

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2010

Lisa King¹, Muriel Macé², Patricia Mariani-Kurkdjian³, 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 2010.

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.

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 des 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 2010, 122 cas de SHU autochtones ont été notifiés. L'incidence annuelle de SHU était de 0,99/100 000 enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU a varié entre 0,59 et 1,01/100 000 enfants de moins de 15 ans.

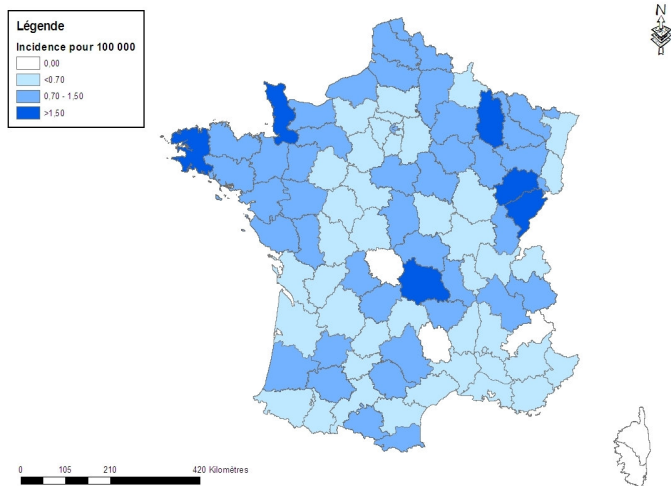
Trente-trois hôpitaux ont participé à la surveillance en notifiant au moins un cas de SHU en 2010. Parmi ces 33 hôpitaux, 7 qui ne figurent pas dans le réseau constant de surveillance ont notifié 7 cas de SHU.

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2010.

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	Total	1378	0,76

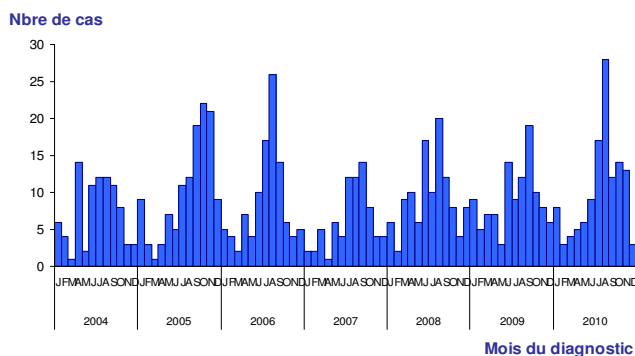
Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté ($1,6/10^5$) et Bretagne ($1,4/10^5$), et au niveau départemental dans la Meuse ($2,1/10^5$), le Finistère ($2,0/10^5$) et le Doubs ($2,0/10^5$) (figure 1).

Figure 1 : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2010.



Depuis le début de la surveillance en 1996, on observe une recrudescence estivale du nombre de cas : 47% des cas sont survenus entre juillet et septembre. Les données récentes de 2004 à 2010 sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2004-2010.



Caractéristiques individuelles des cas de SHU (âge et sexe)

En 2010, 56% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 30 mois ; extrêmes : 2 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 : $2,4/100\ 000$ (tableau II). En 2010, 55% des cas notifiés étaient des filles (52% sur la période 1996-2010).

Tableau II : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 1996-2010.

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

Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2010, 94% (114/121) des malades ont présenté une diarrhée, sanglante pour 50% d'entre-eux (52/105) pour lesquels l'information était disponible.

Aucun enfant n'est décédé des suites d'une infection à STEC en 2010.

Les informations sur le traitement des enfants par dialyse et transfusion étaient souvent incomplètes. En 2010, 71% (25/35) des enfants ont été transfusés et 37% (34/90) ont été dialysés. Parmi les 33 enfants avec information complète sur dialyse et transfusion, 45% (n=15) ont été transfusés uniquement, 6% (n=2) dialysés uniquement, 27% (n=9) transfusés et dialysés et 21% (n=7) n'ont été ni dialysés ni transfusés.

En 2010, la durée médiane d'hospitalisation était de 9 jours (extrêmes : 1 - 46 jours (n=74)). Quarante pour-cent des cas ont été hospitalisés pendant plus de 10 jours.

Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2010, une infection à STEC a été confirmée, bactériologiquement et/ou sérologiquement chez 76 (66%) des 115 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 le sérotype le plus fréquemment isolé dans les cas d'infection à STEC confirmées. Sept pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour les sérogroupes O26, O80 et O121 et 2% pour chacun des sérogroupes O103, O128 et O145.

Les sérogroupes O80, O113, O121 et O128 n'ont pu être identifiés par les méthodes classiques d'identification des souches STEC. Un serotypage moléculaire a été nécessaire.

Pour 7 (10%) cas avec infection confirmée, le sérotype n'a pas pu être déterminé (tableau III).

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

Selon les résultats de bactériologie (1996-2010), 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 2010, les gènes de virulence STEC codant pour les Shiga-toxines (*stx*) ont été mis en évidence pour 90% (47/52) des cas pour lesquels une infection à STEC a été confirmée

bactériologiquement par le CNR et son laboratoire associé. Pour cinq cas, le sérotype a été rapporté par le laboratoire de l'hôpital déclarant sans envoi ni confirmation par le CNR et son laboratoire associé.

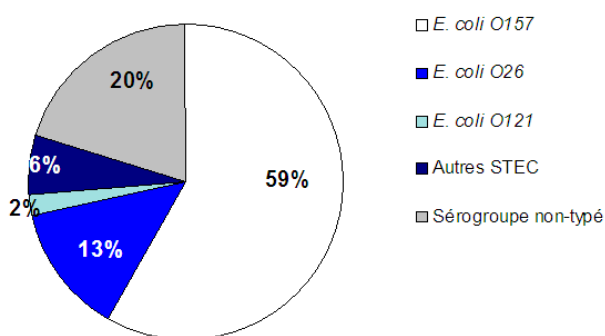
En 2010, le gène *stx2*, retrouvé avec ou sans le gène *stx1*, était mise en évidence dans 97% de ces cas. Une souche portant uniquement le gène *stx1* a été isolée d'un seul cas.

Pour 10 cas, la présence 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 122 cas de SHU identifiés en 2010 (résultats positifs identifiés par sérologie/bactériologie/PCR).

Sérotype	n	% des cas totaux de 2010 (N=122)
O157	45	37
O80	5	4
O26	5	4
O121	5	4
O145	2	2
O103	2	2
O128	2	2
O113	1	1
O98	1	1
O111-O157	1	1
Non-sérotypable	7	6
Présence des gènes <i>stx</i> dans les selles	10	8
Infection non-confirmée	29	24
Enfant non-testé	7	6
Total	122	100

Figure 3 : Principaux sérotypes des souches de STEC isolées des selles chez l'enfant de moins de 15 ans atteints de SHU. France, 1996-2010.



Cas groupés d'infection à STEC et alertes alimentaires

En 2010, cinq 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, tous familiaux, comprenaient uniquement des enfants dont 7 cas de SHU :

- 2 foyers avec 2 enfants atteints de SHU concomitants
- 3 foyers avec 1 enfant atteint de SHU et 1 cas de diarrhée

Les foyers ont été associés à des STEC de sérotype O157 (n=4) et O128.

De plus, un foyer avec 2 cas de SHU post diarrhée sans confirmation d'infection à STEC a été identifié par la surveillance.

Une source de contamination n'a pas pu être mise en évidence pour ces foyers.

Six regroupements spatio-temporels de SHU/infections à STEC (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 2010 ont été investigués par l'InVS : 1 dans la région Franche-Comté, 1 en Rhône-Alpes, 1 dans le Pays de Loire, 1 en Ile-de-France, 1 en Nord-Pas-de-Calais et 1 en Alsace. 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 (viande hachée de bœuf n=3 ; fromage n=1) 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 4 fois en 2010 à l'InVS. Aucun cas de SHU notifié à l'InVS n'a été identifié en lien avec ces alertes alimentaires.

CONCLUSIONS

Les données de surveillance en 2010 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.

A l'exception de l'année 2005 où deux épidémies communautaires sont survenues, les données de surveillance depuis 1996 montrent que le SHU en France est majoritairement sporadique [1]. Cette tendance est également observée en 2010 avec 92% des cas notifiés considérés comme sporadiques (non-associés à un foyer de cas groupés d'infection à STEC).

On constate que le sérotype de plusieurs souches de STEC (O80, O113, O121 et O128) n'a pas pu être déterminé par des méthodes classiques et a nécessité des méthodes moléculaires.

En 2010, 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 sérogroupe 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 sérogroupe STEC O157.

REMERCIEMENTS

Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui ont participé à cette surveillance en 2010 (*Centre Hospitaliers d'Amiens, Angers, Avranches-*

Granville, Besançon, Bordeaux, Caen, Cholet, Clermont Ferrand, Dijon, Grenoble, Lyon, Lannion, Lille, Limoges, Marseille, Montluçon, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris-Hôpital Robert Debré, Paris-Hôpital Necker, Paris-Hôpital Trousseau, Rennes, Reims, Roanne, Rouen, Saverne, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulon, Toulouse, Tours).

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.