

## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2008

Lisa King<sup>1</sup>, Ingrid Filliol-Toutain<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> Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli* et *Shigella*, Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, Institut Pasteur, Paris

<sup>3</sup> Laboratoire associé au CNR des *Escherichia coli* et *Shigella*, laboratoire de microbiologie Hôpital Robert Debré, Paris

<sup>4</sup> 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 (E. Herriot), 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 : colite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou purpura thrombotique thrombocytopenique.

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 observées en France en 2008.

### METHODES

La surveillance, mise en place en 1996, repose sur un réseau constant 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 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 Institut Pasteur et au laboratoire associé au CNR à l'hôpital Robert Debré, Paris par :

- 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),

- l'isolement de souches de STEC ou détection par PCR de gènes codant pour les Shiga-toxines (stx1, stx2, eae) dans les selles.

La surveillance porte uniquement sur de 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 2008, 112 cas de SHU autochtones ont été notifiés. L'incidence annuelle de SHU est de 0,94/100 000 enfants de moins de 15 ans (tableau I). Depuis 1996, l'incidence annuelle du SHU est restée inférieure à 1,10/100 000 enfants de moins de 15 ans.

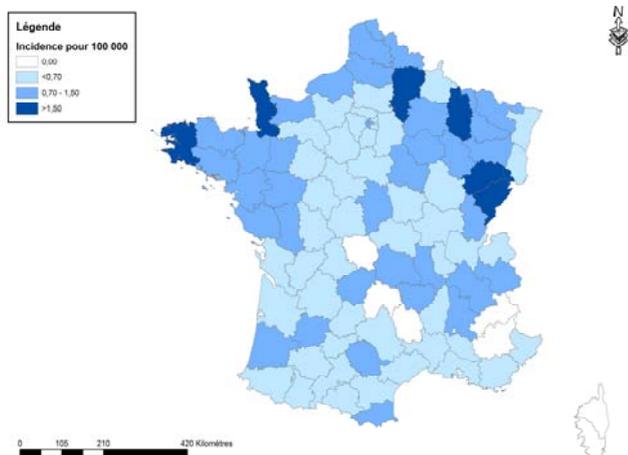
Trente-huit hôpitaux ont participé à la surveillance en notifiant au moins un cas de SHU en 2008. Parmi ces 38 hôpitaux, 8 qui ne figurent pas dans le réseau constant de surveillance ont notifié 9 cas de SHU.

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2008.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2003	80	0,66
1997	92	0,75	2004	87	0,72
1998	76	0,59	2005	122	1,01
1999	93	0,76	2006	104	0,87
2000	79	0,64	2007	74	0,62
2001	74	0,61	2008	112	0,94
2002	73	0,60	<b>Total</b>	<b>1147</b>	<b>0,73</b>

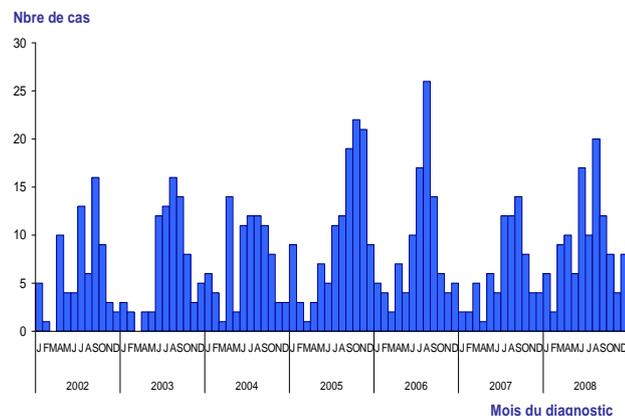
Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté ( $1,6/10^5$ ) et Bretagne ( $1,3/10^5$ ), et au niveau départemental dans le Finistère ( $2,1/10^5$ ) et le Doubs ( $1,9/10^5$ ) (figure 1).

Figure 1 : Incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2008.



Depuis le début de la surveillance en 1996, on observe une recrudescence estivale du nombre de cas : 51% des malades sont survenus entre juin et septembre. Les données récentes de 2002 à 2008 sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2002-2008.



### Caractéristiques individuelles des cas de SHU (âge et sexe)

En 2008, 62% des enfants étaient âgés de 3 ans et moins (médiane : 33 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 :  $2,3/100\ 000$  (tableau II). En 2008, 46% des cas notifiés étaient des filles (52% sur la période 1996-2008).

Tableau II : Incidence annuelle moyenne du SHU par 100 000 enfants par groupe d'âge. France, 1996-2008.

Groupe d'âge (ans)	Incidence annuelle moyenne
0-2	2,3
3-5	1,0
6-10	0,3
11-15	0,1

### Caractéristiques cliniques des cas de SHU

En 2008, 93% (104/112) des malades ont présenté une diarrhée, sanglante pour 66% d'entre-eux (65/99) pour lesquels l'information était disponible. Un enfant, âgé de 16 mois, est décédé des suites d'une infection à STEC du sérotype O26 possédant les gènes de virulence *stx2* et *eae*.

En 2008, 37% (38/103) des malades ont été transfusés et dialysés, 45% ont été transfusés uniquement, 2% dialysés uniquement et 15% n'ont pas été dialysés ni transfusés. En 2008, la moitié des cas a été hospitalisée pendant 11 jours ou plus (extrêmes : 2 - 48 jours) (même proportion sur la période 1996-2008).

### Caractéristiques microbiologiques des cas de SHU

En 2008, une infection à STEC a été confirmée, sérologiquement et/ou bactériologiquement, chez 87 (78%) des 111 cas testés.

Cinquante-neuf (68%) des 87 cas étaient positifs pour le sérotype O157, 5 cas (6%) pour le sérotype O26, 3 cas (3%) pour le sérotype O145, 2 cas (2%) pour le sérotype O103 et un cas pour les sérotypes O91 et O55. Pour 12 cas (14%), le sérotype n'a pas pu être déterminé.

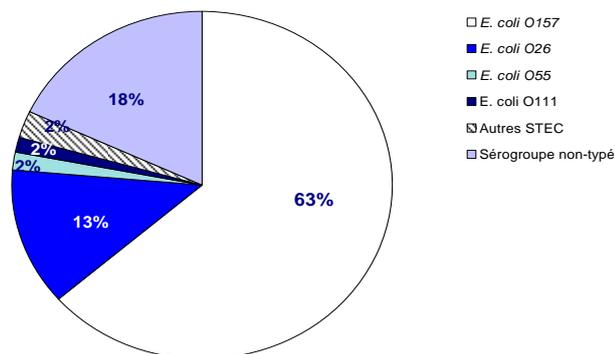
Pour quatre malades, une infection à STEC a été confirmée uniquement par la présence des gènes de virulence STEC codant pour les Shigatoxines (*stx*).

Une double contamination par les sérotypes O103 et O128 a été identifiée chez un malade. Pour un patient qui a présenté une sérologie positive à *E. coli* O145, une souche de STEC non sérotypable (*stx2 eae*) a été isolée dans les selles. Pour un autre patient avec une sérologie positive à *E. coli* O145 une souche de STEC O26 (*stx2 eae*) a été isolée dans les selles.

La proportion des sérotypes non-O157 parmi des infections à STEC confirmés est plus importante ( $p < 10^{-5}$ ) pour la période 2002-2008 (24 %) que la période 1996-2001 (10 %).

Selon les résultats de coproculture, 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).

**Figure 3 :** Principaux sérogroupes de STEC responsables de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans (données de coproculture), France, 1996-2008.



En 2008, les gènes de virulence STEC codant pour les Shigatoxines ont été mis en évidence pour 45 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 100% de ces cas.

### Foyers de cas groupés d'infection à STEC

En 2008, 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. Quatre foyers comprenaient 2 enfants, et un foyer 3 enfants. Pour deux des foyers de deux enfants, le deuxième enfant était asymptomatique.

Quatre foyers ont été associés à des STEC de sérotype O157 et un foyer avec des STEC non-typés.

Les investigations épidémiologiques, microbiologiques et vétérinaires de ces foyers afin d'identifier une source alimentaire potentielle ont permis de suspecter la consommation de steak haché de bœuf peu cuit une fois et de viande hachée de cheval peu cuite de même provenance pour deux foyers. En l'absence de restes alimentaires, il n'a pas été possible de confirmer microbiologiquement ces hypothèses alimentaires.

Cinq regroupements temporo-spatiaux (augmentation inhabituelle du nombre de cas survenus dans une période de temps précise et dans un lieu donné par rapport aux données historiques) de SHU survenus en 2008 ont été investigués par l'InVS. 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=5 ; fromage au lait cru n=2) 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 7 fois en 2008 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 2008 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 grandes 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 2008 avec 96% des cas notifiés considérés comme sporadiques (non-associés à un foyer de cas groupés d'infection à STEC).

La part des sérotypes « non O157 » semble augmenter ces dernières années. Cette augmentation est probablement partiellement imputable à une amélioration de l'identification de ces sérotypes.

Cependant, le sérotype de plusieurs souches de STEC n'a pas pu être identifié par des méthodes classiques et a nécessité des méthodes moléculaires plus complexes.

L'identification par ce système de surveillance de plusieurs foyers de cas groupés à STEC survenus en 2008 fait appel à la capacité du réseau à identifier ces foyers. 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.

En conclusion, ce réseau de surveillance fonctionne bien. 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* doit être renforcée. Celle-ci 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 2008 et également à Madame Edith Laurent qui a contribué au recueil de données.

## REFERENCES

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.