

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2011

Lisa King¹, Muriel Macé², Patricia Mariani-Kurkdjian³, Malika Gouali², Véronique Vaillant¹
et le réseau des néphrologues pédiatres⁴

¹ Institut de veille sanitaire, Saint Maurice

² Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli* et *Shigella*, Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, Institut Pasteur, Paris

³ Laboratoire associé au CNR des *Escherichia coli* et *Shigella*, Service de microbiologie Hôpital Robert Debré, Paris

⁴ Services de néphrologie pédiatrique des Centres Hospitaliers 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, 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 % et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales à long terme.

En France, la recherche de 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.

La synthèse suivante présente les caractéristiques épidémiologiques du SHU post diarrhée observées en France en 2011.

METHODES

La surveillance, mise en place en 1996, repose sur un réseau stable de services de néphrologie pédiatriques volontaires de 31 hôpitaux répartis sur tout le territoire métropolitain. En complément de ce réseau, d'autres services notifient ponctuellement les cas de SHU hospitalisés dans leurs services [1].

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

Un cas est défini comme un enfant de moins de 15 ans, pour lequel un diagnostic clinique de SHU a été posé avec les critères biologiques suivants : une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine < 10g/100ml ou schizocytose ≥ 2%) associée à une insuffisance rénale (créatininémie >60 μmol/l si âge < 2 ans ou >70μmol/l si âge ≥ 2 ans).

L'infection à STEC est confirmée au Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli* et *Shigella* à l'Institut Pasteur et au laboratoire associé au CNR à l'hôpital Robert Debré, Paris par :

- l'isolement de souches de STEC avec détection par PCR des gènes de virulence STEC (*stx1*, *stx2*, *eae*, *hlyA*) dans les selles

- la mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide de 8 principaux sérogroupes de STEC (O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157).

La surveillance porte uniquement sur des cas de SHU autochtones (acquis en France). Les cas survenus pendant, ou suite à un séjour hors de France sont considérés comme « importés » et exclus de l'analyse.

Les incidences sont calculées en utilisant les estimations annuelles de la population française fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

RESULTATS

Incidence du SHU et tendances spatio-temporelles

En 2011, 162 cas de SHU autochtones ont été notifiés. L'incidence annuelle de SHU est de 1,32/100 000 enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU a varié entre 0,59 et 1,32/100 000 enfants de moins de 15 ans.

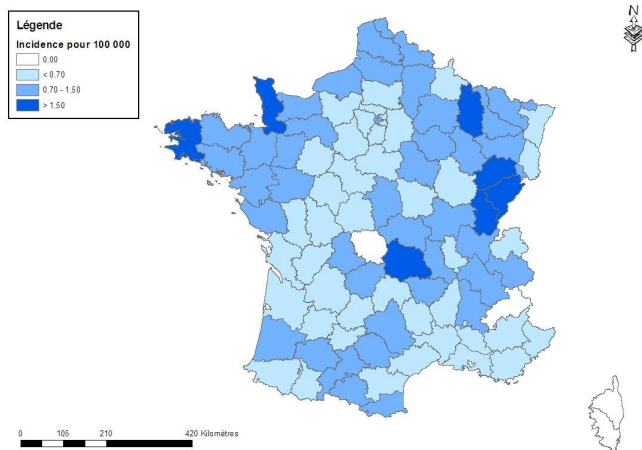
Trente-trois hôpitaux ont participé à la surveillance en notifiant au moins un cas de SHU en 2011. Parmi ces 33 hôpitaux, 7 qui ne figurent pas dans le réseau constant de surveillance ont notifié 7 cas de SHU.

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2011.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2004	87	0,72
1997	92	0,75	2005	122	1,01
1998	76	0,59	2006	104	0,87
1999	93	0,76	2007	74	0,62
2000	79	0,64	2008	112	0,94
2001	74	0,61	2009	109	0,91
2002	73	0,60	2010	122	0,99
2003	80	0,66	2011	162	1,32
			Total	1540	0,79

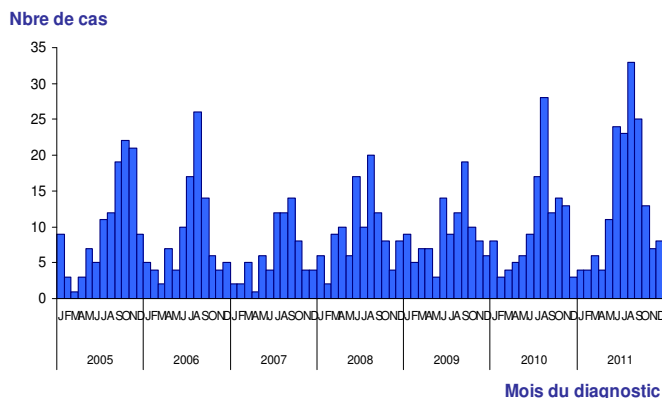
Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté ($1,7/10^5$) et Bretagne ($1,4/10^5$), et au niveau départemental dans la Meuse, le Finistère et la Manche ($2,0/10^5$) (figure 1).

Figure 1 : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2011.



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. Les données récentes de 2005 à 2011 sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2005-2011.



Caractéristiques individuelles des cas de SHU (âge et sexe)

En 2011, 61% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 34 mois ; extrêmes : 1 mois - 13 ans). Depuis le début de la surveillance en 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée est observée chez les enfants de moins de 3 ans : $2,3/100\ 000$ (tableau II). En 2011, 53% des cas notifiés étaient des filles (53% sur la période 1996-2011).

Tableau II : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 1996-2011.

Groupe d'âge (ans)	Incidence annuelle moyenne (par 100 000 enfants <15ans)
0-2	2,3
3-5	1,0
6-10	0,3
11-15	0,1

Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2011, 91% (148/162) des malades ont présenté une diarrhée, sanglante pour 52% d'entre-eux (79/152) pour lesquels l'information était disponible.

Trois enfants, âgé de 2, 7 et 10 ans, sont décédés des suites de leur SHU post-diarrhée. Une infection à STEC a été mise en évidence pour les 3 enfants.

Les informations sur le traitement des enfants par dialyse et transfusion étaient souvent incomplètes. En 2011, 61% (11/18) des enfants ont été transfusés et 51% (55/107) ont été dialysés. Parmi les 14 enfants avec information complète sur dialyse et transfusion, 14% (n=2) ont été transfusés uniquement, 14% (n=2) dialysés uniquement, 50% (n=7) transfusés et dialysés et 21% (n=3) n'ont été ni dialysés ni transfusés.

En 2011, la durée médiane d'hospitalisation était de 8 jours (extrêmes : 2 - 37 jours (n=34)). Quarante pourcent des cas ont été hospitalisés pendant plus de 10 jours.

Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2011, une infection à STEC a été confirmée, bactériologiquement et/ou sérologiquement chez 102 (63%) des 160 cas testés.

La synthèse des sérogroupes identifiés par sérologie et/ou bactériologie chez les patients est présentée en tableau III. Comme les années précédentes, le sérotype O157 était mis en évidence le plus souvent (54% ; 56/102) chez les cas avec une infection à STEC confirmée. Sept pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour le sérotype O26, 5% pour chacun des sérogroupes O103 et O145, et 4% pour le sérotype O104.

Pour 12 (10%) cas avec infection confirmée, le sérotype n'a pas à ce jour été déterminé (tableau III). Des analyses de typage moléculaires seront entreprises au CNR pour essayer d'identifier le sérotype.

Une double contamination par les sérogroupes O111 et O157 a été identifiée chez un enfant et les sérogroupes O26-O157 chez un autre enfant (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie (1996-2011), les principaux sérogroupes STEC « non-O157 » responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 ont été *E. coli* O26, *E. coli* O55 et *E. coli* O121 (figure 3).

En 2011, les gènes de virulence STEC codant pour les Shiga-toxines (*stx*) ont été mis en évidence pour 91% (63/69) cas

pour lesquels une infection à STEC a été confirmée bactériologiquement.

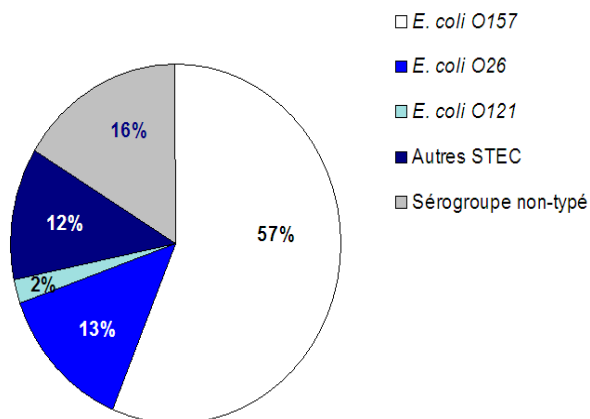
En 2011, le gène *stx2*, retrouvé avec ou sans le gène *stx1*, était mise en évidence dans 100% de ces cas. Aucune souche portant uniquement le gène *stx1* n'a été isolée des cas.

Pour 20 cas, la survenue d'une infection à STEC a été mise en évidence uniquement par la présence des gènes de virulence STEC codant pour les Shiga-toxines dans les selles mais sans isolement de la souche.

Tableau III : Résultats des recherches pour STEC chez les 162 cas de SHU identifiés en 2011 (résultats positifs identifiés par sérologie/bactériologie/ PCR).

Sérogroupe	n	% des cas totaux de 2011 (N=162)
O157	56	35
O26	7	4
O103	5	3
O145	5	3
O104	4	2
O121	2	1
O111	2	1
O119	1	1
O177	1	1
O2	1	1
O86	1	1
O91	1	1
O18	1	1
O111-O157	1	1
O26-O157	1	1
Non-sérotypable	13	8
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles	20	12
Infection non-confirmée	38	23
Enfant non-testé	2	1
Total	162	100

Figure 3 : Principaux sérogroupe des souches de STEC isolées des selles chez l'enfant de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 1996-2011.



Cas groupés d'infection à STEC et alertes alimentaires

L'année 2011 a été marquée par la survenue de 2 épidémies importantes à STEC :

- STEC O104:H4 en Allemagne et à Bordeaux en lien avec la consommation de graines germées [2, 3]
- STEC O57:[H7] fermenteur de sorbitol dans le nord de la France en lien avec la consommation de viande hachée de bœuf [4]

Ces épidémies étaient à l'origine de respectivement 1 et 18 cas de SHU notifiés par le biais de la surveillance du SHU pédiatrique. Au delà du cas pédiatrique, l'épidémie à STEC O104:H4 à Bordeaux a touché également 8 cas de SHU chez des adultes.

En plus du cas de SHU pédiatrique à STEC O104:H4 identifié en lien avec l'épidémie survenue à Bordeaux, une infection à STEC O104:H4 a été mise en évidence chez 3 autres enfants notifiés à la surveillance SHU pédiatrique en 2011. Aucun lien n'a été établi entre ces enfants et les épidémies en Allemagne et à Bordeaux. Les investigations épidémiologiques et microbiologiques réalisées nous mènent à conclure que ces 3 cas de SHU représentent des infections sporadiques à STEC O104:H4.

En plus des deux épidémies, en 2011, 4 foyers à STEC ont été identifiés par le système de surveillance. Un foyer est défini comme l'identification d'une infection à STEC par analyse de selles ou sérologie chez au moins une personne (avec ou sans symptômes cliniques) dans l'entourage d'un cas de SHU.

Ces foyers étaient tous familiaux sauf un et comprenaient uniquement des enfants dont 4 cas de SHU :

- 3 foyers avec 1 enfant atteint de SHU et 1 cas de diarrhée (2 foyers de STEC O157 et 1 foyer de STEC non-sérotypable/ O111) ;
- 1 foyer avec 1 enfant atteint de SHU et 4 cas de diarrhées (frère et cousine du cas de SHU et 2 enfants d'une famille d'amis de cette famille) (STEC O157)

Aucune source de contamination n'a pu être mise en évidence pour ces foyers. L'hypothèse de transmission de personne à personne est probable pour plusieurs d'entre eux.

Neuf regroupements spatio-temporels de SHU (augmentation inhabituelle du nombre de cas survenus dans une période de temps précise et dans un lieu donné par rapport aux données historiques) survenus en 2011 ont été investigués par l'InVS : 1 dans la région Franche-Comté, 2 en Rhône-Alpes, 1 dans le Pays de Loire, 1 en Ile-de-France, 1 en Nord-Pas-de-Calais, 1 en Bretagne, 1 en Aquitaine et 1 en Normandie. Aucune exposition à risque connue pour STEC commune aux enfants de chacun de ces regroupements n'a été identifiée.

La contamination par STEC dans un aliment (détectée lors d'analyses réalisées par les producteurs ou les services vétérinaires de la Direction générale de l'alimentation et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) a été signalée 6 fois à l'InVS en 2011. Il s'agissait de 6 préparations à base de viande hachée

de bœuf. Aucun cas de SHU notifié à l'InVS n'a été identifié en lien avec ces alertes alimentaires.

CONCLUSIONS

L'année 2011 a été une année exceptionnelle pour la surveillance des infections à STEC et du SHU pédiatrique avec la survenue de 2 épidémies importantes et de nombreux signalements de regroupements spatio-temporels de SHU dans un contexte de sensibilisation importante des professionnels de santé par rapport aux infections à STEC.

Les données de surveillance en 2011 confirment les caractéristiques épidémiologiques du SHU observées en France depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale ; association avec une diarrhée prodromique ; incidence plus élevée chez les très jeunes enfants et prédominance du sérotype O157 parmi les infections à STEC confirmées.

Les données de surveillance depuis 1996 montrent que le SHU en France est majoritairement sporadique [1]. Cette tendance est également observée en 2011, malgré les deux épidémies survenues, avec 85% des cas notifiés considérés comme sporadiques (non-associés à un foyer de cas groupés d'infection à STEC ou à une épidémie).

En 2011, le réseau a montré sa capacité d'identifier des foyers d'infection à STEC. Ceux-ci font souvent l'objet d'investigations complémentaires par les autorités sanitaires afin d'identifier une éventuelle source de contamination et de prendre des mesures de contrôle adaptées.

La recherche systématique des STEC dans les selles chez les patients atteints de SHU, effectuée dans les laboratoires hospitaliers, au CNR des *E. coli* et *Shigella* (Institut Pasteur) ou au laboratoire associé (Hôpital 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. Ils permettent, en outre, d'améliorer les connaissances sur les sérogroupes de STEC non-O157 qui circulent en France. Ces connaissances sont nécessaires pour adapter les mesures de contrôle et de prévention, focalisées principalement à l'heure actuelle, sur le sérotype STEC O157.

REMERCIEMENTS

Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui ont participé à cette surveillance en 2011 (*Centre Hospitaliers d'Amiens, Angers, Auxerre, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont Ferrand, Colmar, Créteil, Grenoble, Kremlin-Bicêtre, Lyon, Lille, Limoges, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris-Hôpital Robert Debré, Paris-Hôpital Necker, Paris-Hôpital Trousseau, Quimper, Rennes, Reims, Roanne, Rouen, Saint-Etienne, Saintonge, Strasbourg, Toulouse, Tours, Clinique Sainte-Marthe-Dijon*).

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. LA King, F Nogareda, FX Weill et al. Outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Associated with Organic Fenugreek Sprouts, France, June 2011. Clinical Infectious Diseases 2011 ; (manuscrit en cours de publication).
3. C Frank, D Werber, JP Cramer et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. NEJM 2011 ; 365: 1771-80.
4. Lisa A King, Véronique Vaillant, Sylvie Haeghebaert et al. Epidémie d'*Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxine O157:[H7] fermentant le sorbitol liée à la consommation de viande hachée de bœuf, France, Juin-juillet 2011. InVS 2012.