



Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2015

Mathias Bruyand¹, Patricia Mariani-Kurkdjian², Stéphane Bonacorsi², Malika Gouali³,
Simon Le Hello³, Dieter Van Cauteren¹, Henriette de Valk¹ et le réseau des néphrologues pédiatres⁴

¹ Santé publique France, Saint Maurice

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

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

⁴ 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* 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 STEC dans les selles n'étant pas effectuée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales, la surveillance des infections à STEC est basée depuis 1996 sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans [1].

Cette synthèse présente les caractéristiques épidémiologiques des SHU pédiatriques post diarrhée signalés en France en 2015.

METHODES

Depuis 1996, la surveillance repose sur un réseau hospitalier de services de néphrologie pédiatrique volontaires, les 32 hôpitaux concernés sont répartis sur le territoire métropolitain. En complément de ce réseau, d'autres services hospitaliers notifient ponctuellement des cas de SHU pédiatriques [1].

Les cas de SHU sont notifiés à Santé publique France, 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 d'infection à STEC).

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: survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine <10g/100ml ou schizocytose ≥2%) associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie >60 μmol/l si âge <2 ans ou >70μmol/l si âge ≥2 ans) et une thrombocytopenie.

Les cas d'infection à STEC 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 de STEC 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 9 principaux sérogroupes de STEC (O26, O55, O91, O103, O104, O111, O128, O145, O157).

Les cas « importés » survenus pendant ou suite à un séjour hors de France sont exclus de ce bilan.

Les incidences pour l'année 2015 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).

Les cas sporadiques de SHU pédiatrique notifiés à l'ANSP ne font pas l'objet d'une investigation épidémiologique visant à identifier la source de contamination.

Une investigation est mise en œuvre si un regroupement de plusieurs cas de SHU ou d'infection à STEC est observé dans le temps ou dans l'espace. Cette investigation a pour objet de décrire les cas et de rechercher une source commune de contamination dans les plus brefs délais. Elle est mise en œuvre dans les situations suivantes :

- signalement d'un nombre anormalement élevé de cas de SHU pédiatriques,
- signalement de cas de SHU adultes ou de cas de diarrhées glairo-sanglantes concomitantes à un diagnostic de SHU pédiatrique,
- signalement de cas de diarrhée simple ou glairo-sanglante dans l'entourage d'un cas de SHU pédiatrique dans les jours précédant le diagnostic,
- signalement par le CNR d'un regroupement temporo-spatial de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques, pouvant faire suspecter une source commune.

RESULTATS

Incidence du SHU et tendances spatio-temporelles

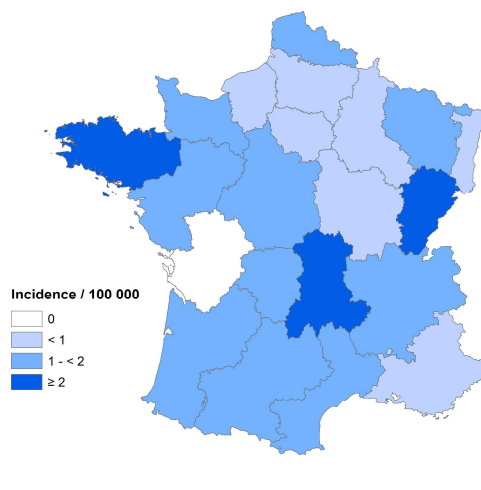
En 2015, 111 cas de SHU autochtones ont été notifiés par 29 hôpitaux dont 3 cas par 3 hôpitaux hors réseau. L'incidence annuelle du SHU était de 0,94 cas/10⁵ enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU varie entre 0,6 et 1,3 cas/10⁵ enfants de moins de 15 ans.

En 2015, au niveau régional, les incidences annuelles les plus élevées ont été observées en Auvergne (2,7/10⁵), en Franche-Comté (2,3/10⁵), en Bretagne (2,0/10⁵), en Corse (2,0/10⁵), et en Basse-Normandie (1,9/10⁵) (figure 1).

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2015.

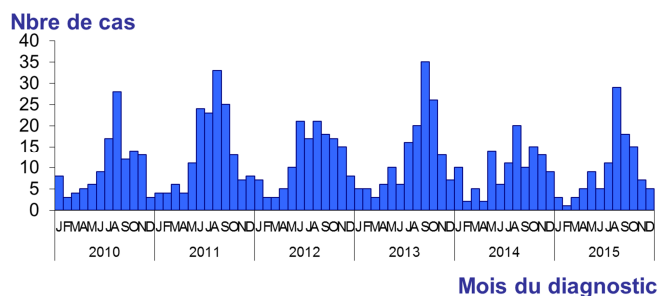
Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2006	104	0,87
1997	92	0,75	2007	74	0,62
1998	76	0,59	2008	112	0,94
1999	93	0,76	2009	109	0,91
2000	79	0,64	2010	122	0,99
2001	74	0,61	2011	162	1,32
2002	73	0,60	2012	145	1,20
2003	80	0,66	2013	152	1,22
2004	87	0,72	2014	117	0,99
2005	122	1,01	2015	111	0,94
			Total	2065	

Figure 1 : Incidence annuelle régionale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 2015.



Depuis le début de la surveillance en 1996, on observe une recrudescence estivale du nombre de cas. La distribution mensuelle du nombre de SHU de 2010 à 2015 est présentée dans la figure 2, le pic saisonnier habituel a été observé en 2015 (figure 2).

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2010-2015.



Caractéristiques individuelles des cas de SHU

En 2015, 66% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 24 mois ; extrêmes : 3 mois - 13 ans). Depuis le début de la surveillance en 1996, l'incidence la plus élevée est observée chez les enfants de moins de 3 ans : 3,1/10⁵ en 2015 (tableau II). En 2015, 51% 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, 2015.

Groupe d'âge (ans)	Incidence annuelle (par 100 000 enfants)
0-2	3,1
3-5	0,9
6-10	0,4
11-14	0,2

Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2015, 86% (95/111) des enfants ont présenté une diarrhée, sanglante dans 46 cas. Un décès a été notifié suite à un SHU en 2015.

En 2015, la durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours et les extrêmes étaient 1 et 78 jours (information disponible pour 24 cas). Parmi les enfants pour lesquels des informations étaient disponibles sur les traitements par dialyse et transfusion au moment de la notification :

- 45% (n=50) ont été uniquement transfusés
- 28% (n=31) ont été transfusés et dialysés
- 3% (n=3) ont été uniquement dialysés

Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2015, une recherche d'infection à STEC a été réalisée pour l'ensemble des cas notifiés. Une infection à STEC a été confirmée sur le plan bactériologique (isolement d'une souche de STEC) ou sérologique (mise en évidence d'anticorps dirigés contre les 9 principaux sérogroupes incriminés dans les infections à STEC) chez 79 (71%) des 111 cas. Pour 14 cas supplémentaires, la survenue d'une infection à STEC a été mise en évidence uniquement par la présence des gènes codant les Shiga-toxines (*stx*) dans les selles. Au total, une infection à STEC a été mise en évidence pour 93 (84%) cas.

La synthèse des sérogroupes identifiés est présentée dans le tableau III. Comme les années précédentes, le sérotype O157 était le plus fréquent (24% ; 19 des 79 cas d'infection à STEC pour lesquelles un sérotype a pu être identifié). Dans 20% des cas, il s'agissait d'une infection par le sérotype O26. Pour cinq cas supplémentaires, un autre sérotype a été mis en évidence dans les selles en plus du sérotype O26, également par PCR. Dix-neuf pour cent des cas pour lesquels un sérotype a été identifié étaient positifs pour le sérotype O80 uniquement, auxquels s'ajoutent la mise en évidence d'une coinfection par un autre sérotype par PCR dans quatre cas (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie concernant l'ensemble de la surveillance (1996-2015), les principaux sérogroupes de STEC « non-O157 » identifiés dans les selles et 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% ; 2005-2015 : 59%). En 2015, le sérotype O80 était majoritaire parmi les souches de STEC isolées dans les selles (14 souches sur 42 isolées, soit 33% des souches, suivi par les sérogroupes O157 (10 souches, 24%) et O26 (6 souches, 14%)(figure 3).

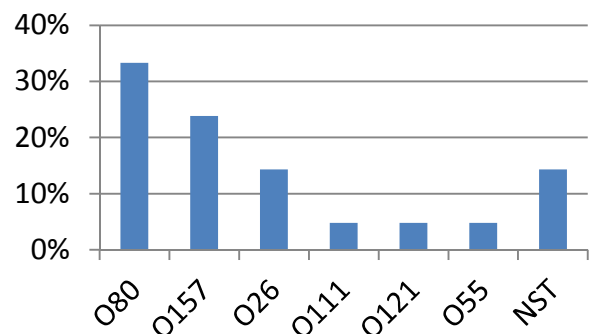
En 2015, un gène *stx2* a été mis en évidence dans les selles de 75 enfants, en association avec le gène *stx1* pour huit enfants. Le gène *stx1* a été mis seul en évidence dans les selles de deux enfants.

Tableau III : Résultats des recherches des STEC chez les 111 cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans identifiés par PCR, isolement de souche ou sérologie. France, 2015.

Sérogroupe*	n	% des cas totaux de 2015
O157	19	17
O26	16	14
O80	15	13
O55	4	4
O111	4	4
O145	3	3
O103	2	2
O121	2	2
O104	1	1
O26-O80	3	3
O26-O111	1	1
O26-O145	1	1
O55-O145	1	1
O55-O80	1	1
Non-sérotypable (NST)	6	5
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans souche	14	12
Infection non-confirmée	18	16
Total	111	100

* Pour 21 patients le sérotype a été déterminé uniquement par la sérologie.

Figure 3 : Sérogroupes des souches de STEC isolées dans les selles chez les enfants de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 2015.



Signalements de cas groupés d'infection à STEC

Aucune épidémie de SHU pédiatrique n'a été confirmée en 2015, et les 27 investigations épidémiologiques mises en œuvre n'ont pas permis d'identifier une source commune de contamination.

Quatre de ces investigations ont été menées suite à des regroupements temporo-spatiaux de SHU pédiatriques (6 cas en Auvergne, 3 cas en région Languedoc-Roussillon, 2 cas en région Rhône-Alpes). Un cluster de 6 cas de SHU dont quatre signalaient la consommation de steak hachés provenant d'une même enseigne, et dont 3 étaient confirmés à STEC O80, a fait l'objet d'une investigation épidémiologique poussée en lien avec les services vétérinaires, qui a permis de lever le doute sur une source de contamination commune.

Dans 20 cas, l'investigation a été menée car des cas de diarrhée ont été signalés dans l'entourage d'un cas de SHU :

cas familiaux (18 signalements), crèche (1 signalement), nourrice (1 signalement). Aucune de ces investigations n'a mis en évidence de source commune de contamination.

Une investigation a également été menée au sein d'une école suite à deux diagnostics d'infection à STEC O157.

Enfin, deux investigations ont été menées suite à des signalements du CNR : trois cas d'infection à STEC O157:H-diagnostiqués en France entre le 19/06 et le 12/07, et cinq cas d'infection à STEC O145 signalés dans un hôpital en Lorraine entre juin 2014 et janvier 2015, ce nombre étant plus élevé que ce qui est habituellement observé.

CONCLUSIONS

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2015 sont similaires à celles observées depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale, et touchant essentiellement les enfants âgés de moins de trois ans.

Sur le plan microbiologique, l'émergence du sérotype O80 s'est confirmée. Si tous examens confondus (sérologie, PCR et isolement de souche) le STEC O157 reste le sérotype le plus fréquent, il ne concerne plus que 17% des cas de SHU notifiés dans le cadre de la surveillance. Le sérotype O80 a été le plus fréquemment mis en évidence dans les souches de STEC isolées dans les selles.

En 2015, le système de surveillance a confirmé sa capacité à identifier des foyers d'infection à STEC, 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 STEC 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 de STEC non-O157 qui circulent en France. Ces connaissances sont nécessaires pour adapter les mesures de contrôle et de prévention visant à limiter le risque alimentaire, la transmission interhumaine et les expositions environnementales [2].

REMERCIEMENTS

- Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui participent à cette surveillance : *Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Blois, Bourg en Bresse, 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), Poissy Saint Germain, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.*

- Aux biologistes des laboratoires hospitaliers ou privés.

REFERENCES

1 - 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.

2 - Prévention du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France.
<http://www.invs.sante.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Prevention-du-SHU-chez-l-enfant-age-de-moins-de-15-ans-en-France>