

p.125 **Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007**
Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children aged 15 years and under in France, 1996-2007

p.129 **Pèlerins à destination de La Mecque vus au Centre de vaccinations internationales de Strasbourg (France) : couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et grippe**
Mecca pilgrims seen at the International Vaccination Centre of Strasbourg, France: immunization coverage against diphtheria, tetanus, poliomyelitis and influenza

p.132 **Annonce Profet**

p.132 **Appel à publication**

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007

Lisa A King (l.king@invs.sante.fr)¹, Emmanuelle Espié¹, Sylvie Haeghebaert², Francine Grimont³, Patricia Mariani-Kurkdjian⁴, Ingrid Filliol-Toutain³, Édouard Bingen⁴, François-Xavier Weill⁵, Chantal Loirat⁵, Henriette De Valk¹, Véronique Vaillant¹ et le réseau des néphrologues pédiatres⁶

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2/ Cellule interrégionale d'épidémiologie Nord, Lille, France 3/ Centre national de référence des *E. coli* et *Shigella*, Institut Pasteur, Paris, France 4/ Laboratoire associé au Centre national de référence des *E. coli* et *Shigella*, Hôpital Robert Debré, Paris, France 5/ Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France 6/ Services de néphrologie pédiatrique des Centres Hospitaliers de : Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon (Debrousse, HFME), Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, France.

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance du syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez des enfants de 15 ans et moins, mise en place en 1996, permet de suivre les tendances spatio-temporelles du SHU, de connaître les caractéristiques épidémiologiques des cas et de détecter les cas groupés.

Matériel-méthodes – La surveillance repose sur un réseau permanent de néphrologues pédiatres volontaires de 31 centres hospitaliers. Les cas de SHU sont identifiés selon des critères cliniques et notifiés à l'Institut de veille sanitaire à l'aide d'une fiche qui recueille des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques.

Résultats – Entre 1996 et 2007, l'incidence moyenne annuelle de SHU était de 0,8/10⁵ enfants de 15 ans et moins et de 2,3/10⁵ enfants de moins de 3 ans. Une infection à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxines (STEC) a été identifiée chez 66 % des patients et le sérotype STEC O157 était prédominant (81 %). Deux épidémies communautaires de STEC ont été identifiées par le système de surveillance du SHU en 2005.

Discussion – Les données de surveillance du SHU pédiatrique en France confirment son statut de maladie rare et confirment les caractéristiques épidémiologiques des SHU décrites dans la littérature. La capacité du système à détecter des cas groupés a été mise en évidence à plusieurs reprises depuis 1996.

Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children aged 15 years and under in France, 1996-2007

Introduction – The surveillance system for haemolytic uremic syndrome (HUS) in children aged 15 years and under, implemented in 1996, enables determination of temporo-spatial trends in HUS incidence and epidemiological characteristics of the disease, as well as detection of clusters of cases.

Material-Methods – The surveillance is based on a constant network of voluntary paediatric nephrologists in 33 hospital centres. HUS cases are identified by a clinical case definition and are notified to the French Institute for Public Health Surveillance through a form that collects clinical, microbiological, and epidemiological information.

Results – Between 1996 and 2007, the average annual incidence for paediatric HUS is 0.8/10⁵ children aged 15 years and under, and 2.3/10⁵ children less than 3 years. An infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) was shown for 66% of patients, and the serogroup O157 was predominant. Two community outbreaks of STEC were identified by the HUS surveillance system in 2005.

Discussion – French surveillance data from pediatric HUS confirm the syndrome's status as a rare illness in the country. The data also confirm the epidemiological characteristics of SHU previously described in the literature. The surveillance system's capacity to detect clustered cases of HUS has been shown several times since 1996.

Mots clés / Key words

Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC), syndrome hémolytique et urémique, enfants, surveillance, France / *Shiga toxin-producing Escherichia coli* (STEC), haemolytic uremic syndrome, children, surveillance, France

Introduction

Les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) sont responsables de manifestations cliniques variées : diarrhée banale ou colite hémorragique pouvant se compliquer dans 5 à 8 % des cas, principalement chez le jeune l'enfant, vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) [1]. Le SHU représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de trois ans en France [2]. La létalité rapportée dans la littérature avoisine 5 %, et plus d'un tiers des malades ont des séquelles rénales à long terme. Les STEC se transmettent principalement par voie alimentaire, par contact interhumain et par contact avec des ruminants contaminés.

En France, la recherche de STEC dans les selles n'étant pas effectuée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales [3], la surveillance des infections à STEC est basée sur la surveillance du SHU chez l'enfant de 15 ans et moins. Par ailleurs, cette surveillance est complétée par les données de la déclaration obligatoire des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) lorsqu'une infection à STEC a été documentée lors d'une TIAC.

La surveillance du SHU, mise en place en 1996, permet de suivre les tendances spatio-temporelles du SHU chez l'enfant de 15 ans et moins, de connaître les caractéristiques épidémiologiques des cas et de détecter des cas groupés.

Matériel-méthodes

La surveillance repose sur un réseau de néphrologues pédiatres volontaires de 31 hôpitaux répartis sur tout le territoire métropolitain. En complément de ce réseau, d'autres hôpitaux notifient ponctuellement les cas de SHU hospitalisés dans les services de pédiatrie.

Les cas de SHU sont notifiés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) à l'aide d'une fiche standardisée. Celle-ci recueille des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques : expositions aux facteurs de risque connus pendant les 15 jours précédant le SHU, tels que la consommation de produits laitiers au lait cru ou de viande hachée peu cuite, le contact avec des animaux de ferme et la baignade. La survenue d'un cas de diarrhée ou de SHU dans l'entourage du cas dans les 15 jours précédant ou suivant le début du SHU est également recherchée et, dans une telle circonstance, une enquête complémentaire téléphonique auprès du clinicien déclarant est systématiquement réalisée par l'InVS pour rechercher une éventuelle exposition commune.

Un cas est défini comme un enfant de 15 ans et moins, pour lequel un diagnostic de SHU a été posé selon les critères biologiques suivants : une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine <10 g/100 mL et schizocytose ≥ 2 %) associée à une thrombopénie et une insuffisance rénale (créatininémie >60 $\mu\text{mol/L}$ pour un âge inférieur à 2 ans ou >70 $\mu\text{mol/L}$ si l'âge est de 2 ans ou plus).

Un cas sporadique est défini comme un cas de SHU isolé sans lien épidémiologique avec d'autres cas d'infections à STEC ou d'autres cas de SHU. Un épisode de cas groupés est défini comme un regroupement dans le temps et l'espace de cas de SHU ou d'infection à STEC.

L'infection à STEC est confirmée au Centre national de référence (CNR) des *Escherichia coli* et *Shigella* ou au laboratoire associé au CNR par :

- la recherche systématique d'anticorps sériques dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) des 8 principaux sérogroupes de STEC (O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157) ;
- l'isolement de souches de STEC et/ou détection par PCR de gènes de virulence codant pour les Shiga-toxines 1 et 2 (*stx1*, *stx2*) dans les selles ou sur écouvillonnage rectal.

Les cas exposés pendant un séjour hors de France dans les 15 jours avant la date de début de symptômes sont considérés comme « importés » et exclus de l'analyse. Les cas de SHU liés à une infection à *Streptococcus pneumoniae* ou *Shigella dysenteriae* sont également exclus de l'analyse.

Les données de surveillance sont analysées avec le logiciel Stata® (V8) (StataCorp, Texas) et les taux d'incidence annuels sont calculés en utilisant les données de population fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) pour les années 1996 à 2007.

Résultats

Incidence et tendances spatio-temporelles

Entre 1996 et 2007, 1 035 cas de SHU chez des enfants de 15 ans et moins ont été notifiés à l'InVS. L'incidence moyenne annuelle est de 0,8/10⁵ enfants de 15 ans et moins (extrêmes : 0,6 en 1998 et 1,0/10⁵ en 2005). L'incidence est plus élevée chez les jeunes enfants et surtout chez ceux de moins de 3 ans (2,3/10⁵) (tableau). Depuis 1996, 985 cas (soit 95 % de l'ensemble des cas notifiés) étaient sporadiques. L'incidence annuelle du SHU sporadique est restée inférieure

à 1,0/10⁵ enfants de 15 ans et moins (figure 1) sur cette période.

L'incidence annuelle moyenne la plus élevée a été observée dans les régions de Franche-Comté (1,6/10⁵) et Bretagne (1,4/10⁵), en particulier dans le département du Finistère (2,1/10⁵) (figure 2). On observe une recrudescence estivale du SHU : 51 % des cas sont survenus entre juin et septembre.

L'âge médian des enfants était de 29 mois (extrêmes : 9 jours - 15 ans). Cinquante-neuf pour cent d'entre eux avaient moins de 3 ans et 53 % étaient de sexe féminin.

Caractéristiques cliniques et microbiologiques des cas de SHU

Mille quatre cas (97 %) ont présenté une diarrhée, sanglante pour 59 % des cas pour lesquels l'information était disponible (570/962). Le délai médian entre le début de la diarrhée et le diagnostic de SHU était de six jours (extrêmes : 0-44 jours). La moitié des cas a été hospitalisée pour cette diarrhée prodromique. La durée médiane d'hospitalisation était de 10 jours (extrêmes : 1-93 jours). Dix enfants (1 %) sont décédés (extrêmes d'âge : 1-8 ans, ratio H/F : 1,5) ; 6 d'entre eux avaient une atteinte du système nerveux central.

Des prélèvements biologiques ont été analysés pour 973 (94 %) cas et une infection à STEC a été confirmée par sérologie ou par coproculture chez 645 (66 %) d'entre eux.

Une souche de STEC a été isolée pour 260 (38 %) des 683 cas chez lesquels un prélèvement de selle ou un écouvillonnage rectal avait été réalisé. Ces souches appartenaient aux sérogroupes O157 (140 souches), O26 (28 souches), O80 (5 souches), O111 (4 souches), O55 (4 souches), O17 (1 souche) et à des sérogroupes non-déterminés (38 souches). Le gène codant pour la Shiga-toxine 2 (*stx2*) a été retrouvé pour 97 % des souches, seul pour 84 % des souches ou associé au gène *stx1* pour 13 % des souches.

Pour 40 cas, aucune souche de STEC n'a pu être isolée dans la coproculture. Pour ces cas, une

Tableau Nombre de cas et incidence moyenne annuelle du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant de 15 ans et moins en France, par année d'âge, 1996-2007 | Table Number of cases and average annual incidence of hemolytic uremic syndrome for 15 years old children and under in France per year of age, 1996-2007

Âge (ans)	Nombre de cas	Incidence moyenne annuelle (par 100 000 enfants de moins de 15 ans et moins)
<1	156	1,82
1	250	2,88
2	198	2,20
3	130	1,46
4	81	0,91
5	55	0,62
6	43	0,46
7	33	0,36
8	20	0,22
9	14	0,16
10	19	0,19
11	12	0,13
12	8	0,09
13	7	0,08
14	5	0,05
15	4	0,04
Total	1 035	0,71

Figure 1 Incidence annuelle du syndrome hémolytique et urémique (SHU) par 100 000 enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007 / **Figure 1** Annual incidence of hemolytic uremic syndrome (SHU) per 100,000 children 15 years and under in France, 1996-2007

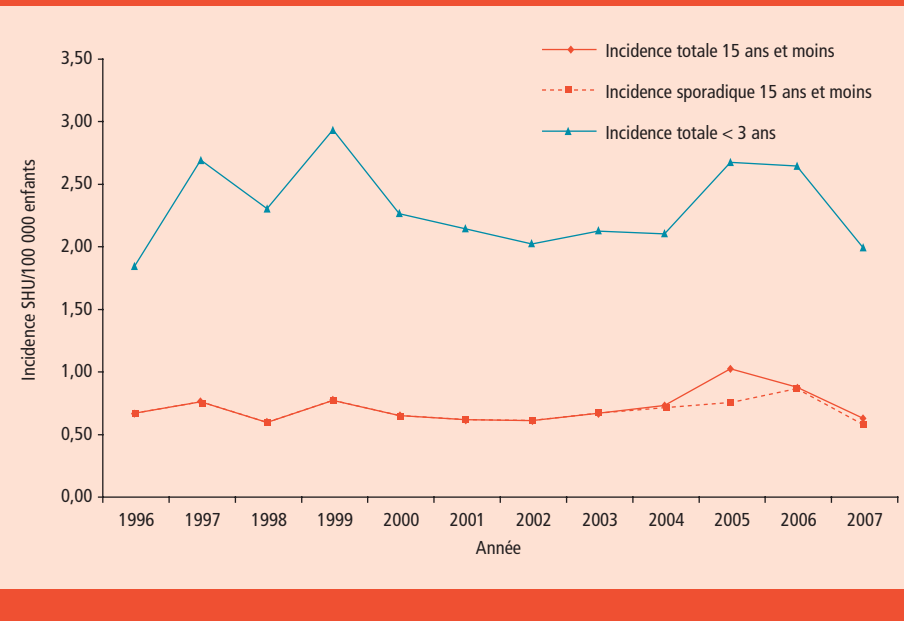
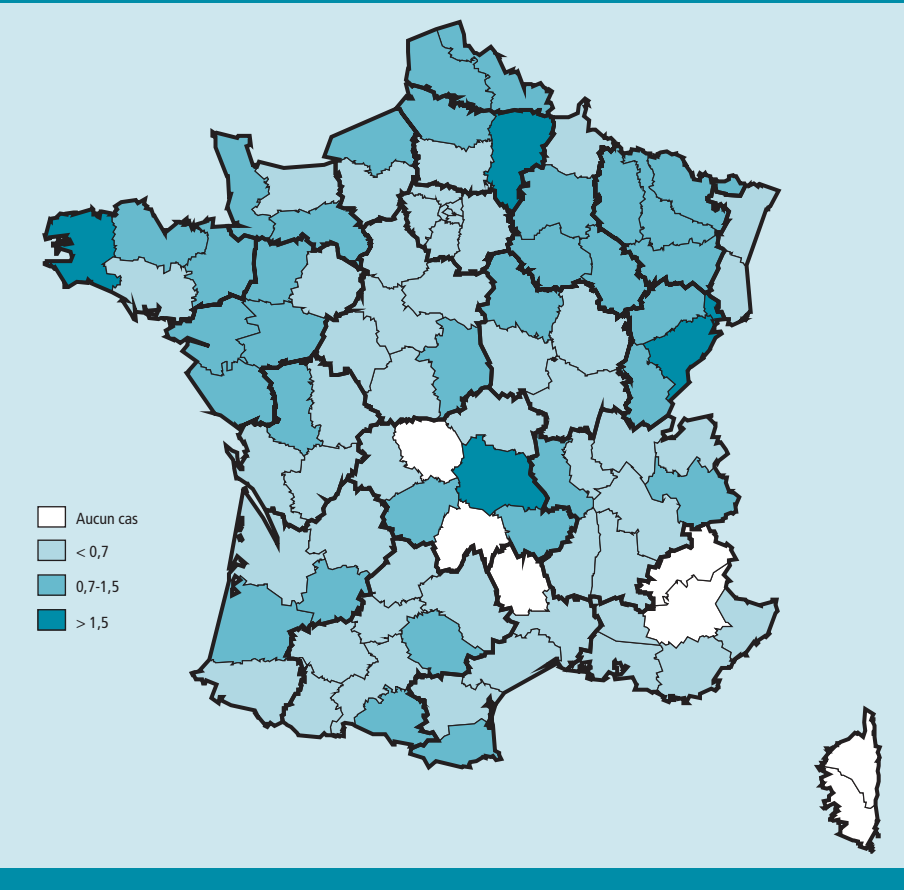


Figure 2 Répartition géographique de l'incidence annuelle moyenne du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant de 15 ans et moins en France, 1996-2007 / **Figure 2** Average annual incidence of hemolytic uremic syndrome in children 15 years and under in France by administrative district, 1996-2007



infection à STEC a été confirmée uniquement par la présence des gènes codant pour les Shiga-toxines (*stx1* ou *stx2*) par PCR sur un prélèvement de selle ou un écouvillonnage rectal.

La sérologie était positive pour 548 (59 %) des 931 cas. Un sérotype unique a été identifié pour 529 cas : O157 (460 cas), O26 (20 cas), O103 (17 cas), O145 (13 cas), O91 (4 cas), O111 (4 cas), O1, O9 et O128 (2 cas chacun), O55,

O113, O115, O153 et O91 (1 cas chacun). Pour 19 cas, des anticorps contre deux ou trois sérotypes (dont 17 cas avec O157 et 103) ont été retrouvés.

Parmi les 645 cas pour lesquels un sérotype de STEC a été identifié, le sérotype O157 a été prédominant (81 %). La proportion des sérotypes non-O157 est plus importante ($p < 10^{-5}$)

pour la période 2002-2007 (95 (25 %) sur 378) que la période 1996-2001 (28 (10 %) sur 267).

Expositions aux facteurs de risque connus

Concernant les expositions à un facteur de risque pendant les 15 jours précédant le SHU, la consommation de viande hachée a été rapportée pour 62 % des patients (531/858), dont 69 % (367) avaient consommé de la viande hachée peu cuite, et la consommation de fromages au lait cru pour 15 % (131/871). Dix-neuf pour cent (166/866) des cas ont été en contact avec des animaux de ferme et 21 % (181/867) se sont baignés dans une piscine, une rivière, un étang ou en mer.

Des cas de diarrhée dans l'entourage dans les 15 jours précédant ou suivant le début du SHU ont été rapportés dans l'entourage familial pour 29 % des cas (266/906) et dans la collectivité fréquentée par l'enfant dans 6 % des cas (57/889).

Épisodes de cas groupés

Trente-deux épisodes de cas groupés, y compris deux épidémies et un foyer familial avec une source alimentaire commune identifiée, ont été répertoriés par le système de surveillance. Ces deux épidémies sont survenues en 2005 : une épidémie d'infections à STEC O157:H7 (69 cas, 17 SHU) dans les régions Aquitaine et Midi-Pyrénées, liée à la consommation de steaks hachés congelés [4] et une épidémie d'infections à STEC O26 et O80 (16 cas de SHU) en Normandie liée à la consommation de fromage au lait cru [5]. Un foyer familial d'infections à STEC O157 lié à la consommation de fromage au lait cru de chèvre fermier est survenu en 2004 dans les Vosges (2 cas de SHU familiaux et un cas de diarrhée chez le père des enfants).

En outre, 2 TIAC à STEC sont survenues depuis 1996 : une TIAC à STEC O148 dans la Gironde en 2002 (11 cas, 2 SHU chez des adultes) liée à la consommation de viande de mouton, et une TIAC à STEC O157 dans le Finistère en 2000 (10 cas, 1 SHU) où l'aliment suspecté était des merguez insuffisamment cuites.

Discussion

Les données de surveillance en France pour le SHU chez des enfants de 15 ans et moins entre 1996 et 2007 confirment les caractéristiques épidémiologiques des SHU observées dans d'autres pays et décrites dans la littérature : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale, association avec une diarrhée prodromique, incidence plus élevée chez les très jeunes enfants et prédominance du sérotype O157 parmi les infections à STEC confirmées.

Depuis 1996, l'incidence observée du SHU pédiatrique en France est stable et reste inférieure à 1,1/10⁵ enfants de 15 ans et moins. L'exhaustivité du réseau a été évaluée à 70 % [IC95 % 61-77] en 2003, mais il est probable que l'exhaustivité de la surveillance ait augmenté depuis. *A priori*

la majorité des services hospitaliers sur le territoire métropolitain capables de prendre en charge des cas de SHU pédiatriques participent au réseau de surveillance. L'incidence observée de SHU est ainsi une bonne estimation de l'incidence réelle de cette maladie en France.

L'incidence en France est du même ordre que celle retrouvée dans d'autres pays européens possédant un système similaire de surveillance du SHU [4].

Les incidences moyennes annuelles les plus élevées se trouvent dans les régions rurales de Franche-Comté et Bretagne où la densité des élevages bovins est très élevée. Une association entre la survenue du SHU pédiatrique en France et la densité des élevages bovins laitiers et des veaux a déjà été montrée par une étude écologique menée en 2004 [5].

La prédominance du sérotype O157 parmi les sérotypes identifiés chez les cas de SHU en France correspond aux données internationales [6,7]. Néanmoins, la proportion des cas de SHU attribuable aux sérotypes non-O157 a augmenté depuis le début de la surveillance. Cette augmentation pourrait s'expliquer par la recherche plus systématique des STEC dans les selles des cas de SHU, liée à la mise en place du CNR des *E. coli* et *Shigella* et son laboratoire associé en 2002.

Une étude cas-témoin menée en 2003 a montré que la consommation de viande hachée peu cuite et la survenue d'un cas de diarrhée dans l'entourage étaient des facteurs de risque pour le SHU sporadique chez les enfants de 15 ans et moins en France [8]. Les données de surveillance montrent que l'exposition des cas à ces facteurs reste fréquente et il est donc probable qu'ils continuent à jouer un rôle dans la survenue de SHU pédiatrique en France.

Entre 1996 et 2007, une infection à STEC a pu être confirmée pour 65 % des cas de SHU, par sérologie ou par coproculture au moment du SHU. Cette proportion pourrait être plus importante avec une recherche précoce de STEC dans les selles dès la survenue de la diarrhée. La création en 2002 du CNR des *E. coli* et *Shigella* et du laboratoire associé au CNR contribue à l'amélio-

ration du diagnostic des infections à STEC. Toutefois, la fréquence de recherche de STEC lors de diarrhée ou de SHU soit par le laboratoire de l'hôpital (si celui-ci réalise cette recherche), soit par l'envoi systématique des selles ou des écouvillonnages rectaux au laboratoire associé au CNR, reste encore insuffisante.

La surveillance du SHU doit permettre la détection précoce de foyers de cas groupés de SHU et d'infections à STEC. Un signalement précoce à l'InVS permet la mise en œuvre rapide d'une enquête afin d'identifier une possible source commune de contamination (alimentaire ou environnementale) et de proposer des mesures de contrôle adaptées. La capacité de ce système de surveillance à remplir cet objectif a été mise en évidence à plusieurs reprises depuis 1996. Ce fut particulièrement le cas en 2005, quand les cliniciens participant au réseau ont notifié rapidement un excès de cas de SHU, permettant l'identification de deux grandes épidémies communautaires de STEC. La mise en œuvre rapide d'une investigation épidémiologique a déterminé la source alimentaire des deux épidémies et a conduit au rappel des produits incriminés [9,10].

Suite aux deux épidémies de 2005, une campagne d'information nationale concernant les infections à STEC et leur prévention a été menée auprès des pédiatres, des médecins généralistes, de la restauration collective et de l'ensemble de la filière bovine. Une plaquette d'information destinée au grand public a été publiée en 2006 [11].

L'évaluation du système de surveillance du SHU réalisée en 2004 a montré que celui-ci est bien accepté par ses acteurs principaux, considéré comme utile et pertinent pour la surveillance des infections à STEC [2]. Cette évaluation portait aussi sur la possibilité d'étendre cette surveillance à celle des infections à STEC, reposant sur un réseau représentatif de laboratoires. Les résultats de cette partie de l'évaluation ont montré que les méthodes utilisées en routine pour la recherche de ces bactéries ne permettent pas d'envisager pour le moment une telle extension de la surveillance. Le réseau de surveillance du SHU actuel reste ainsi le dispositif le plus perti-

nent pour surveiller le SHU et les infections à STEC en France.

Remerciements

A Mme Édith Laurent qui a contribué au recueil de données.

Références

- [1] Tarr P, Gordin A, Chandler WL. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005 ;365 :1073-86.
- [2] Loirat C, T.Kwon, V.Baudouin, P.Mariani-Kurkdjian. Syndrome hémolytique et urémique secondaire à une infection à *Escherichia coli* producteurs de *Shiga-like toxin* : incidence et facteurs de risques en France, pronostic, prévention. *In* :journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ;125-33.
- [3] Évaluation de la surveillance du syndrome hémolytique et urémique typique ou post-diarrhéique en France, 1996-2003. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/shu_1996_2003/index.html
- [4] Ammon A. Surveillance of enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC) infections and haemolytic uraemic syndrome (HUS) in Europe. *Euro Surveill*. 1997 ;2(12) : 91-6.
- [5] Haus-Cheymol R, Espié E, Che D, Vaillant V, de Valk H, Desenclos JC. Association between indicators of cattle density and incidence of paediatric haemolytic-uraemic syndrome (HUS) in children under 15 years of age in France between 1996 and 2001 : an ecological study. *Epidemiol Infect*. 2006 ;134 :712-8.
- [6] Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, *et al*. Childhood hemolytic uraemic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Inf Dis*. 2005 ;11 :590-6.
- [7] Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, *et al*. The United States national prospective hemolytic uraemic syndrome study : microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis*. 2001 ;183 :1063-70.
- [8] Vaillant V, Espié E. Facteurs de risque des syndromes hémolytiques et urémiques sporadiques chez des enfants de moins de 15 ans en France : étude cas-témoins 2000-2001. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/shu/index.html>
- [9] King LA, Mailles A, Mariani-Kurkdjian P, Vernozy-Rozand C, Montet MP, Grimont F, *et al*. Community-wide outbreak of *Escherichia coli* O157 :H7 associated with consumption of frozen beef burgers - South-west France, 2005. *Epidemiol Infect*. Published online by Cambridge University Press 23 Oct 2008 ; doi :10.1017/S0950268808001490
- [10] Épidémie d'infections à *E. coli* producteurs de Shiga-toxines non O157 liée à la consommation de camembert au lait cru, nord-ouest de la France, octobre-décembre 2005. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2008/epidemie_e_coli_camembert/index.html
- [11] La prévention du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant âgé de moins de 15 ans en France. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/shu/prevention.htm>