

## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2014

Mathias Bruyand<sup>1</sup>, Patricia Mariani-Kurkdjian<sup>2</sup>, Malika Gouali<sup>3</sup>, Dieter Van Cauteren<sup>1</sup>,  
Henriette de Valk<sup>1</sup> et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire, Saint Maurice

<sup>2</sup> Centre National de Référence Associé des *Escherichia coli*, AP-HP, Service de Microbiologie, Hôpital Robert-Debré, Paris

<sup>3</sup> Institut Pasteur, Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Unité d'expertise des bactéries pathogènes entériques, Paris

<sup>4</sup> Services de néphrologie pédiatrique des Centres Hospitaliers et Universitaires de : Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC), également dénommés *E. coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC), sont responsables de manifestations cliniques variées : diarrhée simple ou sanglante, colite hémorragique, pouvant se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Le SHU touche particulièrement les jeunes enfants et représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans. Dans la littérature, la létalité du SHU varie de 3 à 5 %, 1% selon les données de surveillance françaises, et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales à long terme.

En France, la recherche des EHEC dans les selles n'étant pas effectuée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales, la surveillance des infections à EHEC est basée depuis 1996 sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans.

Cette synthèse présente les caractéristiques épidémiologiques des SHU pédiatriques post diarrhée signalés en France en 2014.

### METHODES

Depuis 1996, la surveillance repose sur un réseau hospitalier de services de néphrologie pédiatrique volontaires, les 31 hôpitaux concernés sont répartis sur le territoire métropolitain. En complément de ce réseau, d'autres services hospitaliers notifient ponctuellement les cas de SHU hospitalisés dans leurs unités cliniques [1].

Les cas de SHU sont notifiés à l'Institut de veille sanitaire, coordonnateur du réseau, par l'envoi d'une fiche renseignant des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (expositions à des facteurs de risque alimentaires ou environnementaux classiques).

Un cas est défini comme un enfant de moins de 15 ans, pour lequel un diagnostic de SHU a été posé sur la base des critères biologiques suivants : anémie hémolytique micro-

angiopathique (hémoglobine <10g/100ml ou schizocytose  $\geq 2\%$ ) associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie >60  $\mu\text{mol/l}$  si âge <2 ans ou >70  $\mu\text{mol/l}$  si âge  $\geq 2$  ans).

Les cas d'infection à EHEC sont confirmés sur le plan bactériologique à Paris par le Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* à l'Institut Pasteur et son laboratoire associé au CHU Robert Debré, à l'aide des techniques suivantes :

1. Sur selles ou écouvillonnage rectal (CNR et laboratoire associé):
  - Amplification génique *in situ* par PCR des gènes de virulence *stx* (*stx1*, *stx2*), *eae* et *hlyA*, et des gènes codant pour 10 des sérogroupes fréquents en France (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104 et O80)
  - Isolement des souches d'EHEC et caractérisation : facteurs de virulence (*stx*, *eae*, *hly*, *aggR*) et sérogroupage
2. Dans le sérum (CNR) : mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide des 8 principaux sérogroupes des EHEC (O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157)

Les cas survenus pendant ou suite à un séjour hors de France sont considérés comme « importés » et ne sont pas pris en compte dans ce bilan.

Les incidences pour l'année 2014 sont calculées en utilisant les projections annuelles de la population française (2007-2042) fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

## RESULTATS

### *Incidence du SHU et tendances spatio-temporelles*

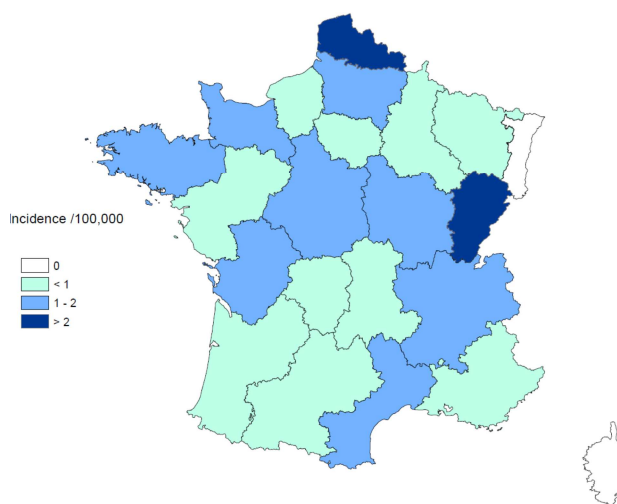
En 2014, 117 cas de SHU autochtones ont été notifiés par 37 hôpitaux dont 12 cas par 10 hôpitaux hors réseau. L'incidence annuelle du SHU était de 0,99 cas/10<sup>5</sup> enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU varie entre 0,6 et 1,3 cas/10<sup>5</sup> enfants de moins de 15 ans.

En 2014, au niveau régional, les incidences annuelles les plus élevées ont été observées en Picardie (2,8/10<sup>5</sup>), dans le Nord-Pas-de-Calais (2,7/10<sup>5</sup>), en Bourgogne (1,9/10<sup>5</sup>) et en Languedoc-Roussillon (1,5/10<sup>5</sup>) (figure 1).

**Tableau I :** Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2014.

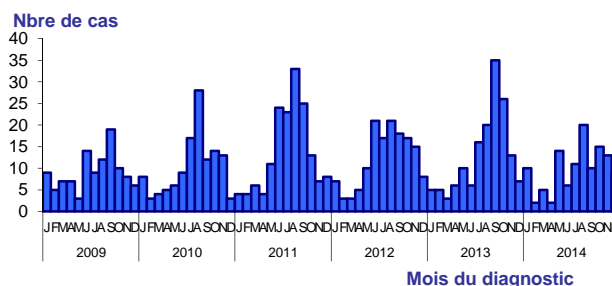
Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2006	104	0,87
1997	92	0,75	2007	74	0,62
1998	76	0,59	2008	112	0,94
1999	93	0,76	2009	109	0,91
2000	79	0,64	2010	122	0,99
2001	74	0,61	2011	162	1,32
2002	73	0,60	2012	145	1,20
2003	80	0,66	2013	152	1,22
2004	87	0,72	2014	117	0,99
2005	122	1,01	<b>Total</b>	<b>1954</b>	

**Figure 1 :** Incidence annuelle régionale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 2014.



Depuis le début de la surveillance en 1996, on observe une recrudescence estivale du nombre de cas : 43% des cas sont survenus entre juillet et septembre. La distribution mensuelle du nombre de SHU de 2009 à 2014 est présentée dans la figure 2. Le pic saisonnier habituel a été observé en 2014, moins marqué cependant qu'en 2013 (figure 2).

**Figure 2 :** Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2009-2014.



### *Caractéristiques individuelles des cas de SHU*

En 2014, 66% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 29 mois ; extrêmes : 2 mois - 14 ans). Depuis le début de la surveillance en 1996, l'incidence la plus élevée est observée chez les enfants de moins de 3 ans : 2,9/10<sup>5</sup> en 2014 (tableau II). En 2014, 62% des cas notifiés étaient de sexe féminin.

**Tableau II :** Incidence du SHU pour 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 2014.

Groupe d'âge (ans)	Incidence annuelle (par 100 000 enfants)
0-2	2,9
3-5	1,0
6-10	0,6
11-14	0,1

### *Caractéristiques cliniques des cas de SHU*

En 2014, 86% (101/117) des enfants ont présenté une diarrhée, sanglante pour 45% (45/101) des cas. Un décès a été notifié suite à un SHU en 2014.

En 2014, la durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours et les extrêmes étaient 1 et 19 jours (information disponible pour 36 cas). Parmi les 95 enfants pour lesquels des informations étaient disponibles sur les traitements par dialyse et transfusion au moment de la notification :

- 38% (n=36) ont été uniquement transfusés
- 25% (n=24) ont été transfusés et dialysés
- 15% (n=14) n'ont été ni dialysés ni transfusés

### *Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU*

En 2014, une recherche d'infection à EHEC a été réalisée pour l'ensemble des cas notifiés. Une infection à EHEC a été confirmée sur le plan bactériologique (isolement d'une souche de EHEC) ou sérologique (mise en évidence d'anticorps dirigés contre les 8 principaux sérogroupes incriminés dans les infections à EHEC) chez 85 (73%) des 117 cas. Pour 13 cas supplémentaires, la survenue d'une infection à EHEC a été mise en évidence uniquement par la présence des gènes codant les Shiga-toxines (*stx*) dans les selles. Au total, une infection à

EHEC a été mise en évidence pour 98 (84%) des cas.

La synthèse des sérogroupes identifiés bactériologiquement ou sérologiquement est présentée dans le tableau III. Comme les années précédentes, le sérotype O157 était le plus fréquent (38% ; 37 des 98 cas avec une infection à EHEC confirmée, dans un cas il s'agissait d'une coinfection avec d'autres sérogroupes). Seize pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour le sérotype O26 (coinfection avec un autre sérotype dans 6 cas), 11% pour le sérotype O80 (1 coinfection), et 7% pour le sérotype O55. Une multi contamination a été identifiée chez 7 enfants (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie concernant l'ensemble de la surveillance (1996-2014), les principaux sérogroupes d'EHEC « non-O157 » responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 sont : O26, O121, O111 et O80. Depuis le début des années 2000, on observe une part croissante des cas de SHU identifiés en France associés aux sérogroupes non-O157 (1996-2004 : 28% ; 2005-2014 : 56%). En particulier, après le sérotype O157, les sérogroupes O80 et O26 ont été les plus fréquemment mis en évidence en France en 2014, représentant respectivement 18% et 16% des souches isolées dans les selles (figure 3).

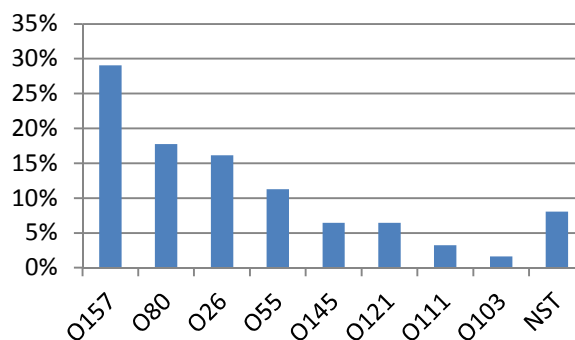
En 2014, le gène *stx2*, associé ou non au gène *stx1*, était mis en évidence dans toutes les souches d'EHEC isolées des enfants pour lesquelles l'information était disponible, soit 57 enfants.

**Tableau III :** Résultats des recherches des EHEC chez les 117 cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans identifiés par PCR, bactériologie ou sérologie. France, 2014.

Sérotype*	n	% des cas totaux de 2014
<b>O157</b>	37	31
<b>O26</b>	10	8
<b>O80</b>	10	8
<b>O55</b>	6	5
<b>O121</b>	4	3
<b>O111</b>	2	2
<b>O145</b>	2	2
<b>O103</b>	2	2
<b>O91</b>	1	1
<b>O26-O80</b>	1	1
<b>O26-O55</b>	1	1
<b>O26-NST</b>	1	1
<b>O103-O145</b>	1	1
<b>O145-O26</b>	1	1
<b>O26-O55-O145</b>	1	1
<b>O26-O111-O157</b>	1	1
<b>Non-sérotypable (NST)</b>	4	3
<b>Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans souche</b>	13	12
<b>Infection non-confirmée</b>	19	16
<b>Enfant non-testé</b>	0	0
<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

\* Pour 26 patients le sérotype a été déterminé uniquement par la sérologie.

**Figure 3 :** Sérogroupes d'EHEC identifiés dans les selles chez les enfants de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 2014.



### Signalements de cas groupés d'infection à EHEC

Un foyer est défini comme l'identification d'une infection à EHEC par analyse de selles ou sérologie chez au moins une personne (avec ou sans symptômes cliniques) dans l'entourage d'un cas de SHU. En 2014, 13 événements faisant état d'au moins une personne présentant une diarrhée dans l'entourage d'un cas d'infection à EHEC confirmée ont fait l'objet d'une investigation épidémiologique. Dans 5 de ces cas, un second diagnostic d'infection à EHEC a été confirmé dans l'entourage du cas.

Ces signalements ayant fait l'objet d'une investigation étaient tous familiaux et comprenaient au total 11 cas de SHU :

- 12 foyers avec un enfant présentant une infection à EHEC (complicquée de SHU dans 9 cas) et une deuxième personne symptomatique. Les souches identifiées dans ces foyers étaient : EHEC O157 dans 4 cas, EHEC O103 dans 2 cas, EHEC O111 dans 2 cas, EHEC O26 dans 1 cas et EHEC O55 dans 1 cas ; pas de souche identifiée dans 2 cas.
- 1 foyer avec 2 enfants d'une famille atteints de SHU (EHEC O157).

Les investigations n'ont pas permis d'identifier une source de contamination commune aux personnes malades. L'hypothèse d'une transmission de personne à personne était plausible pour l'ensemble des foyers (même souche identifiée chez plusieurs cas, ou sujets symptomatiques non testés dans l'entourage d'un cas).

Huit regroupements spatio-temporels de SHU ou d'infection à EHEC survenus en 2014 ont été investigués. Un regroupement spatio-temporel est défini comme une augmentation inhabituelle du nombre de cas survenus dans une période de temps et dans un lieu donné par rapport aux données historiques. Dans deux cas, ces investigations ont été menées à l'échelon national. Des regroupements spatio-temporels ayant donné lieu à une investigation épidémiologique ont été identifiés dans les régions suivantes : Bretagne (n=1), Languedoc Roussillon (n=1), Manche (n=1), Nord-Pas de Calais (n=1), Provence-Alpes-Côte d'Azur (n=2) et Rhône-Alpes (n=1). Aucune exposition à risque d'infection à EHEC commune aux enfants de chacun de ces regroupements n'a été identifiée.

Aucune épidémie d'infection à EHEC n'a été mise en évidence au cours de l'année 2014.

## CONCLUSIONS

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2014 sont similaires à celles observées depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale. Comme en 2013 le pic estival, moins prononcé, s'est prolongé après l'été. Une diarrhée prodromique a été mise en évidence dans la plupart des cas ; l'incidence était plus élevée chez les enfants âgés de moins de 3 ans et le sérotype O157 était le plus fréquent parmi les infections à EHEC confirmées.

La prédominance du sérotype O157 observée depuis 1996 est néanmoins moins marquée depuis le début des années 2000, avec une augmentation de la proportion de cas liés aux sérotypes non-O157. Cette augmentation peut s'expliquer au moins en partie par la recherche plus systématique des EHEC dans les selles des cas de SHU, les progrès réalisés en matière de techniques diagnostiques pour les sérotypes non-O157 et la mise en place du CNR et de son laboratoire associé en 2002.

En 2014, le réseau a montré sa capacité à identifier des foyers d'infection à EHEC, y compris lorsque les cas sont dispersés sur le territoire métropolitain. Ceux-ci font l'objet d'investigations complémentaires par les autorités sanitaires afin d'identifier une éventuelle source de contamination et de mettre en place des mesures de contrôle adaptées.

La recherche systématique des EHEC dans les selles et/ou l'écouvillonnage rectal chez les patients atteints de SHU, effectuée dans les laboratoires hospitaliers, au CNR des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella* (Institut Pasteur) ou au CNR associé (CHU Robert Debré), ainsi que le diagnostic sérologique réalisé

sur deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle sont des examens essentiels pour la surveillance des SHU pédiatriques. Les données ainsi générées permettent en outre d'améliorer les connaissances sur les sérotypes d'EHEC non-O157 qui circulent en France. Ces connaissances sont nécessaires pour adapter les mesures de contrôle et de prévention.

## REMERCIEMENTS

- Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui participent à cette surveillance : *Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Avranches, Bayonne, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Castres, Chalon sur Saône, Clermont-Ferrand, Dijon, Grasse, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Marseille, Metz, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Orléans, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rodez, Rouen, Saint Briec, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Valenciennes.*
- *Aux biologistes des laboratoires hospitaliers ou privés.*

## REFERENCE

LA King, E Espié, S Haeghebaert, F Grimont, P Mariani-Kurkdjian, I Filliol-Toutain, E Bingen, F-X Weill, C Loirat, H De Valk, V Vaillant et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007. BEH 2009 ; 14 : 7 avril 2009.