



## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2017

Mathias Bruyand<sup>1</sup>, Patricia Mariani-Kurkdjian<sup>2</sup>, Simon Le Hello<sup>3</sup>, Sophie Lefevre<sup>3</sup>, Nathalie Jourdan-Da Silva<sup>1</sup>, Athinna Nisavanh<sup>1</sup>, Alexandra Mailles<sup>1</sup>, Stéphane Bonacorsi<sup>2</sup>, Henriette de Valk<sup>1</sup> et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, 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> Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, 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, Grenoble, Kremlin-Bicêtre, 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.

### CONTEXTE

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 induit par une infection à STEC 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 françaises de surveillance. Plus d'un tiers des malades présentent des séquelles rénales à long terme.

En France, la recherche des STEC dans les selles n'est pas effectuée en routine par tous les laboratoires d'analyses médicales, soulignant le rôle du Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* et de son laboratoire associé. La surveillance de ces infections est basée sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans [1].

Cette synthèse présente les résultats de la surveillance du SHU pédiatrique en France en 2017.

### METHODES

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

Une fiche de notification standardisée permet aux centres de notifier les cas à Santé publique France, coordonnateur du réseau. Cette fiche comprend des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (expositions à certains facteurs de risque alimentaires ou environnementaux d'infection à STEC), ainsi que la notion d'autres cas de SHU ou de diarrhée dans l'entourage des cas notifiés.

La définition de cas inclut les enfants âgés de moins de 15 ans ayant un diagnostic de SHU posé sur la base de la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine <10g/100ml avec schizocytose ≥2%), associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie >60 µmol/l jusqu'à l'âge de 2 ans, >70µmol/l à partir de 2 ans) et une thrombocytopenie (<150 000 plaquettes /µL).

Les infections à STEC sont confirmées sur le plan microbiologique à Paris par le CNR des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CNR-ESS) à l'Institut Pasteur et son laboratoire associé au CHU Robert Debré, à l'aide des techniques suivantes :

## 1. Laboratoire associé du CNR

Sur selles ou écouvillonnage rectal :

- Amplification génique directement sur les selles par PCR des gènes des facteurs de virulence *stx* (*stx1*, *stx2*), *eae* et *ehxA*, et des gènes codant pour 10 sérogroupes de STEC fréquemment observés en France chez les cas de SHU pédiatriques (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104 et O80)
- Isolement des souches de STEC et caractérisation : facteurs de virulence (*stx1*, *stx2*, *eae*, *ehxA*, *aggR*) et sérogroupage

## 2. CNR-ESS

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2017, toutes les souches de STEC isolées au laboratoire associé sont envoyées au CNR-ESS pour séquençage complet du génome, l'analyse des génomes permet :

- La détermination du sérotype moléculaire, du multi-locus sequence typing (MLST), des gènes de résistance aux antibiotiques
- La recherche étendue de tous les facteurs de virulence souhaités (*stx*, *eae*, *ehx*, *saa*, *aggR*, *subA*,...) et la caractérisation des différents variants pour certains : *stx1* (*stx1a*, *b*, *c*, *d*, *e* ou *g*) et de *stx2* (*stx2a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f* ou *g*), *eae* (*eae*  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\zeta$ ,  $\theta$ ,  $\xi$ , etc.....)
- Une comparaison génomique à la recherche de « clusters » épidémiques pour les sérogroupes principaux O26 et O157, en y incluant les souches alimentaires issues des alertes vétérinaires

Les cas « importés » survenus pendant ou dans les jours suivant un séjour hors de France sont exclus des résultats du système de surveillance.

Les taux d'incidence pour 2017 sont calculés à partir des projections annuelles de la population française (2013-2049) de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Les cas de SHU sporadiques notifiés à Santé publique France ne font pas l'objet d'investigation épidémiologique systématique visant à identifier la source de contamination, en raison des multiples modes de contamination possibles.

Une investigation est mise en œuvre si des cas de SHU ou d'infection à STEC groupés dans le temps ou dans l'espace sont signalés. Elle a pour objet de décrire les cas et rechercher une source commune de contamination. Les situations suivantes sont concernées :

- Regroupement temporo-spatial inattendu de cas de SHU pédiatriques,

- cas de SHU adultes ou de diarrhées glairo-sanglantes concomitants à un diagnostic de SHU pédiatrique,
- cas de diarrhée simple ou glairo-sanglante signalés dans l'entourage d'un cas de SHU pédiatrique,
- signalement par le CNR-ESS d'un regroupement temporo-spatial de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques génomiques.

## RESULTATS

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

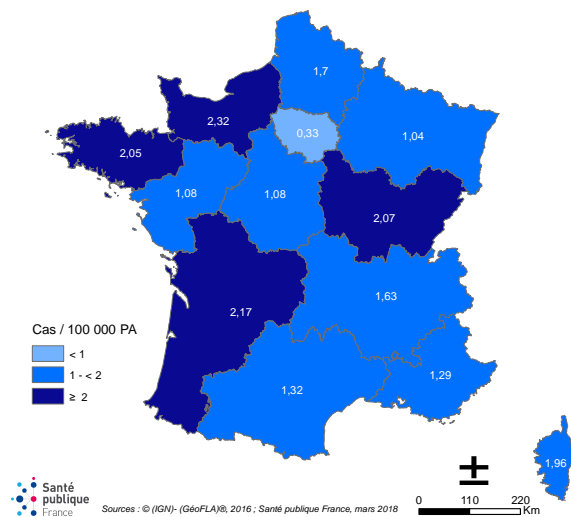
En 2017, 164 cas de SHU pédiatriques autochtones ont été notifiés par 37 centres hospitaliers, dont 9 n'appartiennent pas au réseau. L'incidence annuelle du SHU pédiatrique était de 1,40 cas/10<sup>5</sup> personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans (tableau I), il s'agit de l'incidence la plus importante observée depuis la mise en place de la surveillance en 1996.

**Tableau I** : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2017.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2007	74	0,62
1997	92	0,75	2008	112	0,94
1998	76	0,59	2009	109	0,91
1999	93	0,76	2010	122	0,99
2000	79	0,64	2011	162	1,32
2001	74	0,61	2012	145	1,20
2002	73	0,60	2013	152	1,22
2003	80	0,66	2014	117	0,99
2004	87	0,72	2015	111	0,94
2005	122	1,01	2016	113	0,96
2006	104	0,87	2017	164	1,40
			<b>Total</b>	<b>2342</b>	

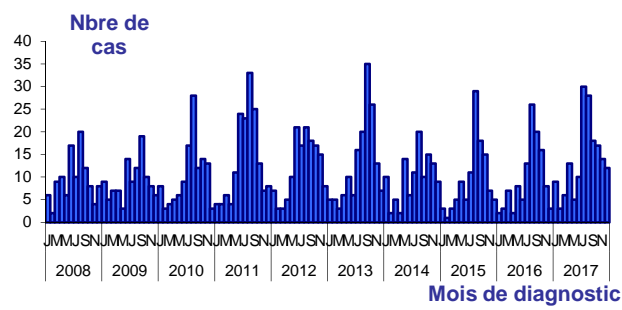
En 2017, les taux d'incidences régionaux les plus élevées ont été observés en Normandie (2.32/10<sup>5</sup>PA), en Nouvelle Aquitaine (2.17/10<sup>5</sup>PA) et dans les Pays de la Loire (2.10/10<sup>5</sup>PA).

**Figure 1** : Taux d'incidence annuel régional du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 2017.



Depuis 1996, une recrudescence estivale du nombre de cas est observée. La distribution mensuelle des cas notifiés de 2008 à 2017 est présentée dans la figure 2, le pic saisonnier habituel a été observé en 2017 (figure 2).

**Figure 2** : Distribution mensuelle des cas de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2008-2017.



### Caractéristiques des cas de SHU

En 2017, 59% des enfants étaient âgés de moins de trois ans (âge médian au diagnostic : 28 mois ; extrêmes : 3 semaines - 14 ans). Depuis 1996, le taux d'incidence le plus élevé est observé chez les enfants de moins de 3 ans : 4.41 /10<sup>5</sup> PA en 2017 (tableau II). En 2017, 52% des cas notifiés étaient de sexe féminin.

**Tableau II**: Taux d'incidence annuel du SHU pour 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 2017.

Groupe d'âge (années)	Taux d'incidence annuel (par 100 000 enfants)
0-2	4,41
3-5	1,51
6-10	0,68
11-14	0,27

En 2017, 88% (144/164) des enfants ont présenté une diarrhée prodromique, sanglante dans 62 cas.

La durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours et les extrêmes de 1 et 29 jours (information disponible pour 49 cas). Parmi les 148 enfants pour lesquels des informations étaient renseignées sur les traitements par dialyse et transfusion sanguine au moment de la notification :

- 47% (n=70) ont été transfusés (non dialysés)
- 29% (n=43) ont été transfusés et dialysés
- 7% (n=10) ont été dialysés (non transfusés)

### Caractéristiques microbiologiques

En 2017, des informations sur la recherche de STEC dans les selles étaient disponibles pour 142 cas notifiés. Une infection à STEC a été confirmée (présence des gènes codant les Shiga-toxines (stx) par PCR dans les selles) pour 121 (85%) de ces 142 cas.

La synthèse des sérogroupes identifiés est présentée dans le tableau III. Le sérogroupage par PCR multiplex est réalisé in situ, et sur les souches de STEC. Le séro groupe le plus fréquemment observé était O157 (19% des 142 cas de SHU pour lesquels un résultat d'analyse de selles était disponible), suivi par le séro groupe O26 (16% des cas) et le séro groupe O80 (15%).

Le gène codant stx2 a été mis en évidence dans les selles de 121 enfants, en association avec le gène codant stx1 pour 11 enfants. Aucun cas ne présentait le gène codant stx1 seul dans les selles.

**Tableau III :** Résultats des recherches de STEC par PCR dans la masse ou sur isolement de souche chez les 142 cas de SHU pédiatrique notifiés ayant un résultat renseigné. France, 2017.

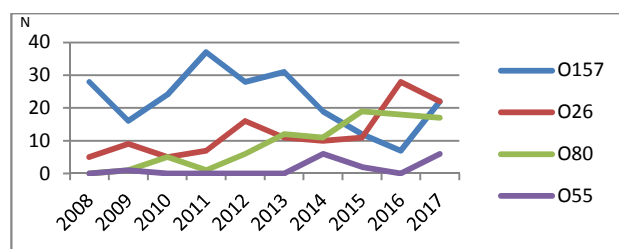
Sérogroupe*	n	% des cas de 2017*
<b>0157</b>	27	19.0
<b>026</b>	23	16.0
<b>080</b>	21	15.0
<b>055</b>	7	5.0
<b>0145</b>	6	4.1
<b>0103</b>	2	2.0
<b>0121</b>	2	2.0
<b>0111</b>	1	0.6
<b>026-055</b>	1	0.6
<b>026-091</b>	1	0.6
<b>026-080</b>	1	0.6
<b>080-0103</b>	1	0.6
<b>055-0103</b>	1	0.6
<b>0121-091</b>	1	0.6
<b>0145-0104</b>	1	0.6
<b>Souche non-sérotypable (NST)</b>	6	4.1
<b>Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans sérogroupe identifié</b>	19	13.0
<b>Analyse négative</b>	21	15.0
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>100</b>

\* 142 cas au total, information non disponible pour 22 cas supplémentaires notifiés au système de surveillance

Les principaux sérogroupe de STEC « non-0157 » identifiés dans les selles et responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 sont : 026, 0121, 0111 et 080. Depuis le début des années 2000, on observe en France une part croissante des cas de SHU associés aux sérogroupe non-0157 et en particulier à l'émergence du sérogroupe 080 ces dernières années. Cette tendance s'est inversée en 2017 avec une augmentation du nombre de cas de SHU pédiatriques dus au sérogroupe 0157, qui a été le plus fréquent (tableau III).

Une souche de STEC a été isolée dans les selles de 79 cas de SHU pédiatriques. L'analyse prenant en compte uniquement ces cas pour lesquels une souche de STEC a été isolée a également montré que le sérotype 0157:H7 était le plus fréquent dans ce groupe de cas (22 (28%) souches sur 79 isolées), suivi par les sérotypes 026:H11 (22 souches, 28%), 080:H2 (17 souches, 21%) et 055:H9 (6 souches, 7%)(figure 3). Dans ce même groupe de cas pour lesquels une souche de STEC a été isolée dans les selles, un seul sérotype de STEC était identifié par cas, sauf pour un cas chez lequel une souche de STEC 026:H11 et une souche de STEC 091:H14 ont été isolées. Ainsi, que l'on considère l'ensemble des cas de SHU pédiatriques (tableau III) ou uniquement ceux pour lesquels une souche de STEC a pu être isolée dans les selles (figure 3), le sérogroupe 0157 était le sérogroupe le plus fréquemment mis en évidence en 2017.

**Figure 3 :** Souches de STEC isolées dans les selles des cas de SHU pédiatriques. France, 2008-2017.



### Cas groupés d'infection à STEC

Vingt-six investigations épidémiologiques ont été conduites en 2017. Aucune n'a permis d'identifier une source commune de contamination, à l'exception d'une TIAC survenue à l'occasion d'une fête impliquant 44 malades parmi 150 convives (aucun SHU rapporté).

Cinq investigations ont été menées en raison d'une augmentation inattendue du nombre de cas de SHU pédiatrique dans un département (Ariège, Doubs, Landes, Loire-Atlantique, Seine-Maritime). Deux autres investigations ont été menées en raison de la mise en évidence de plusieurs cas de SHU à STEC d'un même sérogroupe proches dans le temps et dans l'espace (sérogroupe 055 et 080).

Neuf signalements faisaient état de cas de SHU (un foyer), ou de diarrhées (huit foyers) dans l'entourage familial du cas de SHU pédiatrique notifié.

Une toxi-infection alimentaire collective survenue dans le Jura en octobre, impliquant 44 cas parmi 150 participants à une même fête a fait l'objet d'une investigation. Aucun cas de SHU n'a été signalé. Deux bactéries entéropathogènes ont été mis en évidence chez les cas : un STEC 08:H9 produisant une *stx2e* et une salmonelle de sérotype 4,5,12:i:- (variant monophasique de Typhimurium). L'aliment en cause identifié par l'investigation était un dessert à base de gelée préparé sur place dans lequel les deux pathogènes ont été isolés.

Trois signalements concernaient des suspicions d'infections à STEC (diarrhées ou SHU) dans des crèches suite à un diagnostic de SHU pédiatrique chez un des enfants de la crèche. Dans ces crèches, aucune transmission interhumaine n'a été documentée, et des mesures visant à prévenir la survenue de cas secondaires ont été mises en place dès les signalements.

Toutes les souches de STEC isolées chez les cas de SHU pédiatriques en 2017 ont rétrospectivement fait l'objet d'un séquençage du génome entier. Cette analyse a permis une caractérisation fine de ces souches, et montré une diversité génétique importante en particulier concernant les sérogroupe

O26 et O157.

## DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2017 étaient comparables à celles observées depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale, et touchant essentiellement les enfants âgés de moins de trois ans.

Une augmentation nette de l'incidence a été observée en 2017, la région Nouvelle Aquitaine faisant partie des régions où le taux d'incidence était le plus élevé, ce qui est inhabituel. Aucune des investigations mises en œuvre lors de la survenue de regroupements de cas dans le temps et dans l'espace n'a permis d'identifier une source commune d'infection.

Sur le plan microbiologique, le résultat principal est l'augmentation du nombre de SHU pédiatriques, en particulier à STEC O157. En 2017, si l'on considère les cas de SHU pédiatriques pour lesquels une souche a été isolée, les trois principaux sérogroupes (O157, O80 et O26) ont affecté 77% des cas, dans des proportions sensiblement équivalentes pour chaque séro groupe. Après plusieurs années de baisse, le nombre de notifications de cas de SHU pédiatriques infectés par une souche de STEC O157 est revenu au niveau observé entre les années 2010 et 2014. Cette augmentation de cas de SHU à STEC O157 observée en 2017 ne suffit cependant pas à expliquer l'augmentation du nombre de SHU pédiatriques notifiés en 2017.

Les souches de STEC isolées chez l'homme en 2017 ont été caractérisées à l'aide des techniques de séquençage du génome entier. Cette analyse réalisée fin 2017 suite à la nouvelle organisation du CNR a montré une diversité génétique importante parmi les souches de STEC, ce qui permet la détection de clusters potentiellement épidémiques. Le séquençage des souches en temps réel permettra l'investigation de tous les nouveaux cas inclus dans ces clusters. Ces analyses permettent également une description fine des souches de STEC adressées au CNR.

La recherche systématique et la caractérisation des souches de STEC dans les selles et/ou par écouvillonnage rectal chez les enfants atteints de SHU, effectuée par certains laboratoires hospitaliers ou le laboratoire associé du CNR des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CHU Robert Debré) est un examen essentiel pour la surveillance de ces infections.

Les données collectées dans le cadre de la surveillance du SHU pédiatrique permettent également d'améliorer les connaissances sur les sérogroupes de STEC non-O157 qui circulent en France. Ces informations 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].

## CONCLUSION

Le système de surveillance du SHU pédiatrique a confirmé sa capacité à décrire les cas et à détecter les épidémies. Une augmentation nette du taux d'incidence du SHU pédiatrique a été mise en évidence en 2017, mais aucune épidémie n'a été détectée. La nouvelle organisation du CNR doit permettre de mieux décrire les évolutions observées dans les sérotypes de STEC, en particulier les émergences de nouveaux sérotype (ex O80:H2, identifier les NST), et de détecter la survenue de cas groupés. Cela permettra d'optimiser la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France.

## REMERCIEMENTS

- Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui participent à cette surveillance : Agen, Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Avranches, Besançon, Bigorre, Bordeaux, Brest, Caen, Calais, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Le Mans, Marseille, Mont de Marsan, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Nîmes, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Sallanches, Strasbourg, Toulouse, Tours, Villefranche sur Saône.

- 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>