



Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéal chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2016

Mathias Bruyand¹, Patricia Mariani-Kurkdjian², Simon Le Hello³, Sophie Lefevre³,
Stéphane Bonacorsi², Dieter Van Cauteren¹, Henriette de Valk¹ et le réseau des
néphrologues pédiatres⁴

¹ Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, Saint Maurice

² Centre National de Référence Associé des *Escherichia coli*, AP-HP, Service de Microbiologie, Hôpital Robert-Debré, Paris

³ Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, Unité d'expertise des bactéries pathogènes entériques, 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.

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 médicale, 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 2016.

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].

Les cas sont notifiés à Santé publique France, coordonnateur du réseau, par l'envoi par fax d'une

fiche de renseignements standardisée. Cette dernière 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 du cas notifié.

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 ou schizocytose ≥2%), associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie >60 µmol/l jusqu'à l'âge de 2 ans ou >70µmol/l à partir de 2 ans) et une thrombocytopénie.

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

1. Sur selles ou écouvillonnage rectal (CNR et laboratoire associé) :
 - Amplification génique *in situ* par PCR des gènes des facteurs de virulence *stx* (*stx*₁, *stx*₂), *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 (*stx*₁, *stx*₂, *eae*, *ehxA*, *aggR*) et sérogroupage
 - Comparaison des souches isolées chez les humains en cas de survenue de cas groupés, avec

l'apport du séquençage du génome entier remplaçant les techniques usuelles comme la PFGE. Une évolution de l'organisation du CNR est en cours, visant à caractériser en routine l'ensemble des souches de STEC isolées chez des humains par séquençage du génome entier. Cela permettra de détecter les clusters et de les caractériser en profondeur.

2. Dans le sérum (CNR) : mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide des 10 principaux sérogroupes de STEC (O26, O55, O91, O103, O104, O111, O128, O145, O157 et O80). Cette sérologie réalisée dans un objectif de surveillance mais non validée pour le diagnostic est amenée à disparaître.

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 2016 sont calculés à partir des projections annuelles de la population française (2007-2042) 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'une 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 signalements suivants sont concernés :

- nombre anormalement élevé 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 d'un regroupement temporo-spatial de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques.

RESULTATS

Incidence du SHU pédiatrique et tendances spatio-temporelles

En 2016, 113 cas de SHU pédiatriques autochtones ont été notifiés par 34 centres hospitaliers, dont 8 n'appartiennent pas au réseau. L'incidence annuelle du SHU pédiatrique était de 0,96 cas/10⁵ personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans

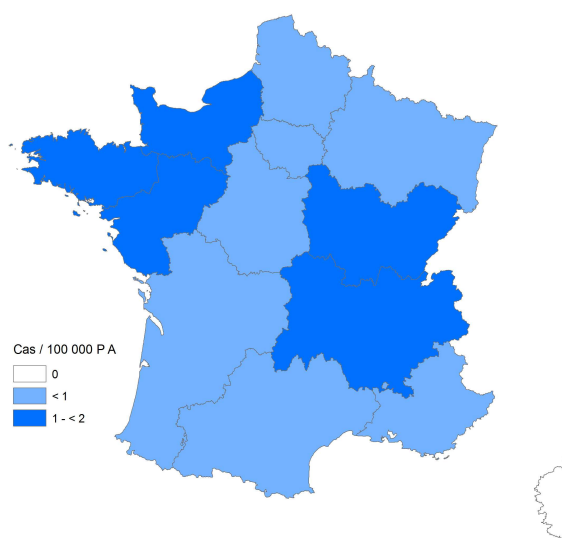
(tableau I). Depuis 1996, cette incidence annuelle varie entre 0,6 et 1,3 cas/10⁵ PA.

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2016.

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	2014	117	0,99
2005	122	1,01	2015	111	0,94
			2016	113	0,96
			Total	2178	

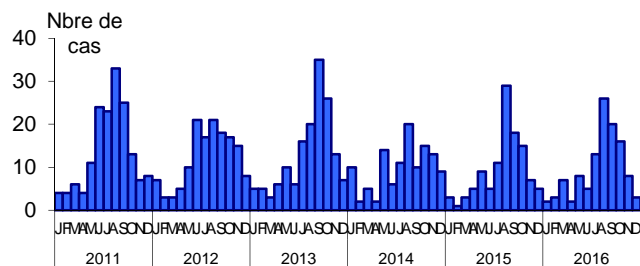
En 2016, les incidences annuelles régionales les plus élevées ont été observées en Normandie (1,8/10⁵ PA), en Bretagne (1,7/10⁵ PA) et en Auvergne-Rhône-Alpes (1,6/10⁵ PA) (figure 1).

Figure 1 : Incidence annuelle régionale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 2016.



Depuis 1996, une recrudescence estivale du nombre de cas est observée. La distribution mensuelle des cas notifiés de 2011 à 2016 est présentée dans la figure 2, le pic saisonnier habituel a été observé en 2016 (figure 2).

Figure 2 : Distribution mensuelle des cas de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2011-2016.



Caractéristiques des cas de SHU

En 2016, 67% des enfants étaient âgés de moins de trois ans (âge médian au diagnostic : 22 mois ; extrêmes : 3 semaines - 14 ans). Depuis 1996, l'incidence la plus élevée est observée chez les enfants de moins de 3 ans : 3,4/10⁵ PA en 2016 (tableau II). En 2016, 62% des cas notifiés étaient de sexe féminin.

Tableau II : Incidence du SHU pour 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 2016.

Groupe d'âge (années)	Incidence annuelle (par 100 000 enfants)
0-2	3,4
3-5	0,9
6-10	0,3
11-14	0,1

En 2016, 85% (96/113) des enfants ont présenté une diarrhée prodromique, sanglante dans 42 cas. Un décès a été notifié suite à un SHU pédiatrique.

En 2016, la durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours et les extrêmes de 1 et 41 jours (information disponible pour 30 cas). Parmi les enfants pour lesquels des informations étaient renseignées sur les traitements par dialyse et transfusion sanguine au moment de la notification :

- 47% (n=53) ont été transfusés (non dialysés)
- 25% (n=28) ont été transfusés et dialysés
- 11% (n=12) ont été dialysés (non transfusés)

Caractéristiques microbiologiques

En 2016, une recherche d'infection à STEC a été réalisée pour l'ensemble des cas notifiés. Elle a été confirmée sur le plan bactériologique (identification d'un sérotype de STEC dans les selles par PCR ou isolement de souche) ou sérologique (mise en évidence d'anticorps dirigés contre les 10 principaux sérotypes incriminés dans les infections à STEC) chez 84 (74%) des 113 cas. Pour 16 cas supplémentaires, la survenue d'une infection à STEC a été mise en évidence uniquement par la présence des

gènes codant les Shiga-toxines (*stx*) par PCR dans les selles. Au total, une infection à STEC a été confirmée biologiquement pour 100 (88%) cas de SHU pédiatriques notifiés au système de surveillance.

La synthèse des sérotypes identifiés est présentée dans le tableau III. Le sérotype le plus fréquemment observé était le O26 (33% des cas de SHU). Pour un de ces cas, la PCR était également positive pour le sérotype O157. Le sérotype O157 a été mis en évidence pour 19% des cas, dont en association avec O26 dans un cas. Enfin le sérotype O80 a été mis en évidence chez 16 % des cas (seul dans 16 cas et en association avec O145 dans deux cas).

Le gène codant *stx2* a été mis en évidence dans les selles de 81 enfants, en association avec le gène codant *stx1* pour six enfants. Aucun cas ne présentait le gène codant *stx1* seul dans les selles.

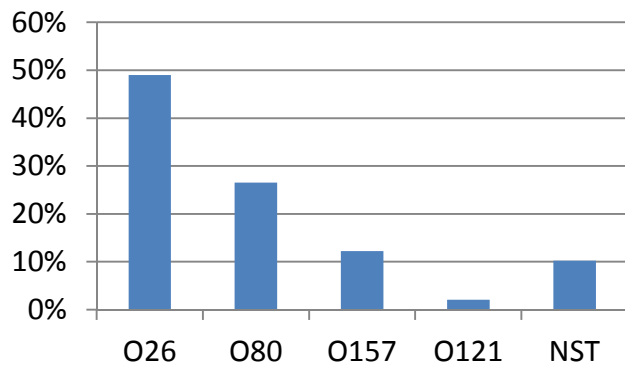
Tableau III : Résultats des recherches de STEC par PCR, isolement de souche ou sérologie chez les 113 cas de SHU pédiatrique notifiés. France, 2016.

Sérotype*	n	% des cas totaux de 2016
O26	36	32
O157	20	18
O80	16	14
O145	2	2
O121	1	1
O145-O80	2	2
O26-O157	1	1
O55-O145	1	1
Non-sérotypable (NST)	5	4
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans souche	16	14
Infection non-confirmée	13	11
Total	113	100

* Pour 23 patients le sérotype a été déterminé uniquement par la sérologie.

Les principaux sérotypes de STEC « non-O157 » identifiés dans les selles et responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 sont : O26, O121, O111 et O80. Depuis le début des années 2000, on observe en France une part croissante des cas de SHU associés aux sérotypes non-O157 et cette tendance s'est confirmée en 2016. En 2016, le sérotype O26 était le plus fréquent parmi les souches de STEC isolées dans les selles (24 souches sur 49 isolées, soit 49% des souches), suivi par les sérotypes O80 (13 souches, 26%) et O157 (6 souches, 12%)(figure 3). 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 sérotype O26 a été mis en évidence le plus fréquemment en 2016.

Figure 3: Souches de STEC isolées dans les selles des cas de SHU pédiatriques. France, 2016.



Cas groupés d'infection à STEC

Une épidémie d'infection à STEC O26 survenue dans une crèche et 13 autres signalements ont fait l'objet d'investigations en 2016. Aucune de ces investigations n'a permis d'identifier une source commune de contamination.

Sept cas d'infection à STEC O26 ont été confirmés dans l'épidémie survenue dans une crèche, comprenant quatre enfants de la crèche et trois cas de leur entourage familial contaminés secondairement. Il s'agissait d'un SHU (cas index dans la crèche), d'un cas de diarrhée sanglante et de cinq cas de diarrhée simple. L'hypothèse d'une transmission interhumaine à partir du cas index a été retenue dans cette épidémie, la source de contamination du cas index n'a pu être identifiée. Le CNR a procédé à la comparaison des souches par des techniques de séquençage du génome entier, et a confirmé sur le plan microbiologique le lien épidémiologique observé entre ces cas. De plus, 34 autres cas de diarrhée ont été identifiés dans la crèche durant cette épidémie et on fait l'objet d'analyse de selles. Ces cas étaient essentiellement dus à des virus entériques.

Les autres signalements ayant donné lieu à des investigations concernaient la présence de cas de SHU (un signalement) ou de diarrhée (quatre signalements) dans l'entourage familial des cas de SHU notifiés au système de surveillance, ou de cas de diarrhée chez l'assistante maternelle de cas de SHU pédiatriques notifiés (deux signalements).

Deux investigations ont été menées dans le cadre de suspicions de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) à STEC. De la viande hachée était suspectée dans les deux cas, mais ces TIACs n'ont pu être confirmées sur le plan microbiologique.

A deux reprises, Santé publique France a été contacté par un pays Européen car un SHU pédiatrique post-infection à STEC présenté par un de ses ressortissants dans son pays d'origine rapportait la consommation de fromage en France pendant la période d'incubation. Dans les deux cas, les investigations n'ont pas permis de confirmer que le fromage suspecté était à l'origine de l'infection à STEC.

Un cas isolé de SHU pédiatrique a indiqué avoir

consommé pendant la période d'incubation du steak haché dans un contexte d'alerte DGAL (retrait rappel de steak haché contaminé par un STEC O26). Les investigations ont établi que le steak haché consommé n'était pas à l'origine de ce cas (absence de STEC dans la viande testée). La source de contamination de ce cas n'a toutefois pas pu être identifiée.

Une investigation a été menée suite au signalement d'un cas de SHU adulte d'infection à STEC ayant séjourné dans des établissements de soin pendant la période d'incubation. Elle n'a pas permis d'identifier d'autres cas d'infection à STEC dans ces établissements.

Dans le cadre de la nouvelle organisation du CNR, l'ensemble des souches de STEC O26 isolées chez l'homme en 2016 ont fait l'objet d'une analyse par séquençage du génome entier. Ces dernières ont montré que les souches isolées en 2016 étaient génétiquement assez diverses, laissant suggérer une multiplicité de sources de contamination.

DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2016 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.

Sur le plan microbiologique, l'émergence du sérotype O80 s'est confirmée et le sérotype O26 a été le plus fréquemment mis en évidence en 2016 chez les cas.

Le système de surveillance a confirmé sa capacité à détecter les épidémies d'infection à STEC, et à mener sans délai les investigations nécessaires à l'identification de la source d'infection et la mise en œuvre des mesures de contrôle et de prévention. Toutes les souches de STEC isolées chez l'homme en 2016 ont été caractérisées à l'aide des techniques de séquençage du génome entier. Lors de l'épidémie de STEC survenue dans la crèche, cela a permis de confirmer sur le plan microbiologique le lien entre les cas.

La recherche systématique des STEC dans les selles et/ou par écouvillonnage rectal chez les patients 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 du SHU pédiatrique. La caractérisation en routine des souches de STEC par séquençage du génome entier effectuée par le CNR dans le cadre de sa nouvelle organisation permettra une description fine de ces souches, et l'identification de clusters de cas ne pouvant pas être mis en évidence sur la seule base des données épidémiologiques. 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. La nouvelle organisation du CNR permettra de mieux suivre et décrire les évolutions observées dans les sérotypes de STEC, en particulier l'émergence du sérotype O80:H2, 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 : *Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Bourg en Bresse, Brest, Caen, Clamart, Clermont-Ferrand, Colmar, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, La Rochelle, Lille, Limoges, Lisieux, Lorient Lyon,*

Macon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Orléans, Poitiers, Reims, Rennes, Roanne, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.

- 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>