



RICAI

RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



Aquilab

Laboratoire de biologie médicale

Biolab 33



Centre National de Référence des
*Escherichia Coli, Shigella et
Salmonella*

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

C. Cazanave

Service des Maladies Infectieuses et
Tropicales, Groupe Hospitalier Pellegrin
Centre National des IST bactériennes,
CHU de Bordeaux

université
de **BORDEAUX**



CNR
des IST bactériennes

Données de la littérature

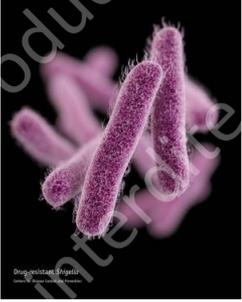
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Shigella

- Entérobactérie : BGN, anaérobie facultatif, immobile, non encapsulée
- Découverte en 1897 par **Kyoshi Shiga**
- 4 espèces
 - **A *Shigella dysenteriae*** : 17 sérotypes
 - **B *Shigella flexneri*** : 6 sérotypes et 9 sous-types
 - **C *Shigella boydii*** : 20 sérotypes
 - **D *Shigella sonnei*** : 1 sérotype mais 5 biotypes (a, b, e, f et g (g prédominant))
- **Traitement** : rien ou bien un des 3 AB suivants : FQ, AZT, SXT, voire C3G IV (3-5 j)
- **Déclaration obligatoire** sur les cas groupés évoquant une **TIAC**



Deux contextes cliniques principaux

1. Retour de voyage en zone d'endémie (Afrique ou Asie du Sud-Est)

- Clinique : bruyante, la maladie dysentérique
- 2^{ème} cause de diarrhée bactérienne après *E. coli* entéro-toxinogène
- **Souches prédominantes** : *S. dysenteriae* ou *S. flexneri* 2a

2. TIAC

- Clinique : diarrhées aqueuses profuses, plus rarement glairo-sanglantes
- **Souche prédominante** : *S. sonnei* +++

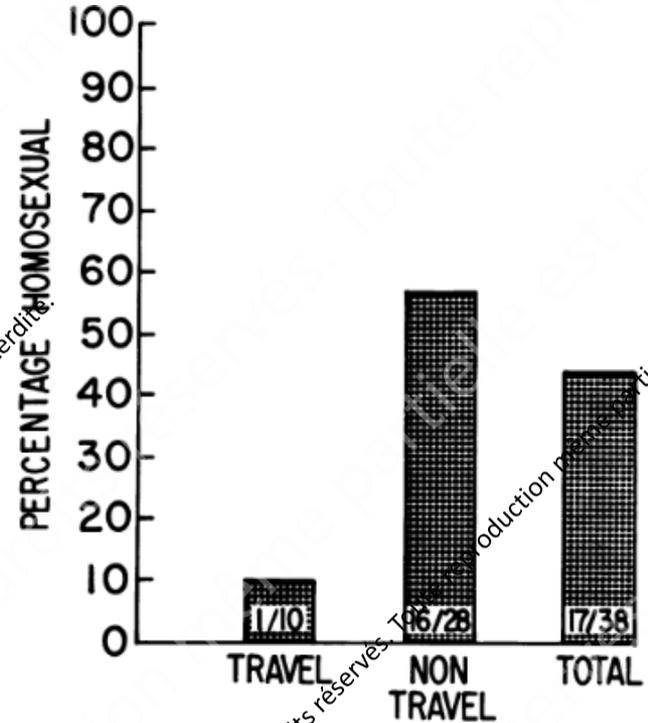
Mais pas que...

- Dès 1974 : **maladies entériques** suspectées **sexuellement transmises**

Incluant ***Shigella***

- Dans la **communauté des HSH** de grandes villes américaines : San Francisco, New-York et Seattle

- Mise en avant des **facteurs de risque comportementaux sexuels**



Distribution of male patients with shigellosis by sexuality and travel.

Shigellosis. An other sexually transmitted disease?

The British Journal of Venereal Disease 1976 Oct;52(5):348-50

Focus sur deux études anglaises période 2004-2015 : Men VIH ?

1/ ↑ cas masculins autochtones avec 2 sérotypes *S. flexneri*, idem pour *S. sonnei*

- A : sérotypage 3a (2009-2011), switch 2a (2014)

- B : *S. sonnei*, sans notion de voyage

Epidémiologie: ↑ parallèle IST chez HSH (VIH+)

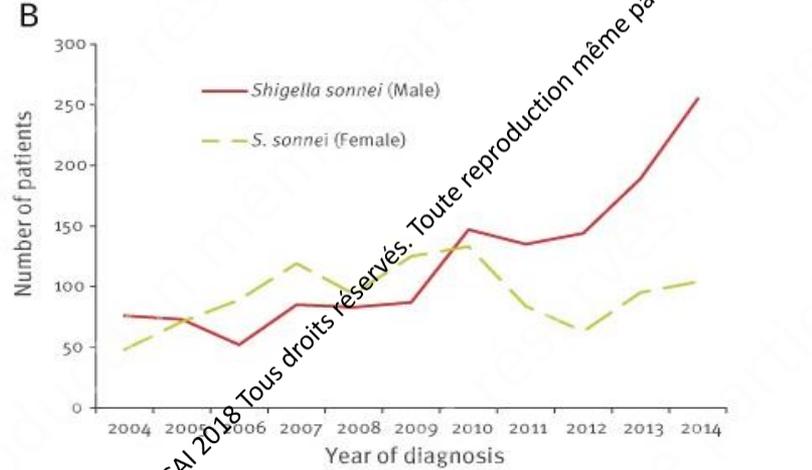
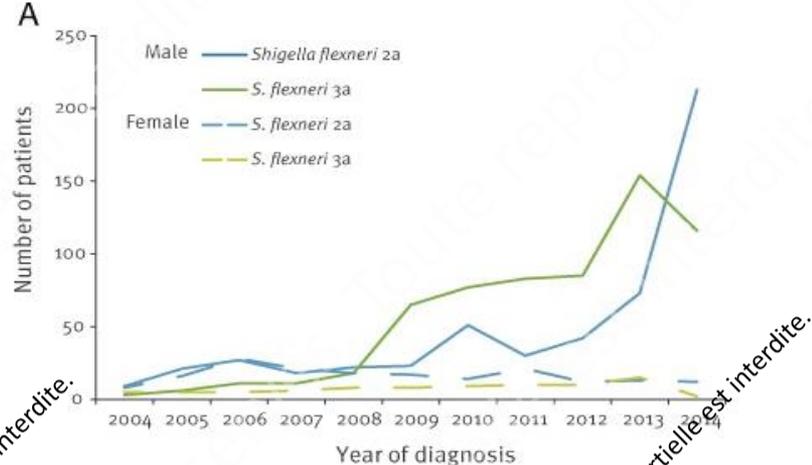
2/ Incidence *Shigella* chez hommes VIH+

47/100 000 à 226/100 000 de 2004 à 2015,

PIC 265/100 000 en 2014

→ Parmi les *Shigella* autochtones chez patients VIH+, 91% de HSH

Mohan K *et al.*, Sex Transm Infect. 2018;94(1):67-71



Patients de 16 à 60 ans diagnostiqués A/ *S. flexneri* 2a et 3a B/ *S. sonnei* sans notion de voyage, selon le sexe, de 2004 à 2014 Euro Surveill. 2015;20(15)

Résistances émergentes aux ATB

SXT-R et AMP-R

Dans les années 90

1/ En Israël, émergence de souches résistantes SXT, AMP et TET *S. sonnei* > *S. flexneri*

2/ Aux Etats-Unis, émergence résistances SXT, AMP et TET confirmée entre 1999 et 2002 toutes souches confondues

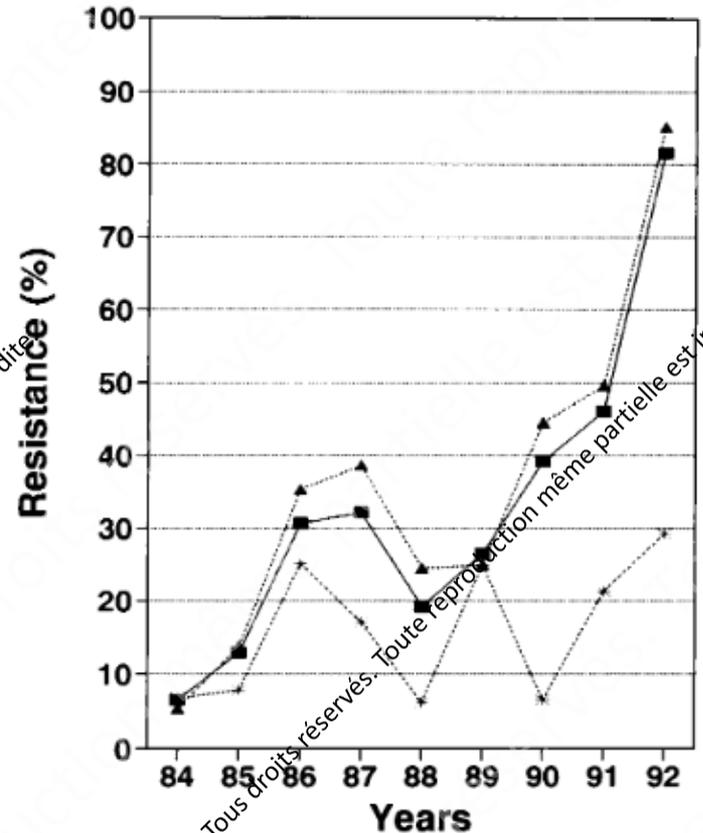


FIG. 3. Multiresistance to both TMP-SMX and ampicillin of all *Shigella* isolates (■), *S. sonnei* (▲), and *S. flexneri* (*) from 1984 through 1992.

Ashkenazi S et al. Increasing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Israel during the period 1984 to 1992. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(4):819-23

Résistances émergentes aux ATB

CIP-R et AZT-R

1/ CIP-R : années 2000

- Premières souches en Inde (2002)

- **Etats-Unis** de 2006 à 2009 : voyages en Asie

- **Canada** en 2010 : cluster *S. sonnei* chez HSH VIH+

- **Allemagne** en 2013 : *S. sonnei* chez HSH VIH+

2/ AZT-R

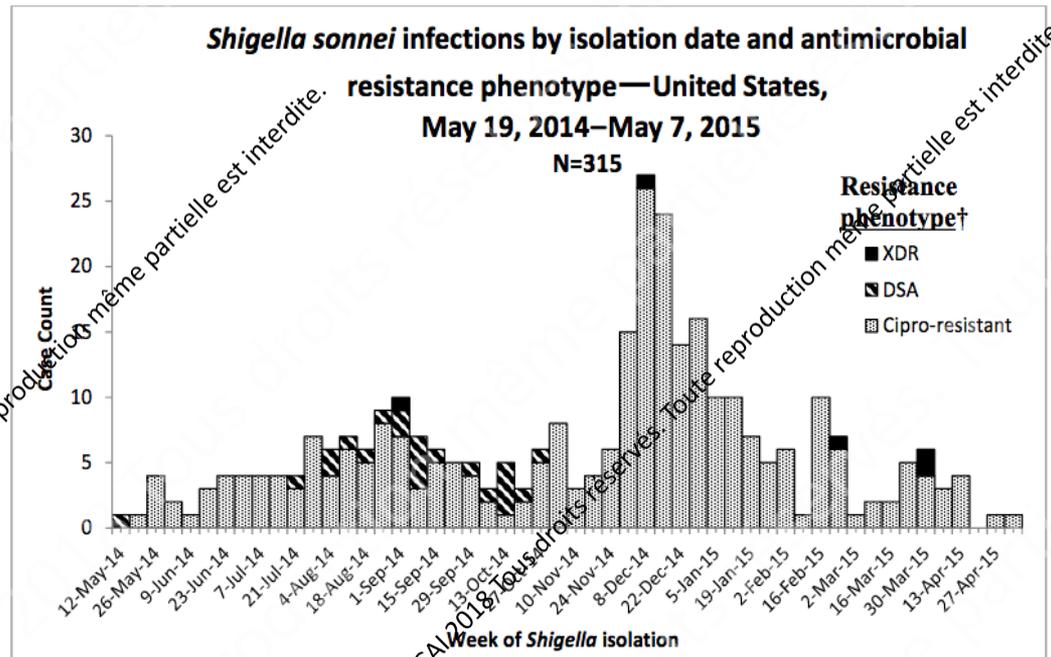
- **Etats-Unis** en 2010 *S. sonnei* CMI 64mg/L ; épidémie en 2013 avec CMI > 16mg/L, lien avec HSH VIH+

- **Australie** entre 2013 et 2014 : *S. flexneri* avec CMI > 256mg/L

- **Taiwan** en 2015 : *S. flexneri* 3a chez HSH

3/ CIP-R et AZT-R : à partir de 2014

Etats-Unis : notion de XDR !



Ciprofloxacin- and Azithromycin-nonsusceptible shigellosis in the United States - 31404 | Health Alert Network (HAN) <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/31404>

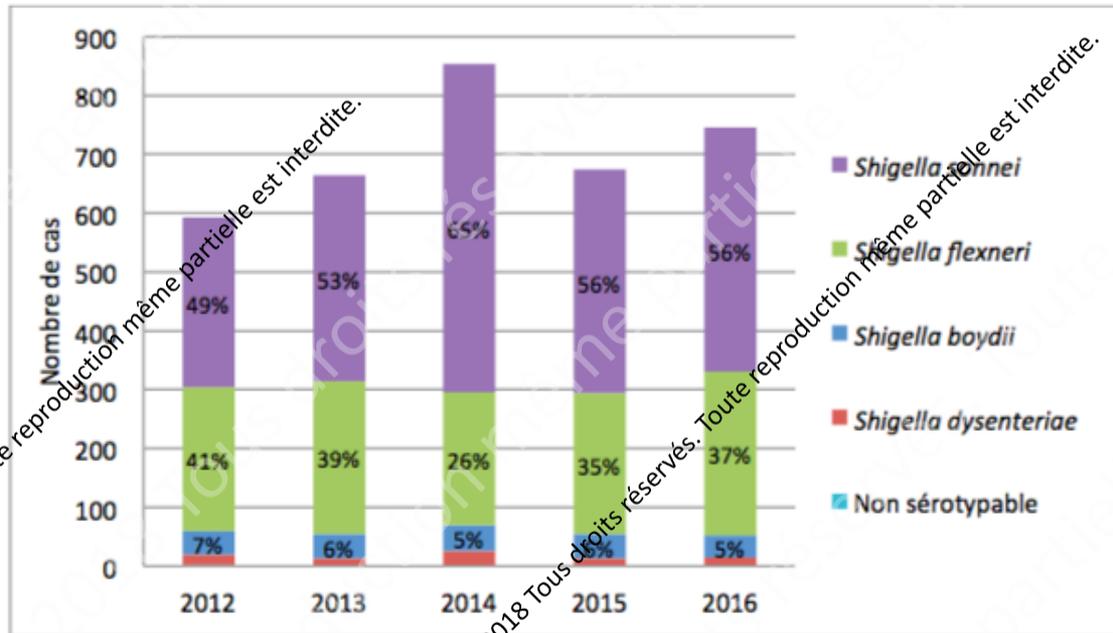
Rapport CNR *Shigella* 2016 : un point de départ

1/ Entre 2012 et 2016 :

- *S. sonnei* ($56 \pm 6,1$ %),
biotype g prédominant
- *S. flexneri* ($37 \pm 5,7$ %), ↗
sérotypé 2a

2/ 2016 : 754 souches

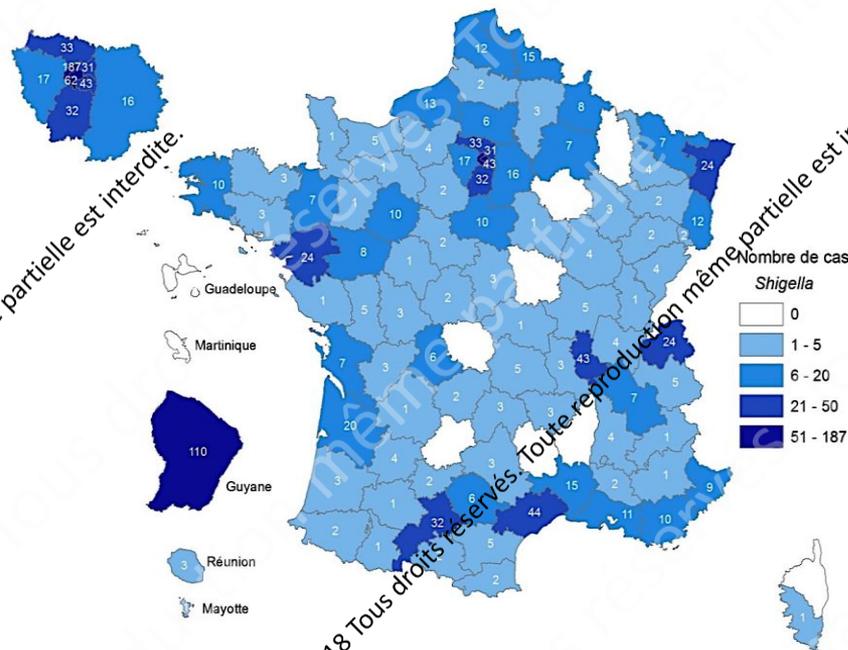
- *S. sonnei* : 453
- *S. flexneri* : 352
- *S. boydii* : 37
- *S. dysenteriae* : 14
- *Shigella* non sérotypable : 1



Rapport CNR *Shigella* 2016 : épidémiologie

- Augmentation du nombre de cas masculins positifs à *Shigella*, âgés de 21 à 50 ans (59 %)
 - Sans notion de voyage (fiche CNR)
 - *S. flexneri* et *S. sonnei* ++
 - Incidence chez les 21-40 ans ++
- En France sur les chiffres **2016** : sérotype *S. flexneri* 2a prédominant chez les hommes

→ Manque les données sur l'orientation sexuelle



Détail de la répartition des cas en 2016

Rapport CNR *Shigella* 2016 : résistance

1/ CIP-R

↗ de 10 à **15,4 %** entre 2012 et 2016

2/ AZTR

↗ de 2 souches en 2013 à 115 en 2016, soit **15,3 %** (CMI > 16 mg/L)

(sex ratio H/F: 8,6)

Sérogroupe	Nbre souches (sans doublons)	IMP %	CAZ / CTX %	STR %	AKN %	GEN %	SUL %	TMP %	CHL %	TET %	SMX / PEF* %	CS* %	AZM %
<i>S. boydii</i>	37	35,1	5,4	59,5	0,0	0,0	70,3	70,3	2,7	63,8	21,6	0,0	2,7
<i>S. dysenteriae</i>	14	78,6	7,1	100	0,0	0,0	78,6	78,6	50,0	85,7	7,1	0,0	7,1
<i>S. flexneri</i>	278	80,9	0,4	86,7	0,0	0,4	53,6	63,3	2,2	83,8	16,2	7,9	16,5
<i>S. sonnei</i>	416	26,7	5,3	93,8	0,0	1,7	78,1	98,8	2,2	68,3	32,5	22,1	15,9
Rough NST	1	0,0	0,0	100	0,0	0,0	100	100	0,0	100	0,0	0,0	0,0
Total	746	48,4	3,5	89,5	0,0	1,1	68,6	83,5	25,5	74,1	25,3	15,4	15,3

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Notre Etude

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Rationnel / Objectifs

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

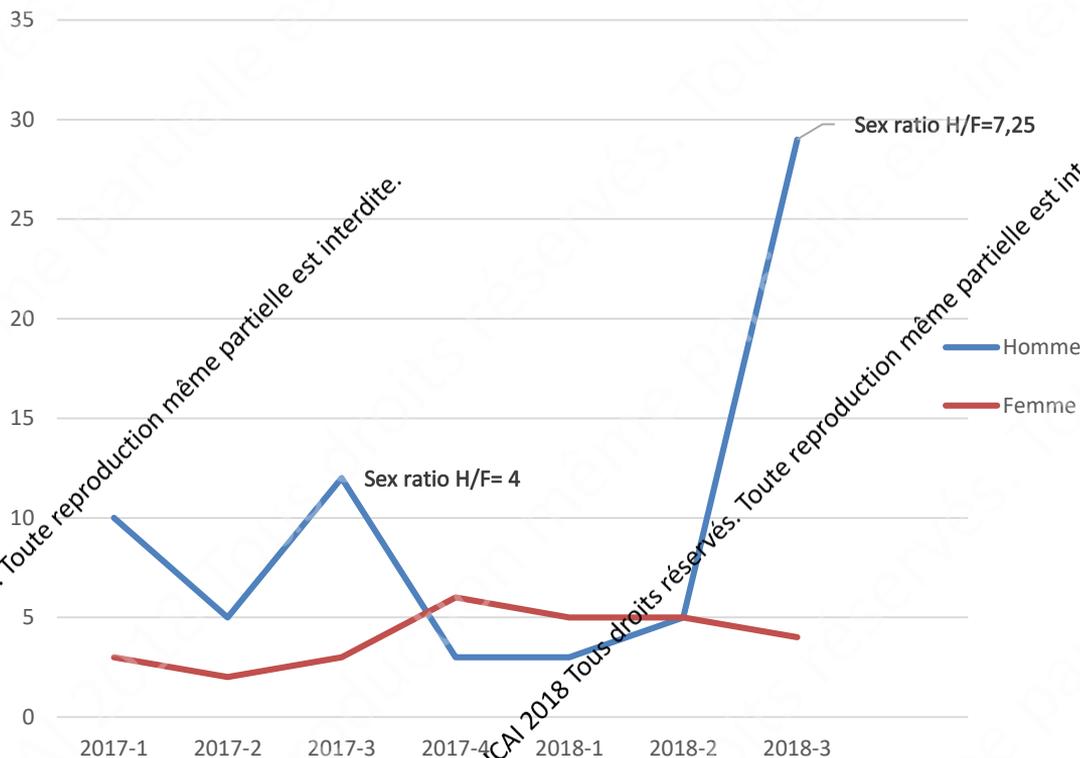
Matériels et méthodes

- Épidémiologie descriptive **01/2015 → 08/2018**
- Etude en partie rétrospective et prospective
- **Définition d'un cas** : toute culture positive à *Shigella* sur Bordeaux Métropole (bassin de 773 557 habitants en 2015)
- **CHU + LABM**
 - CHU coproculture (+ antibiogramme)
 - LABM : PCR multiplex digestive (BD MAX Enteric Bacterial Panel®), puis si positivité PCR (*Shigella* spp./*E. coli* entéro-invasifs) culture avec antibiogramme
- **AB testés** : bêta-lactamines, SXT, AZT (sauf pour 2 LABM) et CIP (CMI ellipsométrie)

Résultats : épidémie

- **93 cas** (11 CHU, 83 LABM)
 - **65** ♂, âge médian : 38
 - **28** ♀, âge médian : 44
- **↑↑↑ des cas masculins au 3^{ème} trimestre (T) 2018**
- **Sex ratio H/F 3^{ème} T 2018 : 7,25**, soit **2 fois plus** qu'au 3^{ème} T 2017
- Cas féminins stables avec 4,4 cas par T en moyenne
- Incidence augmentée pendant la **période estivale** par rapport au reste de l'année

Evolution du nombre de cas entre le premier trimestre 2017 et le 3^{ème} trimestre 2018



Résultats : espèces

- **95 souches**
- ***S. sonnei* +++ 72,6 %**
73 % ♂, 71 % ♀

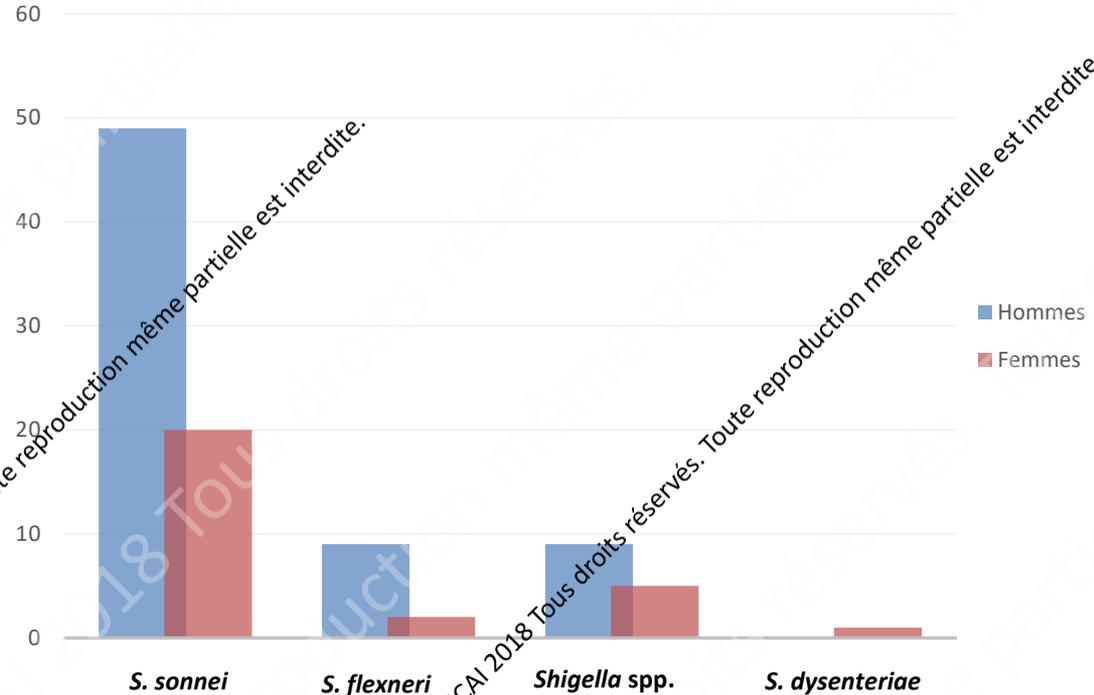
- Patients CHU :
 - **11 souches dont 10 usagers de la PrEP**

→ La majorité des prélèvements positifs coïncide avec l'arrivée de la PCR dans les LABM en 2017 dont la sensibilité est très supérieure à celle de la culture

Pour 10^3 CFU/mL : sensibilité de 82 % pour la PCR versus 25 % pour la coproculture

(Journal of Clinical Microbiology 2014; 52(4):1222-4)

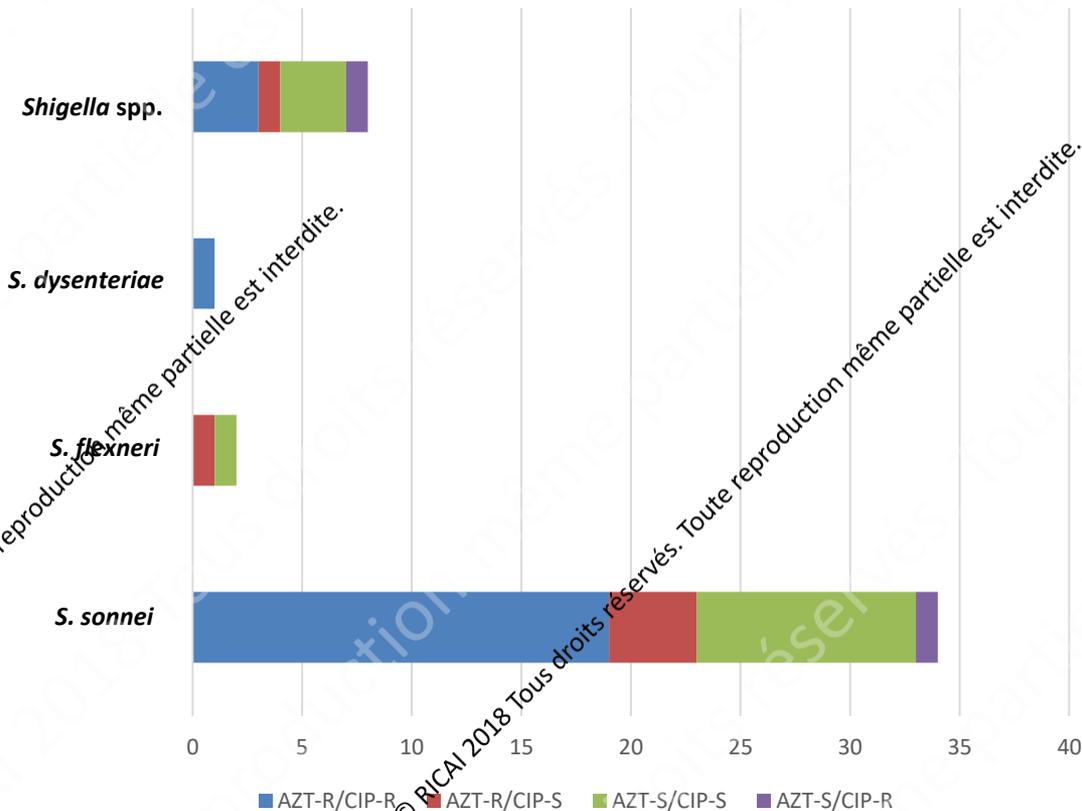
Répartition des souches selon le sexe



Résultats : résistance

- Tous sexes confondus, **45** **antibiogrammes avec AZT et CIP** testés concomitamment
- **34 souches de *S. sonnei* :**
19 AZT-R / CIP-R (55,9 %)
- Une seule souche de *S. dysenteriae*, doublement résistante, isolée chez une ♀ (voyage ?)

Résultats globaux



Résultats : focus sur les hommes...

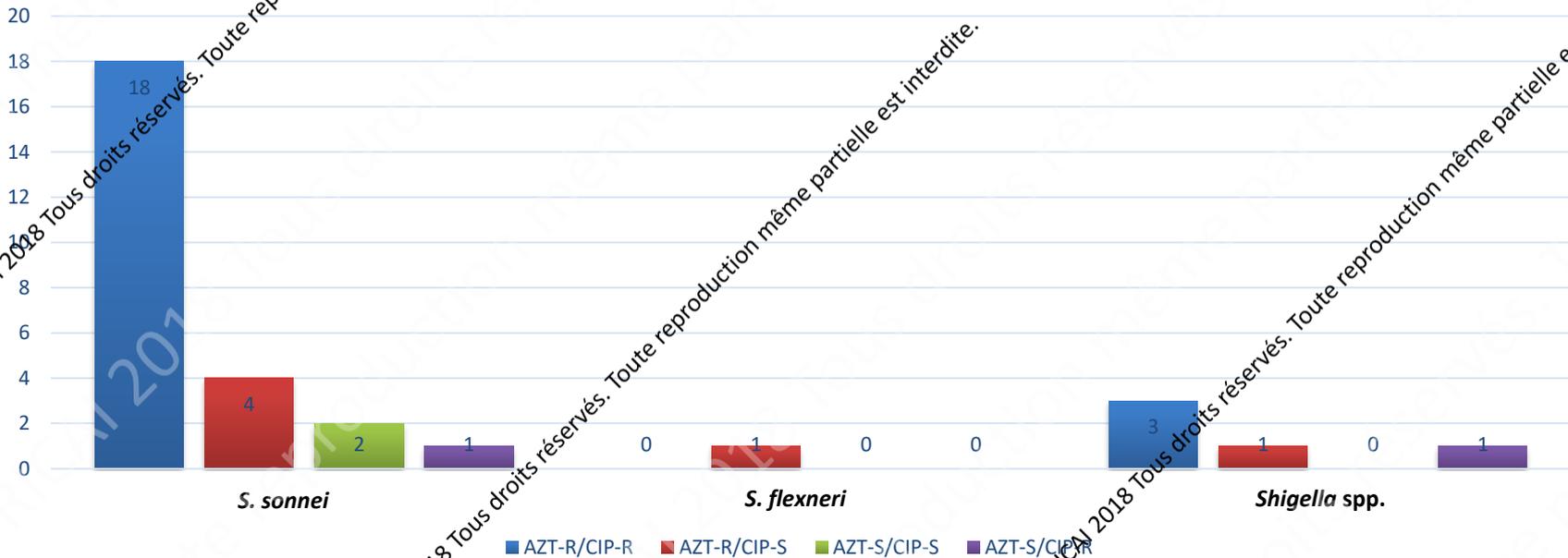
Résistances AZT et CIP chez les hommes

	TOTAL	AZT-R CIP-R	AZT-R CIP-S	AZT-S CIP-S	AZT-S CIP-R
<i>S. sonnei</i>	25	18	4	2	1
<i>S. flexneri</i>	1	0	1	0	0
<i>Shigella</i> spp.	5	3	1	0	1
TOTAL	31	21	6	2	2

Sur 31 souches, 27 AZT-R (87 %) !!!

Résultats : focus sur les hommes...

Souches et résistances chez les hommes



Résultats : souches multi-R

- Les **21 souches** avec double résistance **AZT-CIP** (18 *S. sonnei* et 3 *Shigella* spp.) également résistantes **AMP** et **SXT** = **XDR !**
- 18 sur les 21 présentent des **hauts niveaux de résistance pour FAZT** (CMI > 256) et la **CIP** (CMI \geq 3)
- **Sensibilité conservée aux C3G** (traitement de recours)

19/21 souches isolées entre juin 2018 et août 2018

→ diffusion clonale probable

Discussion / Conclusion

- Augmentation récente de l'incidence des infections à *Shigella* sur Bordeaux Métropole
- Sex ratio nettement en faveur des hommes (comme épidémie hépatite A de 2017), hommes plus jeunes que les femmes
- ***S. sonnei*** = espèce prédominante
- Emergence de hauts niveaux de résistance AZT-CIP +/- SXT
- Prédominance des profils multi-R chez les hommes (87 % AZT-R)
- Beaucoup d'infections chez les HSH VIH+ ou PrEP, lourdement exposés aux macrolides pour les IST...

→ Tout ceci suggère une épidémie chez les HSH bordelais sur des rapports bucco-anaux

Perspectives

1/Perspectives de notre travail

- Mise en place d'une **enquête épidémiologique** sous forme **d'auto-questionnaires** adressés aux patients via les médecins prescripteurs pour :
 - Évaluer les pratiques sexuelles,
 - Confirmer une épidémie dans la population HSH,
 - Confirmer le lien entre résistance élevée à l'AZT et exposition dans le cadre d'IST antérieures

2/ Autres perspectives

- Rajout orientation sexuelle sur fiche CNR
- Etude des autres maladies entériques sexuellement transmissibles
- Larges campagnes de prévention en France à mettre en place (à noter alerte ARS courant 2018)
- Evolution des méthodes diagnostiques (apport PCR et tests diagnostiques rapides)

REMERCIEMENTS CO-AUTEURS

- Chloé BOURGUIGNON

- SMIT de Bordeaux : Madeleine DECOIN, Dr Mathilde PUGES

- Biologistes LABM : Drs David ROBERT, Loïc RONCIN, Pascal MAROYE

- Biologistes CHU : Dr Bertille de BARBEYRAC, Pr Philippe LEHOURS

- CNR : Dr Sophie LEFEVRE

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Bordeaux, Place de la Bourse, Miroir d'eau