

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France, 2000

S. Haeghebaert¹, V. Vaillant¹, P. Bouvet², F. Grimont², et le Réseau des néphrologues pédiatres³

¹Institut de veille sanitaire, ²Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes (UBBPE), Institut Pasteur, Paris

³Services de néphrologie pédiatrique des Centres hospitaliers d'Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Lisieux, Lyon (Debrousse, E. Herriot), Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Reims, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par la triade associant la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Le SHU représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant âgé de 1 mois à 3 ans. Trois grands types de SHU ont été décrits en fonction des caractéristiques cliniques, de l'étiologie, des lésions histologiques rénales et du pronostic [1]. Le SHU typique est le plus fréquent et touche principalement les enfants de moins de trois ans. Dans la plupart des cas, il est caractérisé par un épisode de diarrhée prodromique, souvent sanglante. La survenue de ces SHU typiques après une diarrhée prodromique, surtout en période estivale (juin à septembre), et souvent sous forme de cas groupés dans une communauté, a fait, de longue date, évoquer leur origine infectieuse. Les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxine (STEC) sont les micro-organismes les plus fréquemment impliqués dans l'origine infectieuse du SHU typique. Ils posent un problème important de sécurité alimentaire dans les pays industrialisés et ont été à l'origine de plusieurs épidémies de grande ampleur avec une létalité importante [2,3]. Les manifestations cliniques des infections à STEC sont variées : diarrhée banale, colite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique.

En France, à la suite d'une étude, réalisée en 1995, en collaboration avec les membres de la Société de néphrologie pédiatrique [4], un système de surveillance du SHU pédiatrique a été mis en place en 1996. Les objectifs de la surveillance sont de suivre les tendances spatio-temporelles du SHU chez les enfants de moins de 15 ans en France, de connaître les caractéristiques épidémiologiques des cas, de déterminer les agents responsables et de détecter des phénomènes épidémiques. Nous présentons ici les principaux résultats de cette surveillance pour l'année 2000 et l'évolution des principales caractéristiques épidémiologiques du SHU pédiatrique en France depuis 1993.

MÉTHODES

Modalité de la surveillance

La surveillance, coordonnée par l'Institut de veille sanitaire (InVS), repose sur un réseau national de 30 services de néphrologie pédiatrique de centres hospitaliers universitaires et généraux, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Ces services participent au recensement des cas, sur la base du volontariat.

L'exhaustivité des notifications n'a pas été évaluée mais il est probable qu'elle soit très bonne du fait de la rareté et de la gravité de la maladie, de la participation volontaire des pédiatres et du suivi régulier des notifications, réalisé à partir des sérologies reçues par l'Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes (UBBPE).

Définition de cas

Seuls les cas de SHU typiques, selon la définition de C. Loirat et coll. [1], font l'objet d'un signalement par les néphrologues pédiatres à l'InVS.

- Un cas de SHU est défini comme un enfant de moins de 15 ans, pour lequel un diagnostic clinique de SHU (début brutal d'une anémie hémolytique avec insuffisance rénale) a été posé selon les critères biologiques suivants : anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine < 10 g/100 ml et schizocytose $\geq 2\%$) et insuffisance rénale (créatininémie > 60 $\mu\text{mol/l}$ si âge < 2 ans, > 70 $\mu\text{mol/l}$ si âge > 2 ans).

- Un cas d'infection à STEC est confirmé par l'isolement de souches de STEC ou la détection par PCR des gènes codant pour les vérotoxines, directement dans les selles, ou par une réponse anticorps positive (IgA, IgM) dirigée contre le lipopolysaccharide (LPS) d'un des 26 sérogroupes testés.

- Les cas survenus pendant ou au décours immédiat d'un séjour hors de France sont considérés comme des cas importés et font l'objet d'une analyse séparée des cas autochtones.

Recueil des données

Depuis avril 1995, chaque cas de SHU hospitalisé dans un des 30 hôpitaux participant au réseau de surveillance est notifié à l'InVS par l'envoi d'une fiche comportant des renseignements cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (exposition à des facteurs de risque alimentaire ou environnementaux).

Diagnostic étiologique

Le protocole actuel de la surveillance propose, pour chaque cas, l'envoi de deux prélèvements de sérum (J0, J15) à l'UBBPE, pour recherche d'anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) de 26 sérogroupes d'*E. coli*. Tout sérum est testé à l'aide de deux techniques différentes (un test ELISA et une technique « line blot ») utilisant chacune des LPS préparés selon deux techniques différentes (technique phénol-chaud-eau et technique à la protéase K). Des témoins positifs et négatifs sont inclus systématiquement dans chaque test.

Analyse statistique

Les données démographiques, issues des estimations de 1993 et du recensement de 1999 (Insee), ont été utilisées pour le calcul des taux d'incidence. Les taux d'incidence départementaux et régionaux ont été calculés en prenant en compte le département de résidence du cas dans le mois précédant le SHU.

Pour chaque facteur de risque étudié, la proportion d'exposition chez les cas de SHU, secondaires à une infection à STEC confirmée, a été comparée par un test du χ^2 à celle des autres cas de SHU pour lesquels le diagnostic d'infection à STEC était négatif (Epi-Info 6.04 cfr).

RÉSULTATS

Evolution de l'incidence

En 2000, 82 cas de SHU ont été notifiés par les néphrologues pédiatres du réseau. Parmi ces 82 cas, 81 correspondaient à des cas autochtones

et 1 cas était importé. Ce cas a été exclu de l'analyse des cas autochtones.

En 2000, le taux d'incidence du SHU autochtone en France, était de 0,71 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Cette incidence demeure globalement stable depuis 1993. Le nombre de cas plus faible en 1993 était probablement lié au caractère rétrospectif du recueil de données pendant cette année (tableau 1).

Tableau 1

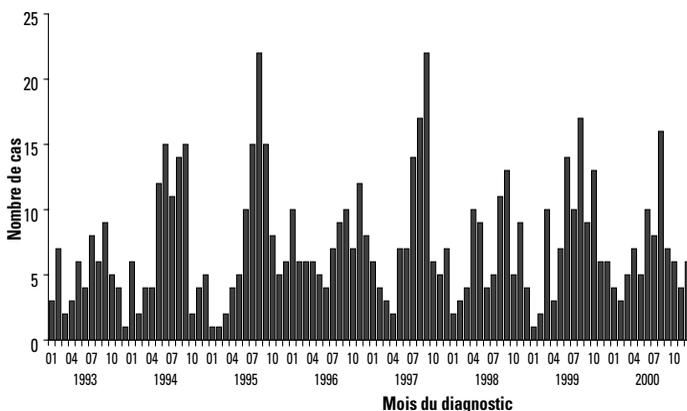
Nombre de cas et taux d'incidence annuel du SHU chez les enfants de moins de 15 ans, France, 1993-2000		
Années	Nombre de cas	Incidence / 10 ⁵ enfants < 15 ans / année
1993	58	0,51
1994	94	0,82
1995	94	0,82
1996	90	0,79
1997	100	0,89
1998	79	0,70
1999	98	0,87
2000	81	0,71
1993-2000	694	0,76

Saisonnalité

Depuis la mise en place de la surveillance, la distribution mensuelle des cas de SHU est caractérisée par une recrudescence saisonnière estivale (juin - septembre), avec plus de la moitié des cas (52 % (359/694)) survenant durant les mois d'été (figure 1).

Figure 1

Distribution mensuelle des cas de SHU, France métropolitaine, 1993-2000

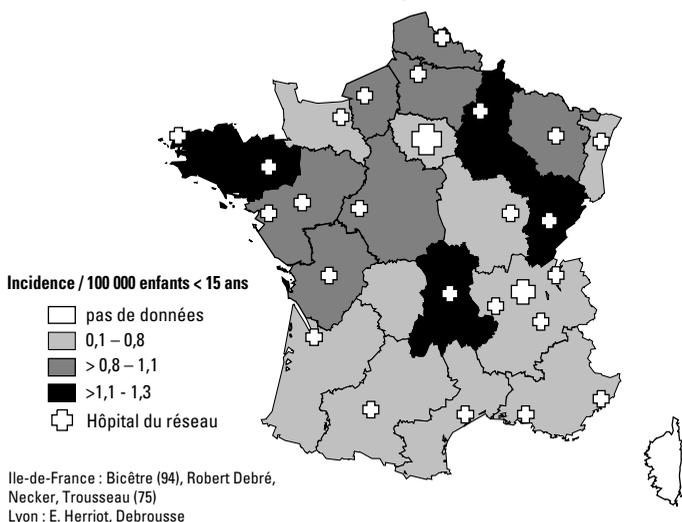


Distribution géographique

En 2000, les taux d'incidence régionaux les plus élevés ont été retrouvés en Franche-Comté (1,9/10⁵), en Bretagne (1,7/10⁵), en Picardie et Nord-Pas-de-Calais (1,2/10⁵) et en Champagne-Ardennes et Lorraine (1,1/10⁵).

Figure 2

Répartition géographique des centres hospitaliers participant au réseau national de surveillance des SHU et incidence annuelle moyenne régionale du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans, France métropolitaine, 1993-2000



Les taux d'incidence annuels moyens les plus élevés sur huit ans ont été observés dans les régions de Bretagne et Franche-Comté (1,3/10⁵), en Auvergne (1,2/10⁵) et en Champagne-Ardennes (1,1/10⁵) (figure 2).

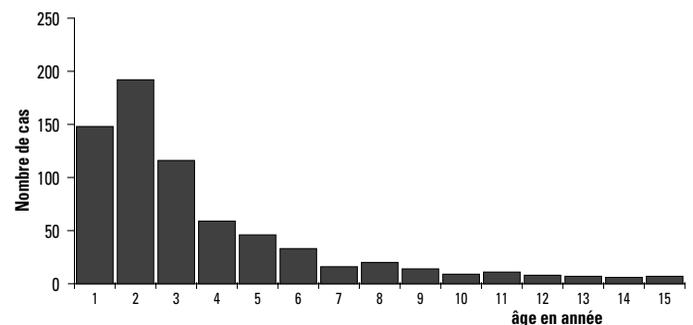
Caractéristiques des cas

Distribution par âge et sexe

Depuis la mise en place de la surveillance, l'incidence la plus élevée est retrouvée chez les enfants de moins de 2 ans (339/694=2,9/10⁵) (figure 3). En 2000, la distribution par âge des cas recensés en 2000, était identique à celle observée les années précédentes (classe d'âge des moins de 2 ans : 41/81=2,8/10⁵)

Figure 3

Distribution des cas de SHU par âge, France métropolitaine, 1993-2000



Le sexe-ratio masculin/féminin des cas était de 1(41/40).

Description clinique

Un épisode de diarrhée prodromique avait précédé le SHU pour 95 % (76/80) des cas recensés en 2000. La diarrhée était sanglante pour 54 % d'entre eux (39/72) et avait donné lieu à une hospitalisation dans 49 % des cas (36/73). Le diagnostic de SHU a été porté entre 0 et 24 jours après le début de la diarrhée (médiane 6 jours).

Au total, 7 décès sont survenus de 1993 à 2000 (1993=2, 1994=2, 1996=1, 1999=1, 2000=1), soit un taux de létalité de 1 %.

Diagnostic étiologique

Diagnostic sérologique

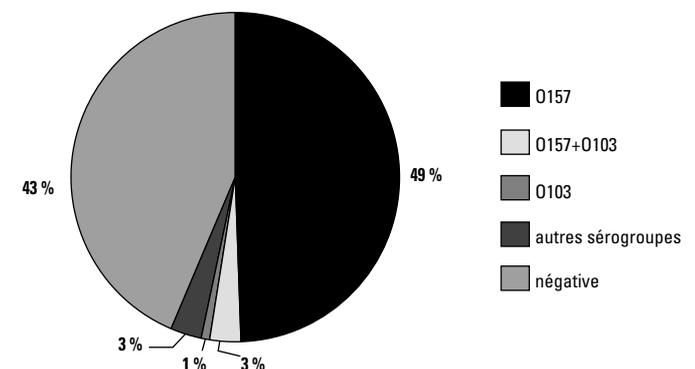
Une sérologie a été réalisée pour 72 des 81 cas (89 %), recensés en 2000 et la présence d'anticorps, dirigés vers un ou plusieurs des 26 sérogroupes d'*E.coli* testés, a été mise en évidence chez 32 (44 %) d'entre eux. Dans l'étude conduite d'avril 1995 à mars 1996, la proportion de cas de SHU avec une réponse sérologique positive pour les infections à STEC était de 74 %.

Pour deux cas, une réponse sérologique mixte a été observée pour le sérotype O157 associé au sérotype O145 (1 cas) et au sérotype O164 (1 cas).

Depuis la mise en place du sérodiagnostic en 1995, le sérotype O157 est prédominant (53 %) et les autres sérotypes restent marginaux (4 %) (figure 4).

Figure 4

Distribution des principaux sérogroupes identifiés d'après les résultats des sérodiagnostics réalisés chez les cas de SHU, France, 1993-2000



Diagnostic microbiologique

Des coprocultures ont été réalisées pour 84 % des cas de SHU (68/81). Le délai médian entre la date de survenue de la diarrhée prodromique et la date de réalisation de la coproculture était de 7 jours (minimum 0 jour, maximum 24 jours).

La recherche directe de STEC dans les selles a été réalisée pour 52 cas (76 %). Cette recherche était positive pour 11 cas (21 %) et *E. coli* O157 a été isolé sur gélose de Mac Conkey Sorbitol chez 9 d'entre eux (82 %). La recherche de l'antigène H7 était renseignée et positive pour 2 des 9 souches d'*E. coli* O157. *E. coli* O26B6 a été isolé chez les deux autres cas pour lesquels la recherche de STEC était positive.

La recherche des facteurs de virulence par PCR sur les selles, renseignée pour 21 cas, était positive chez 7 patients (30 %). Pour 5 d'entre eux, la présence des facteurs de virulence était associée à l'isolement d'une souche d'*E. coli* du sérotype O157.

Cas groupés

En 2000, on retrouvait la notion de cas de diarrhée dans l'entourage pour 38 % des cas de SHU (30/78), plus fréquemment dans l'entourage familial (66 % (20/30)).

Un épisode de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à STEC O157, impliquant une dizaine de malades a été identifié dans le département du Finistère, comme étant à l'origine de la survenue d'un SHU chez un enfant. Des sérologies réalisées a posteriori chez des personnes ayant participé au repas commun et qui avaient présenté un épisode de diarrhée sanglante, étaient positives pour le sérotype O157. Cette TIAC à STEC O157 constitue le premier épisode de ce type recensé en France et elle est survenue dans une région (nord Finistère) où un excès persistant d'incidence du SHU pédiatrique a été observé depuis 1997 (6 nouveaux cas recensés en 2000). L'analyse des caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU, recensés dans le Finistère depuis la mise en place de la surveillance, retrouvait une prévalence élevée des SHU liés à une infection à VTEC O157 et suggéraient l'hypothèse d'une transmission de l'animal à l'homme ou de l'environnement à l'homme [5].

Fréquences d'exposition

L'analyse des fréquences d'exposition aux différents facteurs de risque étudiés chez les cas de SHU recensés de 1995 à 2000, montre que seule la consommation de steaks hachés de bœuf dans les jours précédant le SHU est significativement plus élevée chez les cas de SHU liés à une infection à STEC, confirmée par une sérologie positive, que chez les cas de SHU avec une sérologie négative (tableau 2).

Tableau 2

Facteurs de risque	Cas avec sérologie STEC positive		Cas avec sérologie STEC négative		p
	N/ N renseignés	%	N/ N renseignés	%	
	Cas de diarrhée dans l'entourage	95/267	36	56/200	
Contacts avec des animaux de ferme (bétail)	55/261	21	41/199	21	0,9
Consommation de lait cru	7/265	2,6	15/200	7,5	0,01
Consommation de fromages au lait cru	23/26	1,8	31/197	15,7	0,02
Baignades	68/264	25,7	55/197	27,9	0,6
Consommation de viande hachée de bœuf	186/260	71,5	82/196	41,8	<0,01

Cas importés

En 2000, un seul cas de SHU importé a été recensé chez un ressortissant belge chez qui le diagnostic de SHU a été porté alors qu'il séjournait en France. Le SHU n'avait pas été précédé d'un épisode de diarrhée prodromique. Le sérodiagnostic d'infection à STEC et la recherche de STEC dans les selles étaient négatifs.

CONCLUSIONS

Depuis 1993, l'incidence du SHU pédiatrique en France est stable et inférieure à 1/10^e enfants de moins de 15 ans. Elle est du même ordre que celle retrouvée dans d'autres pays européens [6]. Les cas de SHU pédiatriques, observés en France, surviennent majoritairement sous forme sporadique avec un pic estival. Dans la plupart des cas, le SHU est typique, faisant suite à un épisode de diarrhée prodromique, sanglante dans plus de la moitié des cas. La moitié des cas de SHU

testés sont associés à une infection à STEC avec une forte prévalence du sérotype O157.

Cependant, on observe depuis 1996, une diminution de la proportion de cas avec une réponse sérologique positive, ce qui pourrait s'expliquer par une absence de réponse immunologique du patient à l'infection par un *E. coli* d'un sérotype donné, mais aussi par un test de diagnostic qui ne contiendrait pas le LPS du sérotype responsable de l'infection. En effet, dans la plupart des pays européens et aux USA, plus de la moitié des infections à STEC sont dues à des STEC non O157, responsables, par exemple, de 53 % des infections et 44 % des SHU observés au Danemark de 1997 à 2000 [7]. En France, pour étayer cette hypothèse, il faudrait disposer plus souvent de la souche de STEC responsable de la diarrhée prodromique du SHU ce qui permettrait de connaître les différents sérotypes ou sérogroupes en cause et d'améliorer le diagnostic sérologique en y incluant les LPS de ces sérogroupes. Malheureusement, la recherche des STEC est très peu pratiquée en France [8] et sa sensibilité est faible lorsqu'elle est réalisée à distance de l'épisode de diarrhée prodromique au moment du diagnostic du SHU. Si cette recherche faisait partie du bilan étiologique d'une diarrhée, surtout lorsqu'elle est sanglante, elle permettrait probablement de diagnostiquer plus de cas, de mieux connaître l'incidence des infections à STEC en France et de détecter les cas groupés [9].

L'épisode de TIAC à STEC dans le Finistère montre que le risque de transmission alimentaire des infections à STEC existe en France et qu'il est probablement sous-estimé du fait de l'absence de recherche de STEC dans les coprocultures. En outre, les données d'exposition, recueillies dans le cadre de la surveillance, retrouvent une fréquence de consommation de steaks hachés de bœuf dans les jours précédant le SHU significativement plus élevée chez les cas de SHU liés à une infection à STEC que chez les cas de SHU avec une sérologie négative. Ce type d'aliment est un facteur de risque d'infection à STEC bien documenté dans d'autres pays. Une étude cas-témoins, actuellement en cours, permettra d'étudier et de mieux connaître les facteurs de risque de survenue des SHU liés aux infections à STEC chez l'enfant, préalable indispensable pour orienter de manière appropriée les mesures de prévention et réduire le risque de survenue d'épidémie.

En conclusion, le réseau de surveillance du SHU, mis en place avec les néphrologues pédiatres, et le sérodiagnostic des infections à STEC sont donc actuellement les principaux outils disponibles pour suivre l'évolution des infections humaines à STEC et permettre la détection précoce des cas groupés.

RÉFÉRENCES

- [1] Loirat C., Baudouin V., Sonsino E., Mariani-Kurkdjian P., Elion J. Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant : aspects cliniques, étiologiques, éléments du pronostic et résultats thérapeutiques. Actualité néphrologiques Jean Hamburger, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1992 ; 133-58.
- [2] Bell B.P., Goldoft M., Griffin P.M., Davis M.A., Gordon D.C., Tarr P.I., Bartleson C.A., Lewis J.H., Barrett T.J., Wells J.G., et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157: H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994 ; 272(17) : 1349-53.
- [3] Hideshi Michino, Kazuhiro Araki, Shunsaku Minami, Satoshi Takaya, Nobumichi Sakai, Motonobu Miyazaki and al. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157 : H7 infection in Schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol* 1999 oct ; 150(8) : 787-96.
- [4] Decludt B., Bouvet P., Mariani-Kurkdjian P., Grimont F., Grimont PAD., Hubert B., Loirat C and The Société de Néphrologie Pédiatrique. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in children in France. *Epidemiol Infect* 2000 ; Vol. 124 (2) : 215-220.
- [5] Haeghebaert S., De Parscau L., Le Fur J.M., Bouvet P., Guenoden R., Bastian S., Vaillant V. Cas groupés de syndrome hémolytique et urémique pédiatriques, département du Finistère, 1993-2000. *BEH* n° 37/2001 : 181-183.
- [6] Bitzan M., Ludwig K., Klemm M., König H., Buren J., Müller-Wiefel D.E. The role of *Escherichia coli* O157 infections in the classical (enteropathic) haemolytic uraemic syndrome: results of a Central European, multicentre study. *Epidemiol Infect* 1993 ; 110(2) : 183-96.
- [7] Duffy G., Garvey P., Coia J., Wasteson Y. and McDowell D.A. Verocitotoxigenic *E. coli* in Europe. Epidemiology of verocitotoxigenic *E. coli*. Concerted Action CT98-3935. Published by Teagasc, The National Food Centre, Dunsinea, Castlenock, Dublin 15, Ireland.
- [8] De Valk H., Decludt B. Diagnostic des infections à *Escherichia coli* entéro-hémorragiques : enquête auprès des laboratoires de bactériologie. Réseau national de santé publique, Saint-Maurice, France. Novembre 1997. 22 pages.
- [9] Tarr I.P., Neill A.M., Clausen R.C., Watkins L.S., Christie L.D. and Hickman O.R. *Escherichia coli* O157:H7 and the Hemolytic Uremic Syndrome : Importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis.* 1990 ; 162 : 553-556.