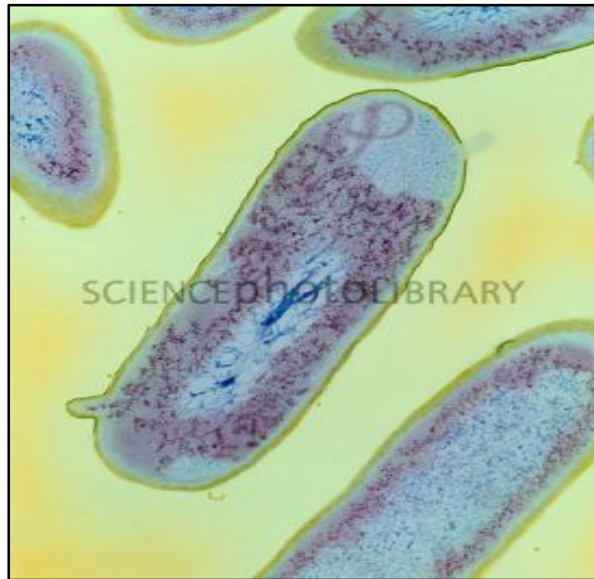
ODC : ORNITHINE DECARBOXYLASE.

Les *Shigelles* ne fermentant généralement pas le lactose et ne produisant pas de gaz.

Il existe cependant quelques exceptions : *Shigella sonnei* peut fermenter le lactose, et *Shigella flexneri* 6 et *Shigella boydii* 13 produisent des gaz à partir de la fermentation du glucose.

*Shigella dysenteriae* regroupe 10 sérotypes au sein desquels le type 1, encore appelé *shigella shigae* ou bacille de *shiga* (figure 5), il se singularise nettement car :

- Il n'a pas de catalase ce qui est exceptionnel pour une entérobactérie.
- Il produit une toxine du même nom, appelé toxine de *Shiga*, susceptible d'inhiber la synthèse des protéines.
- Il est responsable d'une maladie plus sévère, plus prolongée et plus souvent fatale que les autres *Shigelles*.
- Il a une puissante capacité épidémique avec un taux d'attaque élevé et une forte mortalité largement due à sa *Shiga* toxine.
- Il est plus souvent résistant aux antibiotiques. [25]



**Figure 5** *Shigella dysenteriae* type 1 colorée au microscope électronique à transmission.

Grossissement: x38, 000 une taille de 6x7cm. x125, 000 à 8x10 " [29]

*Shigella flexneri* est divisée en 6 types puis 14 sous types en fonction de leurs différences antigéniques, les souches de *flexneri* possèdent un antigène commun et des antigènes spécifiques à chaque sérovar, c'est un groupe cosmopolite causant des épidémies et des cas sporadiques de gravité variable.

*Shigella boydii* regroupe quant à elle 15 sérotypes et c'est un groupe moins pathogène.

*Shigella sonnei* quant à elle ne regroupe qu'un seul sérotype qui est généralement la cause d'entérites bénignes et touche particulièrement les enfants ; parfois petites épidémies de crèches ou d'écoles. Les cultures de *Shigella sonnei* se dissocient fréquemment en 2 types de colonies : des colonies rondes, smooth et des colonies plates et mates.

Les différentes espèces de *Shigelles*, sont très proches sur le plan biochimique, ce qui explique que seul des méthodes sérologiques utilisant des antisérums spécifiques permettent de les distinguer en routine.

Les méthodes sérologiques commercialisées n'ont pas toutes la même sensibilité et spécificité en particulier pour l'identification de *Shigella flexneri* [30].

Le développement des anticorps monoclonaux offre actuellement des possibilités intéressantes, mais ils ne sont utilisés qu'en recherche.

Les caractéristiques biochimiques des *Shigelles* sont très proches de celles des *Escherichia coli entéro invasifs*, ce qui ne permet pas de les différencier de ces organismes. [31]

En effet excepté pour O 124, les *Escherichia coli* sont des organismes immobiles et ne fermentent pas le lactose. L'éventail des manifestations liées aux shigelloses varie d'une simple diarrhée aiguë sans conséquences à la classique dysenterie bacillaire. *Shigella dysenteriae* est responsable des diarrhées les plus sévères, alors que *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei* sont considérées comme moins virulentes. *Shigella boydii*, qui est surtout répandue en Asie du Sud Est, possède une virulence intermédiaire entre celle de *Shigella flexneri* et *sonnei*.

### III-1-2 : Comportement vis-à-vis des antibiotiques :

Les gastro-entérites à *Shigelles* prouvées doivent toujours être traitées par antibiotiques. Le traitement diminue la durée de la diarrhée, empêche les complications et réduit considérablement le nombre de pathogènes dans les selles protégeant ainsi la communauté. [32, 33]

Cela est vrai pour les 4 espèces connues : *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* et *Shigella sonnei*.

Le choix de l'antibiotique est aujourd'hui limité, les *Shigelles* étant progressivement devenues résistantes à de nombreuses classes d'antibiotiques tout particulièrement en zone intertropicale où les antibiotiques sont en vente libre. [34, 35]

Au début des années 1940, les sulfamides constituaient la classe de choix jusqu'à l'apparition de résistance à la fin des années 1940. Les tétracyclines et le chloramphénicol devenaient alors les antibiotiques de référence jusqu'à l'émergence de résistance dans les années 1950. L'ampicilline et le sulfaméthoxazole-triméthoprimine arrivèrent au secours jusqu'au années 1980 où la résistance est apparue à son tour. [36]

L'acide nalidixique, quinolone de 1<sup>ère</sup> génération, fut alors largement utilisé mais devint également inefficace. [37]

A la fin des années 1980, les nouvelles fluoroquinolones systémiques notamment la ciprofloxacine, l'ofloxacine, et la norfloxacine ont ouvert de nouvelles solutions thérapeutiques face à des shigelloses multi résistantes. [38]

Et jusqu'à l'an 2006, les fluoroquinolones ont été actives contre les *Shigella*, mais des flambées dues à des souches de *Shigella dysenteriae type 1* résistantes à ces antibiotiques ont été observés (figure 6). [39, 40]

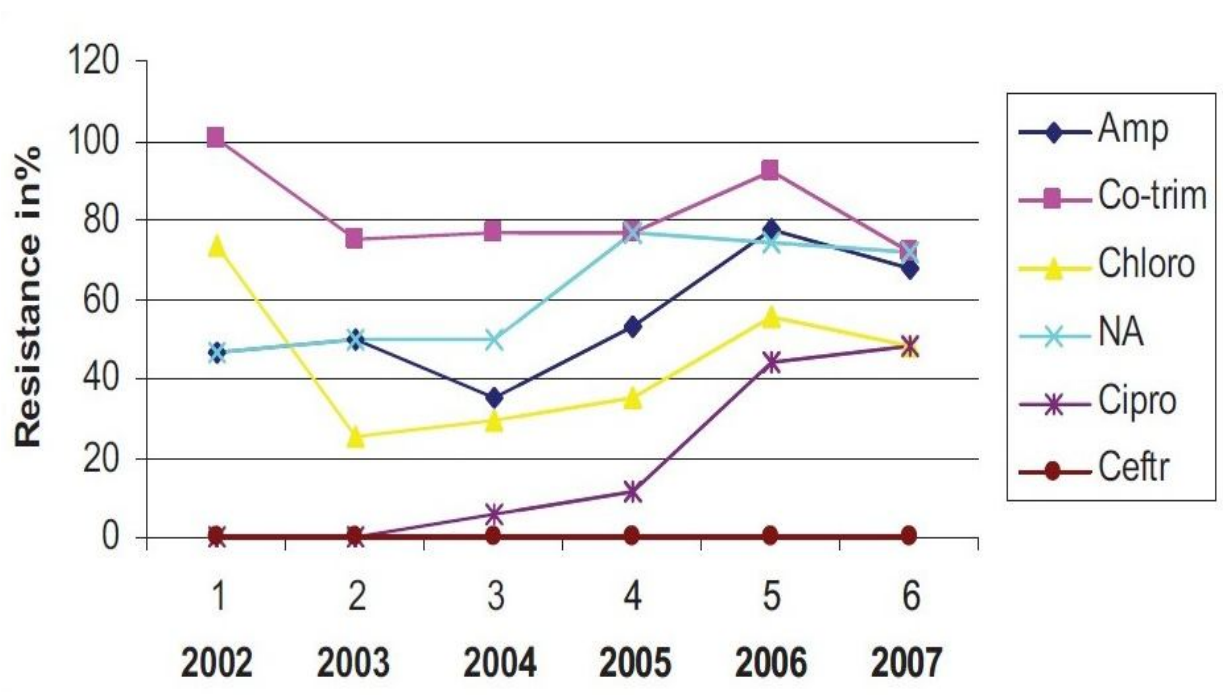


Figure 6 Courbes montrant l'évolution des résistances de 2002 à 2007 [41]

### III-2- Réservoir :

Le tube digestif de l'homme constitue l'unique réservoir naturel des *Shigelles*, exception faite des primates en captivité. Les bactéries ne font pas partie de la flore normale, elles sont uniquement présentes dans les selles des malades et des porteurs sains.

L'homme élimine les bactéries par ses selles, une selle diarrhéique contient  $10^6$  à  $10^8$  *Shigelles*/gramme, et les disperse dans le milieu extérieur, sol, eau, où fragiles elles ne survivent pas longtemps.

### III-3-Transmission :

La propagation s'effectue par transmission féco-orale directe inter-humaine, du malade à son entourage par les mains sales.

L'eau de boisson contaminée et les aliments souillés par des déjections contenant *Shigella* représentent l'autre source traditionnelle de contamination, dite indirecte.

L'inoculum infectant est très faible  $10$  à  $10^3$  bactéries. [42]C'est aussi une maladie du péril fécal, une hygiène déficiente aboutit à la contamination des mains puis à celle des réserves d'eau de boissons et des aliments. On a ainsi isolé des *Shigelles* dans 9,2% des sandwichs vendus sur la voie publique au Cameroun dont 75,5 % de *Shigella flexneri* et 5,5 % de *Shigella dysenteriae*. [43]

Le rôle néfaste des mouches est incontestable (figure 7). Les mouches communes en particulier *Musca domestica*, se nourrissent d'excréments infectés, contaminent les aliments et véhiculent la maladie par leurs pattes, ailes ou fèces.[44, 45]



**Figure 7** : Photo prise à la médina de Rabat, témoignant de la présence de mouches sur les aliments.

La transmission de *Shigella Sonnei* et surtout de *Shigella flexneri* par voie sexuelle directe est nouvellement décrite aux Etats-Unis, au Canada et en Australie chez les homosexuels ayant des rapports anaux. [46]

### **III-4- Réceptivité :**

Comme toute maladie bactérienne, l'immunité est éphémère et donc la réceptivité est totale, si les conditions sont favorables.

### **III-5- Facteurs favorisants :**

Un climat tropical chaud et humide est propice à la multiplication des bactéries.

La dissémination est avant tout facilitée par l'absence d'hygiène des excréta, l'emploi de fumures humaines, la rareté de l'eau potable, la misère, la surpopulation et la promiscuité.

La gastro-entérite à *Shigelles* représente donc un témoin impitoyable des conditions d'hygiène. Une récente étude cas-témoin menée en Thaïlande montre en analyse multi variée que des indicateurs de bas niveau économique et la présence de mouches dans la cuisine sont significativement associés à un risque élevé de shigellose, alors que le lavage des mains, l'accès à l'eau dans les toilettes et la propreté de l'environnement péri-domiciliaire sont associés à un faible risque. (figure 8) [47]



**Figure 8** Photo prise à la médina de Rabat qui illustre le manque d'hygiène, et l'absence de port de gants.

Une étude menée au Burkina Faso rappelle que les aliments vendus dans la rue peuvent constituer un véritable milieu de culture poly microbien notamment à *Shigelles*, par non-respect des règles d'hygiène, proximité d'eau usées et d'ordures attirant les mouches, manipulation intempestive des denrées, et par saleté de l'eau de lavage du matériel de cuisine [48]

La multi résistance aux antibiotiques, le haut pouvoir infectant des *Shigelles* qui tient à une dose minimale infectante très faible par rapport aux autres bactéries entéropathogènes, constituent des facteurs supplémentaires de propagation. [49]

L'immunité acquise est sérotype-dépendante. La grande variété de sérotypes explique que les patients demeurent susceptibles à ceux auxquels ils n'ont pas été exposés précédemment par exemple une infection à *Shigella flexneri 2a* ne protégera ultérieurement que contre cette même *Shigelle*. Les anticorps maternels sont protecteurs, l'allaitement diminue le risque de shigellose de 50 à 60 %. [47]

A côté de ces facteurs exogènes, on note la présence d'autres facteurs dits endogènes tels que l'âge, vu que la cible principale de la gastro-entérite à *Shigella* est l'enfant de moins de 5 ans – rarement atteint avant 6 mois s'il est nourri au lait maternel- le sujet âgé, la femme enceinte, et l'immunodéprimé [137]

Les études concordent pour définir comme particulièrement à risque le nourrisson non allaité, le jeune enfant, l'enfant convalescent d'une rougeole, l'enfant et l'adulte malnutris, et l'adulte de plus de 50 ans. [146]

### **III-6-Aspects épidémiologiques :**

En 2007, la shigellose continue de poser un important problème de santé publique, de part sa gravité et sa fréquence, elle reste endémique dans de nombreux pays en développement. [14]

On estime à 200-250 millions le nombre de diarrhées provoquées chaque année par les *Shigelles*, avec près d'un million de décès annuels. [50]

*Shigella dysenteriae type 1* demeure toujours menaçante en raison de la gravité de la maladie, de son pronostic souvent fatal lorsque les moyens de la prise en charge sont défaillants, et de son potentiel épidémique.

Les épidémies à *Shigella dysenteriae type 1* tendent à se déclarer par périodes espacées de 5 à 10 ans. Depuis ces dix dernières années, peu de poussées épidémiques ont été signalées. Cela ne signifie pas que le risque n'existe pas, car de nombreux facteurs de risques épidémiques demeurent : mauvaises conditions d'assainissement, surpeuplement, déplacements de populations, manque d'hygiène, insalubrité de l'eau, et aucune nouvelle mesure préventive n'est disponible.

Une étude de référence publiée en 1999 sous les auspices de l'OMS, [51] fondée sur des données épidémiologiques publiées, recueillies depuis le milieu des années 1960 sur l'ensemble de la planète, a permis d'évaluer le nombre de cas annuels de shigellose à 165 millions, et la mortalité imputable à 650 000.

L'incidence est 50 à 100 fois plus élevée dans les pays en voie de développement de la zone intertropicale, du fait des conditions sanitaires précaires, que dans les pays occidentaux où l'incidence annuelle est voisine de 1/1000 habitants. [52, 53]

Les taux d'infections par *Shigella dysenteriae type 1* semblent suivre un cycle décennal : chaque nouveau cycle apparaît marqué par l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques qui étaient utilisés ou recommandés dans les algorithmes de prise en charge. Ainsi, presque toutes les souches de *Shigella dysenteriae type 1* sont désormais résistantes à l'acide nalidixique et aux antibiotiques courants. [14]

Des flambées épidémiques de dysenteries à *Shigella dysenteriae type 1* résistante à la ciprofloxacine et aux autres quinolones ont été observés en 2005 au Bangladesh, en Inde et au Népal. [54, 55, 56]

Ces flambées pourraient annoncer le début d'un nouveau cycle épidémique de *shigellose* avec des souches résistantes à la ciprofloxacine. [54]

L'émergence de souches antibiorésistantes pose un sérieux problème de prise en charge qui sera développé au chapitre traitement.

Les pics saisonniers dans la zone intertropicale varient selon les pays : saison sèche au Bangladesh et en Égypte, saison des pluies au Guatemala. [53] Depuis 1945, la prévalence de *Shigella sonnei* sur les autres espèces est observée lorsque les conditions socioéconomiques deviennent plus favorables et que le niveau sanitaire de la population progresse. Cela serait en rapport avec une immunité naturelle qui s'établirait chez les populations défavorisées du fait d'un contact fréquent avec *Plesiomonas shigelloides*, une espèce présentant des antigènes somatiques communs avec *Shigella sonnei*, et qui est un contaminant fréquent de l'eau de boisson dans les zones sous-développées. [57]

### **III-7- Répartition géographique :**

#### **III-7-1-Au Monde :**

##### **III-7-1-1 : Dans les pays pauvres :**

D'après une récente étude multicentrique menée dans 6 pays d 'Asie du Sud-est, les *Shigelles* représentent 5 % des causes de diarrhée, et l'incidence globale annuelle de la *shigellose* est de 210 cas pour 100 000 personnes, mais surtout de 1 320/100 000 chez les enfants de moins de 5 ans. [58]

On ne connaît exactement pas les taux d'incidence en Afrique.

Toutes les études font apparaître des taux de morbidité et mortalité les plus élevés parmi les classes d'âge correspondant aux plus jeunes de moins 5 ans et aux plus âgés.

Si la distribution des sérogroupes et sérotypes fluctue selon la géographie, - puisque les conditions de vie socioéconomiques diffèrent selon les villes et les pays- *Shigella flexneri* prédomine globalement dans tous ces pays pauvres comme le montre le tableau III.

**Tableau III** Exemples de distribution des sérogroupes de *Shigelles* dans plusieurs pays. [25]

<b>Pays (période ; effectif)</b>	<b><i>Flexneri</i> (%)</b>	<b><i>Sonnei</i> (%)</b>	<b><i>Boydii</i> (%)</b>	<b><i>Dysenteriae</i> (%)</b>
Rwanda (1983-1993 ; n =2 491)	55,5	18,3	6,1	19
Argentine (1990 -1997 ;n = 771)	73	44,2	2,3	0,6
Brésil (1999 -2004 ; n = 296)	52,7	45		
Chili (1994-1998 ; n = 269)	2a : 19 2b : 14 6: 11			
Israël (1990 -1996 ; n = 17 574)	10,4	86	1,9	0,7
Chine (2002 ; n = 331)	93 (1a = 34 ; 2a = 28 ; X = 33)	7	0	0
Bangladesh (2004 ; n = 200)	54	10	16	20
Pakistan (2002-2003 ;n = 193)	58	16	15	11
Inde :	60	23,8	5,7	9,8
- Calcutta : (2001-2004 ; n = 193).	58	28	9	5
- Kolkata : (1995-2000 ;n = 166)	16	84	0	0
Thaïlande (2000 -2003 ;n = 146)	72	23	3	2
Indonésie (2001-2003 ; n = 1 203)				
Etats-Unis (1989 -2002 ; n = 208 368)	18,4	71,7	1,6	0,7
France (2001-2003 ; n = 2 816)	30,8	58,2	4,8	3

X= sérotype non déterminé.

% : pourcentage.

Note :

Les totaux par ligne ne sont pas toujours égaux à 100 % du fait de données non disponibles (Argentine, Chili), de souches non agglutinables (*S. species*), ou de souches de *Shigella* sérotype potentiellement nouveau (France).

En Asie du Sud-est, où elle est chiffrée à 68 % en moyenne, on note 2 exceptions : *Shigella sonnei* est largement prédominante en Thaïlande à 85 %, probablement du fait d'un essor industriel qui la rapproche du style de vie des pays développés, et la fréquence de *Shigella boydii* est élevée au Bangladesh de 16 à 25 % (figure 9)

Cette répartition géographique varie aussi selon les saisons, l'âge

-A noter que *Shigella flexneri* est plus fréquente chez les personnes âgées, alors que *Shigella sonnei* est plus fréquente chez les jeunes - et d'une année à l'autre. [58]

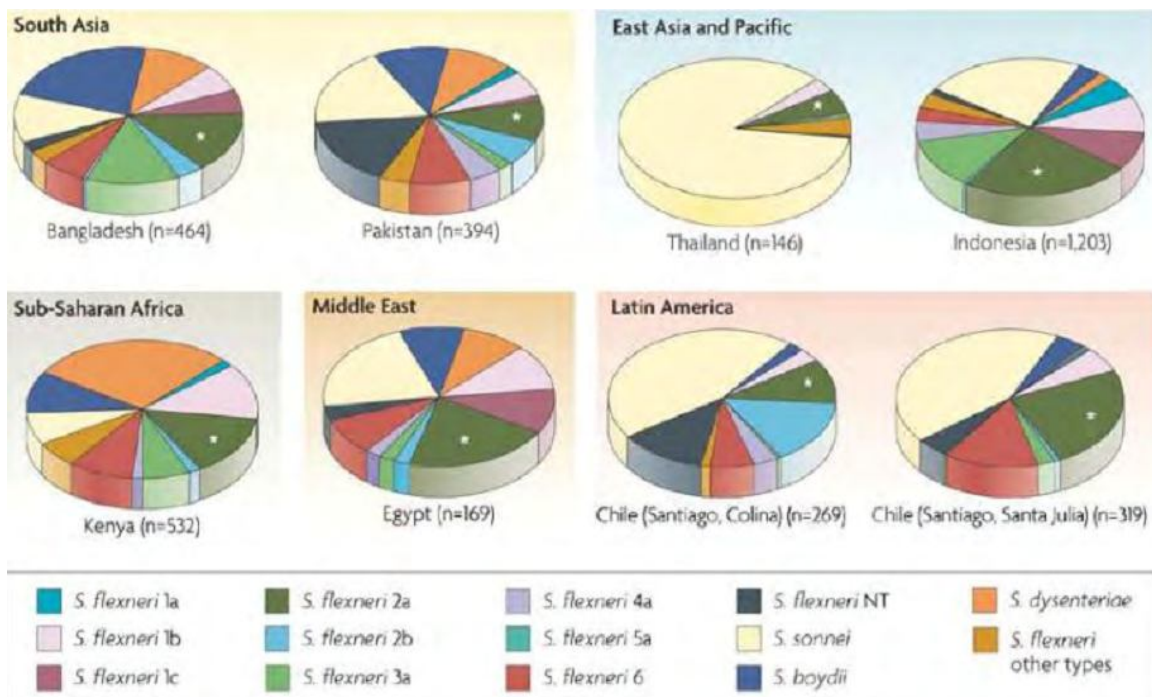


Figure 9 Distribution des espèces et des sérotypes de *Shigella* dans le monde. [59]

Il faut relativiser tous ces chiffres, et probablement les corriger en les multipliant par 10 à 100. En effet, il faut tenir compte des cas susceptibles de passer inaperçus vu l'exigence des méthodes de cultures et la fragilité du germe, il faut tenir compte également des modalités de recueil des cas basées sur une surveillance passive dans les centres de santé, des cas pauci-symptomatiques qui restent au domicile, de l'auto traitement ambulatoire, du refus des malades de participer aux études, et des limites de recrutement.

Les épidémies de dysenterie bacillaires dues à *Shigella dysenteriae type 1* sont meurtrières lors des désastres humanitaires, périodes de guerres, tremblements de terre, et inondations.

Elles peuvent revêtir une importance exceptionnelle et décimer les populations, d'autant que peut se superposer une épidémie de choléra. [25, 60]

Elles ont affecté l'Amérique Centrale (figure 10) avec près de 500 000 cas et 20 000 décès entre 1969 et 1973. [61]



**Figure 10** Les épidémies de *Shigella dysenteriae*. [62] et l’Afrique Centrale dans la région des grands lacs entre 1979 et 1981 d’abord Zaïre puis Rwanda, Burundi, et Tanzanie. [63]

La première épidémie de *Shigella dysenteriae type 1* signalée pour la partie occidentale s’est déclarée à Abidjan en Côte-d’Ivoire en 1998. Puis, plusieurs flambées épidémiques ont été observées dans la région occidentale entre 1999 et 2000. [54]

À partir des données de la surveillance dans 11 pays, il a été observé un taux d’incidence médian de diarrhées sanglantes de 10,2/1 000 habitants/an. En Afrique, dans le service de santé des armées, le nombre annuel de cas de diarrhées sanglantes est évalué à 8 millions par an. [14]

Durant le génocide rwandais de 1994, près de 20 000 réfugiés sont décédés de *shigellose* poly résistante et cela dès le premier mois. [64]

Récemment, l’infection a été rapportée en Inde du Sud-Est de 1997 à 2001 et au Bangladesh en 2003. [25]

### III-7-1-2 : Dans les pays industrialisés :

En France, *Shigella sonnei* et *Shigella flexneri* représentent 80 % des souches isolées, contre respectivement 5 et 10 % pour *Shigella dysenteriae* et *Shigella boydii*. [65, 66]

Environ 1 000 souches sont reçues chaque année par le Centre national de référence des *Shigelles* de l'Institut Pasteur. Le plus grand nombre de souches est colligé entre septembre et octobre, au retour des vacances. Des foyers de *shigelloses* d'origine alimentaire ou hydrique sont notifiés chaque année, sous la forme d'épidémies de gastroentérite aiguë touchant les collectivités telles que les centres aérés, les colonies de vacances, les centres médicospécialisés et les crèches d'enfants. [67]

Entre 2001 à 2003, le Centre national de référence pour les *Eschérichia coli* et les *Shigella* a recensé 2 816 souches, avec *Shigella sonnei* comme souche encore prédominante à 58 % devant *Shigella flexneri* à 30 %, *Shigella boydii* à 5 % et *Shigella dysenteriae* à 3 %. [68]

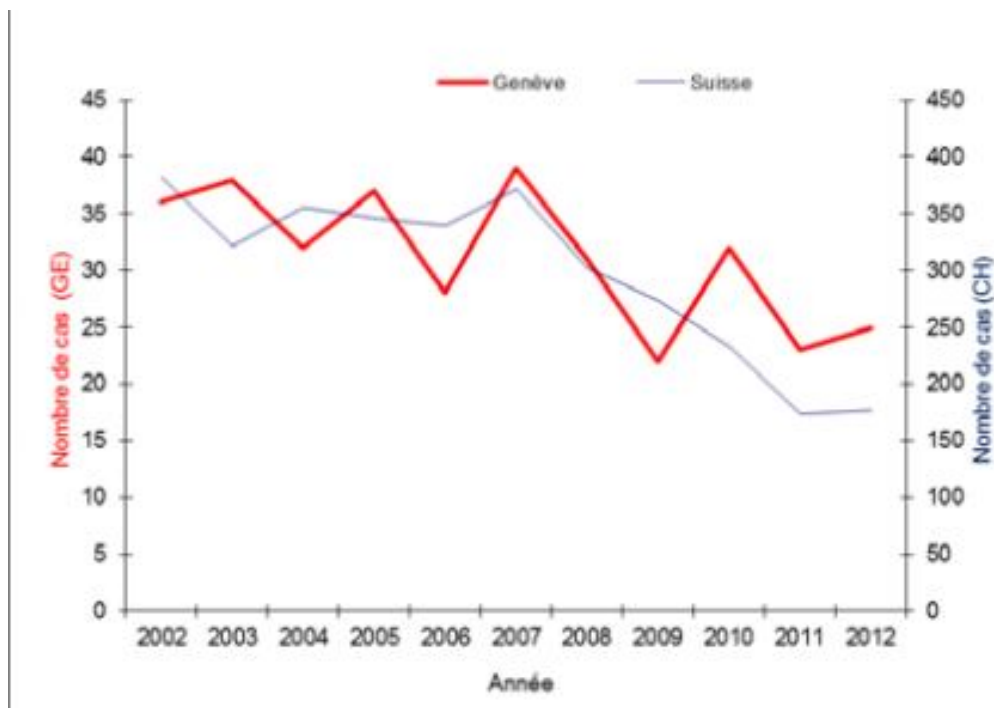
Aux États-Unis, 208 368 shigelloses ont été confirmées en laboratoires en 14 ans de surveillance passive de 1989 à 2002, soit près de 15 000 cas chaque année pour un taux d'incidence annuel moyen de 5,6/100 000 personnes soit 3,7/1 000 000 en 1999, avec un pic des cas entre juin et octobre.

Pour comparaison, le taux d'incidence annuel est de 3,2/100 000 aux Pays-Bas sur la période 1996 -2000. En fait, en tenant compte des cas cliniquement probables ou non déclarés, l'évaluation la plus vraisemblable serait de 440 000 cas par an. [69]

Il apparaît dans ce relevé épidémiologique que *Shigella sonnei* est largement prédominante à 71 % devant *Shigella flexneri* à 18 %, et que les enfants de moins de 5 ans sont les plus à risque avec un taux de 34 % de tous les cas, et un taux d'incidence moyen de 20,6/100 000.

Ces dernières années, une augmentation de l'incidence de la shigellose a été observée au Etats-Unis, en partie du fait de l'extension de cette affection chez les homosexuels masculins chez qui l'espèce *Shigella flexneri* est la plus fréquemment isolée. [70]

En Suisse, le taux d'incidence a considérablement diminué entre l'année 2002 et 2012, comme le montre si bien la figure 11 [71].



**Figure 11** Taux d'incidence de *Shigella* par année de déclaration, canton de Genève et Suisse. [71].

### III-7-1-3 : Chez le voyageur :

La fréquence de la shigellose dans les diarrhées du voyageur varie selon l'origine géographique du périple. La bactérie a par exemple été trouvée dans les selles diarrhéiques de 9, 10 et 0,3 % des touristes revenant respectivement d'Afrique de l'Est, d'Inde et de Jamaïque. [72]

*Shigella* est la cause de diarrhée du voyageur dans respectivement 0 à 17, 0 à 9, 2 à 30 % en Asie, Afrique et Amérique Latine. [73]

En Suède, [74] une vaste et unique étude rétrospective a récemment analysé 2 678 shigelloses d'importation contractées entre 1997 et 2003.

Les résultats font apparaître que :

- *Shigella sonnei* est la souche prédominante avec un taux de 67 %, suivie par *Shigella flexneri* avec un taux de 26 %;• Les cas sont surtout contractés dans 5 pays, par ordre décroissant : l'Égypte, la Turquie, l'Inde, la Thaïlande et la Tunisie ;
- Le risque est majeur dans le sous- continent indien (318/100 000 voyageurs ;

OR = 10 129), suivi par l' Afrique de l'est (219/100 000 ; OR = 8 338), l'Afrique de l'Ouest (120/100 000 ; OR = 3 520), puis l'Afrique du Nord (76/100 000 ; OR = 2 572) ;

- La tranche d'âge la plus à risque a moins de 5 ans (OR = 2).

Cette même prédominance de *Shigella sonnei* à 64 % sur *Shigella flexneri* à 25%, est trouvée dans une étude japonaise portant sur 235 voyageurs. [75]

Ce contraste avec la distribution mondiale tient probablement au faible pouvoir pathogène digestif de *Shigella sonnei* qui sous-estime la souche dans les pays en développement à haute incidence de diarrhée, et aux habitudes alimentaires et d'hygiène différentes des touristes comparés aux populations locales. L'association exceptionnelle de plusieurs *Shigelles* chez un même touriste a enfin été rapportée. [76]

La maladie n'épargne ni le personnel humanitaire, ni les militaires en période de conflit armé pour qui le risque de diarrhée est redouté puisqu'il compromet la capacité opérationnelle.

Une shigellose a été identifiée chez 19 % des soldats américains au cours d'une épidémie de gastro-entérites lors de l'opération "Desert Storm" dans le golfe persique, où prédomine *Shigella sonnei*. [77] et chez 20 % d'entre eux lors de l'opération "Restore Hope" en Irak -*Shigella sonnei* et *Shigella flexneri* sont en égale proportion-. [78]

En Israël, le taux d'incidence de la *shigellose* chez les troupes à l'entraînement était de 78 cas/1 000 recrues en 1996. [79]

### **III-7-2 : Au Maroc :**

D'après la direction d'épidémiologie de Rabat, il n'existe pas de surveillance épidémiologique de *Shigella*.



#### IV- PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie des gastro-entérites à *Shigella* est complexe.

De nombreux facteurs sont impliqués :

- 1- Le lipopolysaccharide bactérien.
- 2- Les toxines avec leurs propriétés neuro, entéro et cytotoxiques.
- 3- Le pouvoir invasif des souches au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse colique, en grande partie responsable des troubles digestifs observés dans la maladie.

Ce pouvoir invasif est en relation avec la présence de plasmides, également retrouvé chez les *Escherichia coli entéro-invasifs*, qui vont gouverner la pénétration des bactéries dans les cellules intestinales, puis leur envahissement. La contamination est orale, et la dose infectante peut être très faible. [80] donc un faible inoculum est capable de passer la barrière gastrique et de déclencher la maladie.

Alors que les *Shigella* et les *Escherichia coli entéro-invasifs* partagent de nombreux facteurs de virulence, la dose infectante des *Escherichia coli entéro-invasifs* est 1 000 fois supérieure à celle de *Shigella* ; cela expliquerait la fréquence moins élevée des infections à *Escherichia coli entéro-invasifs*.

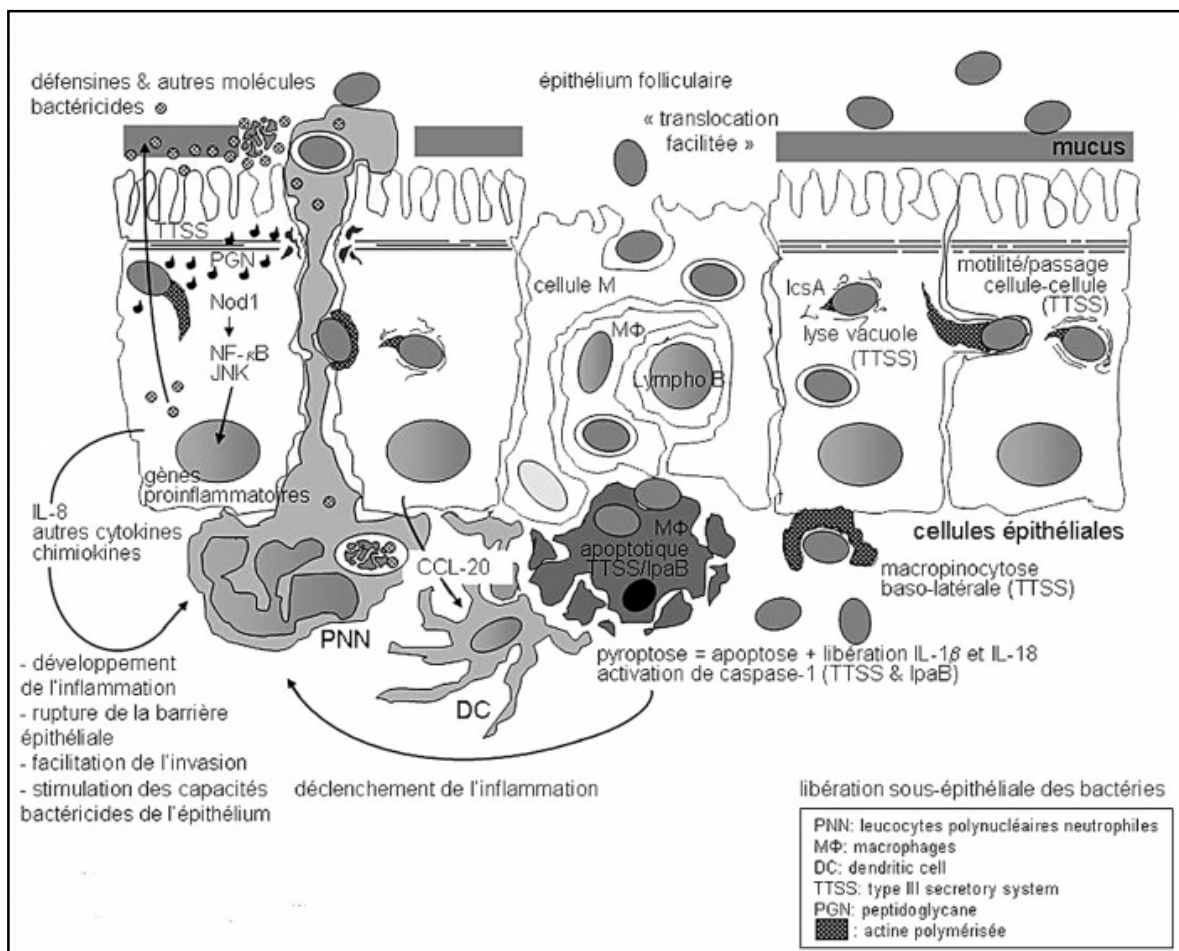
Les quatre espèces de *Shigella* envahissent l'épithélium du côlon humain.

Cette étape est critique dans le développement de l'infection.

L'essentiel des données disponibles sur les bases du processus invasif a été obtenu chez *Shigella flexneri*. [81]

L'invasion comporte quatre étapes : entrée cellulaire, multiplication intracellulaire, propagation intra- et intercellulaire, et mort de la cellule infectée.

Les mécanismes à l'origine de l'invasion de l'épithélium ont été élucidés récemment. (figure 12)



**Figure 12** Schéma résumant les différentes étapes de l'invasion de l'épithélium colique. [23]

Les *Shigelles* résistent aux effets destructeurs des acides in vitro et in vivo.

Cette résistance facilite la propagation digestive intraluminaire de la bactérie et contribue à sa pathogénicité. Les bacilles restent localisés au niveau du côlon, l'intestin grêle est épargné par le processus pathologique.

Comme les autres entérobactéries, la plupart des sérotypes de *Shigella* expriment des fimbriae de type 1, sous contrôle chromosomique, reconnaissant le mannose comme récepteur. Ils sont à l'origine d'une adhésion sur des cellules épithéliales de côlon humain, [82] mais ne représentent pas un élément clé de la virulence. Ils ont peut-être un rôle dans le portage asymptomatique et dans la survie de la bactérie dans l'environnement en permettant la formation d'une pellicule bactérienne à l'interface air/eau. [82]

*Shigella flexneri* équipé de son plasmide de virulence adhère dix fois plus qu'un mutant sans plasmide, [83] suggérant un rôle du système de sécrétion de type III (TTSS) dans l'adhésion, d'ailleurs, des mutations dans le locus mxi-spa entraînent une diminution de l'adhésion bactérienne. [84]

Au contact de la cellule hôte, les *Shigelles* traversent la barrière épithéliale par translocation.

Elles envahissent d'abord les macrophages par macropinocytose (figure 13) puis survivent en provoquant leur mort en 2h par 2 voies : l'activation de la caspase-1 par Invasion plasmid antigen B (IpaB) qui permet la libération interleukines 1b et 18 (d'IL-1b et d'IL-18), et la translocation du lipide A. [85]

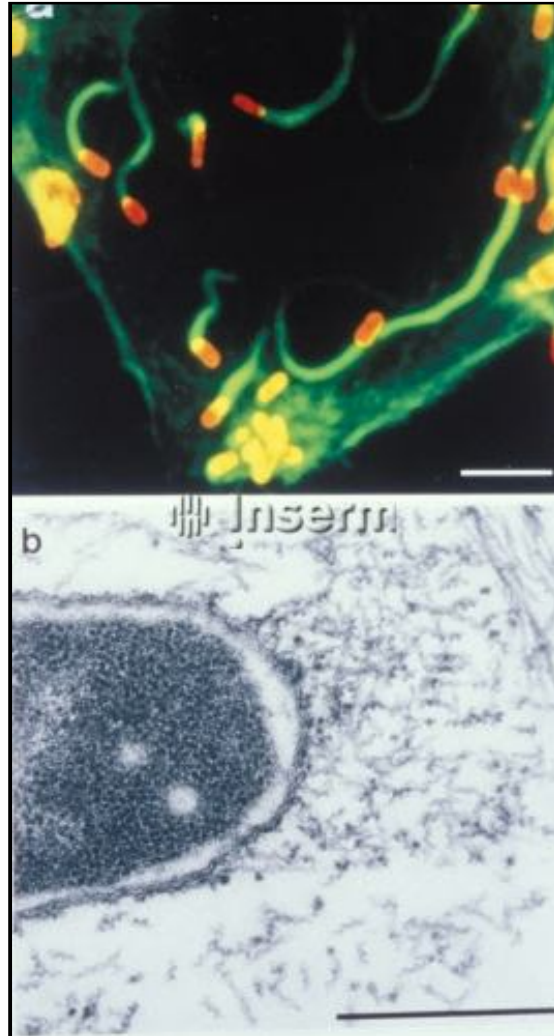


**Figure 13** Microscopie électronique à balayage à haute résolution montrant *Shigella* en cours de pénétration dans une cellule HeLa. Noter l'importance des projections membranaires liées à une réorganisation massive du cytosquelette qui réalisent le processus de macropinocytose internalisant la bactérie. [149]

Les bactéries ainsi libérées pénètrent les entérocytes par leur extrémité basolatérale. Le système de sécrétion de type III (TTSS) est activé : les effecteurs libérés (IpaA, IpaB, IpaC, IpgB1, IpgD, VirA, etc.) permettent à la bactérie d'échapper au système de défense cellulaire. L'essentiel de ces facteurs de virulence sécrétés par la *Shigelle* et nécessaires à l'invasion cellulaire sont codés par des gènes d'origine plasmidique. Mais des gènes chromosomiques (SHI-2 par exemple) sont également requis pour la virulence [86]

Dans les cellules épithéliales, la bactérie libère du peptidoglycane reconnu par la protéine Nod1 (nucleotide-binding oligomerization domain). Il en résulte l'activation du facteur nucléaire-kB, et finalement la libération de cytokines (IL-8, IL-1b, IL-6, et TNF-a : Tumor Necrosis Factor a). Cette cascade cytokinique provoque l'infiltration tissulaire par des neutrophiles qui gagnent la lumière digestive en rompant les jonctions intercellulaires épithéliales, avec un double effet : délétère car la propagation des *Shigelles* aux autres cellules épithéliales est facilitée, ce qui exacerbe l'infection ; mais aussi bénéfique, car ces neutrophiles activés concourent à la résolution de l'infection en tuant les *Shigelles*. On précise le rôle des lymphocytes T et des cellules Natural Killer (NK) dans le contrôle de l'infection, par la production d'interféron g (d'IFN-g) qui amplifie la réponse inflammatoire. [87]

Les *Shigelles* se répliquent, avancent dans la cellule en se propulsant activement grâce à la polymérisation de filaments d'actine situés à un de leurs pôles- A noter que la *Shigella* est naturellement immobile- figure 14.



**Figure 14** Mouvement intracellulaire de *Shigella* [149]

A. Marquage de la bactérie par un anticorps anti-LPS-rhodamine et de l'actine polymérisée par la NBD-phalloïdine. Noter les queues de comète d'actine matérialisant le mouvement bactérien intracellulaire.

B. Marquage des filaments d'actine par la myosine S1. Noter les nombreux filaments d'actine en cours d'assemblage au pôle bactérien. Leur croissance assure la propulsion du micro-organisme.

Cette mobilité est totalement dépendante de VirG (IcsA), protéine de membrane externe disposée à la surface bactérienne, qui va former un complexe VirG-N-WASP-Arp2/3 à l'origine de l'élongation de ce filament d'actine. C'est grâce à cette force propulsive que les bactéries sont capables de traverser la double membrane cytoplasmique par protrusion puis d'envahir une cellule voisine. [85]

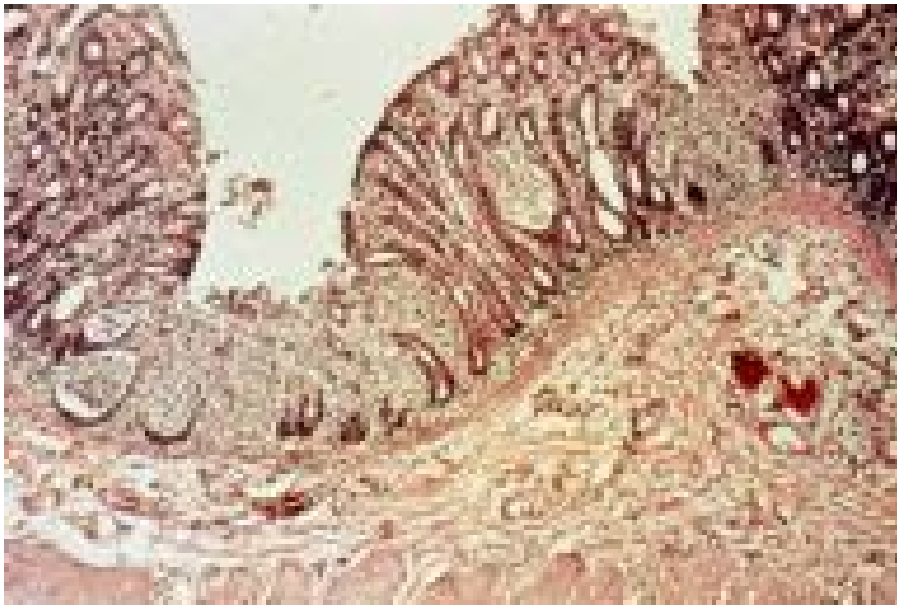
Le lipopolysaccharide a un rôle en ce qui concerne son activité d'endotoxines.

Au-delà du fait qu'il représente le support des sérotypes via son domaine polysidique représenté par l'antigène somatique, il s'avère avoir d'autres fonctions dans la pathogénicité.

L'importance de la composition de l'antigène somatique dans la virulence des souches a été expérimentalement démontrée chez des volontaires, dès 1960. [88]

Les réactions inflammatoires ont également un rôle essentiel dans l'invasion et la destruction des tissus : au niveau des follicules lymphoïdes de la muqueuse colique, les macrophages infectés sont rapidement tués par les *Shigella*, ce qui déstabilise l'épithélium de la barrière intestinale et facilite l'accès des bactéries.

Après la pénétration cellulaire qui se limite à la couche superficielle de l'épithélium colique, se produit une multiplication locale intracellulaire entraînant une inflammation extrêmement intense du côlon avec des micro abcès (figure 15) et des ulcérations qui conditionnent l'aspect mucopurulent et sanglant de la diarrhée.



**Figure 15** Coupe histologique montrant l'infiltrat inflammatoire massif de la muqueuse colique au sein de laquelle on peut identifier : Crypte aigue, infiltrat diffus de la lamina propria, abcès détruisant l'épithélium et le tissu muqueux sous jacent .

L'épithélium est en nombreux endroits fragilisé. La sous muqueuse est peu concernée par le processus inflammatoire. [149]

A ce mécanisme invasif s'ajoute le rôle des toxines dysentériques.

Les *Shigelles* induisent la production de 3 entérotoxines différentes : [89, 90,91]

*Shigella entérotoxine 1* (SHET-1) présente chez *Shigella flexneri 2a* et rarement dans les autres sérotypes, SHET-2 trouvée dans tous les sérotypes, et enfin Shiga-toxine présente chez *Shigella dysenterie type 1*, la plus puissante et la mieux caractérisée et qui entraîne des dommages cellulaires importants.

Il s'agit d'une toxine composée de six sous unités : une sous unité A catalytique et cinq sous unités B qui se lient à un récepteur cellulaire de nature glycolipidique. C'est le disaccharide terminal de ce glycolipide qui est spécifiquement reconnu par la sous unité B.

La toxine est ensuite internalisée par endocytose. La fusion d'un endosome avec un lysosome stimule des mécanismes protéolytiques permettant la réduction d'un pont disulfure. Il en résulte la libération d'une enzyme, la N-glycosidase, capable de modifier l'adénosine de l'ARN ribosomal 28S.

Cette modification est alors susceptible d'inhiber la synthèse des protéines.

Il est probable que la sécrétion de la toxine Shiga ne soit pas suffisante pour expliquer la double pathogénicité des *Shigelles*. En effet, la quantité de toxine produite *in vitro* est très variable, et il n'existe pas de corrélation entre la quantité de toxine produite et la sévérité du tableau clinique. En revanche, la toxine *Shiga* est sûrement impliquée dans des processus de desquamation, ce qui peut expliquer, au moins en partie, l'entéropathie exsudative et le syndrome de malabsorption qui sont souvent associés.

L'hypertrophie réactionnelle des cryptes pourrait expliquer le caractère sécrétoire de la diarrhée qui est généralement observé en début de l'infection. [92]



## V-DIAGNOSTIC POSITIF :

### V-1-Clinique :

Dans les pays industrialisés, la majorité des *Shigelloses* passent inaperçues, car elles réalisent des diarrhées aiguës banales qui n'appellent aucune investigation, et disparaissent spontanément sans traitement.

En revanche, la maladie est préoccupante en milieu tropical du fait de l'habituelle sévérité du tableau clinique et d'une mortalité qui peut atteindre 10 %. [26]

Le tableau clinique de ces formes graves est souvent proche de celui des fièvres entériques.

Ces formes graves, sont caractéristiques des infections par *Shigella dysenteriae type 1*, voire *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* rend surtout compte de formes diarrhéiques, encore qu'une étude réalisée au Bangladesh chez des enfants ait montré que cette espèce pouvait causer des formes graves. [92]

La gravité particulière des formes causées par *Shigella dysenteriae type 1* est probablement due, pour une large part, à la majoration du syndrome entéro-invasif caractéristique de *Shigella* par l'intoxication locale et systémique causée par la toxine dysentérique dont le rôle est entérotoxique, cytotoxique et neurotoxique.

Cette toxine possède en particulier un tropisme pour l'endothélium vasculaire qu'elle détruit.

Les manifestations varient selon le type de *Shigella*, l'âge, le statut immunitaire de l'hôte, et la présence de facteurs de risque.

### **V-1-1 : Formes bénignes :**

Une étude [14] réalisée chez des sujets volontaires ayant ingéré *Shigella* a permis de préciser l'inconstance de la survenue de la triade classique :

Fièvre, douleurs abdominales, diarrhée sanglante et/ou mucopurulente ; en effet, la fièvre n'était présente que chez 30 % des individus, en moyenne 1,6 jour après l'ingestion de l'inoculum bactérien. En revanche, les douleurs abdominales étaient présentes chez l'ensemble des sujets, après 3,6 jours en moyenne, et seuls 60 % d'entre eux développèrent une symptomatologie diarrhéique après 4 jours en moyenne.

La durée moyenne des symptômes fut de 7 jours.

Confirmant ces données expérimentales, il n'est pas rare que la shigellose se résume à une diarrhée aqueuse éventuellement apyrétique.

C'est particulièrement le cas des formes dues à *Shigella sonnei*. [14]

### **V-1-2 : Forme classique : syndrome dysentérique :**

Il apparaît chez la plupart des patients avec *Shigella dysenteriae type 1*, il est fréquent avec *Shigella flexneri*, moins commun avec *Shigella boydii* et rare avec *Shigella sonnei*.

Quelle que soit l'espèce responsable, la période d'incubation varie de 1 à 4 jours. Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre (39-40 °C), un malaise général et une asthénie, associés à de violentes douleurs abdominales à type de crampes, ténesme et épreintes, le patient ne présentant bientôt aucun repos entre l'émission quasi continue de selles afécales, glairosanglantes, et mucopurulentes voire parfois franchement hémorragiques. C'est le crachat "dysentérique" ou "rectal". Des vomissements sont possibles.

La fièvre est élevée en rapport avec l'existence d'abcès et d'ulcérations coliques. L'état général est altéré, l'anorexie est fréquente, le teint est grisâtre. Un syndrome dysentérique moins complet est possible, mais les faux besoins sont souvent présents.

À l'examen, l'ensemble de l'abdomen est douloureux et un prolapsus rectal peut apparaître du fait des incessants efforts de poussée. Les selles, très nombreuses, émises de façon quasi incessante sont afécales, glaireuses et sanglantes.

### **V-1-3 : Evolution :**

La guérison survient spontanément en 7 à 14 jours, mais une diarrhée persistante est possible. Elle est supérieure à 14 jours pour 18 % des malades d'une série asiatique. [58] qui fait apparaître 4 signes cliniques initiaux comme statistiquement corrélés :

La fièvre, la diarrhée mucoïde, les vomissements, les crampes abdominales. De rares patients abritent les bactéries dans leur intestin pendant plusieurs mois, sans avoir de symptômes intestinaux "porteurs sains".

Surtout, de nombreuses complications digestives et extradigestives, aiguës ou tardives, peuvent émailler l'évolution de la maladie, rendant compte de la mortalité observée. [92]

La mortalité approche 15 % avec une infection à *Shigella dysenteriae type I* en cas de retard thérapeutique ou d'antibiothérapie inopérante. Si ce risque léthal potentiel fait toute la sévérité de la maladie, plusieurs travaux récents soulignent une évolution plutôt bénigne, avec peu de décès et de complications.

Cette constatation s'explique d'abord par le fait que les patients enrôlés bénéficient justement d'une antibiothérapie adaptée et que dans les études antérieures les patients hospitalisés étaient aussi les plus gravement atteints, ensuite par le recours facile à l'auto-prescription d'antibiotiques, enfin par l'évolution temporelle des souches de *Shigelles* -peu de *Shigella dysenteriae* dans les études actuelles- et la diminution de la prévalence de la malnutrition.

#### **V-1-4 : Formes compliquées :**

Il peut s'agir de complications locales ou systémiques. Ces complications peuvent être multiples : ulcère de stress, entéro-colite nécrosante, prolapsus rectal, arthrite réactive et, plus rarement, syndrome de Reiter et polyarthrite. Les complications locales sont dominées par le mégacôlon Toxique avec iléus paralytique, une forme d'occlusion probablement causée par une inflammation intestinale d'intensité inhabituelle, pouvant elle-même se compliquer de perforations génératrices de péritonite et d'un état septique grave, mais aussi par l'entérocolite nécrosante, l'appendicite, et le prolapsus rectal chez les enfants.

Les complications systémiques sont multiples et d'une grande variété. Elles peuvent être immédiates, concurrentes de la symptomatologie intestinale aiguë, ou retardées, voire chroniques et peuvent être mortelles.

Les complications, rares, sont pour l'essentiel : méningites, infections urinaires et prostatites, appendicite et abcès de la rate, transmission fœtale intra-utérine, rhabdomyolyse, arthrite et ostéomyélite, pneumonie, ainsi que des complications cardiaques comme la myocardite, la bradycardie, le bloc auriculo-ventriculaire, des complications oculaires telles que la conjonctivite et l'ulcère de la cornée, des complications hépatiques notamment la cholestase, et l'insuffisance hépatique, des complications cutanées telles que le purpura (figure 16),



**Figure 16** Purpura pétychial du membre inférieur. [93]

L'urticaire, et des complications nerveuses : la neuropathie périphérique, le syndrome de Guillain-Barré.

Les complications immédiates, elles sont essentiellement au nombre de six :

La déshydratation, la septicémie, l'hypoglycémie et l'hyponatrémie, les atteintes neurologiques, le syndrome pseudoleucémoïde, le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

La déshydratation :

Bien que rarement profuse, la diarrhée aqueuse peut occasionner une perte de liquide et d'électrolytes importante chez les enfants et les vieillards, menant à la déshydratation voire au collapsus et à l'insuffisance rénale aiguë.

Une septicémie :

Les bactériémies sont rares en dépit de l'inflammation de la muqueuse, sauf pour *Shigella dysenteriae* qui est très résistante à l'activité bactéricide du sérum. Elles s'observent alors dans 5 à 10 % des cas, surviennent plutôt en début d'infection particulièrement chez le jeune enfant dénutri, et sont un facteur de mauvais pronostic. [94,95]

Au Bangladesh, sur 2 018 shigelloses, une bactériémie est observée dans 4 % des cas et trouvée dans 28 % des décès. [96] une véritable septicémie avec d'éventuelles localisations métastatiques peut être observée chez 3 à 4 % des patients étudiés. Elle est surtout l'apanage des enfants malnutris dans les zones les plus démunies, ou des patients à statut immunitaire déficient (syndrome d'immunodéficience humaine [Sida], traitements immunosuppresseurs, diabète, cirrhose), ou d'enfants drépanocytaires ou malnutris. Le pronostic en est sévère avec 20 % de mortalité lorsque *Shigella* est l'agent septicémique, et 50 % de mortalité lorsqu'un autre micro-organisme est en cause. [96]

L'hypoglycémie et l'hyponatrémie : sont les 2 principales anomalies métaboliques. Une hyponatrémie < 125 mmol/L se rencontre chez 50 % des infections à *Shigella dysenteriae* contre 20 % avec les autres souches.

L'hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l, est notée chez 6,4 % des patients atteints de shigelloses contre 3,5 % pour ceux présentant une autre cause de diarrhée. Elle survient plutôt avec *Shigella flexneri* et représente un facteur de risque de mortalité puisque 25 % des patients décédés de shigellose avaient une hypoglycémie. [97]

Il est possible qu'une dérégulation de la néoglucogenèse soit le facteur prédominant de l'hypoglycémie car, au cours de ces épisodes, l'insulinémie demeure basse alors que glucagon, épinéphrine et norépinéphrine sont élevés. Cette hypoglycémie, potentiellement grave, voire mortelle, doit être recherchée et corrigée, en cas de diarrhée aiguë associée à des troubles de la conscience.

Les atteintes neurologiques :

Chez l'enfant, il s'agit essentiellement de convulsions, plus rarement de bouffées délirantes, d'une hypertonie, d'un état léthargique ou d'un coma. [97]

Le syndrome pseudoleucémoïde :

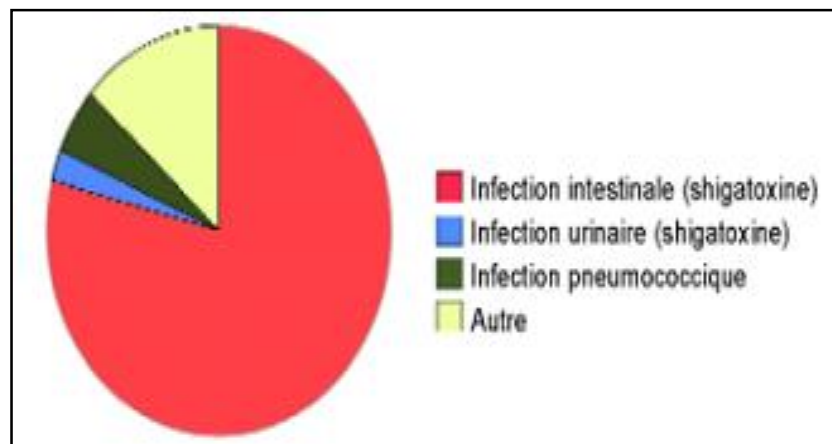
Il est souvent observé, en association avec le syndrome hémolytique et urémique. La leucocytose peut atteindre 40 000/mm<sup>3</sup> avec une myélémie dominée par des myélocytes et parfois des blastes. [98]

Un purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT) peut éventuellement s'y associer.

Le syndrome hémolytique et urémique :

Il est dominé par une insuffisance rénale aiguë. Il correspond à un processus hémolytique microangiopathique, résultant essentiellement des dommages subis par l'endothélium capillaire rénal. Il associe une anémie hémolytique, une thrombocytopénie et une insuffisance rénale aiguë.

Le SHU est une des complications graves de la shigellose, (figure 17) souvent mortelle chez l'enfant.



**Figure 17** Causes des SHU chez les 114 enfants de l'étude de l'unité suisse de surveillance épidémiologique en pédiatrie. [99]

Chez les patients oliguriques, l'histologie rénale met en évidence une thrombose artérioglomérulaire et un collapsus des capillaires glomérulaires.

En cas d'anémie, l'histologie révèle des dépôts de fibrine dans les glomérules et sur les parois artérielles, une thrombose des artères de moyen et petit calibre, et une nécrose corticale.

Cliniquement, le SHU s'observe au moment où s'estompent les symptômes de la dysenterie, bien que les premières manifestations, en particulier histopathologiques, s'installent probablement précocement à la phase aiguë.

Le pronostic de cette insuffisance rénale aiguë est grave en raison du risque associé de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) que reflètent les taux sériques élevés de facteur von Willebrand et de facteurs inhibant les activateurs du plasminogène. Le taux de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) est abaissé et les taux sériques et urinaires de facteurs vasoconstricteurs endothéliaux sont élevés. [100]

Les complications retardées ou chroniques :

L'intensité et la chronicité de l'inflammation intestinale peuvent aboutir à une importante fuite sérique liée à l'entéropathie, entraînant un déficit protéique grave, s'il n'est pas corrigé. Chez le jeune enfant en région subtropicale, un retard staturo-pondéral important peut en être la conséquence.

Un syndrome de Reiter qui associe une arthrite stérile, uvéite et urétrite peut être observé chez l'adulte, notamment en cas d'infection à *Shigella flexneri* chez des sujets HLA B27. [101]

Le mécanisme pathogénique ferait intervenir des antigènes bactériens de surface présentant des épitopes analogues au domaine a1 de l'antigène HLA B27. Des conjonctivites, iritis et lésions cornéennes ont été rapportées dans le cadre de ce syndrome. L'arthrite non suppurée avec liquide synovial stérile touchant les grosses articulations peut se produire plusieurs semaines après l'infection initiale. La guérison est lente, mais sans déformation résiduelle. L'urétrite stérile observée dans le syndrome peut être contemporaine de la diarrhée, de l'arthrite ou de la conjonctivite. [14]

## **V-2 : Para-clinique :**

Le diagnostic positif des *Shigelles* repose sur deux volets : la biologie et l'imagerie. Cependant, la biologie reste la pierre angulaire du diagnostic.

### **V-2-1 : Diagnostic biologique :**

Certains examens biologiques non spécifiques servent d'orientation, tels que la biochimie, l'hématologie et l'anatomopathologie.

### **V-2-1-1 : Examens non spécifiques :**

#### **V-2-1-1-1 : Biochimie :**

La procalcitonine et/ou la protéine C Réactive (CRP) qui malgré leurs limites en terme de sensibilité et de spécificité, ils permettent d'orienter vers des maladies bactériennes ou parasitaires plutôt que virales à l'origine de la fièvre. [102]

- L'ionogramme sanguin n'est pratiqué que pour apprécier les conséquences biologiques d'une déshydratation et de guider la réhydratation. La déshydratation se traduit par une hémococoncentration responsable d'une augmentation du chiffre des protéines sanguines, de l'hématocrite, ainsi qu'une élévation de l'urée sanguine, majorée par l'insuffisance rénale fonctionnelle.

Une hyponatrémie profonde peut apparaître et serait liée à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. [97]

Une acidose est observée lorsqu'il y a une souffrance cellulaire et/ou une perte accrue de bicarbonates. Elle est souvent associée à une hyperkaliémie.

On peut noter également une hypoglycémie  $< 2,2\text{mmol/l}$  suite à une dérégulation de la néoglucogénèse. [97]

#### **V-2-1-1-2 : Hématologie :**

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à neutrophiles.

### **V-2-1-1-3 : L'Anatomopathologie :**

La colonoscopie, quand elle est pratiquée, montre une colite prédominant au côlon ascendant, initialement érythémateuse puis ulcérée en cas de persistance de l'infection.

Dans les formes évoluées, les lésions peuvent en imposer pour une colite inflammatoire et seules les biopsies permettent de redresser le diagnostic.

Des fragments biopsiques seront prélevés pour analyse histologique et culture bactériologique, en ensemençant des broyats de biopsies sur les mêmes milieux sélectifs que pour la coproculture.

La guérison histologique est retardée de 10 à 15 jours par rapport à la clinique.[42]

La rectoscopie montre une rectite érythémateuse et œdémateuse diffuse, et des exulcérations étendues. [103]

Les lésions intestinales sont continues et diffuses, sur une muqueuse œdématisée, érythémateuse, présentant des hémorragies focalisées avec parfois une couche mucopurulente. Durant l'infection, comparée à la sous-muqueuse, la muqueuse est la zone la plus touchée, les bactéries étant d'ordinaire confinées sur la surface épithéliale et au tiers supérieur des cryptes.

Les microvillosités des cellules épithéliales du côlon sont parfois détruites et hébergent de nombreux granules de glycogène ; les cellules caliciformes sont moins nombreuses. [104]

Dans la lumière intestinale, l'exsudat produit est formé de cellules épithéliales, de polynucléaires avec des bactéries intracytoplasmiques et d'hématies, le tout enserré dans un réseau de fibrine. [103]

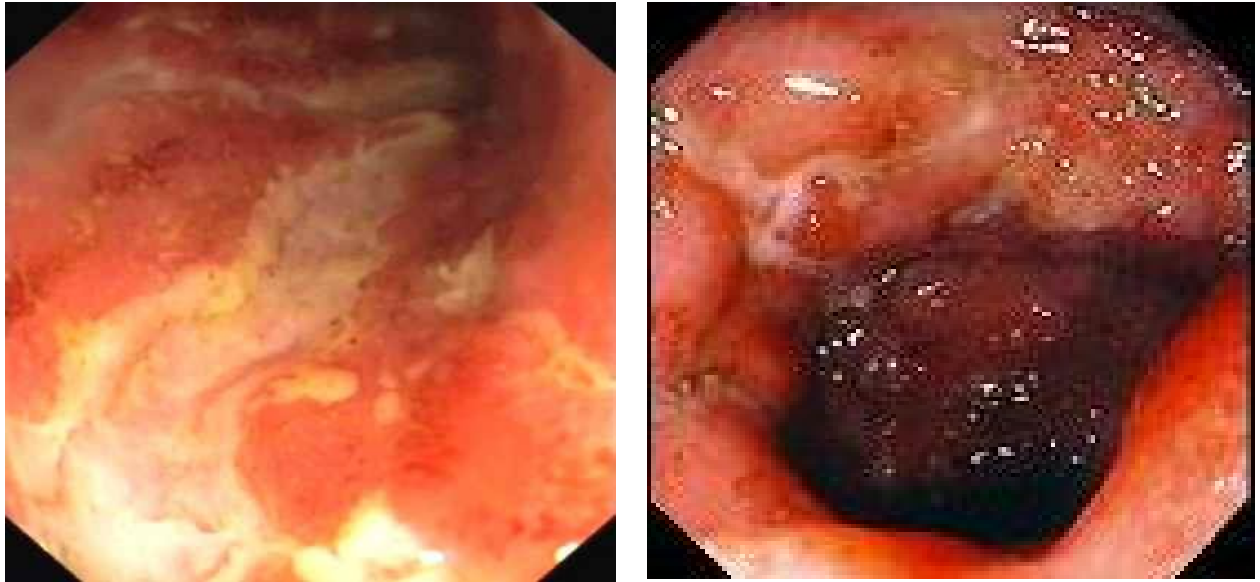
Le tissu épithélial est fréquemment infiltré par des cellules polynucléées, des lymphocytes et des mastocytes. De nombreux lymphocytes activés intraépithéliaux envahissent les cryptes qui apparaissent dilatées dès le début de l'infection : environ un tiers des patients développent des abcès (figure 16).

Des macrophages, de même que des éosinophiles sont observés à un stade plus avancé de l'infection.

La lamina propria est infiltrée de polynucléaires neutrophiles et de macrophages, et présente des zones hémorragiques focalisées ou des œdèmes.

Les lésions vasculaires peuvent être limitées à des cellules endothéliales, ou associées à une destruction massive de l'épithélium. Les thromboses touchant les gros vaisseaux sont formées d'agrégats plaquettaires, d'hématies et de polynucléaires au sein d'un réseau de fibrine. [105]

Des zones érosives superficielles, arrondies, de quelques millimètres, évoquant les lésions observées au cours de la maladie de Crohn (figure 18), sont présentes chez 15 % des patients. [103]



**Figure 18** Ulcérations du côlon [106]

**V-2-1-2 : Examens spécifiques :**

Il repose intégralement sur la coproculture.

**V-2-1-2-1 : diagnostic direct :**

**V-2-1-2-1-1 : prélèvement :**

Les selles sont recueillies dès émission, dans un récipient propre. Une aliquote du volume d'une noix au minimum, est prélevée à l'aide d'une spatule ou d'un flacon cuillère puis transférée dans un conteneur hermétique type ‘’ pot à vis stérile machine ‘’. Un échantillon muco-purulent ou sanglant est choisi lorsqu'il en existe.

Un écouvillonnage rectal peut se révéler utile notamment chez le nourrisson et le petit enfant.

Les biopsies de muqueuses rectales ou coliques faites sous endoscopie sont analysées comme des matières fécales. [107]Hémoculture.

**V-2-1-2-1-2 : Transport :**

Le prélèvement doit être immédiatement acheminé au laboratoire ou conservé au maximum une nuit à + 4°C afin d'éviter la dessiccation et la prolifération des bactéries et levures commensales.

Au delà de ce délai on utilise un milieu de transport, le TGV Aer peut être mis en œuvre.

Ce milieu de transport se présente sous forme d'un dispositif composé de deux compartiments :

- L'un contenant l'écouvillon monté en coton hydrophile, avec tige de bois.
- L'autre contenant le milieu de transport gélosé, tous deux rattachés à une baguette centrale. [108]

**V-2-1-2-1-3 : Au laboratoire :**

➤ **Examen macroscopique :**

L'aspect macroscopique de la selle est important, il permet de décrire la consistance, la couleur et l'aspect des selles.

Si selle solide: rechercher du sang, du pus, des glaires.

Si selle liquide, l'aspect fécal avec des glaires sanglantes oriente vers un syndrome dysentérique. [109]

➤ **Examen microscopique :**

L'examen microscopique à l'état frais des selles est important, d'une part, pour apprécier la mobilité et éventuellement la morphologie de la flore, d'autre part pour l'orientation diagnostique, dans le cas de *Shigella*, il ya présence de polynucléaires neutrophiles signant le processus invasif.


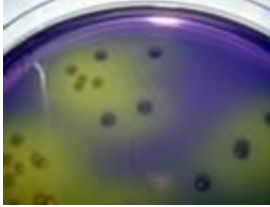



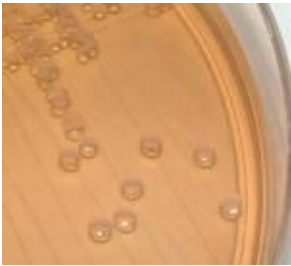
L'examen microscopique permet également d'exclure la présence d'*Entamoeba Histolytica*, parasite également responsable d'un syndrome dysentérique. [110]


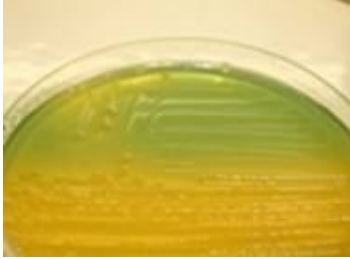


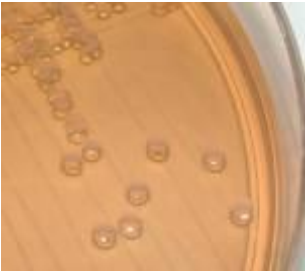
La coloration de gram déterminant l'affinité tinctoriale peut être utile pour apprécier un déséquilibre de la flore : à l'état normal, on trouve environ 30 ou 40 % de bactéries à gram positif et 60 ou 70% de bactéries à gram négatif.[111]

➤ **Culture :**

Les différents milieux de culture utilisés dans le diagnostic d'une *Shigella* sont représentés dans le tableau IV :

**TABLEAU IV** Aspects des colonies de *Shigella* sur les milieux d'isolement usuels. [14]  
(annexe 1)

Milieux d'isolement lactosés courants	Indicateur coloré	Aspect des colonies en 18 heures à 37 °C	Mode D'ensemencement
<p>Gélose lactosée BCP</p> 	<p>Bromocrésol pourpre</p>	<p>Bleues, 2 ou 3 mm de diamètre</p>  <p>Colonies bleues montrent les bactéries à lactose négatif.</p>	<p>Isolement en surface par épuisement.</p> <p>Incubation 18 à 24h à 37°</p>
<p>Gélose lactosée de Drigalski</p> 	<p>Bleu de bromothymol.</p>	<p>Bleues-vertes, 1 ou 2 mm de diamètre</p>  <p>Les lactoses – sont en bleu</p>	<p>Isolement par méthodes des quadrants.</p> <p>incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures.</p>
<p>Gélose lactosée de MacConkey</p> 	<p>Rouge neutre</p>	<p>Incolores, translucides, 1 ou 2 mm de diamètre</p> 	<p>Isolement par méthodes des quadrants.</p> <p>Incubation 18 à 24 h à 37 °C</p>

<p>Gélose Hektoen</p> 	<p>Bleu de bromothymol (jaune si pH &lt; 7, bleu si pH &gt; 7)</p>	<p>Vertes transparentes, 1 ou 2 mm de diamètre</p>  <p>Les colonies vertes représentent <i>Shigella</i></p>	<p>L'ensemencement se fait par les techniques habituelles. Incubation à 37°C pendant 24 et 48 heures.</p>
<p>Gélose XLD (xylose, lactose, Désoxycholate)</p> 	<p>Rouge de phénol</p>	<p>Rouges ou incolores, 1 ou 2 mm de diamètre.</p>	<p>Incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures isolement en quadrant</p>
<p>Gélose lactosée SS (<i>salmonelle-Shigella</i>)</p> 	<p>Rouge neutre</p>	<p>Incolores, translucides, &lt; 1 mm de diamètre</p> 	<p>Incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures.</p>

➤ **Identification :**

L'isolement et l'identification biochimique de la plupart de ces bactéries doivent être complétés par l'identification antigénique par la détermination du sérotype à l'aide de sérums agglutinants et parfois par la mise en évidence de toxines. [112]

L'identification commence par l'aspect des colonies qui sont de taille moyenne (2à 3 mm) rondes et brillantes.

La coloration de gram sur les colonies montre un bacille à gram négatif évoquant une entérobactérie.

L'identification se poursuit par l'ensemencement des galeries classiques (LE MINOR) ou mieux les galeries API qui nous montrent les éléments suivants :

*Shigella* ne fermente pas le lactose ni le sulfure d'hydrogène ni l'uréase. Le tableau V montre le comportement des *Shigella* vis-à-vis des différents réactifs.

**Tableau V** Diagnostic biochimique d'orientation d'espèce de *Shigella*. [14]

	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Shigella boydii</i>	<i>Shigella sonnei</i>
Mannitol	-	+	+	+
Ornithine decarboxylase	-	-	-	+
Indole	d	d	d	-
ONPG (b-galactosidase)	+	-	-	d
Dulcitol	+	-	-	-
Xylose	d	-	d	-
Rhamnose	d	d	-	+
Uréase	-	-	-	-
H <sub>2</sub> S	-	-	-	-
Lactose	-	-	-	-

(-) négatif pour la majorité des souches ; (+) positif pour la majorité des souches ; d : caractère variable; ONPG : orthonitrophenyl-galactosidase.

Selon l'équipement du laboratoire, le second jour, deux options sont possibles à partir de l'isolement pratiqué le premier jour.

Option clé uréase et microgalerie :

▪ **Jour 2 :**

Cinq à 10 colonies ne fermentant pas le lactose sont étudiées sur milieu urée/indole : les isolats uréase négative en 3 heures sont repiqués sur milieu de Kligler Hajna (glucose-lactose-sulfure d'hydrogène) où la suspension bactérienne doit être dense, sur mannitol mobilité et gélose nutritive ordinaire.

▪ **Jour 3 :**

Les isolats présentant au moins les caractères suivants de *Shigella*, sont étudiés sur des microgaleries à partir des bactéries de la gélose nutritive.

Sur milieu de Kligler Hajna :

Fermentation du glucose, absence de fermentation du lactose, absence de production de H<sub>2</sub>S, absence de production de gaz, exception faite pour *Shigella flexneri* 6 et *Shigella boydii* 14, qui produisent du gaz.

Sur milieu mannitol mobilité :

Les *Shigella* sont immobiles, elles fermentent le mannitol sauf *Shigella dysenteriae*.

▪ **Jour 4 :**

Un diagnostic d'orientation d'espèce est possible (Tableau V) Il est suivi du sérogroupage des souches et de l'antibiogramme.

Option macrogalérie :

Elle est recommandée si les colonies isolées sont trop petites, ce qui est fréquent dans le cas de *Shigella*.

▪ **Jour 2 :**

Cinq à 10 colonies lactose– sont repiquées sur milieu de Kligler Hajna.

▪ **Jours suivants :**

Des macrogaleries classiques sont ensemencées le 3ème jour à partir des Kligler Hajna, on retrouvera les mêmes caractères de *Shigella* du tableau V.

L'association des caractères suivants permet d'éviter l'écueil du diagnostic différentiel entre *Shigella* et *Escherichia coli* (tableau VI)

Les trois épreuves fondamentales négatives chez *Shigella* sont :

- La lysine décarboxylase ;
- La croissance sur milieu synthétique à l'acétate (Trabulsi et Ewing), sauf pour *Shigella flexneri*;
- L'alcalinisation du milieu au citrate de Christensen. [15]

**Tableau VI** Principaux caractères biochimiques de différenciation entre *Escherichia coli* et *Shigella*. [14]

	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Shigella</i>
mobilité	+	-
Gaz en glucose	+	- Sauf <i>Shigella flexneri</i> 6 et <i>Shigella boydii</i> 14
Lysine décarboxylase	+	-
Acétate de trabulsi	+	- Sauf <i>Shigella flexneri</i> 4
Citrate de Christensen	+	-

Un sérotypage est effectué systématiquement, pour toute souche présentant les caractères biochimiques du genre *Shigella*.

Il consiste à identifier les antigènes O de ces bactéries et l'absence d'antigènes H, afin de déterminer précisément l'espèce voire même le sérotype.

Le sérotypage des *Shigelles* est réalisé grâce à une technique d'agglutination active directe sur lame, mettant en jeu les bactéries à tester avec différents anti-sérums. Il nécessite:

- Une culture pure de la souche de *Shigella* sur gélose non sélective Des anti-sérums spécifiques obtenus par immunisation d'animaux (tableau VII).

La technique d'agglutination sur lame consiste à :

- Déposer une goutte d'antisérum sur une plaque ou lame de verre parfaitement propre.
- Emulsionner à la pipette ou avec un agitateur jetable un peu de culture bactérienne prélevée sur gélose non sélective de façon à obtenir un trouble homogène dans la goutte.
- Agiter la lame par mouvements lents et circulaires.
- Observer l'apparition d'agglutinats fins, granulaires et difficiles à dissocier comme le montre la figure 19 :



**Figure 19** Agglutinats fins et granulaires. [113]

Il faut tester en priorité l'antisérum correspondant à l'espèce vers laquelle les caractères biochimiques ont permis de s'orienter. En l'absence d'orientation, tester les antisérums par ordre de fréquence d'isolement des espèces de *Shigella* (D puis B puis C puis A). S'il y a agglutination nette, en moins de 30 secondes, avec un des antisérums, conclure à l'espèce correspondante. S'il n'y a pas d'agglutination ou une agglutination douteuse avec un ou plusieurs antisérums, s'assurer de la bonne conformité des résultats avec le genre *Shigella* et envoyer la souche au centre de référence des *Shigelles*.

**Tableau VII** Tableau simplifiant les caractères biochimiques des espèces. [113]

	Antisérums	Caractères Biochimiques.			
		ONPG	INDOLE	mannitol	ODC
<i>Shigella dysenteriae</i> Sous groupe A 10 sérotypes	Sérum polyvalent A1 : sérotypes 1, 3, 4,5, 6 Sérum polyvalent A2 : sérotypes 2, 7, 8 Sérum monovalent anti-Shiga : sérotype 1 Nb : sérotypes 9 et 10 sont exceptionnelles	- ou +	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> Sous groupe B 6 sérotypes.	Sérum polyvalent B : sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6	-	d	+	-
<i>Shigella boydii</i> Sous groupe C 15 sérotypes.	Sérum polyvalent C1 : sérotypes 1, 2, 3, 4 Sérum polyvalent C2 : sérotypes 8, 10, 14 Sérum polyvalent C3 : sérotypes 5, 7, 9, 11, 15 Le sérotype 6, étroitement apparenté à <i>Shigella sonnei</i> , phase II, est agglutiné par le sérum anti- <i>Shigella sonnei</i> .	- - - (sauf sérotype 9)	- - +	+ + +	- - -
<i>Shigella sonnei</i> Sous groupe D 1 sérotype	Sérum mixte D	d	-	+	+

L'identification de la *Shigella* est complétée par un antibiogramme en raison de la fréquence de la résistance acquise aux antibiotiques chez les *Shigella*.

➤ **Antibiogramme :**

Un antibiogramme est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotiques supposés ou connus (tableau VIII)

**Tableau VIII** Liste des disques d'antibiotiques à tester. [114]

<b>Enterobacteriaceae</b>	
<b>LISTE STANDARD</b>	<b>LISTE COMPLEMENTAIRE</b>
amoxicilline ou ampicilline	Ticarcilline
amoxicilline ac clavulanique	Ticarcilline/ ac clavulanique
Mécillinam	Pipéraciline
Céfalotine	Pipéraciline/Tazobactam
Céfoxitine	Céfamandole
Ceftriaxone ou Céfotaxime	Céfuroxime
Céfixime	Latamoxef
Ertapénème	Ceftazidime
Gentamicine	Céfépime ou ceftiofime
Amikacine	Aztréonam
Acide nalidixique	Imipénème ou méropénème
Norfloxacin	Kanamycine
Ciprofloxacine	Tobramycine
Cotrimoxazole	Nétilmicine
Nitrofuranes	Chloramphénicol
Fosfomycine	Tétracycline
	Minocycline
	Tigécycline
	Péfloxacin ou ofloxacine
	Sulfamides
	Triméthoprime
	Colistine
	Azithromycine

Le principe consiste à placer la culture de bactéries en présence du ou des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de celle ci.

On peut par exemple placer plusieurs pastilles imbibées d'antibiotiques sur une souche bactérienne déposée dans une boîte de pétri.

Il existe trois types d'interprétation selon le diamètre du cercle qui entoure le disque d'antibiotique : souche ou bactérie sensible, intermédiaire ou résistante.

Le but essentiel de l'antibiogramme est l'aide à la décision thérapeutique mais il sert également à :

La surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne qui orientera ultérieurement l'antibiothérapie probabiliste.

La comparaison des phénotypes de résistance de souches présumés responsable d'infection nosocomiale.

L'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles.

La méthode de diffusion des disques en milieu solide, consiste à ensemercer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester. Puis à déposer des disques de papier buvard contenant un antibiotique à une certaine concentration.

La boîte (figure 20) ainsi préparée est mise à incuber pendant une nuit à 37°C. Il est possible de voir la croissance bactérienne (au milieu de la boîte) ainsi que des zones d'inhibition de la croissance circulaires, à proximité de chaque disque. [115]

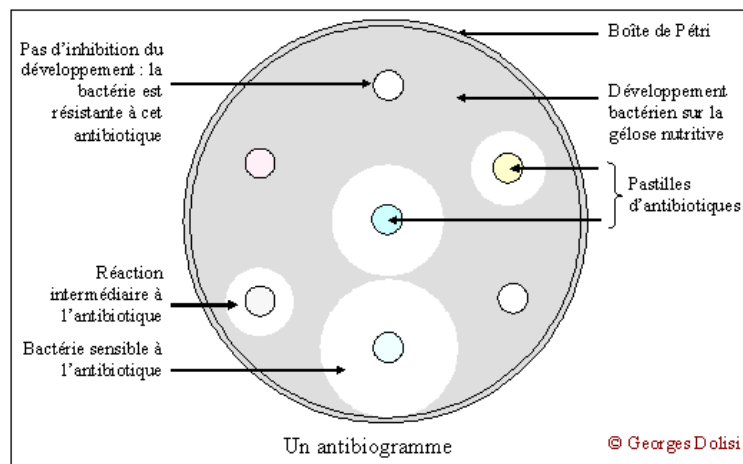


Figure 20 Schéma montrant un antibiogramme. [116]

Qu'en est-il de l'évolution des résistances de *Shigelles* (tableau IX)?

Tableau IX Fréquence des souches résistantes à chaque antibiotique pris individuellement chez *Shigella flexneri*, *sonnei*, *boydii* et *dysenteriae* en 2010 [117]

Sérotype	N	% d'isolats résistants												
		AMP	AMX	CTX	NAL	CIP	TET	CHL	GEN	AZI	STR	TMP	SUL	SXT
<i>S. sonnei</i>	85	10,6	1,2	2,4	29,4	24,7	77,6	2,4	1,2	28,2	80,0	96,5	80,0	85,9
<i>S. flexneri</i>	37	54,1	0,0	2,7	13,5	8,1	86,5	55,2	54,1	0,0	73,0	81,1	64,9	67,6
<i>S. boydii</i>	10	40,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	8,3	0,0	8,3	29,2	37,5	37,5	33,3
<i>S. dysenteriae</i>	3	66,7	0,0	0,0	66,7	0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0

AMP : ampicilline, AMX : amoxicilline, CTX : céfotaxime, NAL : acide nalidixique, CIP : ciprofloxacine, TET : tétracycline, CHL : chloramphénicol, GEN : gentamicine, AZI : azithromycine, STR : streptomycine, TMP : triméthoprim, SUL : sulfamide, SXT ; cotrimoxazole.

#### **V-2-1-2-1-4 : L'hémoculture :**

C'est un examen urgent, consistant à rechercher la présence de bactérie dans le sang. Les résultats contribuent à confirmer ou infirmer un diagnostic de bactériémie, adapter le traitement et de suivre l'efficacité du traitement.

Dans le cas des shigelloses, l'hémoculture est rarement pratiquée, le plus souvent, elle revient négative. [118]

Néanmoins, en novembre 1968, chez un malade hospitalisé, *Shigella flexneri 4* a été isolée d'une hémoculture. Ceci est rare mais mérite d'être signalé. [119]

Selon le contexte, l'hémoculture devant un état fébrile sévère permet d'isoler des *Shigella*, surtout chez l'immunodéprimé. [120]

#### **V-2-1-2-1-5 : Biologie moléculaire :**

De nouvelles méthodes de détection des *Shigella* dans les selles ont été développées. Elles utilisent la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) dirigée vers les gènes de virulence. Cette méthode consiste à amplifier une séquence nucléotidique.

Pour *Shigella*, la PCR fondée sur l'amplification d'une fraction du gène ipaH hébergé par le plasmide de virulence est de loin la plus utilisée, cela selon divers principes (après culture, directement dans les selles ou les aliments, PCR nichée, en multiplex). [121,122] (annexe 2 [147]).

Elle détecte toutes les souches virulentes des quatre groupes de *Shigella*, ainsi que les *Escherichia coli entéro-invasives*. C'est une technique très sensible permettant l'obtention de  $10^6$  copies en seulement 30 cycles à partir d'une seule molécule d'ADN, mais elle se prête mal au diagnostic rapide avec un délai de réponse variant de 6 à 12 h.

Le recours à l'électrophorèse, à l'hybridation ou au séquençage pour caractériser les produits amplifiés augmente les délais. L'intérêt se tourne actuellement vers l'utilisation d'automates de PCR en temps réel ; [123]

Ces techniques sophistiquées sont trop coûteuses pour un usage de routine et ne permettent nullement de déterminer la sensibilité aux antibiotiques ; [124]

#### **V-2-1-2-1-6: Nouvelles méthodes : [125]**

Le diagnostic biologique classique qui consiste à isoler et identifier le germe est souvent difficile dans les pays en développement. D'où l'intérêt d'un test de terrain simple, fiable et rapide.

Il détecte la forme la plus fréquente des dysenteries, due à *Shigella flexneri* 2a, Ce que montre l'étude de Farida Nato (Plate forme de production des protéines recombinantes et d'anticorps, Institut Pasteur) et Yves Germani (Réseau international des instituts Pasteur et unité mixte institut Pasteur-INSERM, Pr Philippe Sansonetti ) [126]

Le test en immunochromatographie sur bandelettes introduites dans un tube contenant les selles du patient affiche un marquage coloré discriminant en 5 à 15 min, selon que la bactérie est présente ou non. (Annexe 3)

Il a été évalué au Vietnam, avec l'institut Pasteur de Ho Chi Minh ville, et le sera dans le réseau international des Instituts Pasteur (Sénégal, la république centrafricaine, et Madagascar) au Chili, au Bangladesh à Djibouti avec l'armée française.

Un test analogue à valider a été développé contre la bactérie responsable de la Shigellose épidémique, *Shigella dysenteriae* de type 1, L'objectif est de développer des tests multiplex, pour détecter en un temps plusieurs agents pathogènes responsables de diarrhée.

### **V-2-1-2-2 : Diagnostic biologique indirect :**

#### **➤ Sérologie:**

Le sérodiagnostic n'est d'aucune utilité dans les syndromes dysentériques, car la montée des anticorps est tardive et il existe de nombreuses réactions croisées entre les antigènes somatiques des *Shigella* et ceux des autres entérobactéries.

Elle peut cependant être utilisée, dans le cadre d'enquêtes, pour évaluer l'incidence de la maladie dans une population.

Les anticorps sériques apparaissent 8 à 10 jours après le début clinique à un titre variant de 1/200 à 1/400.

La recherche d'agglutinines sur des sérums, prélevés à au moins 15 jours d'intervalle, peut présenter un intérêt en cas de polyarthralgies ou polyarthrites évoquant un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter que l'on peut rattacher à une shigellose. [14]

#### **V-2-2: Imagerie :**

L'imagerie n'a pas de place dans le diagnostic d'une gastro-entérite à *Shigelles*, néanmoins, elle permet de déceler des complications telles que le mégacôlon toxique.

Ce dernier, apparaît sur l'ASP sous forme d'une dilatation colique de 6cm en zone atteinte (figure 21)



**Figure 21** ASP montrant une dilatation colique. [127]



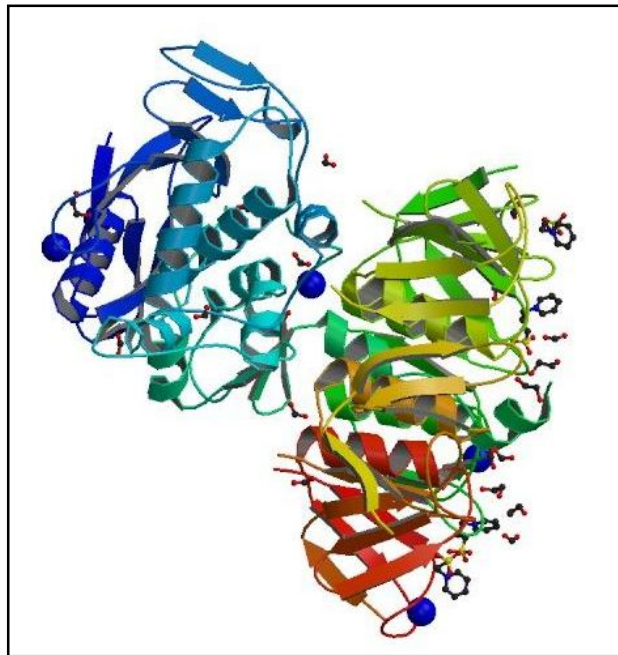
## VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Toute diarrhée fébrile de retour des tropiques, doit de principe faire suspecter une gastro-entérite à *Shigella*.

Devant une simple diarrhée aqueuse, le diagnostic différentiel se pose avec une salmonellose et une infection à *Escherichia coli* entérotoxigène.

Devant un tableau clinique invasif, une salmonellose non typhique doit être évoquée, mais aussi une infection à *Escherichia coli* entéroinvasif ou entérohémorragique, à *Yersinia*, à *Campylobacter*.

A noter que les *Escherichia coli* entéroinvasif peuvent donner un tableau clinique en tout point similaire aux shigelloses sévères, avec production de toxine *Shiga*. (Figure 22)



**Figure 22** Structure 3D de la shiga-toxine sécrétée par *Escherichia. coli* O157:H7. [128]

Une diarrhée sanglante à *Escherichia coli* entérohémorragique est envisageable, ainsi pour *Escherichia coli* O157 H7 circulant dans plusieurs pays africains notamment la Côte d'Ivoire, Kenya, Nigeria, et la République Centrafricaine avec quelques foyers épidémiques identifiés au Swaziland en 1992 et au Cameroun entre 1997 et 1998.

Il faut rester vigilant devant un syndrome dysentérique non fébrile qui peut révéler une parasitose telle que l'amibiase à *Entamoeba Histolytica*, la bilharziose et la balantidiose, ou encore une pathologie colique inflammatoire, néoplasique, voire médicamenteuse. La découverte de kystes d'*Entamoeba Histolytica* dans une selle sanglante n'en fait pas automatiquement la cause de la maladie, un portage asymptomatique d'*Entamoeba Histolytica* restant fréquent en zone tropicale.

La co-infection bilharziose-shigellose est connue, ainsi, *Schistosoma mansoni* semblant majorer la morbidité des *Shigelles*. [25]



## VII -TRAITEMENT :

### VII-1-L'antibiothérapie :

Toutes les gastro-entérites à *Shigella* doivent être traitées par antibiotiques. On peut ainsi réduire le risque de complications graves et de décès, raccourcir la durée des symptômes et accélérer la disparition de *Shigella* des selles. L'antibiothérapie est souvent empirique en l'absence de coproculture ou par défaut d'isolement de la souche, elle repose alors sur la connaissance du profil de résistance des *Shigelles* dans le pays, la région de provenance pour le voyageur, voire dans les pays limitrophes. L'amélioration des systèmes de surveillance épidémiologique s'impose à la fois pour définir le profil de sensibilité aux antibiotiques et pour détecter précocement des épidémies. [129 ,130]

Toutefois, avant l'antibiothérapie empirique, il est indispensable de connaître le profil de l'antibiorésistance des souches locales de *Shigella*.

À ce jour, les fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine ont été actives contre *Shigella*, mais des flambées dues à des souches de *Shigella dysenteriae type 1* résistantes à ces antibiotiques ont été observées. [39, 40]

Il est tout à fait justifié, compte tenu de nos connaissances sur les précédentes épidémies, de s'attendre ces prochaines années à de nouvelles épidémies de shigellose dues à la résistance de *Shigella dysenteriae type 1* aux fluoroquinolones, en particulier en Asie du Sud Est et vraisemblablement en Afrique. En effet, dans le passé, les épidémies ont souvent été détectées tardivement, de même que l'étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques.

Il est donc primordial que, dès à présent, le système de surveillance épidémiologique soit amélioré, notamment en mettant en œuvre des outils de diagnostic rapide tels que des bandelettes immunochromatographiques, et en définissant au plus tôt le profil de sensibilité aux antibiotiques.

Cela implique des moyens d'interventions prépositionnés, notamment en pays en voie de développement.

En Asie, selon l'OMS, [54] la résistance aux antibiotiques couramment utilisés est fréquente, et elle est alarmante (tableau X) dans le cas de *Shigella dysenteriae type 1*.

En Afrique, la résistance à l'acide nalidixique est plus courante dans la région des Grands Lacs qu'en Afrique australe ou occidentale. L'efficacité clinique de l'acide nalidixique est mise en cause depuis quelques années, même contre certaines souches sensibles in vitro de *Shigella dysenteriae type 1*. [39,40]

**Tableau X** Exemples de taux de résistance des *Shigelles*  
à 4 antibiotiques dans plusieurs pays. [25]

<b>Pays (période, effectif)</b>	<b>AMP %</b>	<b>TMP-SMX %</b>	<b>CIPRO %</b>	<b>NAL %</b>
<b>Vietnam</b> (2004, n=28)	75	89,3	3.6	7.1
<b>Thaïlande</b> (2002-2003, n=146)	90	94		
<b>Inde</b> (1995-2000, N=166)	67	90	0	29
<b>Pakistan</b> (2002-2003, N= 193)	55.5	87,8	0	39
<b>Indonésie</b> (2001-2003, N=1203)	73 à 95			
<b>Chine</b> (2002 ; n = 331)	95,5	67,3	5,9	99,7
<b>Corée</b> (1980-2000,n 138)	30			86
<b>Nigéria</b> (1999-2000 ; n = 62)	90	85	0	
<b>Chili</b> (1997-2001 ; n = 178)	82	65	0	0
<b>Brésil</b> (1999-2004 ; n = 296)	56	90		
<b>Argentine</b> (1990-1997 ; n = 771)	100	84		
<b>États-Unis</b> (1999-2002 ; n = 1604)	78	46	0	1
<b>France</b> (2003 ; n = 1000)	36	36		
<b>Grèce</b> (1991-1995 ; n = 52)	46	28,8		
<b>Turquie</b> (1995-2002 ; n = 218)	23	70	0	
<b>Israël</b> (1998-2000 ; n = 617)	85	94	0,5	2

**Amp** : ampicilline ; **Cipro** : ciprofloxacine ; **Nal** : acide nalidixique ; **TMP-SMX** : triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Les observations réalisées en Asie, et celles faites dans la région des Grands Lacs en Afrique démontrent que *Shigella dysenteriae type 1* devient résistante après quelques années d'utilisation intensive de cet antibiotique, cela, à l'instar des autres antimicrobiens précédemment utilisés contre la dysenterie bacillaire.

Il faut donc s'attendre à une forte diminution de l'efficacité de l'acide nalidixique lors de futurs épisodes épidémiques en Afrique.

D'où la nécessité de disposer de systèmes de surveillance épidémiologique encore plus efficaces pour détecter au plus tôt les premiers cas, et mieux suivre le profil de sensibilité aux antimicrobiens pendant et entre les épisodes épidémiques. [131]

Les récents travaux (tableau X) montrent l'importance mondiale de la résistance à l'ampicilline et au sulfaméthoxazole-triméthoprime, et le manque de données portant sur le continent africain. De nombreux travaux signalent une résistance à 2 ou 3 antibiotiques, on parle alors de multirésistance. À titre d'exemple, elle est de l'ordre de 50 % en Turquie et au Chili, 65 % en Égypte et aux États-Unis, 70 % en Inde, au Vietnam et Nigeria, et 80 % en Grèce.

Une épidémie de dysenterie bacillaire à *Shigella dysenteriae de type 1* est survenue en 1994 parmi les réfugiés rwandais à Goma, dans ce qui était alors le Zaïre. La souche responsable de cette épidémie était résistante à tous les antibiotiques courants. Le seul agent antimicrobien efficace disponible était la ciprofloxacine. Selon les critères cliniques, le traitement a été efficace pour 285 patients soit 85,6 %. Il a été inefficace pour 6 patients et 14 décidèrent de l'interrompre alors que leur état était en voie d'amélioration. Ceci confirme que la ciprofloxacine est cliniquement efficace contre les épidémies de dysenterie bacillaire à *Shigella dysenteriae de type 1* multirésistante.

Cependant, ce traitement est coûteux, difficile à obtenir et nécessite une organisation rigoureuse pour son acheminement et sa distribution qui doit être surveillée afin de limiter le risque d'émergence des résistances.[132]

La résistance à l'acide nalidixique est liée à une mutation dans le gène *gyrA* aboutissant à une modification en acides aminés de la DNA-gyrase, cible des quinolones.

La résistance au triméthoprim et au sulfaméthoxazole est liée à la production d'un variant de la dihydrofolate-réductase 1.

La résistance à l'ampicilline est médiée par la production d'une bêtalactamase plasmidique de type TEM-1 (Il s'agit d'une  $\beta$ -lactamase plasmidique qui fut rapportée pour la première fois en 1963 chez une patiente grecque nommée Temoneira, d'où la protéine tire son nom) ou OXA-1. (hydrolysant oxacilline) [133]

Enfin d'exceptionnelles souches de *Shigella sonnei* et *Shigella flexneri* résistantes à la ceftriaxone par le biais d'une bêta-lactamase à spectre étendu ont été observées dans 5 pays notamment en France, en Argentine, en Turquie, en Taiwan, et en Corée. [134]

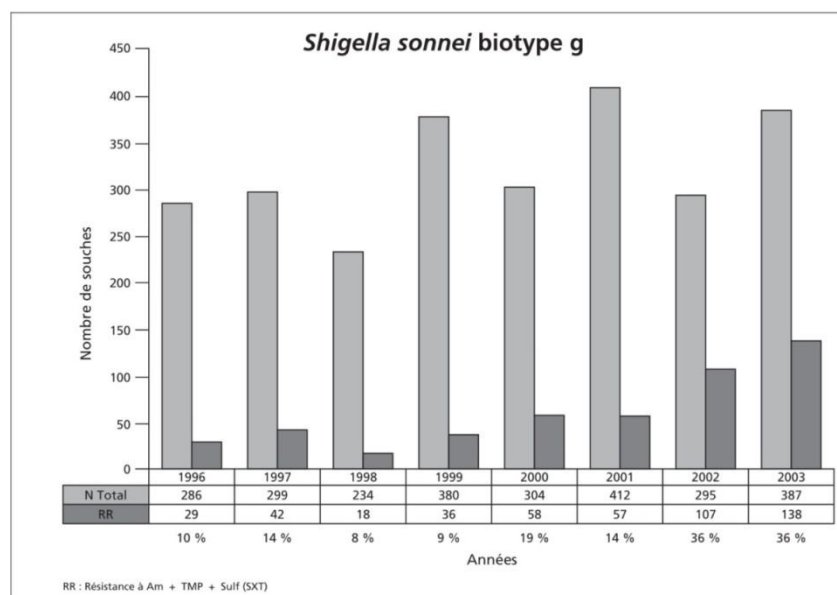
En France, Le centre national de référence se base sur l'interprétation des données issues des souches reçues au centre. Sur un peu moins de 1000 souches de *Shigella* par an, 30 % concernent *Shigella sonnei*. Les souches résistantes à l'ampicilline et au co-trimoxazole sont en augmentation depuis 2001: 14 % en 2001, 36% en 2002 et 2003. [110]

Comme le montre si bien le tableau XI :

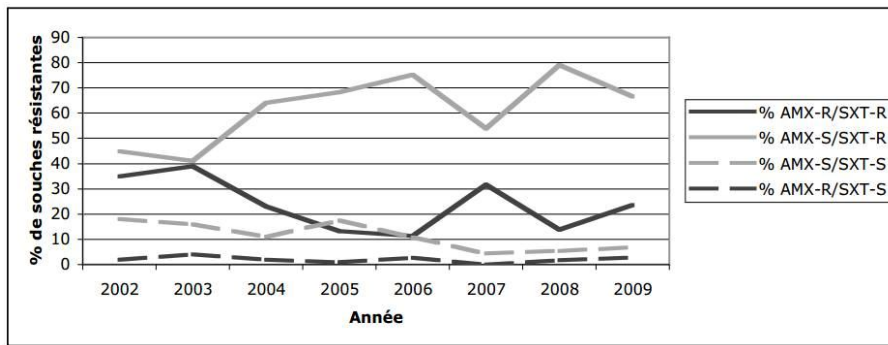
**Tableau XI** Evolution de la résistance à l'ampicilline et la cotrimoxazole. [135]

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ampicilline Co - trimoxazole	14	36	39	23	30	11 ,4	33 ,3	19,3	27,4	13%

Depuis 1999, la proportion de souches résistantes à ces deux antibiotiques est en augmentation comparativement à ce qui est observé pour les souches sensibles à chaque antibiotique et résistantes à l'autre, ou sensibles aux deux antibiotiques (figure 23 et figure 24 et figure 25).

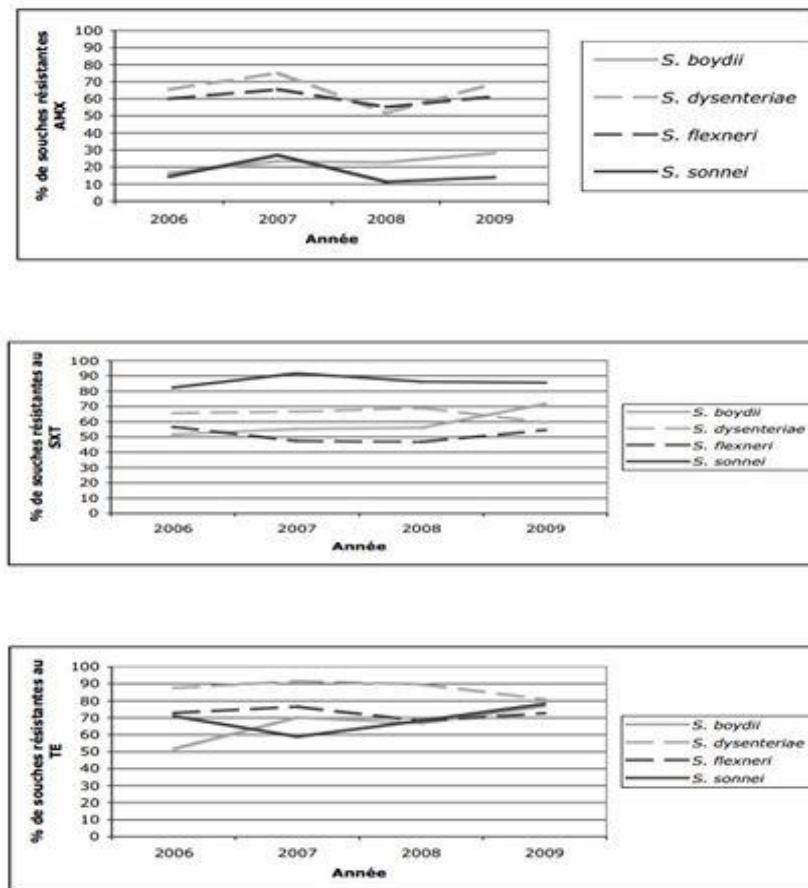


**Figure 23** Souches de *Shigella sonnei* résistantes à l'ampicilline et au cotrimoxazol (TMP-SXT) [110]



R= résistant, S= sensible

**Figure 24** Analyse des tendances de résistance à l'amoxicilline (AMX) et au cotrimoxazole (SXT) chez *Shigella sonnei* biotype g. [136]



**Figure 25** : Evolution des résistances des *Shigella* aux différents antibiotiques.

TE : tétracycline, SXT : cotrimoxazole, AMX : amoxicilline. [136]

Pour prendre la décision de traiter, il convient d'évaluer si l'on est face à un cas isolé ou face à des cas groupés de gastro-entérite:

- Face à un cas isolé, le traitement ne peut débuter qu'après avoir établi un diagnostic bactériologique.
- Face à des cas symptomatiques groupés autour d'au moins un cas confirmé bactériologiquement, le traitement peut débuter sans attendre les résultats de la coproculture.

En pratique, l'ampicilline, le cotrimoxazole, les tétracyclines ne doivent pas être utilisées (tableau XII).

**Tableau XII** Antibiotiques non recommandés pour le traitement d'une Shigellose. [25]

Antibiotique	Rationnel
Ampicilline, chloramphénicol, cotrimoxazole, tétracyclines	La plupart des shigelles en sont résistantes
Acide nalidixique	La plupart des shigelles en sont résistantes Son utilisation expose au risque de résistance à la ciprofloxacine
Nitrofuranes, aminosides, amoxicilline, céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> générations	Mauvaise pénétration dans la muqueuse intestinale

De nombreuses souches de *Shigelles*, en particulier *Shigella dysenteriae de type 1* sont multirésistantes aux antibiotiques précédemment utilisés tels que les tétracyclines, l'ampicilline, le cotrimoxazole, et l'acide nalidixique.

Les fluoroquinolones constituent le traitement de première intention (tableau XIII) pour tous les malades atteints de shigellose.

Elles comportent de nombreux avantages:

- Une activité plus élevée, une moindre résistance, des doses et une durée du traitement inférieures.
- Les experts réunis en février 2004 au Bangladesh ont fondé l'emploi de la ciprofloxacine en première intention sur:
  - son innocuité administrée aux enfants.
  - le coût du traitement qui depuis la vente des médicaments génériques est moins élevé que celui de l'acide nalidixique.

La ciprofloxacine est prescrite dans les formes classiques à la dose de 500 mg, à raison de 2 fois par jour per os chez l'adulte pendant 3 jours, et à la dose de 20 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant.

Un traitement minute c'est à dire prise unique donne, chez l'adulte, les mêmes résultats, avec un taux de guérison de 90%.

Dans les formes graves, une C3G telle que la céfotaxime est associée à la ciprofloxacine, elle est prescrite par voie intraveineuse, d'autant que le pronostic vital est en jeu.

Peuvent être prescrits en 2<sup>ème</sup> intention : la ceftriaxone, ou l'azithromycine.  
[137]

**Tableau XIII** Modalités de prescription du traitement antibiotique : [137,25, 138]

Antibiotiques	Posologies
1 <sup>ere</sup> ligne :  Ciprofloxacin	Enfant : 20mg/kg  adulte : 500mg  2/jr/3jr per os
2 <sup>eme</sup> ligne :  Ceftriaxon	Enfant : 50 à 100 mg/kg  adulte : 1 à 1.5 g  1/jr/2 à 5 jr en IM
Azithromycine	6 à 20 mg/kg 1/jr/ 1à 5 jr en per os

## VII-2 Mesures associées :

A côté de l'antibiothérapie, il faut corriger les pertes hydrique et électrolytique si elles existent. Au cours des infections sévères chez l'enfant, notamment avec *Shigella dysenteriae type 1* et *Shigella flexneri*, l'hyponatrémie est souvent sévère (parfois < 120 mEq/l) et entraîne une forte mortalité liée à des perturbations neurologiques centrales.

Certains préconisent une perfusion saline hypertonique (3 %), à raison de 12 ml/kg pendant 2 heures, pour rétablir rapidement la natrémie et limiter les manifestations neurologiques. De même, chez les patients dénutris, l'hypoglycémie due à l'absence de réserves énergétiques requises lors de la néoglycogénèse, doit être corrigée car elle peut être fatale. Il est préconisé de perfuser du glucose à 1 g/kg (5,6 mmol/kg) durant 5 à 10 minutes puis de poursuivre jusqu'au contrôle de l'infection, avec une perfusion à 50 g/l. [22]

La Shigellose est parfois associée à une déshydratation due à la perte d'eau et d'électrolytes. L'état d'hydratation du patient devra être soigneusement évalué à intervalles réguliers. Le risque de décès est aggravé chez les patients ayant des signes de déshydratation et ils doivent être hospitalisés pour recevoir un traitement adéquat.

La réhydratation par voie orale permet de corriger ou de prévenir la déshydratation chez la plupart des patients et évite de devoir recourir à la voie intraveineuse. Les sachets de sels de réhydratation orale (SRO) peuvent être utilisés chez tous les patients, enfants compris. La formule des SRO recommandés par l'OMS et l'UNICEF a été récemment modifiée et contient maintenant moins de glucose et de sels.

Seule une petite proportion de patients doivent être réhydratés par voie intraveineuse, en général en début de traitement. On donnera la solution de SRO dès que le patient sera capable de boire, avant même d'arrêter le traitement intraveineux. Le Ringer-lactate est le liquide de choix pour la réhydratation intraveineuse, mais il faut être prudent chez les enfants souffrant de malnutrition en raison du risque d'hypokaliémie et d'hypoglycémie. On peut aussi utiliser du soluté physiologique. Les solutions glucosées simples sont inefficaces et ne doivent pas être utilisées.

Il est indispensable de continuer à alimenter les patients atteints de diarrhée sanglante pour hâter la guérison et empêcher l'hypoglycémie et la malnutrition. [139]

De même, en zone d'endémie tropicale, l'allaitement maternel et la supplémentation en zinc chez l'enfant de moins de 5 ans sont encouragés.



## VIII -PROPHYLAXIE :

Les mesures de lutte contre la gastro-entérite bactérienne à *Shigelles* impliquent une prise en charge des cas appropriés, mais doivent également et avant tout, porter sur le comportement, l'hygiène personnelle, l'assainissement et l'approvisionnement en eau potable et en aliments.

Il est tellement évident que ces deux derniers sont considérés maintenant comme les deux principaux piliers de prévention contre les maladies hydriques orofécales.

Et pourtant pour une grande partie des plus démunis de la planète, ces biens de première nécessité restent un luxe.

En effet, plus de 1,1 milliards de nos contemporains n'ont pas accès à l'eau potable provenant d'une source améliorée, et ils sont 2,6 milliards à être privés d'assainissement de base.[140]

La prophylaxie repose également sur la lutte contre le péril fécal, représenté par les excréta des malades et des porteurs asymptomatiques, l'amélioration de l'hygiène et de l'état sanitaire des populations.

Pour le touriste, la prophylaxie se résume au respect des règles d'hygiène élémentaire. Le lavage des mains à l'eau savonneuse associé au brossage des ongles après chaque passage aux toilettes et avant toute manipulation de denrées alimentaires est fondamental. [141]

Le voyageur doit avoir conscience du danger alimentaire.

On recommande de privilégier les aliments bien cuits, de peler les fruits, conformément au proverbe anglo-saxon :

*‘ ‘ boil it, cook it, peel it, or forget it ’ ’.*

Il est également souhaitable d'éviter les crudités, les produits laitiers, les coquillages, les glaçons et les glaces.

L'eau doit être bue encapsulée, bouillie, filtrée ou désinfectée.

En zone d'endémie, comme pour toute maladie diarrhéique, la prophylaxie repose sur des programmes d'éducation sanitaire [142,143] et d'amélioration des conditions d'hygiène. Il s'agit de l'approvisionnement en eau potable et de son stockage dans de bonnes conditions, de l'aménagement de latrines, (annexe 4 [142]) de la réglementation de l'utilisation agricole de matières fécales humaines. Il faut promouvoir l'apprentissage de l'hygiène individuelle aux toilettes et du lavage des mains après défécation, ce qui suppose l'accès à l'eau aux WC.

La lutte contre les mouches est associée à la lutte contre les détritrus, il faut donc encourager l'usage des poubelles de maison et veiller à ce que les préparations alimentaires soient recouvertes par un tissu protecteur propre.

L'utilisation de l'eau et du savon pour se laver les mains s'accompagne d'une réduction sensible du risque de diarrhée, ce geste de propreté peut être enseigné des l'école dans des programmes d'éducation. [144]

Mais l'usage du savon se heurte parfois à une représentation plus cosmétique qu'agent antimicrobien.

Parallèlement, il faut promouvoir l'allaitement maternel pour les nourrissons et les jeunes enfants. Les enfants nourris au sein ont moins d'épisodes de diarrhée ou de dysenterie due à *Shigella*, et lorsqu'ils sont atteints, ils le sont moins gravement que ceux qui ne sont pas allaités. Il faut promouvoir également la vaccination antirougeoleuse, l'utilisation de solutés de réhydratation orale et le recours à des centres de convalescence nutritionnelle post-diarrhées infantiles.

Toutes ces améliorations sont illusoire dans de nombreuses régions du monde.

Le projet vaccinal prend toute son importance en raison de la forte prévalence de la maladie, de sa morbidité, de la multirésistance, et du prix trop coûteux des antibiotiques par rapport au revenu individuel dans les pays pauvres.

Les résultats d'un essai clinique [145] visant à évaluer l'efficacité d'un vaccin oral contre *Shigella dysenteriae* de type 1 viennent d'être publiés dans la revue *vaccine*.

Elaboré par une équipe de l'Institut Pasteur et de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

Ce vaccin s'avère bien toléré et induit une réponse immunitaire dont le niveau laisse présager une protection satisfaisante après une seule administration.

Plusieurs années de recherche dans l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire, dirigée par Philippe Sansonetti à l'institut Pasteur, ont permis la mise au point d'un candidat vaccin contre la *Shigella dysenteriae type 1*. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, obtenu par inactivation ciblée de certains gènes de la bactérie impliqués dans sa virulence.

Ce vaccin a été nommé "SC599". Après un essai de phase I (annexe 5 [148]) qui a permis de vérifier sa non toxicité, l'institut Pasteur a donc engagé dès 2006, un essai de phase II pour évaluer son immunogénicité.

Chez environ 40 % des sujets, les deux dosages se sont avérés immunogènes, c'est-à-dire capables de déclencher la production de cellules produisant des anticorps spécifiques contre la bactérie.

La prochaine étape est le lancement d'un second essai de phase II, déjà en préparation : il visera à utiliser deux doses vaccinales, et non une dose unique.

La dose de rappel serait administrée quelques semaines après la dose initiale.

L'objectif des chercheurs est de réussir à faire du candidat SC599 un vaccin efficace pour le plus grand nombre, peu coûteux et facile à utiliser sur le terrain, puisqu'administré par voie orale.



## IX -CONCLUSION :

En dépit d'efforts en matière de programme sanitaire, la gastro-entérite à *Shigelles* constitue toujours une préoccupation sanitaire.

Elle demeure endémique dans de nombreux pays en développement.

La vaccination est urgemment attendue, des progrès importants ont été accomplis et des recherches complémentaires sont en cours pour répondre aux questions suivantes :

Quelles souches faut t'il inclure dans un vaccin potentiel destiné à être utilisé à l'échelle mondiale ? Quelles sont les meilleures mutations qui permettent d'atténuer les souches vivantes? [14]

En attendant un vaccin qui tarde à venir, l'antibiothérapie repose sur 3 molécules : La ceftriaxone, la ciprofloxacine et l'azithromycine.

Le pilier de la prévention réside toujours dans l'application rigoureuse des mesures d'hygiène tant individuelles que collectives.



*Annexes*

## ANNEXE 1 :

### ➤ **Gélose lactosée au BCP :**

**Composition :** en grammes par litre d'eau distillée.

- Peptone .....	5
- Extrait de viande. ....	3
- Lactose.....	10
- BCP .....	0,025
- Agar.....	15
pH final = 7	

### **Principe :**

La fermentation du lactose en acide est révélée, en présence de pourpre de bromocrésol, par le virage du bleu violacé au jaune.

Les germes lactose-négatif donnent des colonies de couleur bleue

### ➤ **Gélose Lactosée DE DRIGALSKI :**

**Composition :**

Pour 1 litre de milieu :

- Tryptone .....	15,0 g
- Extrait de viande .....	3,0 g
- Extrait autolytique de levure.....	3,0 g
- Désoxycholate de sodium .....	1,0 g
- Thiosulfate de sodium .....	1,0 g
- Lactose .....	15,0 g
- Cristal violet .....	5,0 mg
- Bleu de bromothymol .....	80,0 mg
- Agar agar bactériologique .....	11,0 g
pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C : 7,4 ± 0,2	

**Principe :**

Le développement des bactéries à Gram positif est inhibé en présence de cristal violet et de désoxycholate de sodium.

- La fermentation du lactose se traduit par une production d'acide qui entraîne le virage au jaune du bleu de bromothymol.
- Ce milieu ne limite que partiellement l'envahissement par les Proteus

Dans le cas où leur présence peut être suspectée, il est possible de déposer 1 à 2 gouttes d'alcool dans le couvercle de la boîte de Pétri juste avant d'ensemencer. Les vapeurs d'alcool limitent l'envahissement, sans inhiber la culture des entérobactéries.

➤ **Gélose lactosée de Mac Conkey :**

**Composition :**

Pour 1 litre de milieu :

- Peptone pancréatique de gélatine .....17,0 g
- Tryptone .....1,5 g
- Peptone pepsique de viande .....1,5 g
- Lactose .....10,0 g
- Sels biliaires .....1,5 g
- Chlorure de sodium.....5,0 g
- Rouge neutre .....30,0 mg
- Cristal violet .....1,0 mg
- Agar agar bactériologique .....13,5 g

pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C : 7,1 ± 0,2.

**Principe :**

L'inhibition des microorganismes à Gram positif est due à la présence de sels biliaires et de cristal violet. Ce colorant inhibe principalement le développement des entérocoques et des staphylocoques.

- La fermentation du lactose en acide est révélée en présence de rouge neutre par la formation de colonies roses ou rouges.
- Les microorganismes lactose-négatif présentent des colonies incolores.

➤ **Gélose lactosée Hektoen :**

**Composition :**

En g par litre d'eau distillée

Protéose peptone	12g
Extrait de levure	3g
Chlorure de sodium	5g
Thiosulfate de sodium	5g
Sels biliaires	9g
Citrate de fer III et d'ammonium	1,5g
Salicine	2g
Lactose	12g
Saccharose	12g
Fuschine acide	0,1g
Bleu de bromothymol	0,065g
Agar	14g
Eau distillée (qsp)	1000mL

**Principe :**

Ce milieu contient trois types de glucides : la salicine, qui est un hétéroside, le saccharose et le lactose. L'orientation de l'identification des colonies isolées est fondée sur l'attaque de ces trois glucides, les *Salmonelles* et les *Shigelles* n'attaquant aucun de ces glucides.

Un autre caractère biochimique que l'on peut suivre sur ce milieu est la production d' $H_2S$  à partir de thiosulfate. Elle se traduit par l'obtention de colonies à centre noir, coloration due à la formation de sulfure de fer. Ce caractère est important car il permet de différencier les *Salmonella* ( $H_2S$  +) des *Shigella* ( $H_2S$  -).

Deux indicateurs sont présents dans le milieu :

- Le bleu de bromothymol (indicateur de pH)
- La fuschine acide qui se colore en présence d'aldéhyde. On observe alors une teinte saumonée si la souche utilise un ou plusieurs des glucides présents

➤ **Gélose lactosée XLD :**

Composition :

Pour 1 litre de milieu :

- Extrait autolytique de levure.....3,00 g
- L-Lysine .....5,00 g
- Lactose .....7,50 g
- Saccharose .....7,50 g
- Xylose .....3,75 g
- Désoxycholate de sodium .....1,00 g
- Chlorure de sodium.....5,00 g
- Thiosulfate de sodium .....6,80 g
- Citrate ferrique ammoniacal .....0,80 g
- Rouge de phénol.....80 mg
- Agar agar bactériologique .....12,50 g

pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C :  $7,4 \pm 0,2$ .

**Principe :**

Le désoxycholate de sodium assure l'inhibition de la flore contaminante à Gram positif.

-Le xylose est fermenté par presque tous les germes entéropathogènes, à l'exception des *Shigella*

. Après avoir utilisé le xylose, les *Salmonelles* décarboxylent la lysine (par l'intermédiaire de leur lysine-décarboxylase) en cadavérine, ce qui provoque une augmentation de pH. En milieu devenu alcalin, les colonies de *Salmonelles* se présentent sous le même aspect que les *Shigelles*, c'est à dire par des colonies de couleur rouge en présence de l'indicateur, le rouge de phénol. Dans ces conditions, ainsi que par réduction du citrate ferrique ammoniacal, les entérobactéries pathogènes qui produisent du sulfure d'hydrogène se manifestent par un noircissement qui est dû à l'apparition de sulfure de fer au centre des colonies.

-L'addition de lactose et de saccharose au milieu permet aux coliformes qui décarboxylent la lysine de produire un excès d'acidité faisant virer l'indicateur au jaune, ce qui favorise leur différenciation. Les germes non pathogènes qui ne décarboxylent pas la lysine produisent également une acidification résultant des fermentations sucrées. L'abaissement de pH s'oppose alors au noircissement des colonies

➤ **Gélose lactosée SS :**

**Composition :**

Formule en g/L d'eau distillée :

Extrait de viande de bœuf	
Bio-polytone	5
Sels biliars	5
Lactose	8,5
Citrate de sodium	10
Thiosulfate de sodium	8,5
Citrate ferrique	8,5
Vert brillant	1
Rouge neutre	0,330 mg
Agar	0,025
pH = 7,0	13,5

**Principe :**

Le milieu contient 3 inhibiteurs : sels biliars, vert brillant et forte concentration en citrate de sodium. Ceux-ci empêchent la pousse de toutes bactéries Gram<sup>+</sup>, et rendent difficile la croissance des bactéries Gram<sup>-</sup> autres que *Salmonella* et *Shigella*.

Le milieu contient du lactose dont la fermentation est révélée par le virage de l'indicateur coloré, le rouge neutre, à sa teinte acide.

Si la bactérieensemencée fermente le lactose, le milieu devient rouge, par virage du rouge neutre, du fait de l'acidification du milieu.

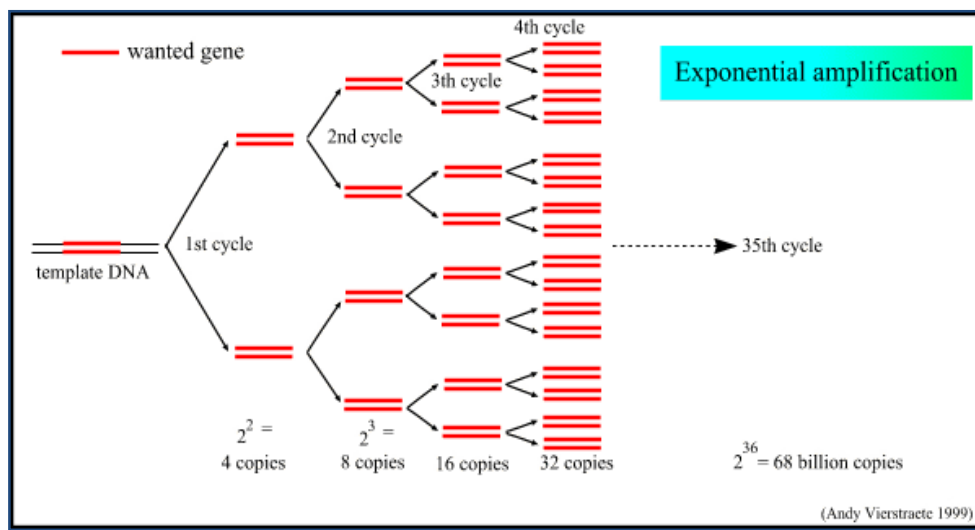
Le milieu contient du thiosulfate à partir duquel les bactéries qui en sont capables peuvent produire H<sub>2</sub>S, qui sera révélé par le citrate ferrique.

Si la bactérieensemencée produit H<sub>2</sub>S, en présence du fer III, un précipité noir se forme au centre de la colonie.

## ANNEXE 2 : [147]

Principe de la PCR :

- Amplification exponentielle d'un ADN cible
- 20 à 40 cycles d'amplification
- Chaque cycle comprend 3 étapes:
  - Dénaturation de l'ADN par la chaleur à 95° : séparation des 2 brins
  - Hybridation avec 2 amorces de 10 à 20 nucléotides encadrant la région à amplifier
  - Élongation à partir des amorces grâce à une enzyme thermostable agissant à 72°



**PCR en temps réel :**

Le principe de la PCR en temps réel repose sur la possibilité de suivre la quantité d'ADN présente dans la réaction à tout instant et non à la fin de la PCR (PCR en point final).

Des sondes fluorescentes se fixent:

- soit sur l'ADN double brin.
- soit sur une séquence d'ADN précise

Ces sondes ne fluorescent qu'une fois fixées à l'ADN.

La mesure de la fluorescence permet de déterminer "en temps réel" si le fragment recherché (amplicon) est effectivement présent –et donc amplifié –sans avoir besoin de faire une électrophorèse par exemple. De plus, la fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés pendant la réaction PCR.

La quantité d'amplicons est corrélée à la quantité initiale d'ADN de la matrice originale, ce qui permet pour d'autres applications de «doser» la matrice originale. Meilleure reproductibilité et meilleure précision que la PCR quantitative classique

#### **PCR nichée:**

Des séries d'amorces successives peuvent être utilisées pour améliorer le rendement PCR de la séquence d'ADN cible (Newton et Graham, 1994).

La PCR nichée est effectuée en 15 à 30 cycles avec une série d'amorces, puis en 15 à 30 cycles supplémentaires avec une deuxième série d'amorces, pour une région interne du premier produit ADN amplifié. Ainsi, le plus grand fragment produit lors des premiers cycles de la PCR est utilisé comme matrice pour la seconde PCR.

La PCR nichée peut augmenter considérablement la sensibilité et la spécificité de l'amplification de l'ADN. La spécificité est particulièrement améliorée parce que cette technique élimine presque toujours tout faux produit d'amplification non spécifique.

Cela est dû au fait qu'après la première PCR il est peu probable que les produits non spécifiques soient suffisamment complémentaires des amorces successives pour pouvoir servir de matrice pour une amplification supplémentaire, la séquence cible désirée étant dès lors amplifiée préférentiellement. Toutefois, le risque accru de contamination est un inconvénient de cette sensibilité extrême et l'exécution de ces PCR doit avoir lieu avec le plus grand soin, particulièrement en laboratoire diagnostique.

**PCR multiplex :**

Alors que la PCR standard utilise généralement une paire d'amorces pour amplifier une séquence spécifique, la PCR multiplex utilise des paires multiples d'amorces pour amplifier simultanément un grand nombre de séquences.

La présence de nombreuses amorces PCR dans un seul tube pourrait poser beaucoup de problèmes, tels que la formation accrue de produits PCR mésamorçés, de dimères d'amorce et la discrimination d'amplification de fragments d'ADN plus longs.

Pour ce type d'amplification PCR, on choisit des amorces ayant des températures d'hybridation semblables. Les longueurs des produits amplifiés devraient être semblables; de grandes différences de longueur des ADN cibles favoriseront l'amplification de la cible courte par rapport à la cible longue, ce qui aboutit à des différences de rendement de produits amplifiés. En outre, les tampons utilisés pour la PCR multiplex contiennent la polymérase Taq, qui diminue la compétition entre les amplicons et la discrimination de fragments d'ADN plus longs pendant la PCR multiplex.

Les produits de la PCR multiplex peuvent subir une hybridation supplémentaire avec une sonde spécifique du gène pour vérification.

## ANNEXE 3 :

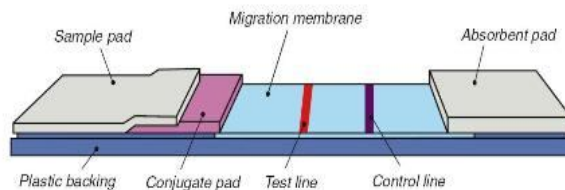
### ➤ Test en immunochromatographie :

#### ▪ Le principe

Un test immunochromatographique est basé sur la migration de nano ou microparticules le long d'une membrane. La réponse obtenue est qualitative (oui/non).

La détection rapide d'antigènes parasitaires, bactériens ou viraux par immunochromatographie sur membrane consiste à déposer l'échantillon à tester (sang, urines, selles, pus, ...) à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou carton. Si l'antigène recherché est présent, il se lie avec un anticorps marqué le plus souvent à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon lyse - migration, les complexes antigènes -anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane. Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée. L'excès de complexe conjugué continue à migrer et est immobilisé par un anticorps (anti-lapin ou anti-souris), l'accumulation des complexes colorés entraîne l'apparition d'une ligne colorée, cette seconde ligne ou ligne de contrôle valide le bon fonctionnement de la réaction. En cas de réaction négative, seule la ligne contrôle est colorée. L'apparition des bandes est rapide: en 15 à 20 mn.

Le principe de la détection rapide d'anticorps par immunochromatographie sur bandelette est identique.



#### ▪ Avantages

- Rapidité d'exécution : temps d'obtention du résultat après dépôt de l'échantillon : 20 min maximum
- Technicité réduite : manipulation unique (dépôt de l'échantillon) et aucun équipement de laboratoire
- Faible coût.

## ANNEXE 4 : [142]

Les systèmes pour la gestion des excréments humains dans les camps et les zones rurales sont généralement simples et peu coûteux, comme des latrines à fosse ou à tranchée. La communauté de déplacés peut posséder les connaissances et l'expertise technique pour creuser de telles installations.

Différents types de latrines et de technologies sont généralement proposées :

- Les latrines à fosse sont les sanitaires les plus couramment utilisés dans les camps et peuvent être améliorées avec une ventilation pour devenir des latrines améliorées à fosse auto ventilée. Dans l'idéal, elles sont utilisées par un seul ménage ou un groupe de ménages. Les latrines améliorées à fosse auto ventilée peuvent être construites avec une deuxième fosse (latrines améliorées à double fosse auto ventilée), ce qui convient parfaitement quand les trous ne peuvent pas être profonds et sont donc rapidement remplis.
- Les latrines à tranchée sont généralement creusées dans les situations d'urgence pour un grand nombre d'utilisateurs ; elles doivent faire entre 1,8 et 2,5 mètres de profondeur et 75 à 90 cm de largeur ; la longueur recommandée pour 100 personnes est de 3,5 mètres.
- Les latrines à chasse d'eau sont relativement simples à concevoir mais elles nécessitent un sol perméable pour l'infiltration. Elles ne conviennent que s'il y a assez d'eau pour évacuer les excréments et si la population du camp est habituée à ce type de latrines.
- Les latrines à sondage creusées manuellement ou mécaniquement, sont rapidement mises en place mais elles comportent plus de risques d'odeurs, de mouches et de contaminations de l'eau souterraine

## ANNEXE 5 : [148]

### ➤ Essai vaccinal de phase I avec SC599

SC599 est un vaccin oral développé par P. Sansonetti et son équipe. Il s'agit une souche vivante atténuée génétiquement modifiée *Shigella dysenteriae type-1*

Ce candidat vaccin a été testé chez 28 adultes volontaires sains au St George's Vaccine Institute à Londres dans un essai de phase I prospectif avec escalade de doses, en ouvert et non contrôlé. Les doses testées de  $10^2$  à  $10^8$  colony forming unit (CFU) ont été bien tolérées. Une réponse immunitaire est apparue à partir de la dose de  $10^5$  CFU, cette immunogénicité a été évaluée par Elispot mesurant le nombre de cellules B produisant des IgM, IgG et IgA spécifiques des lipopolysaccharides de *Shigella dysenteriae type 1*.

### ➤ Essai vaccinal de phase II avec SC599 (en cours)

Les résultats de la phase I avec SC599 ont justifié la réalisation d'un essai de phase II randomisé en double aveugle versus placebo, mené chez des volontaires sains, avec 2 doses à l'essai ( $10^5$  et  $10^7$  CFU). L'objectif principal est de démontrer la supériorité immunogénique du candidat vaccin sur le placebo. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la tolérance (biologique et clinique) et l'excrétion de la souche vaccinale. Cent onze volontaires ont été inclus entre mai 2005 et septembre 2006 au St George's Vaccine Institute et au Cochin-Pasteur. Les données sont en cours d'analyse.



## RESUME

**Titre :** La gastro-entérite bactérienne à *Shigelles*.

**Auteur :** Mlle *Zineb Guessous* encadrée par Pr. *Sakina El Hamzaoui*.

**Mots-clés :** diarrhée, coproculture, gastro-entérite, Shiga-toxine, *Shigella*.

La gastro-entérite bactérienne à *Shigelles* constitue une préoccupation sanitaire étroitement liée à l'hygiène, elle reste endémique et serait à l'origine de 160 millions d'infections dans les pays en développement.

Il existe 4 espèces de *Shigella* : *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* et *Shigella sonnei*, qui se différencient par leurs caractères biochimiques et antigéniques.

Le tube digestif de l'homme constitue l'unique réservoir naturel des *Shigelles*. C'est une maladie du péril fécal, et la transmission est essentiellement interhumaine, ou via l'eau et les aliments contaminés, sans omettre la transmission sexuelle.

Des épidémies à *Shigella dysenteriae type 1* ont été notées en Amérique centrale, en Afrique centrale, en Afrique de l'est, en Asie du sud et au Japon.

Le mécanisme d'invasion des *Shigelles* implique de nombreux facteurs tels que le lipopolysaccharide bactérien, la Shiga-toxine, ainsi que le pouvoir invasif des *Shigelles*. La symptomatologie varie d'une simple diarrhée aqueuse jusqu'au classique syndrome dysentérique.

Sans traitement, l'évolution peut se faire vers des complications digestives et extra digestives. Le diagnostic positif repose principalement sur la coproculture. Vu l'accroissement des résistances aux antibiotiques, l'antibiothérapie ne peut être prescrite que sur les données de l'antibiogramme.

En attendant un vaccin efficace qui tarde à venir, le pilier de la prévention réside en l'application des mesures d'hygiène.

## SUMMARY

**Title:** Bacterial gastroenteritis in *Shigella*.

**Author:** Ms. Zineb Guessous supervised by Pr. Sakina El Hamzaoui

**Keywords:** diarrhea, fecal culture, gastroenteritis, Shiga toxin, *Shigella*.

Bacterial gastroenteritis in *Shigella* presents a sanitary concern that is linked directly to the hygiene. It is endemic and is the source of one hundred and sixty million infections in developed countries.

There exist four sorts of *Shigella*: *dysentery Shigella*, *flexneri Shigella*, *boydii Shigella*, and *sonnei Shigella*. They are all distinguished by their biochemical and antigenic traits.

The man's digestive tract constitutes the only natural reservoir of *Shigellas*. It is a disease of fecal danger in which the transmission is essentially human to human or via water and contaminated food, without omitting sexual transmission.

Epidemics related to *Shigella dysenteria of type 1* have been observed in Central America, Central Africa, East Africa, South Asia, and Japan. The invasion mechanism of *Shigellas* implies numerous factors such as bacterial lipopolysaccharide, Toxin shiga, and the invasive power of *Shigellas*, as well.

The symptomatology varies from a simple aqueous diarrhea to a classic dysenteric syndrome.

Without treatment, the evolution could emerge into digestive complications and extra digestive ones. The positive diagnosis relies on fecal culture.

Given the increase of the resistance to antibiotics, antibiotic therapy and treatment cannot be prescribed unless with antibiotic sensitivity spectrum.

Waiting for an effective vaccination that is being late, the pillar of the prevention resides in the application of hygiene measures.

## ملخص

**العنوان :** التهاب المعدة والأمعاء البكتيري الناتج عن الشغيلة.

**المؤلف:** الانسة زينب جسوس تشرف عليها الاستاذة سكيبة الحمزوي

**الكلمات الرئيسية:** الإسهال، التهاب المعدة والأمعاء، توكسين شيجان، الشغيلة، زرع البراز.

التهاب المعدة والأمعاء البكتيري الناتج عن الشغيلة يشكل مصدر قلق صحي له ارتباط وثيق بالنظافة، فإنه لا يزال متوطنا، ويسبب 160 مليون عدوى في البلدان النامية. هناك 4 أنواع من الشغيلة تختلف على المستوى البيوكيميائي والأنتيجيني: الشغيلة الزحارية، شغيلة الفلكسنرية، شغيلة البويدية وشغيلة السونية.

الجهاز الهضمي للإنسان يمثل الخزان الطبيعي الوحيد للشغيلة. انه مرض له علاقة بالبراز، وانتقال العدوي يتم من شخص الي اخر، أو عن طريق المياه والأغذية الملوثة، دون إهمال الاتصال الجنسي.

سجلت اوبئة ناتجة عن الشغيلة الزحارية من النمط 1 في كل من أمريكا الوسطى، ووسط أفريقيا، شرق أفريقيا، وجنوب شرق آسيا واليابان. آلية الغزو الشغيلة تتطلب تدخل العديد من العوامل مثل عديد السكاريد الدهني البكتيري، شيجا توكسين، وقوة الغزو للشغيلة.

الأعراض تختلف من اسهال طفيف الي متلازمة زحاري.

في غياب العلاج، قد تظهر مضاعفات في الجهاز الهضمي و خارج الجهاز الهضمي ويستند التشخيص أساسا على زرع البراز. نظرا لتزايد المقاومة للمضادات الحيوية، لا يمكن وصف المضادات الحيوية الا بعد الحصول على بيانات المضادات الحيوية وفي انتظار لقاح فعال، تتلخص الوقاية في تطبيق تدابير النظافة.



*Bibliographie*

- [1] **Beaudeau, P.** surveillance syndromique des gastro entérites aiguës. Thèse de biologie et sciences de la santé, école doctorale vie agronomie santé, université de Rennes1. 2012. n 1085, 244p
- [2] **Majowicz SE, Hall G, Scallan E, Adak GK, Gauci C, Jones TF, O'Brien S, Henao O, Sockett PN.** A common, symptombased case definition for gastroenteritis. *Epidemiol Infect* 2008. 136(7):886-894.
- [3] **Gallay A, Vaillant V, De Valk H et Desenclos JC.** Epidémiologie des diarrhées virales. *Encycl Méd chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gastro-entérologie, 9-001-B-60, 2003, 7p*
- [4] **Black RE, De Romagna GL, Brown KH, Bravo N, Bazalar OG, Kanashiro HC.** Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huscar, Peru. *Am J Epidemiol* 1989 ; 129 : 785-799
- [5] **Huilan S, Zhen LG, Mathan MM, Mathew MM, Olarte J, Espejo R et al.** Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. *Bull World Health Organ* 1991; 69: 549-555
- [6] **Falhault A, Garnerin P, Chauvin P, Farran N, Saidi Y, Diaz C et al.** Sentinelle traces of an epidemic of acute gastroenteritis in France. *Lancet* 1995 ; 346 : 162-163
- [7] **Flahault A, Chauvin P, Massari V, Carrat F, Farran N, RetelO et al.** Épidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale libérale bilan du réseau Sentinelles en 1995. *BEH* 1996 ; 33 : 143-145

- [8] **Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, Wall PG.** Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-5. *Epidemiol Infect* 1998 ; 121 : 139-149
- [9] **Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L.** Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994-1998. *J Infect Dis* 2000 ; 181: S275-S280
- [10] **Svensson L.** Diagnosis of foodborne viral infections in patients. *Int J Food Microbiol* 2000 ; 59 : 117-126
- [11] **Vinje J, Koopmans MP.** Molecular detection and epidemiology of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *J Infect Dis* 1996; 174: 610-615
- [12] **Viala J, Lorrot M, Pull L, Mariani Kurkdjian P, Paris L, Bellaïche M, et al.** Gastroentérites aiguës de l'enfant. EMC - Maladies infectieuses 2013;10(1):1-12.
- [13] **Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD.** Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:155–68.
- [14] **Germani Y., Sansonetti P.** Shigellose et infections à *Escherichia coli* entéro-invasifs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 2008, 8-026-A-10.
- [15] **Le Minor L, Sansonetti PJ, Richard C, Grimont F, Mollaret HH, Bercovier H, et al.** Entérobactéries. In: Le Minor L, Veron L, editors. Bactériologie médicale. Paris: Flammarion; 1989. p. 389-472.

- [16] **F. Borel, Brouardel, Clado,** Cornil, Delamotte, Dieulafoy, Dupuy, d'Heilly, Kahn, Lamy, F. Le Dantec, Le Noir, R. Marie, Moriez, Podwysotsky, Ramond, Rey, Rodriguez, Sainton, Tenesson, Valude, F. Widal.
- [17] **Shiga K. Über den Dysenteriebacillus (Bacillus dysenterie).** Zentbl Bakt Parasit K de Abt I Orig 1898;24:817-24
- [18] **Strockbine NA, Jackson MP, Sung LM, Holmes RK, O'Brien AD.** Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* type 1. J Bacteriol 1988;170:1116-22.
- [19] **Sasakawa C. A new paradigm of bacteria-gut interplay brought through the study of *Shigella*.**  
Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci. (2010)
- [20] **Conradi H.** Über lösliche, durch aseptische autolyse erhaltene giftstoffe von Ruhr und Typhus Bazillen. Dtsch Med Wochenschr 1903;20:26-8.
- [21] **Todd C.** On a dysenteric toxin and antitoxin. J Hyg (Lond) 1904;4: 480-94
- [22] **Acheson DW, Keusch GT.** *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. Infections of the gastrointestinal tract . New York: Raven Press;1995. p. 763-84.
- [23] **Sansonetti P.** Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses. Leçons inaugurales n 200. Paris. Collège de France. Fayard.2009.64p

- [24] **Decoster A**, Enterobacteries. FLM. P1/16
- [25] **Nicolas X, Granier H , Le Guen P**. Shigellose ou dysenterie bacillaire. Press Med. 2007.36 : 1606-1618
- [26] **Rampal P, Beaugerie L, Marteau P, Corthier G**, colites infectieuses de l'adulte.Paris. John Libbey Eurotext. 2000. 265 p
- [27] **Keusch GT. Shigella. In : Gorbach SL, Bardelett JG, Blacklow NR**, eds.infectious diseases. Philadelphia : WB Saunders, 1992. 1484- 9
- [28] **Dupeyron C**. Examen bactériologique des selles. Développement et Santé. 1997. N 128
- [29] **DR KARI LOUNATMAA**/science photo library
- [30] **Evins GM, Ghessling LL, Tauxe RV**. Quality of commercially produced shigella serogrouping and serotyping antisera. J Clin Microbiol 1988, 26 : 438-42
- [31] **Cheasty T, Rowe B**. antigenic relationships between the enteroinvasive escherichia coli O antigens O 28ac, O11ac ,O136 , O143, O144, O152, and O164 , and shigella O antigens. J Clin Microbiol 1983 , 17 : 681-4
- [32] **Gordillo ME, Singh KV , Murray BE**. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agent Chemother 1993 ; 37 : 1203-5

- [33] **Basualdo W, Arbo A.** Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 374-7
- [34] **Anonymous.** Antibiotics in the management of shigellosis. *WER*. 2004 ; 39 : 355-65
- [35] **Bennish ML, Salam MA.** Rethinking options for the treatment of shigellosis. *J Antimicrob Chemother* . 1992 ; 30 : 243-7
- [36] **Heikkila E, Siitonen A, Jahkola M, Fling M, Sundstrom L, Huovinen P.** Increase of trimethoprim resistance among *Shigella* species, 1975-1988 :analysis of resistance mechanisms. *J Infect Dis*. 1990 ; 161 :1242-8
- [37] **Munshi MH, Sack DA, Halder K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Murshed MO.** Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *shigella dysenteriae* type 1. *Lancet*. 1987 ; 2 : 419-21
- [38] **Biron F, Boibieux A, Tigaud S, Payramond D.** Traitement des salmonelloses et shigelloses par les nouvelles quinolones. *Pathol Biol*. 1990 ; 38 : 894-8
- [39] **Talukder KA, Khajanchi BK, Islam MA, Islam Z, Dutta DK, Rahman M, et al.** Fluoroquinolone resistance linked to both *gyrA* and *parC* mutations in the quinolone resistance-determining region of *Shigella dysenteriae* type 1. *Curr Microbiol* 2006 ; 52 : 108-11
- [40] **Taneja N, Lyngdoh VW, Sharma M.** Haemolytic ureamic syndrome due to ciprofloxacin-resistant *Shigella dysenteriae* sérotype 1. *J Med Microbiol* 2005 ; 54 :997-8

- [41] **Afssaps**. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie moléculaire. Bactériologie édition mars 2010
- [42] **Aumaitre H, Lecaillon E, Olivier S, Bouchaud O**. Bacterial diarrhoeas. EMC Chirurgie.Elsevier SAS.2004. 446 : 437-454
- [43] **Wouafou N, Kemadjou C, Cunin P, Martin PMV**, Groupe d'étude salubrités du réseau de l'institut Pasteur. Qualité hygiénique des sandwichs vendus sur la voie publique au Cameroun. Bull Liais doc OCEAC. 2000 ; 33 : 37-40
- [44] **Levine OS, Levine MM** . Houseflies (*Musca domestica*) as mechanical vectors of Shigellosis. Rev infect Dis. 1991 ;13 :688-96
- [45] **Barro N, Tidiane OC, Sababenedjo TA**. Carriage of bacteria by proboscises, legs, and feces of two species of flies in street food vending sites in Ouagadougou, Burkina Fasso. J Food Proot .2006 ; 69 :2007-10
- [46] **Anonymous** . Outbreak of shigella flexeneri and shigella sonnei enterocolitis in men who have sex with men, Quebec 1999 to 2001. Can comm Dis Rep. 2005 ; 31 : 85-90
- [47] **Choompok P, Todd J, Wheller JG, Seidleen LV, Clemens J, Chaicumpa W**. Risks factors of shigellosis in thailand.Int J Infect Dis. 2006 ; 10 : 425-33
- [48] **Barro N, Ouattara CA, Nikiema PA, Ouattara AS, Traore AS**. Microbiol quality assessment of same street food widely consumed in Ouagadougou, Burkina Faso. Sante. 2002 ; 12 : 369-74

- [49] **DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB.** Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis.* 1989 ; 159 : 1126-8
- [50] **Gentilini M, Danis M, Richard le noble D, Caumes E, Begué P, Touze JE, Kerouedan D.** médecine tropicale *Lavoisier* 6ème édition. médecine sciences publications Lavoisier .2012. 1307p
- [51] **Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, et al.** Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 1999;77:651-66.
- [52] **Bennish ML, Woytyniak BL.** Mortality due to shigellosis: community and hospital data. *Rev Infect Dis* 1991;13 :S245-S251.
- [53] **Keusch GT, Bennish ML.** Shigellosis. In: Evans AS, Brachman P, editors. *Bacterial diseases of human.* New York: Plenum Press; 1989.
- [54] Organisation Mondiale de la Santé. *Rel Epidemiol Hebd* 2005(80): 93-100.
- [55] **Bhattacharya S, Khanal B, Bhattarai NR, Das ML.** Prevalence of *Shigella* species and their antimicrobial resistance patterns in Eastern Nepal. *J Health Popul Nutr* 2005;23:339-42.
- [56] **Van den Broek JM, Roy SK, Khan WA, Ara G, Chakraborty B, Islam S, et al.** Risk factors for mortality due to shigellosis: a case-control study among severely-malnourished children in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2005;23:259-65.

- [57] **Sack DA, Hoque AT, Huq A, Etheridge M.** Is protection against shigellosis induced by natural infection with *Plesiomonas shigellois*. *Lancet* 1994;343:1413-5.
- [58] **Seidlein LV, Kim DR, Ali M, Lee H, Wang XY, Thiem VD et al.** A multicentre study of shigella diarrhoea in six Asian countries : disease burden, clinical manifestations, and microbiology. *PLoS Med.* 2006; 3: 1556 - 69.
- [59] **Levine MM, Kotloff KL, Barry EM, Pasetti MF, Sztein MB.** Clinical trials of *Shigella* vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jul; 540-53.
- [60] **Lijima Y, Oundo JO, Taga K, Saidi SM, Honda T.** Simultaneous outbreak due to *Vibrio cholerae* and *shigella dysenteriae* in Kenya. *Lancet* . 1994; 345: 69 -70.
- [61] **Ebright JR, Moore EC, Sanborn WR, Schabert D, Kyle J, Ishida K.** Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33: 1192-7.
- [62] **Puhar A,** Physiopathologie et prise en charge des infections a *Shigella*. Unité de pathogénie microbienne moleculaire. Institut Pasteur
- [63] **Ries AA, Wells JG, Olivola D, Ntakibirora M, Nyandwi S, Ntibakivayo M et al.** Epidemic *Shigella dysenteriae* type 1 in Burundi : pan-resistance and implications for prevention. *J Infect Dis.* 1994; 169: 1035-41

- [64] **Milleliri JM** . Epidémie de dysenterie bacillaire au Rwanda. Ann Soc Belg Med Trop. 1995; 75: 201-10.
- [65] **Grimont PA, Bouvet PJ**. Les salmonelles et les shigelles en 1989. Bull Epidemiol Hebd 1990(16):19.
- [66] **Grimont PA, Bouvet PJ**. Les salmonelles et les shigelles en 1990. Bull Epidemiol Hebd 1991(25):102.
- [67] **Cicchelero V, Enard E , Géhin R, Pena L , de Valk J , Golliot F**. Cas groupés de shigellose dans l'Aude, juin 2004. BEH. 2006; 18: 125- 6.
- [68] **Grimont F, Grimont PAD**. Les shigelloses en France : données du Centre National de référence des Escherichia coli et Shigella.2005
- [69] **Gupta A , Polyak CS, Bishop RD, Sobel J , Mintz ED**. Laboratory-confirmed shigellosis in the United States, 1989 -2002: epidemiologic trends and patterns. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1372-7
- [70] **Tauxe RV, Mc Donald RC, Hargrett-Bean N, Blake PA**. The persistence of *Shigella flexneri* in the United States: the increased role of the adult male. Am J Public Health 1988;78:1432-5.
- [71] Bulletin OFSP 2002 à 2012
- [72] **Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP, Ashley D, Steffen R , Tornieporth N et al** . Prevalence of enteric pathogens among international travellers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Mon-tego Bay). J Infect Dis. 2002; 185: 497-502.

- [73] **Ericsson CD.** Travellers ' diarrhoea. *Int J Antimi-crob Agents.* 2003; 21: 116 -24
- [74] **Ekdahl K, Andersson Y.** The epidemiology of travel-associated shigellosis - regional risks, seasonality and serogroups. *J Infect .* 2005; 51: 222- 9.
- [75] **Ueda Y, Suzuki N, Mori H, Miyagi K , Noda K , Hirose H et al .** Bacteriological studies of tra-veler ' s diarrhoea. 5/ Analysis of enteropa-thogenic bacteria at Osaka airport Quarantine Station from January 1992 through Septem-ber 3rd , 1994. *Kansenshogaku Zasshi.* 1996; 70: 29 -41
- [76] **Brisou P, Muzellec Y, De Jaureguiberry JP, LeGuen P, Yvetot J.** Infections par plusieurs espèces de *Shigella* au retour d 'Afrique. *Presse Med.* 1996; 25: 83.
- [77] **Hyams KC , Bourgeois AL , Merrell BR , Rozmajzl P, Escamilla J , Thornton SA et al.** Diarrheal disease during Operation Desert Shield. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1423-8.
- [78] **Thorntonton SA , Sherman SS, Farkas T, Zhong W, Torres P, Jiang X .** Gastroenteritis in US Marines during Operation Iraqi Freedom. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 519 -25.
- [79] **Cohen D, Sela T, Slepon R , Yavzori M ,Ambar R , Orr Net al .** Prospective cohort studies of shigellosis during military field trai-ning. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 123- 6.
- [80] **Flandrois, JP.** Bactériologie Médicale. Lyon. Presses universitaires de Lyon. 2000 : 309p.

- [81] **Tran Van Nhieu G, Parsot C, Sansonetti PJ.** Ipa proteins and cytoskeletal rearrangements during entry of *Shigella flexneri* in epithelial cells. *Ann Inst Pasteur Actual* 1997;8:139-46.
- [82] **Snellings NJ, Tall BT, Venkatesan MM.** Characterization of *Shigella* type 1 fimbriae: expression, FimA sequence, and phase variation. *Infect Immun* 1997;65:2462-7.
- [83] **Pal T, Hale TL.** Plasmid-associated adherence of *Shigella flexneri* in a HeLa cell model. *Infect Immun* 1989;57:2580-2.
- [84] **Ménard R, Prévost MC, Gounon P, Sansonetti PJ, Dehio C.** The secreted Ipa complex of *Shigella flexneri* promotes entry into mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1254-8.
- [85] **Ogawa M, Sasakawa C.** Intracellular survival of *Shigella*. *Cell Microbiol.* 2006; 8: 177-84. Ingersoll MA, Zychlinsky A. ShiA abrogates the innate T-cell response to *Shigella flexneri* infection. *Infect Immun.* 2006; 74: 2317-27.
- [86] **Ingersoll MA, Zychlinsky A.** ShiA abrogates the innate T-cell response to *Shigella flexneri* infection. *Infect Immun.* 2006; 74: 2317-27.
- [87] **Le-Barillec K, Magalhaes JG, Corcuff E, Thuizat A, Sansonetti PJ, Phalipon A et al.** Roles for T and NK cells in the innate immune response to *Shigella flexneri*. *J Immun.* 2005;175: 1735-40.
- [88] **Watkins HM.** Some attributes of virulence in *Shigella*. *Ann N Y Acad Sci* 1960;88:1167-87.
- [89] **Niyogi SK. Shigellosis.** *J Microbiol.* 2005; 43: 133-43.

- [90] **Donohue Rolfe A, Acheson DWK, Keusch GT.** Shiga toxin: purification, structure, and function. *Rev Infect Dis.* 1991; 13(Suppl 4): S293-7.
- [91] **Keusch GT, Jacewicz M, Mobassaleh M, Donohue-Rolfe A.** Shiga toxin: intestinal cell receptors and pathophysiology of enterotoxic effects. *Rev Infect Dis.* 1991; 13 (Suppl 4): S304-10.
- [92] **Bennish ML.** Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991;13(suppl4):S319-S324.
- [93] **Williams G.** Primary Care Dermatology Module Nomenclature of Skin Lesions
- [94] **Von Heyking AK, McIntosh JJ.** *Shigella flexneri* bacteremia: an infrequently documented complication of shigellosis. *Clin Microbiol News.* 1997; 19: 166.
- [95] **Greenberg D, Marcu S, Melamed R, Lifshitz M.** *Shigella* bacteremia : a retrospective study. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42:411-5.
- [96] **Struelens M, Patte D, Kabir I, Salam A, Nath SK, Butler T.** *Shigella* septicemia prevalence, presentation, risk factors, and out-come. *J Infect Dis.* 1985; 152: 784-90.
- [97] **Bennish ML, Azad AK, Rahman O, Phillips RE.** Hypoglycaemia during childhood diarrhea: prevalence, pathophysiology and outcome. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1357-63.
- [98] **Butler T, Islam MR, Bardham PK.** The leucemoid reaction in shigellosis. *Am J Dis Child* 1984;138:162-5.

- [99] **IFMT –MS-sémin** diarrhée 2007 . shigellose ou dysenterie bacillaire
- [100] **Koster F, Levin J, Walker L, Tung KS, Gilman RH, Rahaman M.** Hemolytic uremic syndrome after shigellosis: relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978;298:927-33.
- [101] **Kapasi K, Chui B, Imman RD.** HLA-B27/microbial mimicry: an in vivo analysis. *Immunology* 1992;77:456-61.
- [102] **Martinez V.** CAT devant une fièvre de retour de voyage. Service des maladies infectieuses et tropicales. CHU saint louis
- [103] **Mathan MM, Mathan VI.** Morphology of rectal mucosa of patients with Shigellosis. *Rev Infect Dis.* 1991(Suppl 4): S314-8.
- [104] **Marquart ME, Picking WL, Picking WD.** Soluble invasion plasmid antigen C (IpaC) from *Shigella flexneri* elicits epithelial cell responses related to pathogen invasion. *Infect Immun* 1996;64:4182-7.
- [105] **Mathan MM, Mathan VI.** Ultrastructural pathology of the rectal mucosa in *Shigella* dysentery. *Am J Pathol* 1986;123:25-38.
- [106] Source Gastrolab et Atlas Atlanta
- [107] **AVRIL. J.L.** Diagnostic microbiologique des diarrhées infectieuses aiguës. *Rev Fr de gastroentérologie.* 1995 ; 309 : 810-813
- [108] Institut Pasteur. Diagnostic des infections a *Escherichia coli* producteurs de Shiga toxine

- [109] **M. Archambaud , D. Clave, DCEM 1., DIAGNOSTIC** bacteriologique direct d'une infection Les prélèvements, principales bactéries en cause, interprétation. 2008
- [110] **Afssaps.** Traitement antibiotique des gastro-entérites à *Shigella sonnei*. Presse Med. 2004; 33: 1538-45.
- [111] **Vaubourdolle M,** infectiologie 3eme édition. Collection le moniteur internat
- [112] **URBM/FMPO/UCAD/Pr C S Boye .** coproculture
- [113] **Veron B.** le site de formation en microbiologie médicale
- [114] Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Recommandations 2012
- [115] **Professeur Cheikh Saad-Bouh BOYE.** Unité de Recherche et de Biotechnologie Microbienne /Bactériologie-Virologie FMPOS/UCAD/DAKAR. Domaines d'application de l'antibiogramme
- [116] **Corydon M M, Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques.2013**
- [117] **Rapport annuel. Centre national** de référence des salmonelles et *Shigella*. 2010
- [118] **Lachaux A.** les diarrhées aiguës du nourrisson.2003
- [119] **FOURNIER J, BRYGOO E.** Note on a strain of *Shigella flexneri* isolated by hemoculture. Ann Inst Pasteur (Paris). Pubmed. 1953 Mar;84(3):621-3.

- [120] **Piechaud D, Szturm-Rubinstern S.** le diagnostic biologique des shigelloses. *Medecine et maladies infectieuses*.1973. 177-181
- [121] **Frankel G, Riley L, Giron JA, Valmassoi J, Friedmann A, Strockbine N, et al.** Detection of *Shigella* in feces using DNA amplification. *J Infect Dis* 1990;161:1252-6.
- [122] **Sethabutr O, Echeverria P, Hoge CW, Bodhidatta L, Pitarangsi C.**Detection of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* by PCR in the stools of patients with dysentery in Thailand. *J Diarrhoeal Dis Res* 1994;12:265-9.
- [123] **Vu DT, Sethabutr O, Von Seidlein L, Tran VT, Do GC, Bui TC, et al ;** Detection of *Shigella* by a PCR assay targeting the *ipaH* gene suggests increased prevalence of shigellosis in Nha Trang, Vietnam. *J Clin Microbiol* 2004;42:2031-5.
- [124] **Houng HS, Sethabutr O, Echeverria P.** A simple polymerase chain reaction technique to detect and differentiate *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* in human feces.*Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997; 28: 19-25.
- [125] **J-M M,** Bandelettes pour diagnostic de la diarrhée à *Shigella*. *Revue Francophones des laboratoires.* Juin 2007. N 393
- [126] **Philippe Sansonetti, Yves Germani.** Dipstick for rapid diagnosis of *Shigella Flexneri* 2a in stool. Faridabano Nato, Armelle Phalipon, Lan Phuong Thi Nguyen, Tai the Diep,. *PloS One*, 18/4/2007
- [127] **<http://www.eurorad.org/eurorad/case.php?id=1679&lang=fr>**

- [128] **Fraser, rcsb pdb.org, domaine public**
- [129] **Breuil J, Armand-Lefevre L, Casin I, Dublanquet A, Collatz E.** Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles isolées dans 77 hôpitaux français. BEH.1998; 51.
- [130] **Anonymous.** Shigellosis: disease burden, epidemiology and case management. WER.2005; 11: 94-8.
- [131] **RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, N11, 18 MARS 2005**
- [132] **Didier Laureillard, Christophe Paquet, Denis Malvy.** Ciprofloxacine dans le traitement de la dysenterie à *Shigella dysenteriae* de type 1 lors d'une épidémie chez les réfugiés rwandais à Goma en 1994
- [133] **Jeong YS, Lee JC, Kang HY, Yu HS, Lee EY, Choi CH et al.** Epidemiology of nalidixic acid resistance and TEM-1 and TEM-52-mediated ampicillin resistance of *shigella sonnei* isolates obtained in Korea between 1980 and 2000. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47: 3719-23.
- [134] **Huang IF, Chiu CH, Wang MH, Wu CY, Hsieh KS, Chiou CC.** Outbreak of dysentery associated with ceftriaxone-resistant *Shigella sonnei* : first report of plasmid-mediated CMY-26 Type Amp-C  $\beta$ -lactamase resistance in *S. sonnei*. J Clin Microbiol. 2005; 43: 2608-12.

- [135] **Filliol P, Rapport d'activité du CNR E.Coli et Shigelles.2009**
- [136] Rapport d'activité 2009. Centre national de référence *Escherichia Coli /Shigella*. Laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques . Institut Pasteur et laboratoire associé. Service de microbiologie. Hôpital Robert Debré. Paris
- [137] **AUBRY P.** médecine tropicale .diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien .2013
- [138] **Anonymous. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae type 1.** WHO 2005.
- [139] **OMS.** Directives pour la lutte contre la Shigellose y compris lors d'épidémies dues à *Shigella dysenteriae* type 1. 2008
- [140] **OMS.** Atteindre l'OMD relatif à l'eau potable et à l'assainissement le défi urbain et rural de la décennie.
- [141] Khan MU. Interruption of shigellosis by hand washing. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982 ; 76 :164-8
- [142] **LE TOOLKIT DE GESTION DE CAMP | CHAPITRE 14 - EAU, ASSAINISSEMENT ET HYGIÈNE.**
- [143] **Recherche de formation n 28,** 1998 autour des mots "éducation sanitaire" "promotion " "prévention " et "éducation à la santé"
- [144] **Chompook P, Todd J, Wheeler JG, Seidlein LV, Clemens J, Chaicumpa W.** Risk factors for shigellosis in Thailand. *Int J Infect Dis.* 2006; 10: 425-33.

- [145] communiqué de presse. Vaccin contre la shigellose (dysenterie bacillaire) un essai clinique prometteur. Paris 2009
- [146] **Bennish ML, Harris JR, Wojtyniak BJ, Strulens M.** Death in shigellosis : incidence and risk factors in hospitalized patients. J Infect Dis. 1990 ; 161 : 500-6
- [147] **Somma M, Querci M.** Analyse d'échantillons alimentaires pour la présence d'organismes génétiquement modifiés module 6 La réaction de polymérisation en chaîne (PCR). JRC european commission.
- [148] **Dr SADORGE C.** Centre de Recherche Vaccinale et Biomédicale. Rapports d'activité 2006 - Institut Pasteur
- [149] **Sansonetti P.** INSERM. banques d'images 'Serimedis'

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم (بقرات)

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## إلتهاب المعدة والأمعاء البكتيري الناجم عن الشغيلة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة : زينب جسوس**

المُرادة في 22 مارس 1988 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإسهال - إلتهاب المعدة والأمعاء - توكسين شيجان - الشغيلة -  
زرع البراز.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية

السيد: احمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال