



## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France, 2001

Sylvie Haeghebaert<sup>1</sup>, Véronique Vaillant<sup>1</sup>, Emmanuelle Espié<sup>1</sup>, Philippe Bouvet<sup>2</sup>, Francine Grimont<sup>2</sup> et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

<sup>2</sup>Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, Institut Pasteur, Paris

<sup>3</sup>Services de néphrologie pédiatrique des Centres hospitaliers de : 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) représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant âgé de 1 mois à 3 ans [1]. La majorité des SHU sont dus à une infection par des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxine (STEC). Les STEC posent un problème de sécurité alimentaire dans les pays industrialisés et ont été à l'origine de plusieurs épidémies de grande ampleur avec une létalité importante, aux Etats-Unis [2] et au Japon [3]. Les manifestations cliniques des infections à STEC sont variées : diarrhée banale, colite hémorragique, SHU, purpura thrombotique thrombocytopenique.

En France, un système de surveillance du SHU pédiatrique a été mis en place en 1996 en collaboration avec les membres de la Société de néphrologie pédiatrique. Les objectifs de cette 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, d'identifier les agents responsables et de détecter des phénomènes épidémiques.

Cet article présente les principaux résultats de cette surveillance en 2001 et les principales caractéristiques épidémiologiques du SHU pédiatrique en France depuis 1996.

### MÉTHODES

La surveillance repose sur un réseau constant de 30 services hospitaliers de néphrologie pédiatrique volontaires répartis sur tout le territoire métropolitain. Les cas de SHU sont notifiés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) par l'envoi d'une fiche recueillant des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (expositions à des facteurs de risque alimentaires ou environnementaux). Pour chaque cas, le protocole de surveillance requiert l'envoi de deux prélèvements de sérum (J0, J15) à l'Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes. Cette unité est chargée de la recherche d'anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) de 26 principaux sérogroupes de STEC impliqués ces dernières années dans la survenue de SHU en France et dans les autres pays européens. Les sérums sont testés par un test Elisa et une technique « line blot ».

- Un cas 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 avec 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  $\geq 2$  ans).

- Une infection à STEC est confirmée sérologiquement ou par l'isolement de souches de STEC ou par la détection par PCR des gènes codant pour les shiga-toxines dans les selles.

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.

Les taux d'incidence ont été calculés à partir des recensements de 1993 et de 1999 (Insee). Les taux régionaux ont été calculés en fonction du département de résidence du cas dans le mois précédant le SHU.

### RÉSULTATS

#### Evolution de l'incidence

En 2001, 82 cas de SHU ont été notifiés ; 7 étaient des cas importés. L'analyse suivante porte sur les 75 cas autochtones.

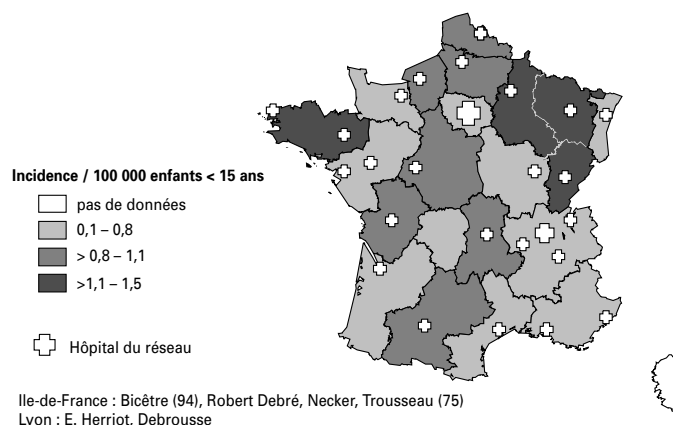
En 2001, l'incidence annuelle du SHU en France était de 0,67/10<sup>5</sup> enfants de moins de 15 ans. Elle est en moyenne de 0,8/10<sup>5</sup> depuis 1996 et reste globalement stable [4].

Depuis 1996, environ la moitié des cas (47 % : 247/523) sont survenus de juin à septembre.

En 2001, les taux d'incidence régionaux les plus élevés ont été observés dans les régions Champagne-Ardenne (2,2/10<sup>5</sup>), Bretagne (1,5/10<sup>5</sup>), Midi-Pyrénées (1,4/10<sup>5</sup>) et Alsace (1,2/10<sup>5</sup>). Les taux d'incidence annuels moyens les plus élevés sur 6 ans (1996-2001) ont été observés dans les régions Bretagne (1,6/10<sup>5</sup>), Champagne-Ardenne (1,5/10<sup>5</sup>), Franche-Comté (1,3/10<sup>5</sup>) et Lorraine (1,2/10<sup>5</sup>) (figure 1).

Figure 1

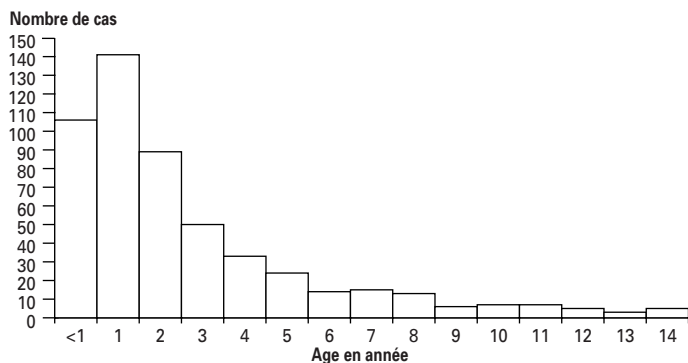
Répartition géographique des hôpitaux du réseau de surveillance et incidence annuelle moyenne régionale du SHU chez les enfants de moins de 15 ans, France, 1996-2001



En 2001, comme au cours des années précédentes, l'incidence était la plus élevée chez les enfants de moins de 2 ans (31/74 : 2,1/10<sup>5</sup>) et particulièrement chez les moins d'1 an (18/74 : 2,4/10<sup>5</sup>). L'âge médian des enfants était de 25 mois (extrêmes : 17 jours-12 ans). Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne chez les enfants de moins de 2 ans était de 2,7/10<sup>5</sup> et celle chez les enfants de moins d'1 an, de 2,6/10<sup>5</sup> (figure 2) ; 34 % des enfants de moins d'1 an étaient âgés de moins de 6 mois.

Figure 2

Distribution du nombre de cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans, par âge, France, 1996-2001



En 2001, le sexe ratio masculin/féminin des cas était de 1.

### Description clinique

Une diarrhée prodromique avait précédé le SHU pour 97 % (73/75) des cas survenus en 2001. Cette diarrhée était sanglante pour 59 % d'entre eux (41/70) et avait donné lieu à une hospitalisation pour 42 % des cas (30/71).

Un enfant est décédé en 2001 suite à une atteinte neurologique. Au total, 4 décès sont survenus de 1996 à 2001, soit un taux de létalité moyen de 0,8 %.

### Diagnostic étiologique

Une infection à STEC a été mise en évidence chez 37 (51 %) des 73 cas testés.

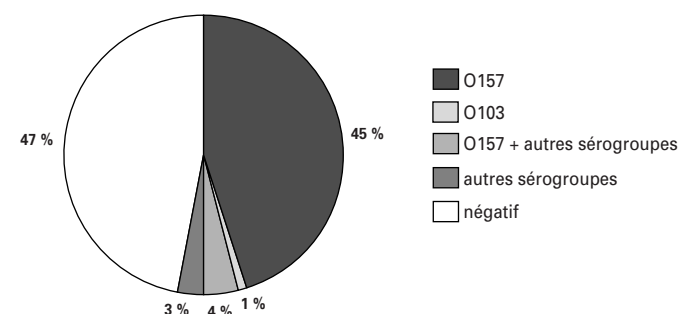
### Diagnostic sérologique

En 2001, le sérodiagnostic d'infection à STEC était positif pour 31 (46 %) des 68 cas testés : 23 cas étaient positifs pour le séro-groupe O157 (77 % : 24/31), 2 cas pour le séro-groupe O103 et un cas pour le séro-groupe O128 ; 4 cas avaient une réponse sérologique mixte (O157+O103, O157+O153, O157+O128+O103, O103+O111+O157).

Depuis 1996, le séro-groupe O157 est prédominant parmi les sérologies positives (figure 3).

Figure 3

Résultats des sérologies STEC et distribution des principaux sérogroupes, SHU, France, 1996-2001



La proportion de SHU avec une réponse sérologique positive a diminué depuis 1997, en particulier chez les enfants de moins d'1 an (figure 4).

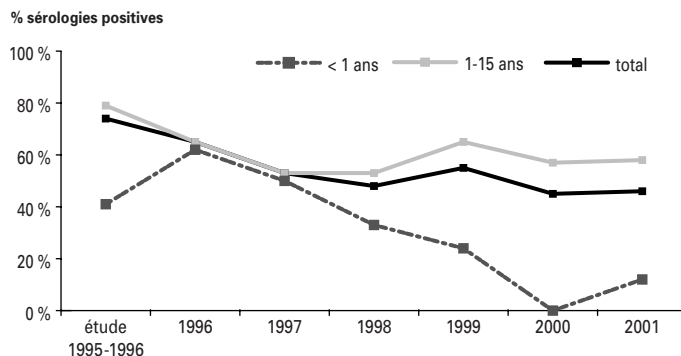
### Diagnostic microbiologique

Des coprocultures ont été réalisées pour 91 % des cas (68/75). La recherche de STEC était positive pour 12 des 43 cas renseignés (28 %) : *E. coli* O157 pour 7 cas (58 %), *E. coli* O26 pour 2 cas, *E. coli* non sérotypé pour 3 cas.

La recherche de gènes codant pour les shiga-toxines par PCR était positive chez 9 des 15 cas renseignés (60 %). Une souche d'*E. coli* O157 a été isolée pour 3 de ces cas.

Figure 4

Evolution de la proportion de sérodiagnostics STEC positifs selon l'âge, SHU, France, 1995-2001



### Cas groupés

L'existence de cas de diarrhée dans l'entourage a été rapportée pour 50 % (35/70) des cas de SHU recensés en 2001, plus fréquemment dans l'entourage familial (74 %, 26/35).

En 2001, aucun foyer de cas groupés de SHU n'a été détecté.

### Cas importés

Une infection à STEC a été mise en évidence pour 5 des 7 cas de SHU « importés » notifiés en 2001. Les cas avaient séjourné aux Etats-Unis (1 cas positif pour O157), au Portugal (1 cas positif pour O145), en Turquie (1 cas positif pour O157), au Cameroun (1 cas positif pour O157) et en Thaïlande (1 cas avec sérologie négative) ; 1 cas (positif pour O157) était un Luxembourgeois hospitalisé en France.

Par ailleurs, 1 cas secondaire à une infection à *Shigella Dysenteriae* avait séjourné au Cap Vert.

### DISCUSSION

Depuis 1996, l'incidence du SHU pédiatrique en France est stable et reste 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 [5-8], présentant des systèmes de surveillance similaires [9].

L'exhaustivité et la représentativité du système de surveillance du SHU n'ont pas été évaluées. Cependant, il est probable que l'exhaustivité soit bonne et stable du fait de la rareté et de la gravité de la maladie, de la participation volontaire et constante des pédiatres depuis 1996 et du suivi régulier des notifications, réalisé à partir des sérologies reçues par l'Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes.

Les SHU pédiatriques, observés en France, surviennent majoritairement sous forme sporadique avec une recrudescence estivale. Le SHU est le plus souvent précédé d'une diarrhée prodromique, sanglante dans plus de 50 % des cas. La moitié des cas de SHU, ayant bénéficié d'un diagnostic étiologique, sont associés à une infection à STEC et le séro-groupe O157 est le plus fréquemment identifié.

La proportion de SHU avec une confirmation sérologique d'infection à STEC a diminué de façon importante depuis la mise en place de la surveillance en 1996, en particulier chez les enfants de moins d'1 an. Cette diminution pourrait être due à une augmentation du nombre de cas d'infections liées à d'autres sérogroupes de STEC non testés actuellement.

Les connaissances sur la proportion d'infection à STEC parmi les SHU et sur les sérogroupes en cause pourraient être améliorées par la recherche de STEC dans les selles, recherche actuellement peu pratiquée en France [10]. Dans la plupart des pays européens, où cette recherche est effectuée, les sérogroupes non O157 sont responsables de plus de la moitié des infections à STEC.

La nomination récente d'un Centre national de référence des *Escherichia coli* et *Shigella* (Institut Pasteur, Paris) et d'un laboratoire associé (Laboratoire de bactériologie, Hôpital Robert-Debré, Paris) devrait permettre de renforcer les pratiques diagnostiques pour la surveillance des SHU et des infections à STEC. Par ailleurs, la recherche des STEC, devrait être envisagée dans le bilan étiologique d'une diarrhée glairo-sanglante. Cela permettrait de mieux connaître l'incidence des infections à STEC en France, de détecter précocement les cas groupés de gastro-entérites à STEC et de les investiguer afin de mettre en œuvre des mesures de contrôle et de prévention adaptées [11].

## 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. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger, Flammarion Médecine Sciences*, Paris 1992 ; 133-58
- [2] 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
- [3] Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, et al. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157 : H7 infection in School-children in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol* 1999 oct ; 150(8) : 787-96
- [4] Haeghebaert S, Vaillant V, Bouvet P, Grimont F et le réseau de néphrologues pédiatres. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France 2000. *BEH* 2002 ; 29 : 145-7
- [5] Bitzan M, Ludwig K, Klemm M, König H, Buren J, Müller-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
- [6] Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, Montini G, Ferretti A, De Palo T, Gaido M, Rizzoni G and the Hemolytic Uremic Syndrome Study Group. Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome in Italy, 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003 Jan ; 9(1) : 106-8
- [7] Scheutz F, Olesen B, Engberg J, Munk Petersen A, Mølbak K, Schiellerup P, Gerner-Smidt P. Clinical features and epidemiology of infections by Verocytotoxinigenic *E. coli* (VTEC) from Danish patients 1997-2000, and characterisation of VTEC isolates by serotypes and virulence factors. In: Duffy G, Garvey P, Coia J, Wasteson Y and McDowell DA. Editors of Conference Proceedings on Epidemiology of Verotoxinigenic *E. coli* organised by EU Concerted Action (CT98-3935) in Malahide, Dublin, Ireland 8-10th February 2001
- [8] Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients 1997-2000 in Germany and Austria : a prospective study. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 493-500
- [9] Ammon A. Surveillance of enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC) infections and haemolytic uraemic syndrome (HUS) in Europe. *Eurosurveillance* 1997 ; 2(12) : 91-6
- [10] 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
- [11] Tarr PI, Neill MA, Clausen CR, Watkins SL, Christie DL, Hickman RO. *Escherichia coli* O157:H7 and the Hemolytic Uremic Syndrome : Importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 553-556

# Facteurs de risque des syndromes hémolytiques et urémiques sporadiques chez des enfants de moins de 15 ans en France : étude cas-témoins 2000-2001

Emmanuelle Espié<sup>1</sup>, Véronique Vaillant<sup>1</sup>, Ulrike Durr<sup>1</sup>, Delphine Barataud<sup>1</sup>, Philippe Bouvet<sup>2</sup>, Francine Grimont<sup>2</sup>  
et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

<sup>2</sup>Unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, Institut Pasteur, Paris

<sup>3</sup>Services de néphrologie pédiatrique des Centres hospitaliers de : 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) chez l'enfant, majoritairement lié à des infections à *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC), est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans. En France, presque tous les cas de SHU sont des cas sporadiques. En l'absence de traitement spécifique des SHU et des infections à STEC, il est important d'identifier les facteurs de risque de survenue de ces infections, afin d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures de prévention et de contrôle adaptées. Une étude cas-témoins nationale a donc été conduite en 2000 et 2001 en France métropolitaine afin d'identifier les facteurs de risque des SHU sporadiques liés à une infection à STEC chez les enfants de moins de 15 ans.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Un cas de SHU typique a été défini comme tout enfant âgé de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine chez lequel un diagnostic clinique de SHU (début brutal d'une anémie hémolytique avec insuffisance rénale), précédé d'une diarrhée prodromique, avait été posé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2001 par un des services de néphrologie pédiatrique des 30 centres hospitaliers participant à la surveillance du SHU.

Chaque cas a été comparé à deux témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de domicile sélectionnés par le médecin traitant du cas dans la liste de ses patients.

Les infections à STEC ont été confirmées soit sérologiquement par mise en évidence des anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide de 26 sérogroupe de STEC [1], soit par mise en évidence par PCR de gènes codant pour les Shiga-toxines dans les selles, soit par isolement d'une souche de STEC dans les selles.

Les parents des cas et des témoins ont été interrogés par téléphone à l'aide d'un questionnaire standardisé recueillant des informations socio-démographiques, cliniques ainsi que les expositions suivantes : alimentaires (consommation de produits carnés, laitiers, poissons, fruits et légumes), hydriques (consommation d'eau de boisson ou ingestion accidentelle lors

de baignade), animales et environnementales (contacts directs ou indirects avec des animaux de ferme, vie ou visite d'une ferme...). L'existence de cas de diarrhée dans l'entourage de l'enfant a aussi été recherchée. La période d'exposition était la même pour les cas et les témoins et correspondait aux sept jours précédant la date de la diarrhée du cas.

Une analyse statistique univariée a été conduite avec calcul d'un odds ratio (OR) apparié et de son intervalle de confiance à 95 %. Toutes les variables, associées à la maladie au seuil de signification de 20 %, ont été introduites dans un modèle de régression logistique conditionnelle. Une analyse stratifiée par classe d'âge (enfants  $\leq 1$  an et  $> 1$  an) et par saison (période mai-septembre et octobre-avril) a été réalisée. Ces analyses ont été conduites sur l'ensemble des cas de SHU et sur les cas de SHU liés à une infection à STEC confirmée.

## RÉSULTATS

Dans cette étude, 105 cas de SHU typique (dont 61 cas confirmés d'infections à STEC) et 196 témoins ont été inclus.

Les caractéristiques cliniques des cas inclus ainsi que leur répartition par âge, sexe, mois et département de résidence ne différaient pas de celles des cas de SHU notifiés pour la surveillance en 2000 et 2001 [1, 2].

Parmi les 105 cas (52 garçons et 53 filles), 77 étaient âgés de 3 ans ou moins (73,3 %) et 49, de moins de 2 ans (46,7 %). L'âge médian était de 2 ans [1 mois à 14 ans].

La présence d'anticorps dirigés vers un des 26 sérogroupe de STEC testés a été mise en évidence chez 58 % (55/95) des cas pour lesquels une sérologie avait été réalisée. Parmi les réponses sérologiques positives, le sérogroupe O157 (seul ou associé à un autre sérogroupe) était prédominant (94,5 %, 52/55).

Une recherche de STEC sur les selles a été réalisée pour 46 des 61 cas pour lesquels l'information était disponible (75 %). Une souche de STEC a été isolée pour 14 cas ; 13 souches appartenaient au sérogroupe O157 et 1 au sérogroupe O26.