

## ÉTUDE

### SURVEILLANCE DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS EN FRANCE EN 1999

S. Haeghebaert<sup>1</sup>, V. Vaillant<sup>1</sup>, P. Bouvet<sup>2</sup>, F. Grimont<sup>2</sup>, et le réseau des Néphrologues pédiatres<sup>3</sup>

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par la triade associant la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë [1]. Trois grands types de SHU ont été identifiés en fonction des caractéristiques cliniques, de l'étiologie, des lésions histologiques rénales et du pronostic :

- le SHU « atypique », très rare avant l'âge de 2 ans, survient sans prédominance saisonnière. Il est caractérisé par l'absence de prodromes digestifs. Le début peut être progressif et l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale dans la majorité des cas. Une atteinte familiale est possible. Histologiquement, le SHU « atypique » est caractérisé par des lésions de micro-angiopathie thrombotique artérielle.

- chez l'enfant et l'adulte, des observations de SHU « secondaires » à certains traitements, en particulier à des greffes de moelle et/ou à une radiothérapie, ont été rapportées.

- enfin, le SHU « typique », le plus fréquent, touche principalement les enfants de moins de 3 ans. Il est caractérisé par un épisode de diarrhée prodromique, souvent sanglante. Histologiquement, le SHU « typique » correspond à des lésions de micro-angiopathie thrombotique glomérulaire ou de nécrose corticale : le SHU « typique » est une des principales causes d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant entre l'âge de 1 mois et 3 ans en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord [2]. Des complications neurologiques graves peuvent survenir et représentent la principale cause de létalité (3 à 5 % selon les séries [3]). La survenue de la plupart des SHU typiques après une diarrhée prodromique, en période estivale (juin à septembre), et souvent sous forme de cas groupés dans une communauté, a fait, de longue date, évoquer une origine infectieuse. Les micro-organismes les plus fréquemment impliqués dans l'origine infectieuse du SHU « typique » sont les *Escherichia coli*, appartenant au groupe des *E. coli* entéro-hémorragiques (EHEC), capables d'adhérer à la muqueuse digestive et de produire des vérotoxines (VTEC). Les manifestations cliniques des infections à VTEC sont variées : diarrhée simple, colite hémorragique, SHU et plus rarement purpura thrombotique thrombopénique. Deux à 10 % des sujets atteints d'une infection à VTEC développeront un SHU « typique » [3]. Du point de vue microbiologique, au moins 2 toxines sont impliquées chez l'homme (VT1 et VT2) mais d'autres facteurs de pathogénicité sont également connus (présence du gène d'attachement-effacement (*eae*) et du gène (*e-hlyA*) codant l'entérohémolysine.

Les infections à VTEC ont été reconnues, depuis le début des années 80, comme un problème de santé publique émergent en Amérique du

Nord et en Europe. La plupart des données sur la transmission des VTEC proviennent des investigations d'importantes épidémies, survenues aux Etats-Unis [4], en Ecosse [5], au Japon [6]. Une transmission par l'alimentation d'origine bovine a été reconnue comme responsable de la plupart des épidémies et le sérotype prédominant est O157 : H7. Cependant, des transmissions d'origine hydrique, animale ou inter-humaine ont aussi été décrites [7].

En France, une étude, qui comportait une enquête rétrospective sur le nombre de cas hospitalisés entre janvier 1993 et le 31 mars 1995, et une enquête prospective sur les cas hospitalisés d'avril 1995 à mars 1996, a été réalisée, en 1996, en collaboration avec les membres de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Cette étude a confirmé qu'en France, le SHU n'était pas une maladie d'exception mais un réel problème de santé publique, et que la majorité des cas de SHU « typique », recensés dans cette étude, étaient associés à une infection à VTEC avec une forte prévalence du sérotype O157 [8].

A la suite de cette étude, un système de surveillance du SHU « typique » pédiatrique a été mis en place en 1996. Ses objectifs sont de suivre les tendances spatio-temporelles du SHU chez les enfants de moins de 15 ans en France et identifier les agents responsables, de connaître les caractéristiques des cas et de détecter des phénomènes épidémiques.

Nous présentons ici les principaux résultats de cette surveillance pour l'année 1999 et l'évolution des principales caractéristiques épidémiologiques du SHU « typique » pédiatrique en France depuis 1993.

## MÉTHODE

### 1 - Modalité de la surveillance

La surveillance, coordonnée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), repose sur un réseau national de 31 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 (figure 1). Le réseau est stable depuis sa mise en place en 1996.

L'exhaustivité des déclarations 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 Emergentes, Institut Pasteur, Paris.

1. Institut de Veille Sanitaire

2. Unité de Biodiversité des Bactéries Pathogènes Emergentes, Institut Pasteur, Paris.

3. Services de néphrologie pédiatrique des Centres Hospitaliers de : Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, 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.



## 2 - Définition de cas

- 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 < 10g/100ml et schizocytose  $\geq 2\%$ ) et insuffisance rénale (créatininémie > 60 mmol/l si âge < 2 ans, > 70  $\mu\text{mol/l}$  si âge > 2 ans)

- Un cas d'infection à VTEC est confirmé par l'isolement de souches de VTEC dans les selles ou la détection par PCR des gènes codant les vérotoxines, directement dans les selles, ou 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.

## 3 - Recueil des données

Depuis avril 1995, chaque cas de SHU, hospitalisé dans un des hôpitaux du réseau de surveillance, est notifié à l'InVS par l'envoi d'une fiche de déclaration, comportant des renseignements cliniques, microbiologiques et épidémiologiques. Cette fiche, complétée par le clinicien, comporte les informations suivantes : données socio-démographiques, présence d'une diarrhée prodromique, dosages biologiques à l'admission, résultats de la coproculture pour les germes recherchés en routine, pronostic. Le clinicien recueille, par ailleurs, auprès des parents, les renseignements épidémiologiques suivants : fréquentation d'une collectivité et repas à la cantine, notion d'autres cas de SHU dans l'entourage (famille, crèche, école, village...) dans les 12 mois précédents, notion de cas de diarrhée dans l'entourage dans les 30 jours précédant ou suivant le début du SHU, exposition à certains facteurs de risque alimentaires et environnementaux dans les 15 jours précédant les premiers signes (consommation de lait ou fromage non pasteurisé, de steak haché de bœuf et son mode de cuisson, contacts directs ou indirects avec des animaux de ferme, baignade).

## 4 - Diagnostic étiologique

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

## 5 - Analyse statistique

Les données démographiques, issues des estimations de 1993 et 1996, réalisées par l'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.

Les informations épidémiologiques, recueillies depuis 1995, lors de l'enquête visant à préciser les circonstances de survenue du SHU, ont été analysées. Pour chaque facteur de risque étudié, la proportion d'exposition chez les cas de SHU secondaires à une infection à VTEC confirmée a été comparée par un test du  $\chi^2$  à celle des autres cas de SHU pour lesquels le diagnostic d'infection à VTEC était négatif (Epi-info 6.04 cfr).

## RÉSULTATS

### 1 - Evolution de l'incidence

En 1999, 109 cas de SHU ont été notifiés par les néphrologues pédiatres du réseau. Parmi ces 109 cas, 98 correspondaient à des cas autochtones et 11 cas étaient des cas importés qui font l'objet d'une analyse séparée.

En 1999, le taux d'incidence du SHU autochtone en France, était de 0,9 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Cette incidence, légèrement supérieure à celle observée en 1998 (0,7), 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 métropolitaine, 1993 - 1999.

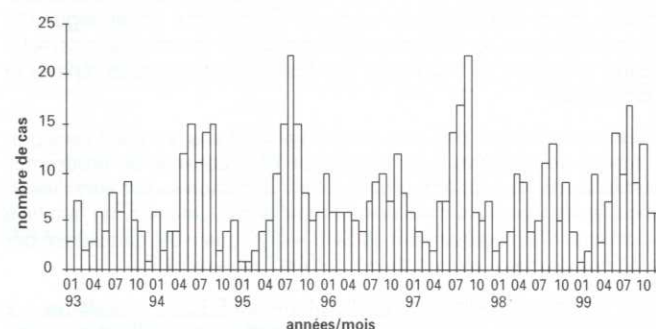
Années	Nombre de cas	Incidence / 105 enfants < 15 ans / année
1993	58	0,51
1994	94	0,82
1995	94	0,82
1996	90	0,79
1997	100	0,89
1998	79	0,70
1999	98	0,87
1993-1999	613	0,78

### 1.1 - Saisonnalité

En 1999, la distribution mensuelle des cas de SHU était caractérisée par une recrudescence saisonnière estivale (juin - septembre) (figure 1). Ce pic estival, observé depuis la mise en place de la surveillance, avec plus de la moitié des cas (52 % (317/613)) survenant durant les mois d'été, est moins marqué depuis 1998.

Figure 1

Distribution mensuelle des cas de SHU, France métropolitaine, 1993-1999



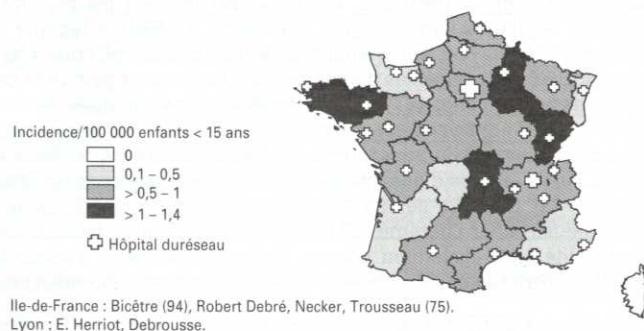
### 1.2 - Distribution géographique

En 1999, les taux d'incidence régionaux les plus élevés ont été retrouvés en Auvergne (2,6/10<sup>5</sup>), Picardie (2,2/10<sup>5</sup>), Champagne-Ardennes et Franche-Comté (1,8/10<sup>5</sup>) et Bretagne (1,6/10<sup>5</sup>).

Les taux d'incidence annuels moyens les plus élevés, sur 7 ans, ont été observés dans les régions de Bretagne (1,4/10<sup>5</sup>), d'Auvergne (1,2/10<sup>5</sup>), de Franche-Comté (1,2/10<sup>5</sup>) et de Champagne-Ardennes (1,1/10<sup>5</sup>) (figure 2).

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, 1993-1999.



## 2 - Caractéristiques des cas

### 2.1 - Distribution par âge et sexe

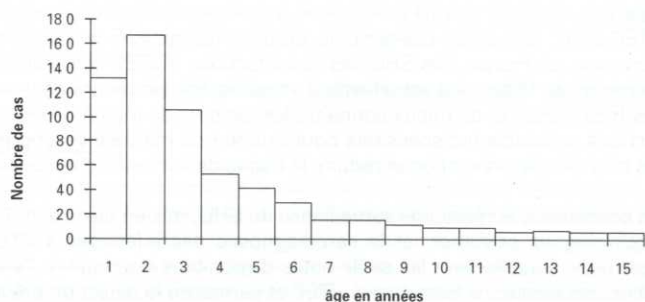
En 1999, l'incidence la plus élevée était observée chez les enfants de moins de deux ans (3/10<sup>5</sup>), particulièrement dans la classe d'âge des 12 à 23 mois (3,3/10<sup>5</sup>). La distribution par âge des cas demeurait identique à celle observée les années précédentes avec une incidence la plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans (figure 3).

En 1999, le sexe ratio Homme/Femme des cas était de 0,8 (44/54).



Figure 3

Distribution des cas de SHU par âge. France métropolitaine, 1993-1999.



## 2.2 - Description clinique

En 1999, un épisode de diarrhée prodromique avait précédé le SHU pour 92 % (90/98) des cas. La diarrhée était sanglante pour 52 des 83 cas (63 %) et avait donné lieu à une hospitalisation pour 43 des 88 cas renseignés (49 %). Le diagnostic de SHU a été porté entre 0 et 32 jours après le début de la diarrhée (médiane 5 jours).

Au total, 6 décès sont survenus de 1993 à 1999 (1993=2, 1994=2, 1996=1, 1999=1), soit un taux de létalité de 1 %.

## 3 - Diagnostic étiologique

### 3.1 - Diagnostic sérologique

En 1999, une sérologie a été réalisée pour 87 des 98 cas (89 %) et la présence d'anticorps, dirigés vers un ou plusieurs des 26 sérogroupes d'*E. coli* testés, a été mise en évidence chez 48 (55 %) d'entre eux. Comparée aux résultats observés 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 VTEC a diminué depuis le démarrage de la surveillance (tableau 2).

Tableau 2

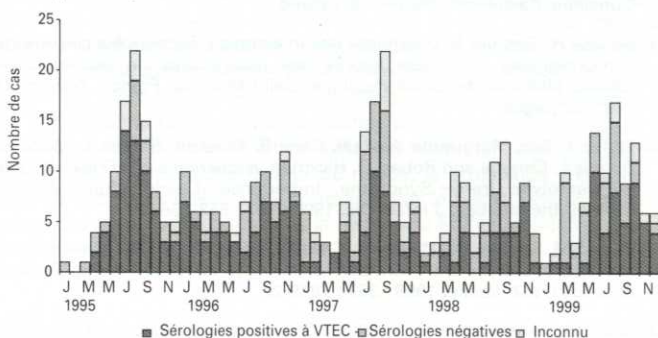
Evolution de la proportion de cas ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique et de la proportion de résultats sérologiques positifs. SHU, France 1995-1999.

	Proportion de cas ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique		Proportion de cas avec une réponse sérologique positive (VTEC)		Réponses anticorps positives pour le sérotype O157 isolé ou associé	
Etude 1995-1996	118/130	91 %	87/118	74 %	68/118	58 %
1996	84/90	93 %	56/84	67 %	52/84	62 %
1997	79/100	79 %	40/79	51 %	38/79	48 %
1998	60/79	76 %	29/60	48 %	27/60	45 %
1999	87/98	89 %	48/87	55 %	41/87	47 %

Depuis 1995, la distribution saisonnière des cas de SHU, liés à une infection à VTEC, est marquée par une recrudescence estivale de ces infections (figure 4).

Figure 4

Distribution mensuelle des cas de SHU selon le statut sérologique. France métropolitaine, 1995-1999.



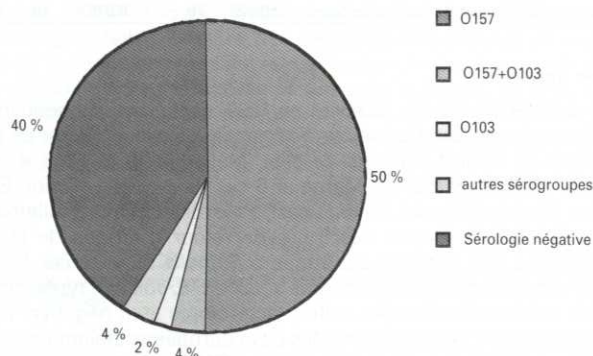
En 1999, une réponse anticorps positive pour le sérotype O157 (isolée ou associée à une réponse positive pour un autre sérotype)

a été retrouvée chez 41 (47 %) des 87 cas testés et 85 % (41/48) des cas avec une réponse sérologique positive. Les autres sérogroupes pour lesquels une réponse positive a été retrouvée étaient : O115 (1 cas), O145 (1 cas), O163 (1 cas), O26 (2 cas), O9 (1 cas), réponse mixte O9-O2-O164 (1 cas).

Depuis la mise en place du sérodiagnostic (1995), le sérotype O157 est prédominant (50 %) dans les résultats sérologiques des SHU (figure 5).

Figure 5

Distribution des principaux sérogroupes identifiés d'après les résultats des sérodiagnostics réalisés chez les cas de SHU. France, 1993-1999.



### 3.2 - Diagnostic microbiologique

En 1999, des coprocultures ont été réalisées pour 83 (86 %) des 96 cas de SHU. Le délai médian entre la date de survenue de la diarrhée prodromique et la date de réalisation de la coproculture était de 6 jours (minimum 0 jour, maximum 33 jours).

La recherche directe de VTEC dans les selles a été réalisée pour 64 cas (77 %). Cette recherche était positive pour 12 cas (18,7 %) et *E. coli* O157 a été isolé sur gélose de Mac Conkey Sorbitol chez 6 cas (9,4 %).

La recherche par PCR sur les selles des facteurs de virulence, renseignée pour 11 cas, était positive chez 7 patients. Pour 4 d'entre eux, la présence de facteurs de virulence était associée à l'isolement d'une souche de VTEC (O157 : 2 fois et O26 : 3 fois).

Bien que réalisée chez les 3/4 des cas, la recherche de VTEC a une faible sensibilité au moment du diagnostic du SHU.

## 4 - Cas groupés

En 1999, on retrouvait la notion de cas de diarrhée dans l'entourage d'1/3 des cas de SHU (26/91), plus fréquemment dans l'entourage familial (21/26 = 81 %).

En octobre 1999, deux épisodes concomitants et familiaux de SHU (2 fois deux cas), liés à une infection à *E. coli* O157, sont survenus chez des enfants résidant dans deux communes du Finistère Nord, distantes d'une trentaine de kilomètres. Ces deux épisodes ont donné lieu à une enquête épidémiologique qui n'a pas permis de mettre en évidence de source commune d'infection. Cependant, l'enquête a montré que les cas vivaient en zone rurale dans deux exploitations agricoles (un élevage de bovins et de porcs et une exploitation d'agriculture biologique de sarazin, distante de 500 m d'un élevage porcin). Une enquête vétérinaire a été initiée dans l'élevage bovin et une recherche d'*E. coli* producteurs de vérotoxine (VTEC) a été réalisée dans les fèces de 10 vaches de cet élevage. Les analyses effectuées ont mis en évidence l'existence d'une combinaison des 4 gènes de virulence à l'échelle du troupeau (5 des 10 vaches testées), mais n'ont pas permis de conclure sur le risque pour la santé humaine car aucun des animaux ne présentait une des combinaisons des facteurs de virulence, stx1+stx2+eae+hlyA ou stx2+eae+hlyA, évoquant la présence de *E. coli* O157 : H7 ou O157 : H-.

## 5 - Facteurs de risque

Depuis 1995, l'existence de cas de diarrhée dans l'entourage dans les 30 jours précédant ou suivant le SHU du cas et la consommation de viande hachée de bœuf dans les 15 jours précédant le SHU sont les expositions plus fréquemment retrouvées chez les cas de SHU liés à une infection à VTEC. Ces 2 variables sont significativement associées à la survenue d'un SHU secondaire à une infection à VTEC (tableau 4).



Tableau 3

Facteurs de risque	Cas avec sérologie VTEC positive		Cas avec sérologie VTEC négative		p
	N/ N renseignés	%	N/ N renseignés	%	
	Cas de diarrhée dans l'entourage	84/235	36	41/159	
Contacts avec des animaux de ferme (bétail)	45/229	20	31/159	19	0,8
Consommation de lait cru	6/235	2,5	12/160	7,5	0,02
Consommation de fromages au lait cru	17/231	7	21/158	13	0,03
Baignades	56/233	24	36/158	23	0,8
Consommation de viande hachée de bœuf	160/229	70	63/157	40	<0,01

## 6 - Cas importés

Onze des 109 cas (10 %), recensés en 1999, sont survenus pendant ou au décours immédiat d'un séjour à l'étranger : 5 cas au retour de pays d'Afrique de l'Ouest (Sénégal (3 cas), Mali (1 cas) et Côte d'Ivoire (1 cas)), 1 cas au retour du Maroc et 5 cas de pays de l'Union Européenne (Portugal (1 cas), Italie (1 cas), Pays Bas (1 cas) et Allemagne (2 cas familiaux)). Quatre des 5 cas de retour d'Afrique de l'Ouest étaient liés à une infection confirmée à *Shigella dysenteriae*. Pour le cas survenu au retour du Maroc, une souche d'*E. coli* non typée ou non typable a été isolée dans les selles, la sérologie était négative. Enfin, 3 des 5 cas ayant séjourné dans des pays européens étaient liés à une infection à VTEC : coproculture positive à O157 : H7 (1 des 2 cas familiaux ayant séjourné en Bavière), sérologie positive pour le séro groupe O157 (1 cas ayant séjourné en Italie) et coproculture positive à *E. coli* O55 : B5 (1 cas ayant séjourné aux Pays Bas).

En 1999, la proportion d'infections acquises à l'étranger (10 %) était la plus élevée observée depuis la mise en place de la surveillance.

## DISCUSSION

Depuis 1993, l'incidence du SHU pédiatrique en France est demeurée stable et inférieure à 1/10<sup>5</sup> enfants de moins de 15 ans. Elle est du même ordre que celle retrouvée dans d'autres pays européens [9]. Les cas de SHU pédiatriques, observés en France, surviennent majoritairement sous forme sporadique avec un pic estival. Des disparités régionales d'incidence sont observées. 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.

Depuis 1995, le diagnostic étiologique infectieux du SHU repose, en France, essentiellement sur la mise en évidence, chez les patients, des anticorps sériques dirigés contre le LPS des principaux sérogroupes d'*E. coli*. La moitié des cas de SHU pour lesquels une sérologie a été réalisée, sont associés à une infection à VTEC avec une forte prévalence du séro groupe O157. Cependant, on observe depuis 1996, une diminution de la proportion de cas avec une réponse sérologique positive. Une sérologie négative peut s'expliquer par une absence de réponse immunologique du patient à l'infection par un *E. coli* d'un séro groupe donné mais aussi par un test de diagnostic qui ne contient pas le LPS du séro groupe responsable de l'infection. Dans la plupart des pays européens et aux USA, plus de la moitié des infections à VTEC sont dues à des VTEC non O157 [10]. A titre d'exemple, les infections dues à des VTEC non O157 ont été responsables de 53 % des infections à VTEC et 44 % des SHU, observés au Danemark de 1997 à 2000. En France, pour étayer cette hypothèse, il faudrait disposer plus souvent, de la souche de VTEC 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 incluant les LPS des sérogroupes des VTEC. La recherche des VTEC est très peu pratiquée en France [11] et sa sensibilité est faible lorsqu'elle est réalisée au moment du diagnostic du SHU, à distance de l'épisode de diarrhée prodromique. Cette recherche, si elle faisait partie du bilan étiologique d'une diarrhée, surtout lorsqu'elle est glairo-sanglante, permettrait probablement de confirmer plus de cas [12].

L'analyse des fréquences d'exposition chez les cas de SHU suggère que la consommation de viande hachée de bœuf et la transmission inter-humaine sont liées à la survenue d'un SHU secondaire à une infection à VTEC. Ces deux facteurs de risque ont été bien documentés dans d'autres pays [13]. En France, la consommation de viande hachée

de bœuf insuffisamment cuite a déjà été retrouvée comme principal facteur de risque de salmonelloses sporadiques à *Salmonella* Typhimurium chez l'enfant de moins de 15 ans [14]. Or les bovins sont le principal réservoir animal d'infections à *Salmonella* Typhimurium et à VTEC O157. Une étude cas-témoins, étudiant les facteurs de risque de survenue, en France, des SHU liés aux infections à VTEC chez l'enfant de moins de 15 ans, est actuellement en cours. Elle permettra de tester ces hypothèses et de mieux connaître les facteurs de risque de ces infections, 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 VTEC sont donc actuellement les seuls outils disponibles pour suivre l'évolution des infections humaines à VTEC et permettre la détection précoce des épidémies si les cas sont notifiés rapidement à l'InVS.

## RÉFÉRENCES

- 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. Actualités néphrologiques Jean Hamburger, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1992 ; 133-58.
- TG Boyce, DL Swerdlow, PM Griffin. *Escherichia coli* O157H7 and the Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med 1995 ; 333 : 364-8.
- Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. Epidemiol Rev 1991 ; 13 : 60-98.
- Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, Bartleson CA, Lewis JH, Barrett TJ, Wells JG, 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.
- Scottish centre for infection and environmental health. *E. coli* O157 in Scotland. SCIEH Wkly Rep 1997 ; 31-41.
- 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.
- Jeffrey B Wilson, Robert C Clarke, Shane A Renwick, Kris Rhan, Roger P Johnson, Mohamed A Karmarmali and al. Vero cytotoxinogenic *Escherichia coli* infection in dairy farm families. JID 1996 ; 174 nov : 1021-27.
- B. Decludt, P. Bouvet, P. Mariani-Kurkdjian, 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.
- Bitzan M, Ludwig K, Klemt M, König H, Buren J, Muller-Wiefel DE. 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.
- G. Duffy, P. Garvey, J. Coia, Y. Wasteson and DA McDowel. Verocytotoxinogenic *E. coli* in Europe. Epidemiology of verocytotoxinogenic *E. coli*. Concerted Action CT98-3935. Published by Teagasc, The National Food Centre, Dunsinea, Castlenock, Dublin 15, Ireland.
- 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.
- Phillip I. Tarr, Marguerite A. Neill, Carla R. Clausen, Sandra L. Watkins, Dennis L. Christie and Robert O. Hickman. *Escherichia coli* O157 : H7 and the Hemolytic Uremic Syndrome : Importance of early cultures in establishing the etiology. J Infect Dis. 1990 ; 162 : 553-556.
- Parry SM, Salmon RL, Willshaw, Cheasty T. Risk factors for prevention of sporadic infections with vero cytotoxin (shiga toxin) producing *Escherichia coli* O157. Lancet 1998 ; 351 : 1019-22.
- Delarocque-Astagneau E, Bouillant C, Vaillant V, Bouvet P, Grimont AD, Desenclos JC. Risk factors for the occurrence of sporadic *Salmonella enterica* serotype Typhimurium infections in children in France : a national case control study. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 488-92.