

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2009

Lisa King¹, Ingrid Filliol-Toutain², 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) ou purpura thrombotique thrombocytopénique.

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 2009.

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 (InVS), 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 $\mu\text{mol/L}$ si âge <2 ans ou >70 $\mu\text{mol/L}$ 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 de gènes de virulence STEC (*stx1*, *stx2*, *eae*, *hlyA*) dans les selles ;

- la mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide de huit 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 2009, 109 cas de SHU autochtones ont été notifiés. L'incidence annuelle de SHU est de 0,91/100 000 enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU a variée entre 0,59 et 1,01/100 000 enfants de moins de 15 ans.

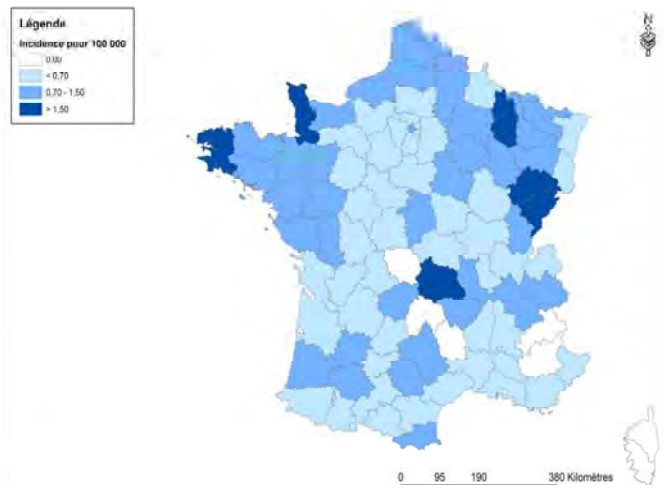
Trente-quatre hôpitaux ont participé à la surveillance en notifiant au moins un cas de SHU en 2009. Parmi ces 34 hôpitaux, 9 qui ne figurent pas dans le réseau constant de surveillance ont notifié 11 cas de SHU.

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2009

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			
2003	80	0,66	Total	1256	0,74

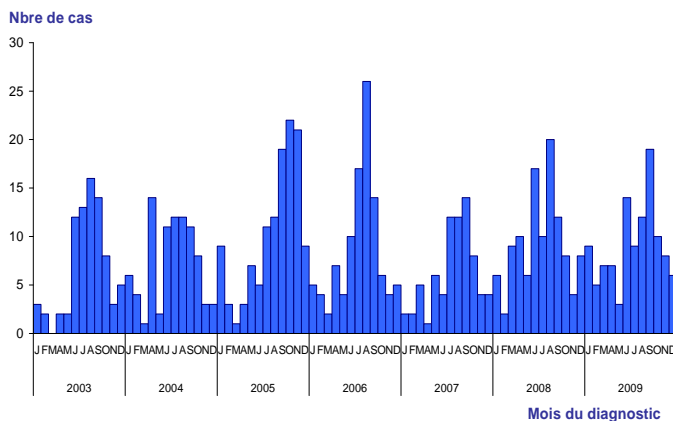
Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté ($1,6/10^5$) et Bretagne ($1,4/10^5$), et au niveau départemental dans la Meuse ($2,1/10^5$) et le Finistère ($2,0/10^5$) (figure 1).

Figure 1 : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2009



Depuis le début de la surveillance en 1996, on observe une recrudescence estivale du nombre de cas : 42 % des cas sont survenus entre juillet et septembre. Les données récentes de 2003 à 2009 sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans, France, 2003-2009



Caractéristiques individuelles des cas de SHU (âge et sexe)

En 2009, 54 % des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 32 mois ; extrêmes : 1,5 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 2009, 49 % des cas notifiés étaient des filles (52 % sur la période 1996-2009).

Tableau II : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge, France, 1996-2009

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

Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2009, 96 % (105/109) des malades ont présenté une diarrhée, sanglante pour 59 % d'entre eux (57/96) pour lesquels l'information était disponible. Un enfant, âgé de 6 ans, est décédé des suites d'une infection à STEC du sérotype O86 possédant les gènes de virulence *stx2* et *eae*.

En 2009, 39 % (28/72) des malades ont été transfusés et dialysés, 50 % ont été transfusés uniquement, 7 % ont été dialysés uniquement et 4 % n'ont pas été dialysés ni transfusés. En 2009, 39 % des cas ont été hospitalisés pendant plus que 10 jours (extrêmes : 3-30 jours). La durée médiane d'hospitalisation était de 8 jours en 2009 par rapport à 11 jours sur la période 1996-2009.

Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2009, une infection à STEC a été confirmée, bactériologiquement et/ou sérologiquement chez 64 (60 %) des 106 cas testés.

La synthèse des sérotypes identifiés par sérologie et/ou bactériologie chez les patients est présentée dans le tableau III. Comme les années précédentes, le sérotype O157 était mis en évidence le plus souvent (48 %) chez les cas avec une infection à STEC confirmée. Quatorze pour cent des cas avec une infection confirmée étaient positifs pour le sérotype O26 et 5 % pour chacun des sérotypes O111, O121 et O145.

Les sérotypes O7, O80, O121 et O123 n'ont pas pu être identifiés par les méthodes classiques d'identification des souches STEC. Un sérotype moléculaire a été nécessaire.

Pour 6 cas (9 %) avec infection confirmée, le sérotype n'a pas pu être déterminé (tableau III).

Une double contamination par les sérotypes O103 et O157 a été identifiée par sérologie chez un malade (tableau III).

Selon les résultats de bactériologie (1996-2009), les principaux sérotypes STEC « non-O157 » responsables de SHU chez l'enfant depuis 1996 ont été *E. coli* O26, *E. coli* O55 et *E. coli* O111 (figure 3).

En 2009, les gènes de virulence STEC codant pour les shigatoxines ont été mis en évidence pour 35 cas pour lesquels une infection à STEC a été confirmée bactériologiquement. Le gène *stx2*, retrouvé avec ou sans le

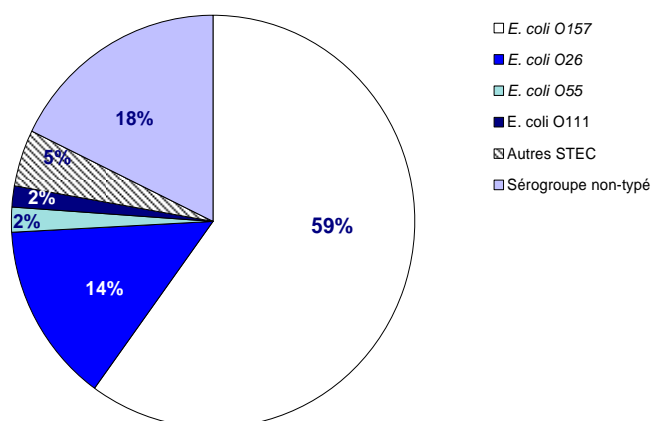
gène *stx1*, était mise en évidence dans 97 % de ces cas. La présence des gènes de virulence *stx* n'a pas été mise en évidence pour deux souches de STEC des sérogroupes O26 et O55 isolées chez deux patients.

Pour 7 cas, une infection à STEC a été mise en évidence uniquement par la présence des gènes de virulence STEC codant pour les shigatoxines (*stx*).

Tableau III : Résultats des recherches pour STEC chez les 109 cas de SHU identifiés en 2009 (résultats positifs identifiés par sérologie/bactériologie/typage moléculaire)

Sérogroupe	n	% des cas totaux de 2009 (N=109)
O157	31	28
O26	9	8
O145	3	3
O111	3	3
O121	3	3
O55	2	2
O103	1	1
O103-O157	1	1
O114	1	1
O123	1	1
O86	1	1
O7	1	1
O80	1	1
Non sérotypable	6	5
Selles positives pour gène <i>stx</i>	7	6
Infection non confirmée	36	33
Enfant non testé	2	2
Total	109	100

Figure 3 : Principaux sérogroupes de STEC responsables de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans (données de coproculture), France, 1996-2009



Cas groupés d'infection à STEC et alertes alimentaires

En 2009, 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 coproculture ou sérologie chez au moins une autre personne (avec ou sans symptômes cliniques) dans l'entourage d'un cas de SHU.

Ces foyers étaient tous familiaux et comprenaient 7 cas de SHU. Trois foyers comprenaient deux enfants et 2 foyers un enfant et un parent :

- 1 foyer avec 2 SHU pédiatriques concomitants ;
- 1 foyer avec 1 SHU pédiatrique et 1 SHU adulte ;
- 1 foyer avec 1 SHU pédiatrique et une diarrhée (sœur) ;
- 1 foyer avec 1 SHU pédiatrique et frère asymptomatique ;
- 1 foyer avec 1 SHU pédiatrique et père asymptomatique.

Les foyers ont été associés à des STEC de sérogroupe O157 (n=2), O123, O26 et O80.

Les investigations épidémiologiques, microbiologiques et vétérinaires de ces foyers ont permis de mettre en évidence la consommation de steak haché de bœuf peu cuit comme source d'infection pour un foyer de STEC O157. Une source de contamination n'a pas pu être mise en évidence pour les 4 autres foyers.

Deux regroupements temporo-spatiaux 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 2009 ont été investigués par l'InVS : 1 dans la région Haute-Normandie en janvier 2009 et 1 dans la région Rhône-Alpes en septembre 2009. 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=4 ; fromage n=3 ; escalopes de veaux n=1) détectée lors d'analyses réalisées par les producteurs ou les services vétérinaires par 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 8 fois en 2009 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 2009 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 sérogroupe 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 (King *et al*, 2009). Cette tendance est également observée en 2009 avec 94 % 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 (O7, O80, O121 et O123) n'a pas pu être déterminé par des méthodes classiques et a nécessité des méthodes moléculaires.

En 2009, 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.

Pour cette surveillance, la recherche systématique de STEC dans les selles pour chaque cas de SHU, soit par le laboratoire de l'hôpital, soit par l'envoi au laboratoire associé au CNR des *E. coli* et Shigella est essentielle ainsi que la sérologie sur deux sérums à 15 jours d'intervalle. Entre autres, ceci permettra d'améliorer les connaissances sur les sérotypes 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 2009.

REFERENCES

King LA, Espié E, Haeghebaert S, Grimont F, Mariani-Kurkdjian P, Filliol-Toutain I, Bingen E, Weill FX, Loirat C, De Valk H, Vaillant V et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007. Bull Epidemiol Hebd 2009;14.