

SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ET INFECTIONS A *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE VEROTOXINES

Bénédicte DECLUDT ⁽¹⁾

RESUME : Les infections à *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines (VTEC) apparaissent depuis une dizaine d'années comme un nouveau problème de santé publique en Amérique du Nord et en Europe. Les manifestations cliniques des infections à VTEC sont variées : diarrhée banale, colite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant et son incidence chez les enfants de moins de 15 ans varie de 1 à 2/100 000 habitants selon les pays. Une transmission par l'alimentation d'origine bovine a été reconnue à l'origine de la plupart des épidémies dues à cette bactérie dont le sérotype dominant est O157:H7. Mais des transmissions d'origine hydrique, animale ou interhumaines ont été décrites. La situation en France est mal connue mais plusieurs épidémies de SHU ont été signalées récemment. Une étude, associant le Réseau national de santé publique, la Société de néphrologie pédiatrique, l'Institut Pasteur et le Laboratoire de microbiologie de l'hôpital Robert Debré, est actuellement en cours. Cette étude permettra d'estimer l'incidence des SHU, de préciser les agents bactériologiques responsables et d'étudier les cas groupés afin d'identifier les véhicules alimentaires.

ABSTRACT : Verotoxins producing *Escherichia coli* (VTEC) infections have been known since about 15 years as a new public health problem in North America and Europe. Clinical signs of VTEC infections are diverse : diarrhoea, haemorrhagic colitis, haemolytic and uremic syndrom (SHU). The SHU is the main cause of acute kidney failure in the child, and its incidence within children under 15 years is from 1 to 2 per 100,000 inhabitants, following the countries. A transmission through bovine products in human alimentation seems to be the main cause for most of the epidemics linked to this bacteria, whose dominant serotype is O 157 :47. However, waterborne, animal or human linked transmission have also been described. The situation in France is not well known, but some SHU epidemics have been recently notified. A survey, linking together the National Public Health Network, the paediatric Nephrology Society, Institut Pasteur and Robert Debré Hospital microbiology laboratory is just now running. The aim of this survey will be to estimate the incidence of SHU, to investigate which strains are present and to analyse cluster cases to identify the food origin.



Les infections à *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines (VTEC) apparaissent depuis une dizaine d'années comme un nouveau problème de santé publique en Amérique du Nord et en Europe. *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines ont été reconnus pathogènes pour l'Homme en 1982 à l'occasion de deux épidémies de diarrhée sanglante liées à la consommation de hamburgers contaminés aux Etats-Unis [1]. Depuis, cet organisme prend une importance croissante malgré le biais d'une surveillance plus active.

Les infections à VTEC sont responsables de diarrhée banale ou de colite hémorragique avec diarrhée sanglante et douleurs abdominales sévères [2]. Plus grave est le syndrome hémolytique et urémique (SHU), défini par la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-

angiopathique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë. Le SHU typique est caractérisé par l'existence d'une diarrhée prodromique, souvent sanglante et un début brutal. Il touche essentiellement les enfants de moins de 3 ans et survient plutôt l'été de juin à septembre, parfois par épidémies [3]. Il est une des principales causes d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. Le taux de létalité est important : 3 à 5 p. cent selon les séries. Des complications neurologiques graves sont présentes chez un quart des cas et constituent la principale cause de décès. Plus d'un tiers des cas auront des séquelles rénales à long terme. Entre 2 et 5 p. cent des personnes atteintes d'infection à VTEC développeront un SHU [4].

[1] Réseau national de santé publique, 14 rue du Val d'Osne, 94415 Saint Maurice Cedex, France

Le taux d'incidence du SHU chez les enfants de moins de 15 ans est estimé à 1 à 2 pour 100 000 enfants. En Grande-Bretagne en 1987-88, le taux d'incidence annuel était de 0,9 pour 100 000 [5]. En Allemagne en 1987-90, il était de 1 pour 100 000 et aux Etats-Unis de 1 à 2 selon les Etats [6, 4]. L'incidence la plus élevée est retrouvée chez les enfants de moins de 5 ans. Dans l'Oregon, le taux d'incidence chez les enfants de moins de 5 ans était de 2,6 pour 100 000 enfants de cette tranche d'âge, semblable à celui trouvé en Allemagne [7, 6].

La survenue de la plupart des SHU après une diarrhée prodromique, en période estivale, et souvent sous forme de cas groupés dans une communauté, a fait de longue date évoquer une origine infectieuse. Une association entre SHU typique et VTEC a été démontrée pour la première fois en 1983 par KARMALI et ses collaborateurs au Canada [8].

Le diagnostic des infections à VTEC repose sur l'isolement et l'identification dans les selles. L'isolement d'*E. coli* O157:H7 est relativement simple. Il est repéré par ses caractéristiques biochimiques de non fermentation du sorbitol puis sérotypé par un antisérum de O157:H7. Plus complexe est la mise en évidence de vérotoxines libres ou des gènes codant pour les toxines et pour l'invasivité. L'identification de la souche productrice de toxine se fait par hybridation sur colonies puis typage par ribotypie. Ces techniques sont lourdes et ne sont pas applicables en routine. Elément essentiel du diagnostic, le prélèvement de selles doit être effectué dans les 4 jours après le début de la maladie. Dans le sérum du malade, le diagnostic repose sur le titrage des anticorps sériques : augmentation des anticorps anti-VT mais surtout recherche des anticorps anti-lipopolysaccharide pour les sérogroupes connus comme producteurs de vérotoxines.

Les épidémies sont détectées lors de cas groupés de SHU ou quand de nombreuses personnes sont hospitalisées pour

un maladie diarrhéique sévère. Les plus documentées sont les épidémies dues à O157:H7. Aux Etats-Unis, au moins trente épidémies ont été notifiées aux « Centers for Disease Control » en 1994 contre quatre en 1992, reflet d'une plus grande attention de la part des cliniciens et microbiologistes, de méthodes de détection plus facilement disponibles, mais également d'une réelle augmentation de l'incidence de ces infections [9].

Dans la majorité des épidémies, une transmission par l'alimentation d'origine bovine était en cause. Une des plus connues est celle survenue aux Etats-Unis. Des steaks hachés consommés dans une chaîne de restauration rapide ont été à l'origine de plus de 700 malades, 56 SHU et quatre décès [10]. Mais le rôti de boeuf a également été impliqué, comme au Wisconsin ou au Dakota [11, 12].

La consommation de produits au lait cru a aussi été à l'origine d'épidémies. En Ontario, des enfants ont été contaminés en consommant du lait cru de vache lors de la visite d'une ferme, ainsi qu'en France par consommation de fromage au lait cru de chèvre et de vache [13, 14].

Mais d'autres véhicules de transmission ont été identifiés comme le salami, les saucisses, le cidre et le jus de pomme fabriqués à partir de fruits tombés et non lavés ainsi que des légumes consommés crus et contaminés par des selles animales [15, 18]. La transmission hydrique est également possible comme cela a été décrit dans le Missouri où 243 cas de diarrhée sont survenus dans une ville en un mois avec deux cas de SHU et quatre décès [19].

La contamination inter-humaine est bien documentée dans les établissements pour personnes handicapées et dans les crèches [20, 21]. Un contact avec des animaux infectés a été également rapporté comme facteur de risque [22, 23].

TABLEAU I

Quelques épidémies dues à *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines et mode de transmission

Réf.	Année	Pays	Lieu	Nombre de malades	Transmission
1	1982	Etats-Unis	Communauté	47	Boeuf haché
10	1992-93	Etats-Unis	Communauté	> 700	Boeuf haché
11	1988	Etats-Unis	Ecole	61	Rôti boeuf
12	1990	Etats-Unis	Fête	70	Rôti boeuf
13	1986	Canada	Ecole	42	Lait cru
14	1992-93	France	Village	4	Lait cru
15	1994	Etats-Unis	Communauté	23	Salami sec
16	1995	Australie	Communauté	161	Saucisse sèche
18	1992	Etats-Unis	Village	4	Légumes crus
17	1991	Etats-Unis	Communauté	23	Cidre
19	1990	Etats-Unis	Communauté	243	Eau
20	1987	Etats-Unis	Institution pour handicapés mentaux	51	Boeuf haché + inter-humaine
21	1988	Etats-Unis	Crèche	18	Inter-humaine
23	1994	Royaume-Uni	Visite de ferme	7	Contact avec bovins

La situation en France est mal connue, mais plusieurs épidémies de SHU ont été signalées récemment : dans le Cher en 1992-93, quatre cas de SHU sont survenus dans le même village et un enfant est décédé [14]. Cette épidémie a pu être reliée à la consommation d'un fromage frais au lait cru. L'épidémie de l'Oise en 1992, avec dix cas de SHU dans un rayon de 15 km, était plutôt en faveur d'une transmission inter-humaine sans que le point de départ de cette épidémie ait pu être déterminé [24]. En Ardèche en 1994, quatre cas de SHU sont survenus autour d'une même ville. Une association épidémiologique a été établie avec la consommation de fromage frais de chèvre du même producteur local [25].

Le Réseau national de santé publique réalise actuellement une étude sur le syndrome hémolytique et urémique en

collaboration avec la Société de néphrologie pédiatrique, l'Institut Pasteur et le Laboratoire de microbiologie de l'hôpital Robert Debré. Cette étude a pour objectifs d'estimer l'incidence des SHU et son évolution récente, de décrire les principales caractéristiques des malades, de préciser les agents bactériologiques responsables, d'estimer la fréquence des cas groupés et d'étudier ces cas groupés.

La surveillance des infections à VTEC semble indispensable en France. L'investigation des épidémies permettra d'identifier des véhicules et de mener des enquêtes alimentaires. Il est également important de connaître la prévalence des VTEC chez l'animal. L'ensemble de ces connaissances permettra d'élaborer des recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

1. RILEY LW, REMIS RS, HELGERSON SD, et al. - Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N. Engl. J. Med.* 1983, 308, 681-685.
2. TARR PI. - *Escherichia coli* O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 1-10.
3. LOIRAT C, BAUDOIN V, SONSINO E, MARIANI-KURDJIAN P, ELJON J. - Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant : aspects cliniques, étiologiques, éléments du pronostic et résultats thérapeutiques. *Actualités néphrologiques*, 1992, 133-155.
4. GRIFFIN PM, TAUXE RV. - The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157: H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol. Rev.*, 1991, 13, 60-98.
5. MILFORD DV, TAYLOR CM, GUTTRIDGE B, et al. - Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with Verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: clinical and epidemiological aspects. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 716-721.
6. BITZAN M, LUDWIG K, KLEMT M, et al. - 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, 183-196.
7. ROGERS MF, RUTHEFORD GW, ALEXANDER SR, et al. - A population-based study of hemolytic-uremic syndrome in Oregon, 1979-1982. *Am. J. Epidemiol.*, 1986, 123, 137-142.
8. KARMALI MA, PETRIC M, LIM C, et al. - The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 775-782.
9. BOYCE TG, SWERDLOW DL, GRIFFIN PM. - *Escherichia coli* O157: H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 364-368.
10. BELL BP, GOLDOFT M, GRIFFIN PM et al. - A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-Associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. *JAMA*, 1994, 272, 1349-1353.
11. RODRIGUE DC, MAST EE, GREENE KD, et al. - A university outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J. Infect. Dis.*, 1995, 172, 1122-1125.
12. CDC. - Foodborne outbreak of gastroenteritis caused by *Escherichia coli* O157:H7- North Dakota 1990. *MMWR*, 1991, 40, 265-267.
13. BORCZYK AA, KARMALI MA, LIOR H, et al. - Bovine reservoir for verotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. (Letter). *Lancet*, 1987, 1, 98.
14. CASENAVE C, DESENCLOS JC, MAILLOT E et al. - Ecllosion de syndrome hémolytique et urémique dans une commune rurale du Cher. *BEH*, 1993, n°48, 222-224.
15. CDC. - *Escherichia coli* O157:H7 outbreak linked to commercially distributed dry-cured salami - Washington and California, 1994. *MMWR*, 1995, 44, 157-160.
16. CDC. - Community outbreak of hemolytic uremic syndrome attributable to *Escherichia coli* O111:NM - South Australia, 1995. *MMWR*, 1995, 44, 550-558.
17. BESSER RE, LETT SM, WEBER JT, et al. - An outbreak of diarrhea and hemolytic uremic syndrome from *Escherichia coli* O157:H7 in fresh-apple cider. *JAMA*, 1993, 269, 2217-2220.
18. CIESLAK PR, BARRET TJ, GRIFFIN PM. - *Escherichia coli* O157:H7 infection from a manured garden. *Lancet*, 1993, 342, 367.
19. SWERDLOW DL, WOODRUFF BA, BRADY RC et al. - A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 812-819.
20. PAVIA AT, NICHOLS CR, GREEN DP et al. - Hemolytic uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons.

- clinical and epidemiological observations. *J. Pediatr.*, 1990, 116, 544-551.
21. BELONGIA EA, OSTERHOLM MT, SOLER JT et al. - Transmission of *E. coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA*, 1993, 269, 883-888.
 22. RENWICK SA, WILSON JB, CLARKE RC et al. - Evidence of direct transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection between calves and a human. *J. Infect. Dis.*, 1993, 168, 792-793.
 23. SHUKLA R, SLACK R, GEORGE A et al. - *Escherichia coli* O157 infection associated with a farm visitor centre. *Communicable Disease Report*, 1995, 5, R86-90.
 24. CAPEK I, ILEF D. - Une singulière épidémie dans l'Oise. *BEH*, 1993, n°48, 221-222.
 25. Réseau National de Santé Publique. Cas groupés de syndrome hémolytique et urémique dans le département de l'Ardèche en 1994. Rapport d'investigation. Mars 1995.

6