

*Maladies infectieuses*

# Cas groupés d'infections à *E. coli* entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan

Novembre 2012-janvier 2013

## Sommaire

Abréviations	2
<b>1. Introduction</b>	<b>3</b>
1.1 Infection à EHEC et SHU	3
1.2 Surveillance en France	3
1.3 Contexte et alerte	3
<b>2. Méthodes</b>	<b>4</b>
2.1 Enquête exploratoire auprès des 3 cas de SHU initiaux	4
2.2 Définition de cas	4
2.3 Étude de cohorte rétrospective et surveillance prospective	5
2.4 Recherche d'un portage asymptomatique autour des cas confirmés	5
2.5 Recherches microbiologiques et sérologiques	5
2.5.1 Au laboratoire de ville	5
2.5.2 Au CNR des <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> et <i>Salmonella</i> et au CNR associé des <i>E. coli</i>	6
2.5.3 Au laboratoire de microbiologie du CHU de Rennes	6
2.6 Investigations environnementales	6
<b>3. Résultats</b>	<b>7</b>
3.1 Enquête exploratoire auprès des 3 cas de SHU initiaux	7
3.2 Étude de cohorte rétrospective et surveillance prospective	7
3.3 Recherche du portage autour des cas confirmés et probables	8
3.3.1 Dans l'entourage familial	8
3.3.2 Dans la crèche	8
3.4 Investigations environnementales	11
<b>4. Mesures de gestion</b>	<b>12</b>
4.1 Éviction et traitement	12
4.2 Mesures environnementales	13
4.3 Information des familles et des médecins	13
<b>5. Discussion</b>	<b>14</b>
<b>6. Conclusion</b>	<b>17</b>
Références bibliographiques	18

# Cas groupés d'infections à *E. coli* entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan

Novembre 2012-janvier 2013

## Liste des institutions et personnes ayant participé à l'investigation

### Agence régionale de santé (ARS) de Bretagne

Dr Gwenaëlle Conan – Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (CVAGS) – Délégation territoriale (DT) du Finistère

Dr Pierre Guillaumot – CVAGS – Siège de l'Agence régionale de santé (ARS)

Brigitte Guillermic – CVAGS – DT du Morbihan

Huguette Portenard – Service santé environnement – DT du Morbihan

### Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Bretagne (Cire Ouest)

Hélène Tillaut

Marlène Faisant

Yvonnick Guillois

Rémi Demillac

### InVS – Département des maladies infectieuses (DMI)

Dr Lisa King

Dr Véronique Vaillant

### Centre national de référence (CNR) des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris

Dr Malika Gouali

### CNR associé des *E. coli*, Centre hospitalier universitaire (CHU) Robert Debré, Paris

Dr Patricia Mariani-Kurkdjian

### CHU de Rennes – Service de microbiologie

Dr Jacques Minet

Dr Hervé Le Bars

### CHU Robert Debré (Paris) – Service de néphro-pédiatrie

Dr Thérèse Kwon

### Centre hospitalier (CH) de Bretagne Sud (Lorient) – Service de pédiatrie

Dr Delphine Brouet

### Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) Bretagne

Dr Nicolas Rouzic

Mme Sylvie Jourdain

### Direction générale de la santé (DGS)

Dr Bernadette Worms

Dr Eliane Vanhecke

Dr Jean-Luc Termignon

Morgane Faure

Dr Simona Tausan

Dr Sylvie Floreani

Stéphanie Loyer

Ce rapport a été rédigé par Hélène Tillaut (InVS, Cire ouest) et Lisa King (InVS, DMI) et relu par Rémi Demillac (InVS, Cire Ouest), le Dr G. Conan (CVAGS, ARS Bretagne), le Dr J. Minet (Service de bactériologie, CHU de Rennes), le Dr M. Gouali (CNR des *E. coli*), le Dr P. Mariani-Kurkdjian (CNR associé) et le Dr. F-X Weill (CNR des *E. coli*).

La validation a été faite par le Dr H. De Valk (InVS, DMI).

# Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Arlin	Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
ARS	Agence régionale de santé
CAD	Cellule d'aide à la décision
CHBS	Centre hospitalier de Bretagne Sud
CHU	Centre hospitalier universitaire
Cire	Cellule de l'InVS en région
CNR	Centre national de référence
CSHPP	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CVAGS	Cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire
DGS	Direction générale de la santé
DT	Délégation territoriale
EHEC	<i>Escherichia coli</i> entérohémorragique
GEA	Gastro-entérite aiguë
HCSP	Haut conseil de la santé publique
InVS	Institut de veille sanitaire
MAT	Micro-angiopathie thrombotique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMI	Protection maternelle et infantile
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
STEC	<i>Escherichia coli</i> producteur de Shigatoxine

# 1 Introduction

## 1.1 Infection à *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) et syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Les *Escherichia coli* producteurs de Shigatoxines (STEC) peuvent être responsables d'infections humaines aux manifestations cliniques variées. Celles-ci vont de la diarrhée aqueuse bénigne à la colite hémorragique pouvant se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant ou une micro-angiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte [1]. En termes de nomenclature des *E. coli* pathogènes intestinaux, toute souche possédant un gène codant pour une Shigatoxine (gène « *stx* »), quels que soient les signes cliniques associés, est classée comme STEC. Les souches de STEC associées à des manifestations cliniques chez l'homme sont nommées des *E. coli* entérohémorragiques (EHEC) [2]. 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 française, et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales [3].

Le bétail, notamment les bovins, est le principal réservoir des STEC. La contamination humaine se fait alors par ingestion d'aliments ou d'eau souillés par des déjections animales [4]. Une transmission interhumaine dans la famille ou dans la collectivité a également été documentée [4]. La période d'incubation pour les infections à EHEC rapportée dans la littérature varie de 1 à 10 jours avec une médiane de 3-4 jours.

## 1.2 Surveillance en France

La surveillance des infections à EHEC est basée sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans et repose sur un réseau stable de services de bactériologie et de néphrologie pédiatriques de 31 hôpitaux répartis sur le territoire métropolitain [5]. En complément de ce réseau, d'autres services notifient ponctuellement les cas de SHU hospitalisés [3]. L'infection à EHEC est confirmée par le Centre national de référence (CNR) des *E. coli* et *Shigella* (Institut Pasteur) et le CNR associé (Centre hospitalier universitaire (CHU) Robert Debré à Paris).

L'incidence des SHU était de  $1,32/10^5$  enfants de moins de 15 ans [6] en 2011 et de  $1,20/10^5$  en 2012 [7]. Entre 1996 et 2012, l'incidence moyenne annuelle du SHU pédiatrique en France était de  $0,8/10^5$  enfants de 15 ans et moins et de  $2,5/10^5$  enfants de moins de 3 ans. Une infection à EHEC a été confirmée chez 75 % des patients ayant présenté un SHU identifiés par le système de surveillance en 2012 et le sérotype O157 était prédominant (47 %) [8]. Entre 1996 et 2012, l'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions Franche-Comté ( $1,7/10^5$ ) et Bretagne ( $1,5/10^5$ ) et au niveau départemental dans le Finistère ( $2,2/10^5$ ) [9]. Une recrudescence estivale des cas est observée : près de la moitié des cas surviennent entre juillet et septembre [7].

## 1.3 Contexte et alerte

Le 5 novembre 2012, la survenue sur une période de 15 jours de 3 cas de SHU pédiatriques post diarrhée parmi les enfants d'une crèche du Morbihan était notifiée à l'Institut de veille sanitaire (InVS) par le pédiatre de la crèche, suggérant fortement la survenue d'un épisode de cas groupés d'infection à EHEC dans la crèche. Rapidement, le CNR des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* et le CNR associé des *E. coli* ont confirmé biologiquement l'isolement d'une souche de *E. coli* O111 *stx2 eae* dans les selles de 2 des cas de SHU.

La structure concernée dispose de 66 places et accueille, sur la semaine, 96 enfants âgés de 2 mois à 3 ans appartenant à 91 familles différentes. Les enfants sont répartis en 3 groupes multi-âges de 22 enfants. Les 3 cas initiaux appartenaient au même groupe (A). Chaque groupe est indépendant et a ses propres sanitaires et dortoir mais les enfants des groupes B et C qui arrivent tôt le matin sont pris en charge dans l'espace dédié au groupe A avant de rejoindre leur groupe.

## 2 Méthodes

Des investigations ont été mises en œuvre afin de déterminer l'ampleur de l'épisode, le mode de transmission dans la structure et d'identifier l'ensemble des personnes infectées (symptomatique et asymptomatiques) en vue d'orienter les mesures de gestion (tableau 1).

Les étapes d'enregistrement, de traitement et de conservation des données épidémiologiques ont été réalisées conformément à l'autorisation n° 94-088 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) relative à l'informatisation des données épidémiologiques recueillies lors des investigations d'épidémies réalisées par l'InVS.

I Tableau 1 : Bilan des investigations mises en œuvre, cas groupés d'infection à EHEC O111, Morbihan, novembre 2012-janvier 2013 I

Période	Type d'enquête	Objectifs
5/11/2012	Enquête exploratoire téléphonique auprès des 3 cas de SHU signalés	Identifier des expositions communes aux cas
7/11/2012	Enquête environnementale et sanitaire à la crèche	Identifier des conditions environnementales et ou des pratiques d'hygiène pouvant favoriser la transmission à l'intérieur du centre
7/11/2012 au 11/11/2012	Enquête téléphonique rétrospective auprès de l'ensemble des familles des enfants ayant fréquenté le centre depuis le 10 octobre et en face à face avec les membres du personnel du centre portant sur la fréquentation du centre et la présence de signes cliniques de gastro-entérite	Recherche active des cas et déterminer l'ampleur de l'épidémie Identifier une éventuelle exposition commune
9/11/2012 au 21/12/2012	Surveillance prospective de l'apparition de gastro-entérite aiguë (GEA) parmi les enfants, le personnel et les contacts familiaux des cas	Recherche active des nouveaux cas d'infection à EHEC
14/11/2012	Enquête environnementale avec prélèvements de surface	Vérifier la mise en œuvre des recommandations d'hygiène
18/12/2012 au 20/01/2013	Dépistage systématique chez tous les enfants, le personnel du centre et les contacts des cas symptomatiques confirmés	Identifier les éventuels porteurs asymptomatiques et mettre en place des mesures de traitement/éviction

### 2.1 Enquête exploratoire auprès des 3 cas de SHU initiaux

L'enquête exploratoire auprès des 3 cas de SHU a été menée à partir d'un questionnaire standardisé permettant de décrire les cas en termes de date d'apparition et de nature des signes cliniques, de biologie et de terrain favorisant. Le questionnaire explorait également la présence d'autres personnes malades dans l'entourage familial, le contact avec des animaux, les expositions environnementales et les consommations alimentaires. L'étude a été réalisée par téléphone auprès des parents des enfants par le médecin de santé publique de l'Agence régionale de santé (ARS).

### 2.2 Définition de cas

Un cas confirmé a été défini comme un enfant ou un membre du personnel fréquentant la structure ayant présenté des signes cliniques de gastro-entérite (avec ou sans présence de sang dans les selles) et/ou un SHU chez qui a été isolé, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, une souche de EHEC O111 présentant les gènes de virulence *stx2* et *eae*.

Un cas probable a été défini comme un enfant ou un membre du personnel fréquentant la structure ayant présenté, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, des selles sanglantes et/ou un SHU et un résultat positif en *stx2* par PCR (Polymerase Chain Reaction) sur un échantillon de selles.

Un cas possible a été défini comme un enfant ou un membre du personnel fréquentant la structure ayant présenté, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, une diarrhée avec au moins 3 selles liquides en 24 heures et ayant consulté un médecin.

Un cas contact a été défini comme toute personne résidant au foyer familial d'un cas possible, probable ou confirmé ayant présenté, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, une diarrhée avec au moins 3 selles liquides en 24 heures et ayant consulté un médecin.

## 2.3 Étude de cohorte rétrospective et surveillance prospective

Une enquête de cohorte rétrospective et une surveillance prospective ont été menées ; la cohorte était constituée des enfants ayant fréquenté la structure depuis le 10 octobre 2012 et des membres du personnel présents sur la même période. L'étude rétrospective reposait sur un questionnaire standardisé qui explorait la survenue depuis le 10 octobre de signes cliniques caractéristiques d'une gastro-entérite aiguë (GEA) et la présence d'autres personnes malades dans l'entourage familial ainsi que la fréquentation des groupes au sein de la crèche. L'enquête auprès des parents des enfants était exclusivement téléphonique tandis que l'enquête auprès du personnel reposait sur des entretiens en face à face.

Une surveillance prospective a été mise en place à partir du 9 novembre 2012 afin d'identifier les nouveaux cas d'infection à EHEC parmi les enfants fréquentant la crèche et le personnel et contrôler la diffusion de l'épidémie. La directrice de la structure informait le médecin de santé publique de l'ARS de la survenue de tout cas possible parmi les enfants ou les membres du personnel. Le même questionnaire que celui utilisé pour l'investigation rétrospective était alors complété et une consultation chez le médecin traitant était recommandée, notamment pour la prescription d'analyse de selles avec recherche de EHEC et caractérisation du profil de virulence.

Les données ont été saisies grâce au logiciel Epidata, l'analyse a été réalisée sous Stata12, le test de Student a été utilisé pour les comparaisons de moyennes, le seuil de significativité de 5 % a été retenu.

## 2.4 Recherche d'un portage asymptomatique autour des cas confirmés

Dans le cadre de l'investigation de cet épisode épidémique, il a été décidé de réaliser la recherche d'un portage asymptomatique dans l'entourage familial des cas confirmés. De même, afin d'identifier les porteurs asymptomatiques au sein de la crèche, un dépistage systématique a été organisé à partir du 18 décembre. Une recherche de EHEC était mise en œuvre pour tout enfant et pour tout membre du personnel ayant fréquenté la structure, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, ainsi que pour tout contact familial d'un cas confirmé ou d'un porteur asymptomatique. Ont été exclus du dépistage les enfants asymptomatiques qui avaient quitté la structure pendant la période ainsi que les cas confirmés pour lesquels des prélèvements dataient de moins de 2 semaines.

## 2.5 Recherches microbiologiques et sérologiques

### 2.5.1 Au laboratoire de ville

Dans le cadre de l'enquête de cohorte, les prélèvements de selles étaient analysés au laboratoire de ville par agglutination active sur lame directe, les différents types d'antigènes O permettant de classer les *E. coli* en 4 groupes. Ce laboratoire n'était néanmoins pas en mesure d'identifier une souche de EHEC parmi d'autres souches de *E. coli*. En parallèle, un aliquote de selles ou le reste du prélèvement était transmis au CNR associé des *E. coli*.

## 2.5.2 Au CNR des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* et au CNR associé des *E. coli*

L'infection à EHEC est confirmée au CNR et au CNR-associé par plusieurs techniques.

Sur selles ou écouvillonnage rectal :

- l'amplification génique *in situ* par PCR des gènes de virulence *stx* (*stx1*, *stx2*), *eae* et *hlyA* (CNR et CNR associé) et des gènes codant pour 9 des sérogroupes les plus prévalents en France (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104) (CNR associé) ;
- l'isolement ensuite des souches de EHEC à partir des milieux d'isolement avec un résultat PCR positif pour *stx* et/ou *eae* ;
- la caractérisation des souches dont le sérotype et les gènes de virulence EHEC (*stx1*, *stx2*, *eae*, *hlyA*).

Dans le sérum : recherche d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide des 8 principaux sérogroupes de EHEC (O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157) au CNR.

## 2.5.3 Au laboratoire de microbiologie du CHU de Rennes

Dans le cadre de la recherche d'un portage asymptomatique autour des cas confirmés et au sein de la crèche, devant le nombre de prélèvements à analyser, le laboratoire de microbiologie du CHU de Rennes a été sollicité pour réaliser les premières analyses visant l'identification des souches de EHEC. Chaque échantillon reçu au CHU a fait l'objet d'une analyse avec recherche par PCR des gènes *stx*. Les échantillons de selles positifs pour les gènes *stx* étaient ensuite mis en culture pour isoler la souche de *E. coli* et, en parallèle, transmis au CNR associé. Les souches isolées au CHU de Rennes étaient transmises au CNR et au CNR associé pour caractérisation : sérotypage et mise en évidence du gène *eae*.

## 2.6 Investigations environnementales

Une inspection a été réalisée le 7 novembre puis le 14 novembre à la crèche par l'ARS Bretagne, l'objectif était d'identifier les possibles conditions environnementales et ou pratiques d'hygiène pouvant favoriser une transmission au sein de la structure. Cette inspection a été complétée par des contacts avec l'Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) de Bretagne pour identifier les éventuels facteurs de risque de transmission liés aux procédures d'hygiène établies au sein de la structure. Lors de la 2<sup>nd</sup>e visite, des prélèvements de surface pour analyse de la flore aérobie mésophile ont été réalisés afin de vérifier la bonne réalisation du bionettoyage.

## 3 Résultats

### 3.1 Enquête exploratoire auprès des 3 cas de SHU initiaux

L'investigation menée auprès des 3 cas de SHU, 2 filles de 6 et 10 mois, 1 garçon de 15 mois, n'a pas permis d'identifier d'autres expositions à risque commun que la fréquentation de la structure. Ces 3 cas n'avaient pas le même régime alimentaire au sein de la crèche, du fait de leur âge, les enfants avaient une alimentation plus ou moins lactée et l'enfant le plus jeune ne mangeait pas de viande. La préparation et la présentation des aliments variaient également en fonction de l'âge de l'enfant, les aliments étaient mixés pour les enfants les plus jeunes et présentés en morceaux pour les plus âgés. Aucun cas de diarrhée n'a été identifié dans l'entourage familial de ces 3 enfants.

En dehors des cas de SHU liés à la crèche, la surveillance nationale du SHU pédiatrique n'avait pas identifié d'excès de cas sporadiques en région Bretagne en fin d'année 2012. Les 2 derniers cas sporadiques identifiés sur la région Bretagne remontaient au début du mois d'octobre : un enfant de 20 mois résidant dans le Morbihan pour lequel 2 sérologies étaient positives à *E. coli* O157 au CNR et un enfant de 7 ans résidant dans le Finistère pour lequel 2 sérologies étaient négatives au CNR et aucun prélèvement de selles transmis au CNR.

Un enfant de moins de 2 ans présentant un SHU a été signalé dans les Côtes d'Armor le 14 novembre 2012, la date de début des signes étant concomitante avec les cas, le questionnaire exploratoire a été réalisé et a permis d'exclure un lien entre les cas des deux départements.

### 3.2 Étude de cohorte rétrospective et surveillance prospective

L'enquête rétrospective a été menée auprès des familles de 89/94 enfants (95 %) ayant fréquenté la crèche entre le 10 octobre et le 9 novembre 2012 et auprès de 28 (78 %) des 33 membres du personnel et 3 intervenants extérieurs ayant fréquenté la structure au cours de la même période (la structure compte 41 membres du personnel, 8 étaient en arrêt de travail pendant la période). L'âge des enfants accueillis au sein de la structure variait de 4 mois à 36 mois, la moyenne étant de 19 mois (écart-type=8 mois). Le sexe-ratio H/F était de 1,2.

L'enquête rétrospective puis la surveillance prospective ont permis d'identifier 15 cas en plus des 3 cas de SHU initiaux. Aucun cas n'a été identifié parmi les membres du personnel.

Au total 18 cas ont été identifiés dont :

- 6 cas confirmés d'infection à EHEC O111 portant les gènes *stx2* (variant *stx2d* et *stx2c*) et *eae* ;
- 1 cas probable avec une recherche en PCR positive pour le gène *stx2* réalisé par le CNR associé et ayant présenté du sang dans les selles ;
- 11 cas possibles.

Parmi les 6 cas confirmés, on retrouvait les 3 cas de SHU initiaux, un cas identifié par l'enquête rétrospective et 2 cas identifiés par la surveillance prospective, dont un quatrième cas de SHU. Mis à part un cas possible dont le début des signes remonterait au mois de septembre mais qui a continué à présenter des signes pendant la période d'intérêt, les signes des premiers cas ont débuté le 12 octobre (figure 1). Les dates de début des signes s'échelonnaient entre le 12 octobre et le 7 décembre. Pour 2 cas confirmés, il semble que les enfants aient présenté des signes de diarrhées avant la date de début des signes notifiée lors de l'enquête (présence de sang dans les selles en septembre pour un enfant, soit 2 semaines avant la date de début des signes). L'allure de la courbe épidémique était compatible avec une transmission de personne à personne ou d'une source continue.

Aucun cas n'a été identifié dans l'entourage familial des cas confirmés ou probables. Dans l'entourage familial de 3 cas possibles, 4 personnes (dont 3 enfants de 5, 6 et 10 ans) ont présenté des signes de gastro-entérite dans les 7 jours précédant ou suivant la date de début des signes du cas index. Ces personnes ne présentaient pas de diarrhée sanglante ni de SHU.

Parmi les 18 cas, 5 ont été hospitalisés, dont 4 pour un SHU et un pour des convulsions liées à une autre cause, 9 ont présenté de la fièvre, dont 4 des 6 cas confirmés. Hormis les cas confirmés, 1 enfant a présenté du sang dans les selles.

Les quatre cas de SHU, ont subi au moins une transfusion et ont évolué vers une guérison. Trois de ces 4 cas avaient reçu des antibiotiques dans le mois précédent le développement du SHU, dont 2 pour traiter une otite et une rhinopharyngite et un pour traiter la diarrhée avant apparition du SHU (l'antibiotique utilisé était une association sulfaméthoxazole/triméthoprime).

Le sexe-ratio des 18 cas était de 1. L'âge des cas variait de 7 à 29 mois (moyenne à 18 mois, écart-type=7, non statistiquement différente de la moyenne chez l'ensemble des enfants fréquentant la structure,  $p=0,8$ ). L'âge des cas confirmés variait de 7 à 18 mois, la médiane étant à 12 mois. La moyenne d'âge des cas confirmés était statistiquement inférieure à la moyenne d'âge des enfants asymptomatiques (12 mois vs. 20 mois,  $p=0,01$ ).

Le taux d'attaque était de 20,2 % (18/89) parmi les enfants fréquentant la structure, 6,7 % lorsqu'on considérait uniquement les cas confirmés. Aucun cas n'a été identifié parmi les membres du personnel.

Les 4 cas ayant développé un SHU fréquentaient le groupe A, les 2 autres cas confirmés fréquentaient le groupe B, l'un d'entre eux était accueilli le matin dans le groupe A. Au total :

- 11 cas fréquentaient le groupe A (dont 4 cas confirmés), soit un taux d'attaque de 36,7 % (11/30) ;
- 3 cas fréquentaient le groupe B (dont 2 cas confirmés), soit un taux d'attaque de 11,1 % (3/27) ;
- 4 cas fréquentaient le groupe C (parmi lesquels 1 enfant fréquentait la section A le matin), soit un taux d'attaque de 12,5 % (4/32).

La fréquentation du groupe A était associée à la maladie avec un risque relatif significatif de 3,1 (IC95 % [1,3-7,1]).

### 3.3 Recherche du portage autour des cas confirmés et probables

#### 3.3.1 Dans l'entourage familial

Pour les 6 cas confirmés, la recherche d'un portage parmi les contacts familiaux a été mise en œuvre. Pour ces 6 enfants, 23 contacts familiaux (vivant sous le même toit ou ayant gardé l'enfant plusieurs jours pendant la période) ont été identifiés (17 adultes et 6 enfants), aucun n'a présenté de signes cliniques (tableau 2). Dix-huit personnes (78 %) ont réalisé un prélèvement, 3 (2 adultes et 1 enfant) se sont révélés être porteurs de *E. coli* O111 portant les gènes *stx2* et *eae* parmi les contacts de 2 cas confirmés ayant développé un SHU, soit une proportion de 17 % (3/18) de porteurs asymptomatiques parmi les contacts des cas confirmés.

#### 3.3.2 Dans la crèche

Le dépistage systématique a été mis en œuvre au sein de la crèche entre le 18 décembre 2012 et le 20 janvier 2013. Sur les 91 enfants ayant fréquenté la structure depuis le 10 octobre, 10 enfants qui étaient partis pour l'école maternelle et 1 enfant fréquentant une crèche familiale et ayant fréquenté la structure 3 jours pendant la période n'ont pas été dépistés ; 80 enfants ont été prélevés. Les analyses ont été réalisées par le CHU de Rennes pour 79 enfants et par le CNR associé pour 1 enfant. Trois échantillons se sont avérés positifs pour la recherche de *stx2* par PCR au CHU de Rennes et ont été transmis au CNR associé pour confirmation et sérotypage. Une souche de *E. coli* O111 *stx2 eae* a pu être isolée pour 1 cas. Pour les 2 autres cas, les résultats de PCR étaient positives pour les gènes *stx2* et *eae* mais une souche n'a pas pu être isolée de l'échantillon. Un des enfants dépistés positifs avait été identifié comme cas possible dans l'enquête de cohorte mais son prélèvement s'était avéré négatif lors du 1<sup>er</sup> examen le 14 novembre.

La proportion d'enfants considérés comme porteurs asymptomatiques était de 4 % (3/80). Pour les 3 enfants dépistés positifs, 16 contacts familiaux ont été identifiés et prélevés (dont 6 enfants et 2 adolescents), tous les prélèvements se sont avérés négatifs (tableau 2).

I Tableau 2 : Description des cas, des dates de mise sous traitement, du nombre de prélèvements et des contacts, cas groupés d'infection à EHEC O111, Morbihan, novembre-décembre 2012 I

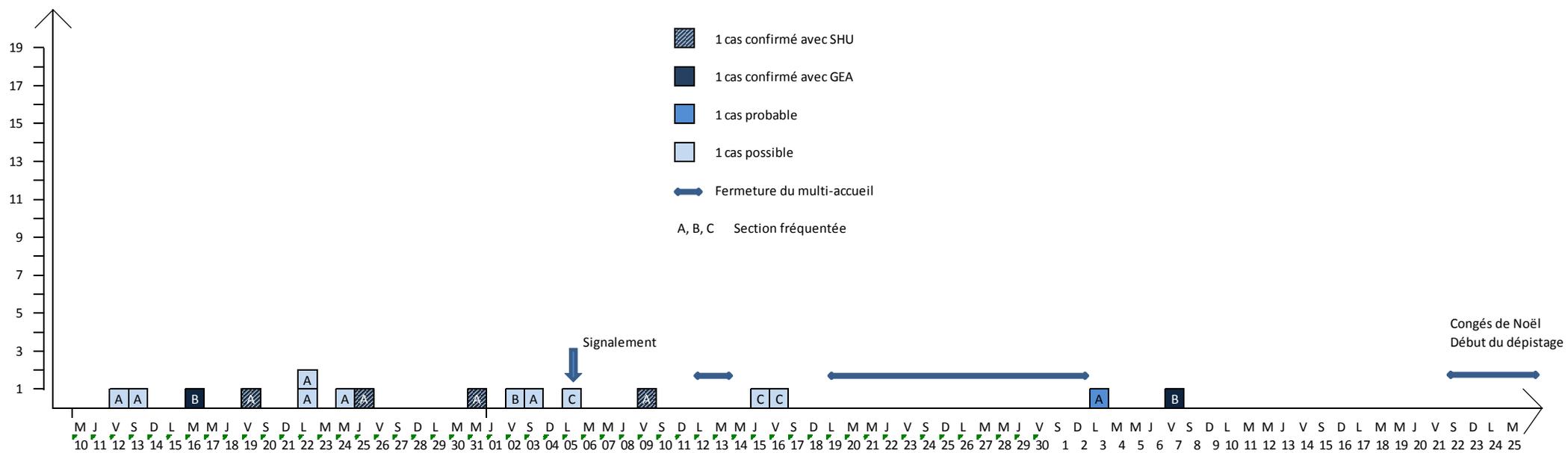
	Date de début des signes	Date de 1 <sup>er</sup> prélèvement positif	Date de mise sous traitement	Nombre de prélèvements réalisés	Nombre de contacts identifiés	Nombre de contacts dépistés	Nombre de contacts dépistés positifs
<b>Cas confirmés</b>							
N°1	19/10/2012	25/10/2012	23-25/11	7	3	3	1
N°2	31/10/2012	14/11/2012*	26-28/11	5	5	4	2
N°3	25/10/2012	03/11/2012	23-25/11	10	5	5	0
N°4	16/10/2012	14/11/2012	21-23/11	3	3	2	0
N°5	09/11/2012	13/11/2012	22-24/11	3	4	4	0
N°6	07/12/2012	08/12/2012	25-27/12	3	3	0	
<b>Cas probable</b>							
N°7	03/12/2012	05/12/2012					
<b>Porteurs identifiés lors du dépistage dans la crèche</b>							
N°8**		20/12/2012	28-30/12	3	2	2	0
N°9		03/01/2012	11-13/01	4	10	10	0
N°10**		10/01/2013	19-21/01	3	4	4	0

\* Un 1<sup>er</sup> prélèvement analysé au laboratoire de ville s'était révélé positif par agglutination le 26/10/2012 pour les sérogroupes O26-O55 et O111. L'enfant avait présenté des selles diarrhéiques pendant plusieurs semaines avant aggravation des signes le 31/10. Compte-tenu de la difficulté à identifier la date réelle de début des signes, la date d'aggravation des signes cliniques ayant conduit à l'hospitalisation a été retenue.

\*\* Pour ces porteurs, les résultats de PCR étaient positifs pour les gènes *stx2* et *eae* mais une souche n'a pas pu être isolée de l'échantillon.

Pour les 42 membres du personnel et 3 intervenants extérieurs, 38 personnes ont été prélevées (7 personnes étaient en arrêt de travail, sans que la cause soit connue), depuis le 10 octobre 2012 et n'ont pas fait l'objet d'un prélèvement). Un échantillon s'est avéré positif pour la recherche de *stx2* par PCR au CHU de Rennes et a été transmis au CNR associé. La souche isolée pour cette personne était non-sérotypable (non-O157, O26, O103, O111, O145, O55, O104, O91, O121) selon les méthodes de typage employées en routine au CNR associé. Elle possédait un profil de virulence (*stx1 stx2*) différent de celui de la souche épidémique (*stx2 eae*).

I Figure 1 : Date de début des signes, cas groupés d'infection à EHEC O111, Morbihan, novembre-décembre 2012 I



### 3.4 Investigations environnementales

La crèche était approvisionnée par la cuisine centrale de la ville qui livre 2700 repas par jour aux écoles, établissements d'hébergement pour personnes âgées (Ehpad), etc., du secteur intercommunal et pour lesquels aucun signal sanitaire n'a été reçu. La crèche était alimentée en eau potable par le réseau d'adduction de la ville, aucun signalement de dysfonctionnement dans la production ou la distribution de l'eau potable n'a été reçu par la DT de l'ARS. Ces éléments étaient en faveur d'une transmission interhumaine au sein de la crèche et non pas d'une source commune de contamination alimentaire ou liée à l'eau.

Une inspection de la crèche a été réalisée par la délégation territoriale du Morbihan (DT56) le 7 novembre. Les contrôles ont porté sur l'hygiène générale et la sécurité sanitaire des aliments. Les constats opérés ont fait apparaître une propreté visuelle correcte des installations mais des insuffisances au niveau de la formalisation des procédures de nettoyage et désinfection, comme de leur suivi (documents incomplets, obsolètes et absence de traçabilité des opérations). En matière de sécurité sanitaire des aliments, si un certain nombre d'insuffisances a été relevé dans la mise en œuvre des bonnes pratiques d'hygiène, les principales règles de maîtrise des risques étaient appliquées (relevés de température des enceintes frigorifiques, contrôle à réception des livraisons de plats cuisinés, nettoyage et désinfection des surfaces et des équipements, traçabilité des collations servies, etc.). Il a, par ailleurs, été souligné l'absence de protocoles de lavage hygiénique des mains à destination du personnel. Enfin, s'agissant de la circulation des déchets à l'intérieur de l'établissement, aucune règle particulière de fonctionnement n'était arrêtée afin de limiter les risques de contamination des surfaces et des équipements lors de leur évacuation.

Les résultats des analyses de flore aérobique mésophile réalisées sur des prélèvements de surface recueillis à l'occasion de la visite du 14 novembre étaient insatisfaisants mettant en évidence l'insuffisance du bionettoyage entrepris.

## 4 Mesures de gestion

De nombreuses incertitudes scientifiques (durée du portage, bénéfices/risques d'un traitement antibiotique des personnes présentant une GEA et des porteurs asymptomatiques de EHEC, efficacité des mesures de prévention...) existent concernant cette pathologie.

Devant l'absence de conduite à tenir validée en France concernant la prise en charge de cas groupés d'infection à EHEC et face aux problèmes très concrets rencontrés au quotidien dans la gestion de cette épidémie (définition des sujets contacts, intérêt et périmètre du dépistage, prise en charge des cas et des sujets porteurs sains, fiabilité et interprétation des résultats biologiques) et aux questions des familles, de la structure, de la mairie, une cellule d'aide à la décision dont les 3 dernières ont été pilotées par la DGS a été mise en place et s'est réunie à 5 reprises les 6, 8, 27 novembre, 14 décembre et 17 janvier. Cette cellule réunissait les différents acteurs impliqués (CVAGS de l'ARS Bretagne, Cire Ouest, DGS, InVS, microbiologistes du CNR associé, médecins du Centre hospitalier de Bretagne Sud (CHBS), médecins et biologistes du CHU de Rennes, néphrologue pédiatrique de l'hôpital Robert Debré).

### 4.1 Éviction et traitement

Les 18 cas identifiés par l'enquête de cohorte, quel que soit leur statut (confirmé, probable ou possible), ont été évincés de la crèche conformément au guide des conduites à tenir en cas de maladies transmissibles dans une collectivité d'enfants (Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), mars 2003 [10] et septembre 2012 [11]). Les enfants n'ont été autorisés à réintégrer la structure qu'après la disparition des signes cliniques et sur présentation d'un certificat médical attestant la réalisation d'un prélèvement de selles dont le résultat était négatif pour la recherche de EHEC par PCR au CHU de Rennes. Pour les cas confirmés et les porteurs asymptomatiques, la réintégration ne pouvait être effective qu'après la réalisation de deux prélèvements dont le résultat était négatif espacés d'au moins 24 heures comme stipulé dans les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Dans les faits, pour des raisons d'organisation et compte-tenu du délai nécessaire pour réaliser, acheminer aux laboratoires et analyser les prélèvements, il était proposé aux familles d'attendre le résultat du 1<sup>er</sup> prélèvement avant de réaliser le 2<sup>nd</sup>. Le délai entre deux prélèvements était alors au minimum de 72 heures, le plus souvent d'environ une semaine.

Sur les conseils de l'équipe de néphrologues pédiatres de l'hôpital Robert Debré, un traitement antibiotique par azithromycine (antibiotique bactériostatique inhibant la synthèse des toxines) a été prescrit pour une durée de 3 jours à la posologie de 20 mg/kg/j pour les cas confirmés et pour les porteurs asymptomatiques identifiés par le dépistage. L'objectif du traitement avait pour objet d'éliminer la bactérie en évitant le relargage de la toxine et donc d'éviter la survenue d'un SHU et également de casser la chaîne de transmission en stoppant l'excrétion de la bactérie. Un prélèvement de selles pour contrôle de l'efficacité du traitement était réalisé au moins 48 heures après la fin du traitement. Un 2<sup>nd</sup> prélèvement de contrôle devait être négatif pour permettre la réintégration de l'enfant ou du membre du personnel dans la structure. Neuf enfants ayant fréquenté la structure ont été traités par antibiotique (azithromycine) : 6 enfants symptomatiques (dont les 4 enfants ayant présenté un SHU, le traitement par azithromycine ayant été réalisé après la phase aiguë) et 3 enfants asymptomatiques identifiés par le dépistage ; 7 enfants ont reçu un traitement de 3 jours, les 2 prélèvements de contrôle réalisés à la fin du traitement ont confirmé l'absence d'excrétion après traitement. Pour un enfant, il a fallu 2 séries de traitement et pour un enfant 3 séries (la dernière ayant duré 5 jours). Un membre du personnel a été traité.

Les 3 cas de SHU à l'origine du signalement ont été mis sous traitement par azithromycine un mois après l'apparition des premiers signes cliniques, ils étaient alors toujours porteurs de *E. coli* O111. Pour le cas ayant nécessité 2 séries de traitement, la durée d'excrétion était d'au moins 45 jours. Pour le cas ayant nécessité 3 séries de traitement, une excrétion intermittente a été mise en évidence et la durée d'excrétion était d'au moins 3 mois ½.

Parmi les contacts familiaux dépistés, les 3 personnes qui se sont avérées être porteurs de EHEC O111 ont reçu un traitement de 3 jours par azithromycine. Le prélèvement de contrôle était négatif pour 2 d'entre eux et faiblement positif par PCR pour la recherche du gène *stx* pour le 3<sup>e</sup> et la bactérie n'a pas été isolée.

## 4.2 Mesures environnementales

Le 9 novembre, l'Arlin, sollicitée par l'ARS pour apporter un appui technique concernant les mesures à préconiser au sein de la structure, a transmis des recommandations pour la mise en œuvre du bionettoyage et le renforcement des mesures d'hygiène standard (consignes pour le change des enfants diarrhéiques, pour l'hygiène des mains des enfants et des membres du personnel, pour la préparation de biberons).

L'ARS et la direction de la crèche ont décidé la fermeture de la crèche les 12 et 13 novembre (lundi et mardi en sortie de week-end) afin de pouvoir réaliser le bionettoyage et de donner le temps au personnel de revoir les mesures d'hygiène strictes permettant d'éviter une transmission de personne à personne. Une deuxième visite a été réalisée par la DT 56 le 14 novembre, matin de la réouverture pour vérification du plan de nettoyage et de désinfection. À réception des résultats insatisfaisants des analyses des prélèvements de surface le vendredi 16 novembre, d'un commun accord, la mairie et l'ARS ont décidé la fermeture de la structure pour toute la semaine. À la date du 23 novembre, comme le prestataire extérieur sollicité pour la réalisation du bionettoyage complet n'avait pas terminé ses travaux, il a été décidé de maintenir la fermeture de la structure ; la réouverture a été effective le lundi 3 décembre.

## 4.3 Information des familles et des médecins

Des courriers d'information ont été transmis aux médecins généralistes et aux pédiatres du secteur les 6 et 30 novembre et 19 décembre 2012 pour les informer au fur et à mesure des investigations menées et des conduites à tenir. Les familles des enfants fréquentant la structure ont également été destinataires de courriers d'information et 2 réunions d'information pour les parents ont eu lieu les vendredis 16 et 30 novembre, organisées par la mairie en présence de l'adjoint chargé de la santé, de la directrice du centre, du médecin pédiatre de la crèche et du médecin de santé publique de l'ARS. Le médecin du Conseil général en charge du service de Protection maternelle et infantile (PMI) dans le Morbihan a également été informé de la situation et des investigations.

## 5 Discussion

Cette investigation a confirmé la survenue d'un épisode de cas groupés d'infection à EHEC O111 au sein d'une crèche dans le Morbihan avec propagation de l'infection très probablement par transmission interhumaine. Des cas groupés d'infections à *E. coli* O111 sont signalés dans la littérature [12–15], les modes de transmission identifiés sont les mêmes que pour les autres EHEC (ingestion d'un aliment contaminé, transmission de personne à personne). Les caractéristiques des cas d'infection par *E. coli* O111 ne sont pas différentes de celles des cas d'infections par les autres EHEC. En 2011, la prévalence du sérotype O111 parmi les 216 souches d'*E. coli* isolées par le CNR et le CNR associé était de 1,9 %, la prévalence du sérotype O157 étant de 36 % [16]. Des plans de surveillance des STEC dans les denrées alimentaires existent en France, le sérotype O111 a été isolé une fois dans de la viande hachée de bœuf surgelé entre 2006 et 2011 et le sérotype O111 n'a pas été identifié dans les épidémies et cas groupés d'infection à EHEC recensés en France entre 2002 et 2012 [17].

Des épidémies liées à une infection par EHEC survenues en crèche avec une transmission de personne à personne sont rapportées dans la littérature [18–21]. Un dépistage systématique de tous les enfants fréquentant la crèche et de tous les membres du personnel a été mis en œuvre immédiatement dans 3 épidémies aux États-Unis et au Royaume-Uni afin d'identifier et exclure les porteurs selon les recommandations en vigueur dans ces pays. Un recensement et dépistage des cas symptomatiques en premier lieu puis un dépistage de toutes les personnes fréquentant la crèche ont été réalisés lors d'une épidémie survenue en Norvège [20], cette démarche se rapprochant de celle définie dans notre investigation.

Les investigations mises en œuvre lors de cette investigation, incluant la démarche de dépistage, nous ont permis de déterminer plusieurs paramètres épidémiologiques importants concernant la transmission des EHEC en collectivité de jeunes enfants et au sein de l'entourage familial :

- un taux d'attaque global de 7 % chez les 96 enfants qui ont fréquenté la structure en utilisant uniquement une définition de cas confirmé, 20 % en utilisant les définitions de cas confirmé, probable et possible (dans l'hypothèse où l'ensemble des enfants dépistés positifs auraient pu contribuer à la propagation de l'épidémie et tenant compte du fait que l'excrétion du germe pouvait être intermittente, le taux d'attaque aurait été de 24 %) ;
- un taux d'attaque variable selon le groupe de prise en charge des enfants (A=36,7 %, B=11,1 %, C=12,5 %) ;
- un taux d'attaque secondaire de 17 % dans l'entourage familial (tous asymptomatiques) des 6 cas confirmés ;
- un taux de portage asymptomatique de 4 % parmi les 80 enfants fréquentant la structure et ayant été dépisté ;
- aucune transmission observée dans l'entourage familial des 3 enfants porteurs asymptomatiques identifiés par le dépistage global dans la structure ;
- aucun portage asymptomatique de la souche épidémique parmi le personnel de la structure et les intervenants extérieurs dépistés.

Dans le cadre de l'enquête rétrospective et de la surveillance prospective, 6 cas symptomatiques confirmés d'infection à *E. coli* O111 ont été identifiés. Parmi les 23 contacts de ces 6 cas, tous étaient asymptomatiques et la proportion de porteurs asymptomatiques de *E. coli* O111 était de 17 %. Cette proportion est comparable à celle retrouvée dans d'autres investigations [14;22]. La proportion de cas secondaires dus à une transmission de personne à personne varie dans la littérature autour de 5 à 10 % [22;23], 40 % à 65 % de ces cas secondaires étant originaires du même foyer, les autres cas secondaires surviennent notamment dans l'institution fréquentée [24]. La transmission secondaire est plus importante d'enfant à enfant du fait de la moins bonne hygiène des mains chez les tout-petits [14;20;21], ce qui est également identifié dans notre étude.

Dans le cadre du dépistage systématique organisé dans notre étude, le portage asymptomatique parmi les enfants de la crèche s'élevait à 4 %, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [18;19;21]. Aucun membre du personnel n'a été dépisté positif pour *E. coli* O111. En revanche, un membre du personnel asymptomatique a été identifié porteur d'une autre souche de STEC, ce portage a déjà été identifié dans la population générale [20;25].

La source de contamination du cas index n'a pu être identifiée dans notre investigation. Dans 30 % des épidémies à *E. coli* O157, la source initiale de contamination n'est pas connue [23]. En effet, en raison de la multiplicité des sources de contamination possibles et des modes de transmission des EHEC, l'investigation d'un cas de SHU isolé ne permet qu'exceptionnellement d'incriminer la source de l'infection.

Il n'existe pas de recommandation pour le traitement antibiotique des infections à EHEC, ce traitement est controversé dans la littérature et globalement déconseillé. Au stade de la diarrhée à EHEC, les antibiotiques bactéricides tels que les beta-lactamines augmentent le risque de SHU [26–28] par relargage des toxines *stx* préformées lors de la lyse bactérienne. Il n'est pas certain qu'il en soit de même pour les antibiotiques bactériostatiques (sulfonamides et macrolides) [27]. Parmi les molécules proposées, l'azithromycine réduirait le portage et diminuerait la sécrétion de toxine par inhibition de la synthèse protéique [26;29].

Lors de l'épidémie de *E. coli* O104:H4 survenue en Allemagne et en Europe du Nord en 2011, un traitement antibiotique des patients atteints a été mis en œuvre dans plusieurs centres hospitaliers allemands [26;28;30]. Ces études observationnelles ont conclu à une absence d'aggravation des signes cliniques [28] et à une diminution de la durée de l'excrétion de la bactérie [26;30] chez les patients qui ont été traités. Néanmoins un essai clinique randomisé reste nécessaire pour déterminer l'existence d'un bénéfice du traitement antibiotique. Par ailleurs, la souche de EHEC responsable de cette épidémie est issue d'un *E. coli* entéroaggrégatif donc elle est différente génétiquement des EHEC classiques [31].

Une étude datant de 1996 réalisée lors d'une épidémie liée à *E. coli* O157 a documenté une durée médiane d'excrétion plus longue chez les enfants traités par antibiotique (36 jours, écart-type  $\pm 12$  jours) que chez les enfants non traités (30 jours, SD  $\pm 13$ ), la famille d'antibiotiques utilisée est différente dans cette étude [32].

En France, le nouveau guide des conduites à tenir devant la survenue de maladies infectieuses dans une collectivité (CSHPF 2012, disponible en janvier 2013 [11]) signale que « l'effet possiblement délétère de l'antibiothérapie est discuté » et qu'il n'est pas recommandé d'antibioprophylaxie pour les sujets contacts. Au cours de cet épisode, des contacts ont été pris avec l'équipe des pédiatres néphrologues du CHU Robert Debré qui ont initié des protocoles internes de traitement par azithromycine pour les cas de SHU et de dépistage et traitement pour les contacts familiaux de cas de SHU provoqués par EHEC. Une stratégie de traitement par antibiotique (azithromycine pendant 3 jours à la posologie de 20 mg/kg/j, renouvelé si portage EHEC confirmé après 1<sup>er</sup> traitement), validée lors d'une réunion de la Cellule d'aide à la décision (CAD), a été mise en place pour les cas confirmés d'infection à EHEC (symptomatiques ou non) au cours de cet épisode. La question de l'opportunité d'un traitement au début de l'apparition des signes cliniques ou au décours du SHU pour réduire la durée du portage fait également débat [33]. Ces pratiques doivent être évaluées et des recommandations doivent être émises par les autorités sanitaires s'appuyant sur des avis d'experts.

Dans notre étude, 13 personnes (10 enfants et 3 adultes) ont été traités par azithromycine, malgré l'absence d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les enfants de moins de 2 ans [34], sans qu'on observe de dégradation de leur état de santé. Pour 7 d'entre eux, la bactérie n'était plus mise en évidence (absence de culture positive et/ou absence d'identification du gène *stx* dans 2 échantillons de selles réalisées au moins 48 heures après la fin du traitement et à 48 heures ou 72 heures d'intervalle) après les 3 jours de traitement. Pour 1 enfant, malgré 3 séries de traitement successives, la bactérie était toujours mise en évidence (par culture) dans les selles plus de 3 mois après la survenue du SHU bien que l'enfant soit asymptomatique.

Les premiers cas confirmés ont été mis sous traitement un mois après la date d'apparition des 1<sup>ers</sup> signes, ils étaient alors asymptomatiques mais encore excréteurs de la bactérie. Ce portage prolongé d'une durée supérieure à 1 mois est en cohérence avec les données retrouvées dans la littérature pour l'ensemble des STEC. Les enfants présentent une durée de portage plus longue que les adultes [32], pouvant aller parfois jusqu'à plus de 2 mois, avec une durée médiane observée lors d'épidémie dans des structures d'accueil de jeunes enfants de 20 à 29 jours [19;20;32], voire un percentile 90 de 3 semaines [32].

Dans notre étude, une excrétion intermittente a été mise en évidence pour au moins un cas et éventuellement pour un autre cas pour lequel le premier échantillon était négatif sans que l'on puisse statuer sur une contamination entre la réalisation des 2 prélèvements malgré les mesures d'hygiène renforcées mises en œuvre au sein de la crèche et dans les familles et une excrétion intermittente.

La surveillance des cas de SHU pédiatriques est basée sur un réseau de services hospitaliers de néphrologie pédiatrique qui signalent à l'InVS les cas hospitalisés [3;7]. Dans le cas présent, la situation de cas groupés a été signalée par le pédiatre du centre multi accueil qui a alerté l'InVS avant que le CHU de Rennes transmette l'information sur les 2 cas de SHU hospitalisés. Ce signalement a permis de prendre en charge rapidement cet épisode de cas groupés.

En France, il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge des cas groupés d'infections à EHEC. En Angleterre, une conduite à tenir spécifique aux structures d'accueil du jeune enfant a été élaborée : dépistage et exclusion des enfants et personnels symptomatiques et des contacts asymptomatiques avec excrétion des STEC parmi les enfants et le personnel de la crèche (définis comme population à risque) y sont préconisés [35]. Les anglais ne préconisent pas le traitement par antibiotiques des personnes infectées par EHEC, cette attitude conduit parfois à des exclusions allant jusqu'à 40 jours. Au Danemark, le dépistage des individus asymptomatiques n'est pas préconisé compte-tenu des difficultés socio-économiques générées par une éviction de longue durée et par l'absence de preuve du rôle des porteurs asymptomatiques dans la transmission de la bactérie. La mise sous traitement des personnes infectées par EHEC (symptomatiques ou asymptomatiques) n'est généralement pas préconisée.

La recherche microbiologique des EHEC est peu pratiquée en France au niveau des laboratoires d'analyses médicales. Les raisons de ce déficit de diagnostic sont multiples, notamment le fait que ces infections demeurent globalement rares et que la coproculture, au sens de la nomenclature des actes de biologie médicale, ne comporte pas dans sa version « standard » la recherche des EHEC (10). Le laboratoire du CHU de Rennes fait partie des quelques CHU pouvant détecter la présence des gènes indiquant la production de shigatoxine mais seuls le CNR et le CNR associé sont en mesure de caractériser les souches isolées et de les comparer entre elles et avec leur collection de souches. La mise en place du dépistage systématique a entraîné un afflux important de prélèvements entraînant des difficultés d'organisation au niveau des laboratoires pour absorber ce travail supplémentaire. L'absence d'excrétion de EHEC a été définie comme l'absence de détection par PCR du gène codant *stx2*. Seuls les résultats positifs étaient transmis au CNR pour isolement de la souche et analyses complémentaires par PCR. Ce choix a pu être à l'origine d'erreurs de classement des cas, cependant le maintien de la surveillance prospective de l'apparition de signes cliniques de gastro-entérite jusqu'à la fin du mois de janvier a permis de confirmer l'absence d'apparition de nouveaux cas symptomatiques. Le circuit des prélèvements a entraîné des difficultés dans la gestion de cet épisode, les délais de restitution des résultats des analyses étaient longs (environ une semaine entre la réalisation du prélèvement et le résultat final) et impactait la possibilité pour les familles de permettre à leur enfant de fréquenter à nouveau la crèche.

## 6 Conclusion

Cette situation de cas groupés d'infection à *E. coli* O111 survenu dans une crèche est un événement rare en France : d'une part *E. coli* O111 est rarement identifié parmi les EHEC et, d'autre part, ce genre d'événement est peu documenté dans des structures d'accueil de jeune enfant.

Les investigations mises en œuvre, incluant la démarche de dépistage, lors de cette investigation nous ont permis de déterminer plusieurs paramètres épidémiologiques importants concernant la transmission des EHEC en collectivité de jeunes enfants et au sein de l'entourage familial :

- un taux d'attaque global de 7 % chez les 96 enfants qui ont fréquenté la structure en utilisant uniquement une définition de cas confirmé, 20 % en utilisant les définitions de cas confirmé, probable et possible (dans l'hypothèse où l'ensemble des enfants dépistés positifs auraient pu contribuer à la propagation de l'épidémie et tenant compte du fait que l'excrétion du germe pouvait être intermittente, le taux d'attaque aurait été de 24 %) ;
- un taux d'attaque variable selon le groupe de prise en charge des enfants (A=36,7 %, B=11,1 %, C=12,5 %) ;
- un taux d'attaque secondaire de 17 % dans l'entourage familial (tous asymptomatiques) des 6 cas confirmés ;
- un taux de portage asymptomatique de 4 % parmi les 80 enfants fréquentant la structure et ayant été dépistés ;
- aucune transmission observée dans l'entourage familial des 3 enfants porteurs asymptomatiques identifiés par le dépistage global dans la structure ;
- aucun portage asymptomatique de la souche épidémique parmi le personnel de la structure et les intervenants extérieurs dépistés.

Compte tenu des éléments recueillis lors des investigations, l'hypothèse d'une contamination interhumaine a été retenue, l'origine du premier cas restant indéterminée.

Les personnes présentant une infection à EHEC sont considérées comme pouvant transmettre l'infection tant que la bactérie est excrétée. Dans l'objectif de réduire la durée du portage, les cas identifiés comme porteurs ont été traités par azithromycine, cette conduite à tenir est très controversée dans la littérature.

La gestion de cet épisode a soulevé de nombreuses questions qui ont dû être traitées au cas par cas. Cette situation est susceptible de se reproduire dans d'autres structures d'accueil de jeune enfant, des recommandations nationales sur les conduites à tenir en termes de gestion de l'épisode sont nécessaires. Ces recommandations pourraient porter sur :

- le type d'analyse microbiologiques à réaliser (culture, PCR...) et les laboratoires à solliciter ;
- la pertinence de réaliser un dépistage au sein de la structure (enfants et membres du personnel) ;
- la pertinence de réaliser un dépistage au sein de l'entourage familial des cas confirmés en définissant les contacts à retenir ;
- la mise en œuvre ou non d'un traitement des cas symptomatiques et/ou des porteurs asymptomatiques ;
- les mesures d'éviction à prendre et les critères de réintroduction des enfants dans la collectivité incluant le nombre d'analyses de selles négatives et le délai à respecter entre 2 analyses.

Suite à cet épisode, l'InVS a adressé à la DGS le 19 février 2013 une note signalant la nécessité d'une conduite à tenir pour prévenir la transmission secondaire d'infections à EHEC dans l'entourage d'un cas. La DGS a ensuite saisi le HCSP qui a mis en place en juillet 2013 un groupe d'experts pour émettre des recommandations sur ce sujet. Une réponse à la saisine de la DGS est attendue courant de l'année 2014.

## Références bibliographiques

- [1] Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 19 mars 2005;365(9464):1073-1086.
- [2] Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments (Anses). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la pertinence d'une révision de la définition des STEC pathogènes, précisée par l'avis Afssa du 15 juillet 2008 (Afssa – Saisine n° 2010-SA-0031) [En ligne]. Maison-Alfort: Anses; 2010. Disponible: <http://www.anses.fr/Documents/MIC2010sa0031.pdf>
- [3] Lisa King, Emmanuelle Espié, Sylvie Haeghebaert, Francine Grimont, Patricia Mariani-Kurdjian, *et al.* Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007. *BEH*. 4 juill 2009;2009(14):125-128.
- [4] Emmanuelle Espié, Véronique Vaillant, Ulrike Durr, Delphine Barataud, Philippe Bouvet, Francine Grimont. Facteurs de risque des syndromes hémolytiques et urémiques sporadiques chez des enfants de moins de 15 ans en France : étude cas-témoins 2000-2001. *BEH*. 2003(20):91-92.
- [5] Circulaire interministérielle n° DGS/EA3/DUS/DGAL/MUS/DGCCRF/C2/2009/248 du 3 août 2009 relative à la surveillance des syndromes hémolytiques et urémiques ainsi qu'aux mesures de gestion associées. 2009.
- [6] Lisa King, Muriel Macé, Patricia Mariani-Kurdjian, Véronique Vaillant. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2010 [En ligne]. InVS; [cité le 2 juill 2013]. Disponible: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Publications>
- [7] Lisa King, Muriel Macé, Patricia Mariani-Kurdjian, Malika Gouali, Véronique Vaillant. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2011 [En ligne]. InVS; [cité le 2 juill 2013]. Disponible: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Publications>
- [8] Lisa King, Malika Gouali, Patricia Mariani-Kurdjian, Véronique Vaillant, le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 16 ans en France en 2012. InVS; 2013.
- [9] Haeghebaert S, De Parscau L, Le Fur JM, Bouvet P, Guenoden R, Bastian S, *et al.* Cas groupés de syndrome hémolytique et urémique pédiatriques - Département du Finistère (1993-2000). *BEH*. 2001;37:181-183.
- [10] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Guide des conduites à tenir en cas de maladies transmissibles dans une collectivité d'enfants. 2003.
- [11] HCSP. Guide des conduites à tenir en cas de maladies infectieuses dans une collectivité d'enfants ou d'adultes. sept 2012 p. 94 pages.
- [12] Wilson JB, Clarke RC, Renwick SA, Rahn K, Johnson RP, Karmali MA, *et al.* Vero cytotoxigenic *Escherichia coli* infection in dairy farm families. *J Infect Dis*. nov 1996;174(5):1021-1027.
- [13] Bradley KK, Williams JM, Burnsed LJ, Lytle MB, McDERMOTT MD, Mody RK, *et al.* Epidemiology of a large restaurant-associated outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:NM. *Epidemiol Infect*. 25 nov 2011;140(09):1644-1654.

- [14] Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Illeff D, Cuvelier B, Capek I, *et al.* Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111--associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* févr 1997;11(1):36-39.
- [15] Brooks JT, Sowers EG, Wells JG, Greene KD, Griffin PM, Hoekstra RM, *et al.* Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. *J Infect Dis.* 15 oct 2005;192(8):1422-1429.
- [16] CNR *E. coli* et Shigelles. Rapport d'activité - 2011. CNR; 2012.
- [17] Loukiadis E, Callon H, Mazuy-Cruchaudet C. Surveillance des *E. coli* producteurs de shigatoxines (STEC) dans les denrées alimentaires en France (2005-2011). *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment.* (55):3-9.
- [18] Allaby MA, Mayon-White R. *Escherichia coli* O 157: outbreak in a day nursery. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 6 janv 1995;5(1):R4-6.
- [19] Tourdjman M, Hostetler T, Reuer J, Ciaffoni C, Cieslak P, Lewis P, *et al.* Duration of Shedding and Secondary Household Transmission of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O26 During an Outbreak in a Childcare Center, Oregon, October-December 2010. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 29 juin 2012;1(4):329-332.
- [20] Wahl E, Vold L, Lindstedt BA, Bruheim T, Afset JE. Investigation of an *Escherichia coli* O145 outbreak in a child day-care centre--extensive sampling and characterization of *eae*- and *stx1*-positive *E. coli* yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis.* 2011;11:238.
- [21] Al-Jader L, Salmon RL, Walker AM, Williams HM, Willshaw GA, Cheasty T. Outbreak of *Escherichia coli* O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Child.* juill 1999;81(1):60-63.
- [22] Parry S. Sporadic STEC O157 Infection: Secondary Household Transmission in Wales. *Emerg Infect Dis.* déc 1998;4(4):657-661.
- [23] Snedeker KG, Shaw DJ, Locking ME, Prescott RJ. Primary and secondary cases in *Escherichia coli* O157 outbreaks: a statistical analysis. *BMC Infect Dis.* 2009;9:144.
- [24] Locking ME, Pollock KGJ, Allison LJ, Rae L, Hanson MF, Cowden JM. *Escherichia coli* O157 infection and secondary spread, Scotland, 1999-2008. *Emerg Infect Dis.* mars 2011;17(3):524-527.
- [25] Evans J, Wilson A, Willshaw GA, Cheasty T, Tompkins DS, Wheeler JG, *et al.* Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* in a study of infectious intestinal disease in England. *Clin Microbiol Infect.* mars 2002;8(3):183-186.
- [26] Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, *et al.* Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA J Am Med Assoc.* 14 mars 2012;307(10):1046-1052.
- [27] Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW. Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157 Infection and the Risk of Hemolytic Uremic Syndrome, Minnesota: *Pediatr Infect Dis J.* janv 2012;31(1):37-41.
- [28] Ullrich S, Bremer P, Neumann-Grutzeck C, Otto H, Rütger C, von Seydewitz CU, *et al.* Symptoms and Clinical Course of EHEC O104 Infection in Hospitalized Patients: A Prospective Single Center Study. *PLoS ONE.* février 2013;8(2):e55278.
- [29] McGannon CM, Fuller CA, Weiss AA. Different Classes of Antibiotics Differentially Influence Shiga Toxin Production. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2010;54(9):3790-3798.

- [30] Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, *et al.* Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* [En ligne]. 2012 [cité le 12 févr 2013];345. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400392/>
- [31] Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, *et al.* Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis.* sept 2011;11(9):671-676.
- [32] Shah S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged Fecal Shedding of *Escherichia coli* O157:H7 During an Outbreak at a Day Care Center. *Clin Infect Dis.* 1 oct 1996;23(4):835-836.
- [33] Seifert ME, Tarr PI. Therapy: Azithromycin and decolonization after HUS. *Nat Rev Nephrol.* 1 mai 2012;8(6):317-318.
- [34] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission de la transparence. Avis de la Commission 13 juin 2001. ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT [En ligne]. [cité le 12 févr 2013]. Disponible: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_399025/zithromax-40-mg/ml-enfant-poudre-pour-suspension-buvable-flacon-de-30-ml-de-suspension-reconstituee-ou-29-3g-flacon-de-37-5-ml-de-suspension-reconstituee-ou-35-6g](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399025/zithromax-40-mg/ml-enfant-poudre-pour-suspension-buvable-flacon-de-30-ml-de-suspension-reconstituee-ou-29-3g-flacon-de-37-5-ml-de-suspension-reconstituee-ou-35-6g)
- [35] GI Programme Board VTEC working group (HQSD). The VTEC operational manual - Operational guidance for HPA staff dealing with cases and incidents of VTEC infection. 2011.

## Cas groupés d'infections à *E. coli* entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan

Novembre 2012-janvier 2013

Trois cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) survenus en 15 jours dans une crèche étaient notifiés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) le 5 novembre 2012 suggérant des cas groupés d'infection à *E. coli* entérohémorragique (EHEC).

Une enquête exploratoire, une enquête de cohorte rétrospective auprès de 89/94 enfants (95 %) et de 28/36 (78 %) personnels et une surveillance prospective ont été réalisées pour rechercher une exposition commune et déterminer l'ampleur de l'épidémie. Un dépistage dans l'entourage familial des cas confirmés et parmi les enfants et personnels a été réalisé. Les EHEC ont été recherchés par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans les selles, les échantillons positifs étaient mis en culture pour caractérisation des souches. Un cas confirmé était un enfant ou personnel de la crèche ayant présenté, entre le 10 octobre 2012 et le 17 janvier 2013, des signes de gastro-entérite et/ou un SHU avec isolement de EHEC O111 ; un cas probable avait présenté des selles sanglantes et/ou un SHU et une PCR positive ; un cas possible avait présenté une diarrhée avec au moins 3 selles liquides en 24 heures et consulté un médecin. Dix-huit cas (6 confirmés, 1 probable et 11 possibles) ont été recensés parmi les enfants. La courbe épidémique évoquait une transmission interhumaine. Le taux d'attaque était de 20,2 %, 6,7 % en considérant uniquement les cas confirmés. La fréquentation du groupe A était associée significativement avec la maladie (RR=3,1 IC95 % [1,3-7,1]). Parmi les contacts familiaux des cas confirmés, 17 % (3/18) étaient porteurs asymptomatiques. Le dépistage a identifié 4 % (3/80) d'enfants porteurs asymptomatiques. Devant les questions soulevées par la gestion, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a mis en place en juillet 2013 un groupe d'experts pour élaborer des recommandations et éviter la survenue de cas secondaires de EHEC dans des collectivités.

**Mots clés :** *Escherichia coli* entérohémorragique, crèche, cas groupés, syndrome hémolytique et urémique

## An outbreak of enterohemorrhagic *E. coli* O111 in a childcare center in South-Brittany

France November 2012-January 2013

*On November 5<sup>th</sup> 2012, the InVS was informed about 3 cases of pediatric HUS that occurred in a 15-day period among children of a crèche in west France.*

*A retrospective cohort study was carried out to identify cases of acute gastro enteritis among other children and professionals of the crèche since 10/10/2012. A prospective surveillance was implemented from 09/11/2012. On 18/12/2012 a wide screening of all children and staff present at the crèche between 10/10/2012 and 15/01/2013 was carried out. Direct PCR analysis for EHEC virulence genes (stx and eae) was carried out on stool samples with culture and characterization of positive samples. An environmental investigation was carried out in the crèche to identify practices at risk for transmission.*

*The investigation of the three initial HUS cases at the origin of this episode identified no common at-risk exposures, other than attending the same crèche. The retrospective cohort study was carried out among the families of 89/94 (95%) children attending the crèche between 10/10 and 09/11/2013 and 28 (78%) of the 36 staff members working in the crèche during the same period.*

*A confirmed case was defined as a child or staff member present at the crèche who presented symptoms of gastroenteritis (with or without bloody diarrhea) and/or HUS between October 10<sup>th</sup> 2012 and January 17<sup>th</sup> 2013, with isolation of a strain of EHEC O111 possessing the virulence genes stx2 and eae. A probable case presented with bloody diarrhea or HUS since October 10<sup>th</sup> 2012, with a stool sample that was positive by PCR for the virulence gene stx2. A possible case presented with diarrhea ( $\geq 3$  liquid stools in 24 hours) since October 10<sup>th</sup> 2012 and who consulted a doctor.*

*In total, 18 cases were identified, of whom six had a confirmed infection of EHEC O111 stx2 eae, 1 was a probable case and 11 possible cases. The epidemic curve was compatible with person to person transmission. The attack rate was 20.2%, in the crèche, 6.7 % when only confirmed cases were considered. Among family members of the 6 confirmed cases, we observed 17% (3/18) of asymptomatic carriage of EHEC O111. Following the crèche-wide stool screening exercise, 4% (3/80) of the children and none of the 38 personnel screened were considered asymptomatic carriers.*

*Following this episode, the French High Commission for Public Health created an expert group in July 2013 to produce recommendations for preventing secondary spread of EHEC in childcare centers.*

### Citation suggérée :

Tillaut H, King L. Cas groupés d'infections à *E. coli* entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan. Novembre 2012-janvier 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014. 20 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

**INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE**

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

ISSN : 1956-6956

ISBN-NET : 979-10-289-0060-1

Réalisé par Service communication – InVS

Dépôt légal : juillet 2014