

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2013

Lisa King¹, Patricia Mariani-Kurkdjian², Malika Gouali³, Véronique Vaillant¹
et le réseau des néphrologues pédiatres⁴

¹ Institut de veille sanitaire, 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 de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, 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* 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.

La synthèse suivante présente les caractéristiques épidémiologiques des SHU post diarrhée observés en France en 2013.

METHODES

La surveillance, mise en place en 1996, repose sur un réseau stable de services de néphrologie pédiatrique 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-angiopathie (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 ≥ 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*₁, *stx*₂), *eae* et *hlyA* (CNR et CNR associé) et des gènes codant pour 9 des sérogroupes prévalents en France (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104) (CNR associé)
 - l'isolement des souches de EHEC et leur caractérisation : facteurs de virulence (*stx*, *eae*, *hly*, *aggR*) et sérotype
2. Dans le sérum, mise en évidence au CNR d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide des 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 2013 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

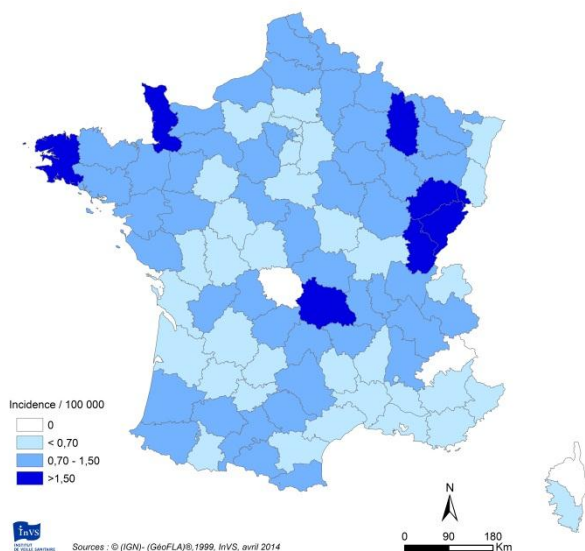
En 2013, 152 cas de SHU autochtones ont été notifiés par 34 hôpitaux dont 8 cas par 7 hôpitaux hors réseau. L'incidence annuelle du SHU est de $1,2/10^5$ enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU a varié entre 0,6 et $1,3/10^5$ enfants (0,8 en moyenne) de moins de 15 ans.

Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté ($1,7/10^5$), Bretagne ($1,4/10^5$) et Basse-Normandie ($1,3/10^5$). Au niveau départemental, la Manche ($2,1/10^5$), le Finistère ($2,4/10^5$) et le Doubs ($2,1/10^5$) sont les plus touchés (figure 1).

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2013.

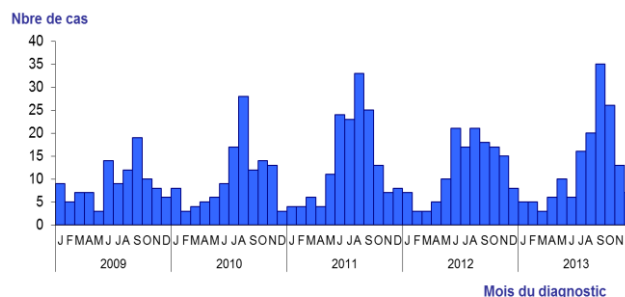
Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2006	104	0,87
1997	92	0,75	2007	74	0,62
1998	76	0,59	2008	112	0,94
1999	93	0,76	2009	109	0,91
2000	79	0,64	2010	122	0,99
2001	74	0,61	2011	162	1,32
2002	73	0,60	2012	145	1,20
2003	80	0,66	2013	152	1,22
2004	87	0,72	Total	1837	0,77
2005	122	1,01			

Figure 1 : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2013.



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 2007 à 2013 est présentée dans la figure 2. En 2013, le pic saisonnier a été important et tardif avec 61 (40%) notifications reçu en septembre et octobre (figure 2).

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2006-2013.



Caractéristiques individuelles des cas de SHU

En 2013, 59% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 27 mois ; extrêmes : 3 semaines - 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 : $2,6/100\ 000$ (tableau II). En 2013, 49% des cas notifiés étaient des filles (moyenne annuelle de 51% sur la période 1996-2012 ; cette différence n'était pas statistiquement significative).

Tableau II : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 1996-2013.

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

Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2013, 93% (141/152) des enfants ont présenté une diarrhée, sanglante pour 49% (45/93) des cas pour lesquels l'information était disponible. Aucun décès n'a été notifié chez les enfants atteints du SHU en 2013.

En 2013, la durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours (extrêmes : 1 - 18 jours (information disponible pour 30 cas)). Parmi les 104 enfants avec des informations complètes disponibles sur un traitement par dialyse et transfusion :

- 43% (n=45) ont été uniquement transfusés

- 30% (n=32) ont été transfusés et dialysés
- 13% (n=13) n'ont été ni dialysés ni transfusés

Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2013, une recherche d'infection à EHEC a été réalisée pour 149 (98%) des malades. Une infection à EHEC a été confirmée par la bactériologie ou la sérologie chez 111 (75%) des 149 cas testés. Pour 16 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. Au total, une infection à STEC était mise en évidence pour 85% des patients.

La synthèse des sérogroupes identifiés bactériologiquement ou sérologiquement chez les patients est présentée dans le tableau III. Comme les années précédentes, le sérotype O157 était mis en évidence majoritairement (43% ; 48 des 111 cas avec une infection à EHEC confirmée). Dix-neuf pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour le sérotype O26, 9% pour le sérotype O80, 6% pour le sérotype O121 et O111. Pour 2 cas (2%) avec infection confirmée, le sérotype n'a pas pu être déterminé. Une double contamination a été identifiée chez 8 enfants (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie (1996-2013), 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 (1996-2004 : 28% ; 2005-2013 : 54%, p<0,0001).

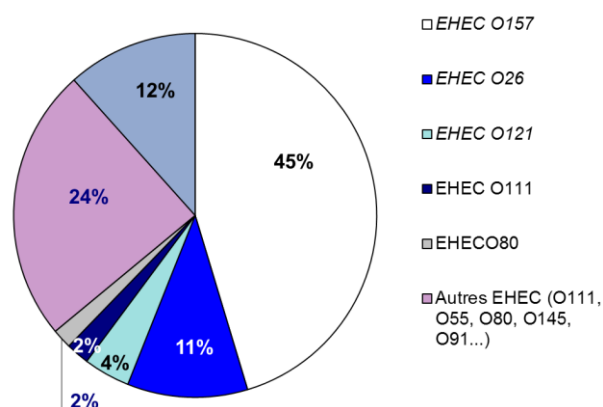
En 2013, le gène *stx2*, retrouvé avec ou sans le gène *stx1*, était mis en évidence dans 98% des 79 souches EHEC isolées des enfants. Une souche portant uniquement le gène *stx1* a été isolée chez 3 patients.

Tableau III : Résultats des recherches des EHEC chez les 162 cas de SHU identifiés en 2013 (résultats positifs identifiés par sérologie/bactériologie/ PCR).

Sérotype	n	% des cas totaux de 2013
O157	48	32
O26	21	14
O80	10	7
O121	7	5
O111	7	5
O104	3	2
O157-O26	3	2
O80-O26	2	1
O2	1	1
O128	1	1
O86	1	1
O4	1	1
O103	1	1
O118-O151	1	1
O121-O103	1	1

O115-O26	1	1
Non-sérotypable	2	1
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles	16	11
Infection non-confirmée	22	14
Enfant non-testé	3	2
Total	152	100

Figure 3 : Principaux sérogroupes des souches de EHEC isolées des selles chez l'enfant de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 1996-2013.



Signalements de cas groupés d'infection à EHEC

Une épidémie à EHEC O157 a été identifiée en Normandie en mai 2013. Huit cas dont 5 cas de SHU sont survenus en lien probable avec la consommation d'un fromage au lait cru.

En 2013, 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 9 cas de SHU :

- 5 foyers avec un enfant atteint de SHU et une deuxième personne du foyer infectée (1 foyer de EHEC O157, 2 foyers de EHEC O26, 1 foyer de EHEC O121, 1 foyer de EHEC sans identification du sérotype) ;
- 2 foyers avec pour chacun 2 enfants d'une famille atteints de SHU (EHEC O121 et EHEC sans identification du sérotype)

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 est plausible pour l'ensemble des foyers.

Seize regroupements spatio-temporels de SHU survenus en 2013 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. Un regroupement a été identifié dans les régions suivantes : Aquitaine (n=1), Basse-Normandie (n=3), Bretagne (n=2), Franche-Comté (n=1), Haute-Normandie (n=1), Lorraine (n=1), Pays de Loire (n=2), Picardie (n=1), Poitou-Charentes (n=2), Midi-Pyrénées (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 2013 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 2013; 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, les progrès réalisés en matière de techniques diagnostiques pour les sérotypes non-O157 et la mise en place du CNR et CNR associé en 2002.

En 2013, le réseau a montré sa capacité à 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 de 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 2013 : *Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Auxerre, Avranches-Granville, Besançon, Bordeaux, Bourg-en-Bresse, Brest, Caen, Cherbourg, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Pontoise, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Villefranche.*

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.