

## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2012

Lisa King<sup>1</sup>, Malika Gouali<sup>2</sup>, Patricia Mariani-Kurkdjian<sup>3</sup>, Véronique Vaillant<sup>1</sup>  
et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> CNR-associé des *Escherichia coli*, Shigella et Salmonella, Service de microbiologie CHU Robert Debré, 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* entérohémorragique (EHEC), également dénommé *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 % et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales à long terme.

En France, la recherche d'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.

La synthèse suivante présente les caractéristiques épidémiologiques du SHU post diarrhée observées en France en 2012.

### 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  $\geq 2\%$ ) 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).

L'infection à EHEC est confirmée au Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, Shigella et Salmonella à l'Institut Pasteur et au CNR-associé au CHU Robert Debré, Paris par plusieurs techniques :

1. Sur selles ou écouvillonnage rectal :
  - l'amplification génique *in situ* par PCR des gènes de virulence *stx* (*stx*<sub>1</sub>, *stx*<sub>2</sub>), *eae* et *hlyA* (CNR et CNR associé) et des gènes codant pour 9 des sérogroupes les plus prévalents en France (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104) (CNR associé) réalisée directement sur milieu de culture
  - l'isolement des souches d'EHEC et leur caractérisation : facteurs de virulence (*stx*, *eae*, *hly*, *aggA*) et sérotype
2. Dans le sérum, mise en évidence au CNR d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide de 8 principaux sérogroupes d'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 exclus de l'analyse.

Les incidences pour l'année 2012 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*

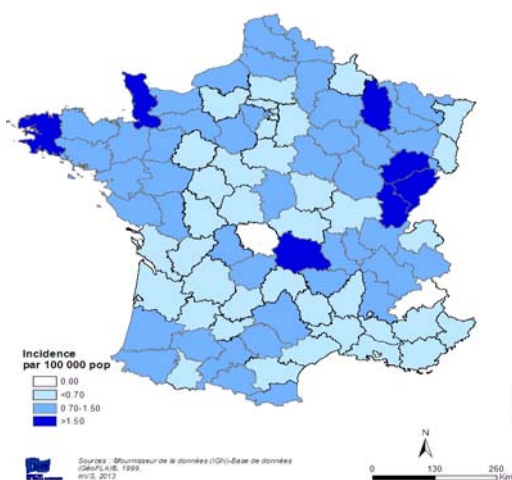
En 2012, 145 cas de SHU autochtones ont été notifiés par 38 hôpitaux. L'incidence annuelle du SHU est de 1,2/100 000 enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU a varié entre 0,6 et 1,3/100 000 enfants de moins de 15 ans.

Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté (1,7/10<sup>5</sup>) et Bretagne (1,5/10<sup>5</sup>), et au niveau départemental dans le Finistère (2,2/10<sup>5</sup>), la Manche (2,1/10<sup>5</sup>), le Doubs (1,9/10<sup>5</sup>) et la Meuse (1,9/10<sup>5</sup>) (figure 1).

**Tableau I** : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2012.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2005	122	1,01
1997	92	0,75	2006	104	0,87
1998	76	0,59	2007	74	0,62
1999	93	0,76	2008	112	0,94
2000	79	0,64	2009	109	0,91
2001	74	0,61	2010	122	0,99
2002	73	0,60	2011	162	1,32
2003	80	0,66	2012	145	1,20
2004	87	0,72	<b>Total</b>	<b>1685</b>	<b>0,82</b>

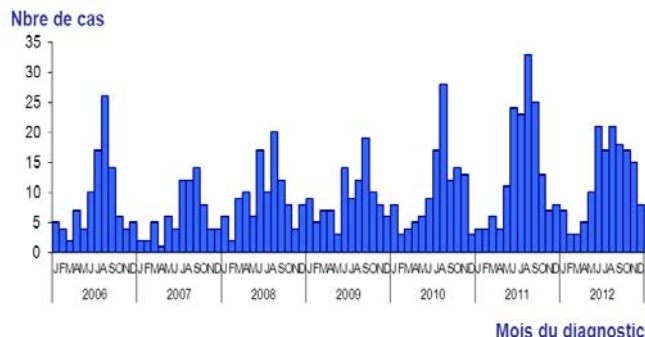
**Figure 1** : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2012.



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 2006 à 2012 est présentée dans la figure 2. En 2012, le pic saisonnier a été moins marqué avec un nombre de notifications resté élevé jusqu'au mois de novembre (figure 2).

**Figure 2** : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2006-2012.



### *Caractéristiques individuelles des cas de SHU*

En 2012, 59% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 37 mois ; extrêmes : 1 mois - 14 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 : 2,5/100 000 (tableau II). En 2012, 39% des cas notifiés étaient des filles (moyenne annuelle de 50% sur la période 1996-2011 ; cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,25$ )).

**Tableau II** : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 1996-2012.

Groupe d'âge (ans)	Incidence annuelle moyenne (par 100 000 enfants <15ans)
0-2	2,5
3-5	1,0
6-10	0,4
11-15	0,1

### *Caractéristiques cliniques des cas de SHU*

En 2012, 90% (129/143) des enfants ont présenté une diarrhée, sanglante, pour 60% (76/126) pour lesquels l'information était disponible.

Deux enfants, âgés de 2 et 3 ans, sont décédés des suites de leur SHU post-diarrhée pour lequel une infection à EHEC a été mise en évidence

En 2012, la durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours (extrêmes : 1 - 19 jours (information disponible pour 44 cas)). Parmi les 32 enfants avec informations complètes disponibles sur un traitement par dialyse et transfusion :

- 34% (n=11) ont été transfusés uniquement
- 53% (n=17) ont été transfusés et dialysés
- 12% (n=4) ont été ni dialysés ni transfusés

### Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2012, une recherche d'infection à EHEC a été réalisée pour 139 (95%) des malades. Une infection à EHEC été confirmée, bactériologiquement et/ou sérologiquement chez 104 (75%) des 139 cas testés. Pour 8 cas supplémentaires, la survenue d'une infection à EHEC a été mise en évidence uniquement par la présence des gènes de virulence EHEC codant pour les Shiga-toxines (*stx*) dans les selles.

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 majoritairement (47% ; 49 des 104 chez les cas avec une infection à EHEC confirmée). Onze pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour le sérotype O26, 10% pour le sérotype O121, 7% pour le sérotype O111, 6% pour le sérotype O80 et 5% pour le sérotype O145.

Pour 6 cas (5%) avec infection confirmée, le sérotype n'a pas à ce jour été déterminé (tableau III). Une double contamination par les sérogroupes O111 et O26 a été identifiée chez un enfant et les sérogroupes O157-O174 chez un troisième enfant (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie (1996-2012), les principaux sérogroupes EHEC « non-O157 » responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 ont été O26, O121, O111, O80 (figure 3). Depuis le début des années 2000, on observe une part croissante des cas de SHU identifiés en France attribuables aux sérogroupes non-O157 (1996-2001 : 10% ; 2002-2012 : 35%,  $p < 0,0001$ ).

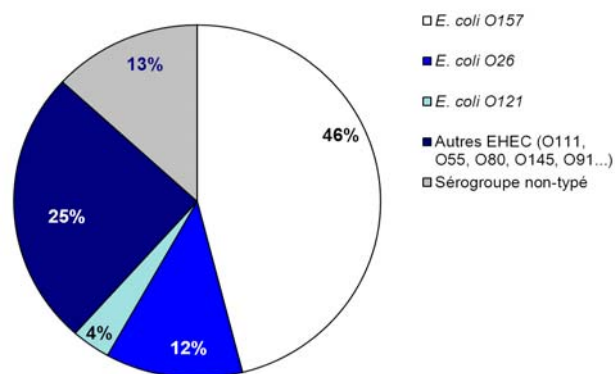
En 2012, toutes les 74 souches d'EHEC isolées des enfants possédaient les gènes de virulence EHEC codant pour les Shiga-toxines (*stx*). En 2012, le gène *stx2*, retrouvé avec ou sans le gène *stx1*, était mise en évidence dans 98% de ces cas. Une souche portant uniquement le gène *stx1* a été isolée chez 2 patients.

**Tableau III :** Résultats des recherches pour EHEC chez les 162 cas de SHU identifiés en 2012 (résultats positifs identifiés par sérologie/bactériologie/ PCR).

Sérotype	n	% des cas totaux de 2012
O157	50	34
O26	13	9
O121	10	6
O111	7	5
O80	6	4
O145	5	3
O55	2	1
O91	2	1

O130	1	1
O159	1	1
O174-O157	1	1
O26-O111	1	1
Non-sérotypable	5	3
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles	8	6
Infection non-confirmée	27	18
Enfant non-testé	6	4
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Figure 3 :** Principaux sérogroupes des souches d'EHEC isolées des selles chez l'enfant de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 1996-2012.



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

Deux épidémies à EHEC ont été identifiées en 2012 :

- 4 cas de SHU à EHEC O157:H7 survenus en Aquitaine en lien avec la consommation de steaks hachés de bœuf
- 4 cas de SHU à EHEC O111 survenus chez des enfants qui fréquentaient une crèche en Bretagne due à une transmission interhumaine

Ces épidémies étaient chacune à l'origine de 4 cas de SHU notifiés par le réseau de surveillance du SHU pédiatrique.

En plus des deux épidémies, en 2012, 7 foyers à EHEC ont été identifiés par le système de surveillance. 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.

Ces foyers étaient tous familiaux et comprenaient au total 8 cas de SHU :

- 5 foyers avec un enfant atteint de SHU et une autre personne avec une gastro-entérite aiguë (3 foyers de EHEC O157, 1 foyer de EHEC O104, 1 foyer de EHEC O145) ;
- un foyer avec 2 enfants d'une famille atteints de SHU (EHEC O121)
- un foyer avec un enfant atteint de SHU et 3 autres membres de la famille asymptomatiques (EHEC O26)

Les investigations de ces foyers n'ont pas permis d'identifier une source de contamination commune aux personnes malades. L'hypothèse d'une transmission de personne à personne est plausible pour l'ensemble des foyers.

Quatre regroupements spatio-temporels de SHU survenus en 2012 ont été investigués. Un regroupement spatio-temporel est défini comme une augmentation inhabituelle du nombre de cas survenue dans une période de temps et dans un lieu donné par rapport aux données historiques. Un regroupement a été identifié dans les régions suivantes : Pays de Loire (n=9), Ile-de-France (n=3), Nord-Pas-de-Calais (n=2) et Franche-Comté (n=2). Aucune exposition à risque pour EHEC commune aux enfants de chacun de ces regroupements n'a été identifiée.

## CONCLUSIONS

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2012 sont similaires à celles observées depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale mais avec un pic moins fort et plus prolongé dans le temps en 2012; association avec une diarrhée prodromique ; incidence plus élevée chez les très jeunes enfants et prédominance du sérotype O157 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 s'explique principalement par la recherche plus systématique des EHEC dans les selles des cas de SHU, le progrès réalisé en matière de techniques diagnostiques pour les sérotypes non-O157 et la mise en place du CNR et CNR associé en 2002.

En 2012, le réseau a montré sa capacité d'identifier des foyers d'infection à EHEC. Ceux-ci font 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 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. Ils 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, focalisées principalement à l'heure actuelle, sur le sérotype EHEC O157.

## REMERCIEMENTS

Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui ont participé à cette surveillance en 2012 (*Centres Hospitaliers et Centres Hospitaliers et Universitaires d'Amiens, Angers, Auxerre, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Chambéry, Dax, Robert Debré (APHP), Dijon, Evry, Grenoble, Le Havre, Lyon (HFME), Lille, Marseille, Melun, Montpellier, Morlaix, Nancy, Nantes, Necker (APHP), Nice, Orient, Reims, Rennes, Roanne, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Tarbes, Tourcoing, Trousseau (APHP), Toulouse, Tours, Vienne, Villefranche sur Saône.*

## 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.