

Gastroentérites à *Escherichia coli* entérohémorragique Conduite à tenir

Collection
Avis et Rapports

Gastroentérites à *Escherichia coli* entérohémorragique

Conduite à tenir

Les gastroentérites à *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) surviennent suite à la consommation de produits alimentaires contaminés et se transmettent de personne à personne. Elles peuvent être à l'origine de complications sévères telles que le syndrome hémolytique et urémique (SHU) particulièrement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

S'appuyant sur une analyse détaillée des données existantes, le HCSP :

- émet des recommandations pour la prévention de la transmission secondaire d'infection à EHEC dans l'entourage d'un cas, ou en situation de cas groupés en collectivités ;
- précise la conduite à tenir en termes de dépistage, de mesures d'hygiène et de bionettoyage, d'éviction et de réintégration et de prise en charge thérapeutique.

De plus, le HCSP estime qu'il est nécessaire de mettre en place un réseau de surveillance des diarrhées à EHEC et de suivi de cette cohorte.

**Conduite à tenir en cas de gastroentérites
à *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC)**

Rapport

23 janvier 2015

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 23 janvier 2015.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction	9
2 - Transmission secondaire	10
2.1 - Risque de transmission à partir des cas symptomatiques, porteurs asymptomatiques, porteurs pré et post-symptomatiques en foyer familial et en collectivité	10
2.1.1 - <i>Part de la transmission interhumaine</i>	10
2.1.2 - <i>Portage des EHEC</i>	10
2.1.3 - <i>Transmission à partir des porteurs symptomatiques</i>	13
2.1.4 - <i>Transmission à partir des porteurs asymptomatiques</i>	14
2.1.5 - <i>Documentation du risque de transmission interhumaine</i>	14
2.2 - Facteurs qui influencent cette transmission au niveau individuel et collectif	16
2.2.1 - <i>Jeune âge</i>	16
2.2.2 - <i>Regroupement d'individus à risque de développer la maladie et de transmettre l'infection</i>	17
2.2.3 - <i>Contamination environnementale des collectivités de jeunes enfants</i>	17
2.2.4 - <i>Structure et organisation des collectivités de jeunes enfants</i>	17
2.2.5 - <i>Présence d'enfants symptomatiques dans une collectivité de jeunes enfants</i>	18
3 - Diagnostic d'une infection à EHEC	25
3.1 - Prélèvements	25
3.2 - Mise en évidence des toxines et des gènes de virulence	25
3.2.1 - <i>Effet cytopathogène</i>	25
3.2.2 - <i>Méthodes moléculaires</i>	25
3.3 - Tests immunologiques	25
3.4 - Isolement et caractérisation des souches	26
3.4.1 - <i>EHEC de sérotype O157:H7</i>	26
3.4.2 - <i>EHEC non O157</i>	26
3.5 - Sérodiagnostic	27
4 - Mesures d'hygiène	30
4.1 - Principes généraux de la prévention de la transmission croisée et du risque épidémique	30
4.2 - Recommandations d'hygiène pour la prévention de la transmission secondaire dans l'entourage d'un cas (cf. Schémas 1 et 2)	30
4.2.1 - <i>En milieu strictement familial</i>	30
4.2.2 - <i>En situation de fréquentation d'une collectivité de type crèche, école, Ehpad...</i>	31
4.2.3 - <i>En établissement de santé</i>	31
4.3 - Recommandations d'hygiène pour la prévention de la transmission secondaire en situation de cas groupés en collectivités	32

5 - Eviction/réintégration	33
5.1 - Dépistage	33
5.2 - Eviction de la collectivité	34
5.2.1 - Eviction des enfants symptomatiques (présence d'une GEA)	34
5.2.2 - Eviction des enfants asymptomatiques	34
5.2.3 - Eviction de la fratrie des enfants infectés	34
5.2.4 - Mesures graduées en fonction d'une évaluation du risque	35
5.3 - Fermeture de la structure	35
5.4 - Regroupement en cohorte /« Cohorting »	35
5.5 - Réintégration	36
5.5.1 - Pour les cas symptomatiques	36
5.5.2 - Pour les porteurs asymptomatiques	36
5.6 - Difficultés liées aux mesures de contrôle	38
6 - Traitement	42
6.1 - Impact des antibiotiques sur la production de shigatoxine de <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragique (EHEC) et ses conséquences dans des modèles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	42
6.1.1 - Etudes <i>in vitro</i>	43
6.1.2 - Etudes <i>in vivo</i>	44
6.2 - Impact d'un traitement antibiotique administré au stade de la diarrhée à EHEC sur le risque de survenue d'un SHU	47
6.3 - Impact du traitement antibiotique sur l'excrétion des EHEC chez des personnes symptomatiques/pré et post symptomatiques/asymptomatiques. Bénéfices et quels risques du traitement au niveau individuel/au niveau collectif	48
ANNEXE 1	
Tableau 1 - partie 1 - Bilan des informations épidémiologiques disponibles sur 25 épidémies d'infections confirmées à EHEC survenues en collectivité de jeune enfant avec transmission interhumaine comme source la plus probable	54
Tableau 1 - partie 2	57
Tableau 2 - Bilan des informations disponibles sur 4 épidémies de SEHEC où une investigation dédiée a été menée dans l'entourage familial des cas index	60
Tableau 3 - Bilan des informations disponibles sur 6 études menées dans l'entourage familial des individus avec une infection confirmée à EHEC	62
ANNEXE 2	
Schéma 1 - Règles d'éviction et d'hygiène pour un cas symptomatique isolé d'infection à EHEC	64
Schéma 2 - Conduite à tenir pour les contacts proches d'un cas symptomatique isolé de gastroentérite à EHEC	65
Schéma 3 - Conduite à tenir en cas de cas groupés de gastroentérite à EHEC	66
GLOSSAIRE	67



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction prévention des risques infectieux
Bureau *Risque infectieux et politique vaccinale*
Dossier suivi par : Dr E Vanhecke
Tel : 01 40 56 58 24
eliane.vanhecke@sante.gouv.fr

Paris, le 21 MAI 2013

Département des urgences sanitaires
Bureau Alertes et réponses
Dossier suivi par : Dr S. Floréani
Tel : 01 40 56 61 54
sylvie.floreani@sante.gouv.fr

00000663

N°163



Le Directeur général de la santé

A

**Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique**

18, place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relative à la conduite à tenir en cas de gastroentérites à *Escherichia coli* entéro hémorragiques (ECEH)

P.J. : Courrier de la directrice de l'Institut de veille sanitaire en date du 19 février 2013

Le ministère a été interrogé sur les mesures de gestion de cas groupés d'ECEH en collectivité au décours d'un récent épisode en collectivité d'enfants.

Six cas d'infections à ECEH (*Escherichia coli* entéro hémorragiques) liés à un sérotype O111 sont survenus entre le 20 octobre et le 9 novembre 2012 parmi les enfants fréquentant un établissement d'accueil de jeunes enfants du Morbihan. Ces cas concernaient des enfants âgés de 5 à 27 mois. Trois cas ont été compliqués d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU). L'origine de la contamination n'a pas été identifiée à ce jour –une origine alimentaire a été exclue- et les investigations épidémiologiques ont conclu à une transmission de personnes à personnes.

La structure a été temporairement fermée, en vue d'un bionettoyage complet et d'une révision des pratiques d'hygiène. Eviction et coproculture ont été initialement préconisées pour tout nouveau cas de gastroentérite, ainsi que la réalisation de deux coprocultures négatives avant réintégration de la collectivité pour les cas. La crainte d'un portage et de nouvelles contaminations a par ailleurs conduit à un dépistage des sujets contacts avec recommandation d'un traitement par azithromycine en cas de prélèvement positif, dépistage étendu secondairement à tous les enfants et le personnel.

En l'absence de références suffisantes pour la gestion de ce type de situation, la gestion a été complexe pour les intervenants. La fermeture de l'établissement et les évictions prolongées ont été sources de difficultés.

Les premières mesures ont suivi les recommandations de conduite à tenir dans une collectivité d'enfants, préconisées par le Conseil supérieur d'hygiène public de France en 2003 et confirmés par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) dans son actualisation de 2012. Dès le signalement des premiers cas, les mesures d'éviction et de contrôle de négatation des selles par coprocultures ont été appliquées suivant ces recommandations.

Par contre, les indications de dépistage parmi les sujets contacts et de traitement, motivées par l'extension de l'épidémie, ne reposent sur aucune recommandation établie. Elles se sont appuyées sur le modèle des recommandations de la Health Protection Agency du Royaume-Uni¹.

Les antibiotiques ne sont actuellement pas indiqués dans le cas des ECEH ; ils pourraient favoriser la production de shigatoxines et la survenue de SHU. La place des macrolides, et plus particulièrement l'azitromycine, est toutefois recommandée par certaines équipes². A la suite de l'importante épidémie à *Escherichia coli* observée en 2011 liée à des graines germées, une équipe allemande a montré que l'utilisation de l'azithromycine était associée à un portage moins fréquent sur le long terme et une plus courte durée de l'excrétion bactérienne dans les échantillons de selles³. Ces conclusions contredisent les recommandations de ne pas prescrire d'antibiotiques pour traiter les infections à *Escherichia coli* producteurs de shigatoxine.

Je souhaite donc que le HCSP m'apporte une expertise détaillée sur les mesures de gestion des cas d'ECEH, comprenant :

- des éléments de conduite à tenir pour la prévention de la transmission secondaire dans l'entourage d'un cas d'ECEH, en l'absence de fréquentation d'une collectivité et en situation de fréquentation d'une collectivité : place et modalités du dépistage autour des cas, traitement, recommandations d'hygiène, conditions d'éviction de la collectivité et de réintégration, pour les cas et les porteurs
- des éléments de conduite à tenir pour la prévention de la transmission secondaire en situation de cas groupés d'ECEH en collectivité : dépistage dans l'entourage des cas et dans la collectivité, traitement, recommandations d'hygiène, conditions d'éviction de la collectivité et de réintégration pour les cas et les porteurs, place et modalités d'un éventuel bionettoyage.

Concernant le point particulier de la place des traitements antibiotiques, j'attends des propositions du HCSP étayées par l'analyse des données existantes. Selon le besoin, je pourrai solliciter en complément l'Agence nationale de sécurité du médicament.

Je souhaite pouvoir disposer d'un avis dans les meilleurs délais et au plus tard à la fin de l'année 2013.

Le Directeur Général de la Santé,
Dr Jean-Yves GRALL

¹ Operational guidance for HPA staff dealing with cases and incidents of VTEC infection. Health Protection Agency. 17/02/2011 (http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1279889252950)

² www.cclinparisnord.org/ACTU_DIVERS/COREB_juillet2011.doc

³ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1105069>

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Gérard CHERON, HCSP-CSMT, président du groupe de travail

Stéphane BONACORSI, CNR associé *Escherichia coli*

Mathias BRUYAND, InVS

Lisa KING, InVS

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Chantal LOIRAT, pédiatre néphrologue, Hôpital Robert Debré

Patricia MARIANI-KURKDJIAN, CNR associé *Escherichia coli*

Isabelle PELLANNE, ANSM

Véronique VAILLANT, InVS

Nathalie VAN DER MEE-MARQUET, HCSP-CSMT

François-Xavier WEILL, CNR des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

1 - Introduction

Le Directeur général de la santé a adressé au Haut Conseil de la santé publique (HCSP) le 21 mai 2013, une saisine relative à la conduite à tenir en cas de gastroentérites à *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC). Il est demandé au HCSP d'apporter une expertise détaillée sur les mesures de gestion des cas d'infection à EHEC comprenant :

- des éléments de conduite à tenir pour la prévention de la transmission secondaire dans l'entourage d'un cas d'infection à EHEC, en l'absence de fréquentation d'une collectivité et en situation de fréquentation d'une collectivité : dépistage, traitements, recommandations d'hygiène, éviction / réintégration ;
- des éléments de conduite à tenir pour la prévention de la transmission secondaire en situation de cas groupés d'infections à EHEC en collectivité : dépistage, traitement, recommandations d'hygiène, conditions d'éviction et de réintégration, bionettoyage.

Le HCSP doit également faire des propositions sur la place des traitements antibiotiques étayées par l'analyse des données existantes.

Le groupe de travail réuni le 8 juillet 2013

- a acté la rédaction d'un rapport et d'un avis ;
- a pris connaissance du contexte à l'origine de la saisine : survenue d'une épidémie d'infections à ECEH en octobre-novembre 2012 dans une crèche du Morbihan ;
- a acté la réalisation d'une revue systématique de la littérature après avoir listé les questions utiles ;
- a noté la proposition de l'Institut de veille sanitaire (InVS) de réaliser la recherche via son service de documentation ;
- a défini ses dates de réunion : 30 septembre, 28 octobre, 18 décembre 2013, 27 janvier, 29 avril, 20 juin, 11 juillet, 5 septembre, 7 octobre 2014 et 9 janvier 2015.

Stratégie de recherche

La période de recherche a porté sur les dix dernières années (2003-2013) pour toutes les questions clés sauf celle du dépistage qui a porté sur cinq ans (2008-2013).

Les bases de données interrogées ont été : Embase, Medline, Science Directe, Scopus, Banque de données en santé publique. Une recherche complémentaire a été réalisée sur des sites d'autres instituts de santé publique internationaux pour identifier des recommandations ou des conduites à tenir (CAT) publiées, et une littérature française non référencié dans Pubmed (par ex. rapports de l'Afssa/Anses).

Les questions reformulées et les mots clés retenus pour chacune d'entre elles étaient :

1. Transmission secondaire : EHEC/STEC/VTEC, SHU, Transmission secondaire, Cas secondaire, Epidémie/cas groupés, Excrétion/portage, Symptomatique, Asymptomatique, Epidémiologie
2. Traitement : EHEC/STEC/VTEC, SHU, Gastroentérite, Traitement, Antibiotique / antibactérien / bactéricide, Infection, Clinique, Portage
3. Dépistage
4. Eviction / réintégration : EHEC/STEC/VTEC, Infection, SHU, Gastroentérite, Eviction/exclusion, Réintégration, Recommandations/guidelines, Collectivité
5. Mesures d'hygiène : EHEC/STEC/VTEC, Infection, Persistance, Environnement, Transmission, Hygiène, Désinfection, Nettoyage, Bionettoyage, Recommandations/guidelines.

2 - Transmission secondaire

2.1 - Risque de transmission à partir des cas symptomatiques, porteurs asymptomatiques, porteurs pré et post-symptomatiques en foyer familial et en collectivité

Il existe des nombreuses voies de contamination des *Escherichia coli* producteurs de shigatoxine (STEC-EHEC) : alimentaire, contacts avec animaux excréteurs ou leur environnement et transmission interhumaine manuportée. La dose infectieuse des EHEC est faible, elle est estimée à <1 000 bactéries [1-3]. Des études cliniques ont montré que des enfants infectés par *E. coli* O157:H7 excrètent entre 10 000 000 et 100 000 000 bactéries par gramme de matière fécale au début de leur infection [4] et qu'ils ont de nombreuses selles par jour durant l'infection [5]. Ces facteurs se combinent pour faciliter la transmission interhumaine des EHEC.

2.1.1 - Part de la transmission interhumaine

La part des infections à EHEC (*Escherichia coli* entéro-hémorragique) secondaires à une transmission interhumaine est difficile à déterminer en dehors d'un contexte épidémique.

Une transmission interhumaine a été identifiée dans 14 % des 350 épidémies d'EHEC O157:H7 (au moins deux cas confirmés biologiquement avec une exposition commune identifiée sur le plan épidémiologique) avec origine déterminée survenues aux Etats-Unis entre 1982 et 2002 et dans 8 % des 8 598 cas d'infections survenus lors de ces épidémies [6]. Une étude similaire menée sur les 38 épidémies d'EHEC non-O157 (au moins deux cas confirmés avec une infection par une bactérie du même sérotype) survenues dans ce même pays entre 1990 et 2010 a montré que 39 % des épidémies avec origine déterminée et 16 % des 841 cas étaient dus à une transmission interhumaine [7]. Soixante épidémies d'EHEC O157 survenues en Angleterre entre 1999 et 2009 étaient attribuées à une transmission interhumaine [8].

La survenue d'au moins un cas secondaire (un cas avec une date de début des signes entre 2 et 14 jours après celle d'un patient contaminé, pour lequel la source de contamination la plus probable était un contact avec le patient contaminé) a été documentée pour 42 % des 95 épidémies à EHEC O157 en Ecosse de 1999 à 2008 [9]. Pour 90 épidémies d'EHEC O157 de toutes origines publiées dans la littérature (1982-2006), la survenue d'au moins un cas secondaire est retrouvée dans 75 % de ces épisodes [10] et environ 20 % des infections à EHEC O157 survenues lors de ces 90 épidémies pouvaient être attribuées à une transmission interhumaine [10].

Dans une étude menée sur les données nationales de surveillance des EHEC O157 en Ecosse, 11 % des 2 228 cas identifiés entre 1999 et 2008 (dont 80 % catégorisés comme sporadiques) ont été considérés comme secondaires à une transmission interhumaine [9].

Au total, on peut estimer que 14 à 39 % des épidémies d'infections à EHEC et que 8 à 20 % des cas survenus en épidémie sont secondaires à une transmission interhumaine.

2.1.2 - Portage des EHEC

L'excrétion dans les selles (portage intestinal) des EHEC a été documentée chez les personnes symptomatiques présentant des symptômes digestifs mais aussi après la disparition des symptômes (porteurs post-symptomatiques) et chez des personnes n'ayant pas présenté de symptômes (porteurs asymptomatiques). La période d'excrétion peut être prolongée ; la médiane maximum rapportée dans la littérature est de 30 jours. Au-delà de ce délai on parle de portage prolongé.

➤ **Facteurs qui influencent la durée de portage**

La durée de portage est mesurée par la négativation des tests diagnostiques. Les tests diagnostiques utilisés (culture microbiologique, détection moléculaire des gènes de virulence spécifiques aux EHEC, détection de la présence de shigatoxine), la sensibilité et la spécificité de ces tests et le critère choisi pour définir un résultat négatif sont des paramètres à considérer dans la détermination de la durée de portage. Une négativation du portage définie par l'absence de souches viables cultivables dans un échantillon de selles, précédera le plus souvent une négativation définie par un résultat PCR négatif pour les gènes de virulence [11]. Néanmoins, une PCR sur selles ou bouillon d'enrichissement de selles, positive pour le gène de virulence *stx* sans isolement d'une souche d'EHEC peut indiquer la présence d'ADN de EHEC sans permettre d'affirmer la viabilité de ces bactéries. Les études publiées précisent rarement le critère de négativité utilisé ce qui rend difficile leur comparaison.

▪ **Age**

Plusieurs études montrent que le jeune âge est un facteur de risque de portage prolongé d'EHEC. Une étude américaine a montré que les enfants âgés de moins de 4 ans étaient plus souvent porteurs prolongés (>3 semaines) d'EHEC (130 O157, 29 non O157 et 7 co-infections) que les enfants plus âgés et les adultes (52 % *versus* 8 %, $p=0,004$) [12]. Dans une étude allemande menée sur 321 patients infectés lors de l'épidémie à EHEC O104:H4 en 2011, les enfants âgés de moins de 16 ans avaient des durées de portage plus longues que les adultes (médiane, 35-41 jours *versus* 14-15 jours, $p=0,001$) [13]. Une étude rétrospective menée sur 151 enfants âgés de moins de 6 ans fréquentant 201 crèches et infectés par EHEC (tous sérotypes confondus) en Angleterre, a montré une diminution de 7 % de la durée de portage par année croissante d'âge ($p=0,04$) [14]. Lors d'une épidémie à EHEC O157 en Angleterre, une durée médiane de portage plus longue a été observée chez les enfants âgés de moins de 5 ans (34 jours) comparée aux enfants âgés de 5-9 ans (28 jours) et 10-15 ans (13 jours) ($p=0,01$) [15].

▪ **Survenue ou non d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU)**

Les données disponibles sur une durée de portage plus ou moins longue en lien avec la sévérité des symptômes sont discordantes. Une étude allemande menée chez 53 enfants infectés par EHEC O157 a déterminé une durée médiane de portage plus longue (21 jours (min-max : 5-124 jours)) chez les enfants ayant développé un SHU par rapport aux enfants n'ayant pas développé de SHU (13 jours (2-62 jours) ; $p<0,001$) [16]. Une autre étude allemande menée sur 321 patients âgés de 1 à 89 ans (médiane 40 ans), infectés lors de l'épidémie de EHEC O104:H4, a démontré l'inverse: la durée médiane de portage chez les adultes atteints d'un SHU était moins longue (13-14 jours (min-max : 11-18 jours)) que la durée médiane chez ceux sans évolution vers un SHU (33-34 jours (min-max : 15-43 jours ; $p<0,001$)) [13]. Les différences entre les populations concernées et les souches d'EHEC en cause limitent les comparaisons entre ces études. Un suivi des enfants âgés de moins de 5 ans infectés lors d'épidémies à EHEC O157 survenues dans neuf collectivités a retrouvé une durée de portage similaire quelle que soit la forme clinique de l'infection (SHU ou diarrhée sanglante *versus* diarrhée) [17].

➤ **Durée de portage**

Des données sur la durée de portage ont été recensées lors d'épidémies et de cas sporadiques d'infection à EHEC pour les personnes infectées dans leur entourage. La durée de portage est définie par le délai entre la date de début des signes et la date de la première ou des deux premières recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives [14,16-18]. La recherche spécifique d'EHEC est faite lorsque le patient devient asymptomatique. Ces études concernent divers sérogroupes d'EHEC (O157, O145, O104, O26 ou un

regroupement de sérogroupes) et portent parfois sur des effectifs très faibles. Les méthodes utilisées pour la recherche d'EHEC ne sont pas toujours présentées (culture ou PCR). Les durées de portage des EHEC mesurées dans les différentes études publiées sont probablement surestimées [17,19]. En effet, dans la plupart des études, les personnes sont dépistées après l'identification de l'infection chez un cas index, ce qui peut entraîner un délai plus ou moins long en fonction de la rapidité du diagnostic [19]. Les individus ayant une recherche spécifique d'EHEC dans les selles négative sont généralement considérés comme non porteurs mais une proportion indéterminée d'entre eux pouvait être porteuse avec une durée de portage brève qui s'est terminée avant la réalisation de la recherche spécifique d'EHEC de dépistage. Cette limite est particulièrement présente pour des études menées dans l'entourage proche des cas de SHU car il existe un délai de 10-14 jours entre le moment de la contamination et la manifestation du SHU qui déclenche l'investigation microbiologique dans l'entourage [16,19,20].

▪ **Durée de portage chez les personnes symptomatiques avec ou sans SHU**

Une étude clinico-microbiologique menée sur 55 personnes atteintes d'un SHU à EHEC O157:H7 aux Etats-Unis montre que la bactérie est isolée dans les selles de 100 % des patients est dans les 48 heures après la date de début de diarrhée [21] et dans 92 % et 33 % dans les 3-6 jours et >7 jours suivant le début de la diarrhée. Les résultats de cette étude ont été extrapolés par la communauté internationale pour déduire que le portage des EHEC O157 était généralement de courte durée [22]. Néanmoins, des données plus récentes provenant d'études de suivi microbiologique de personnes infectées (symptomatiques et asymptomatiques), ont remis en question ce postulat.

Pour le sérotype O157, une durée médiane de portage de 5, 17 (extrêmes : 2-62), 18 (intervalle interquartile de 4-20), 25 et 29 jours (extrêmes : 11-57) a été déterminée dans cinq études [15,17,23-25]. D'autres études ont documenté une durée de portage maximale sans établir de médiane ni d'intervalles : 39, 54, 62, 98 et 124 jours [15-17, 25,26] et 6, 7 et 18 semaines [27,28]. Les résultats dans les travaux publiés sont discordants. Deux études ont démontré qu'une majorité des cas (75 % [27], 50 % [12]) était non porteuse dans les 7 à 10 jours après la date de début des signes. Néanmoins, deux autres études rapportent une durée de portage prolongée parmi une partie importante voire la majorité des individus suivis : 38 % des enfants âgés de moins de 5 ans avec un portage \geq 20 jours [17], 92 % des enfants avec une durée de portage \geq 3 semaines [23].

Pour les sérotypes non O157, la durée médiane de portage déterminée dans trois études était respectivement de 20 (extrêmes: 0-71 ; EHEC O145), 29 (intervalle interquartile : 15-46 ; EHEC O26) et 31 jours (extrêmes: 14-52 ; EHEC O26) [29-31]. Une étude de suivi à l'occasion d'une épidémie familiale à EHEC O146 a mis en évidence un enfant porteur de la souche pendant 341 jours [32]. Dans une épidémie à EHEC O26 survenue dans une crèche aux Etats-Unis en 2010, 10 (83 %) des 12 enfants avec une infection confirmée ont porté des EHEC pendant plus de trois semaines [31]. Dans une étude allemande sur la durée de portage d'EHEC O104:H4, la durée médiane de portage établie pour 321 patients était de 17-18 jours (IC95% : 12-22 jours) [13]. La surveillance mise en place en Allemagne a identifié des cas secondaires d'infection O104 survenus 2-3 mois après la résolution des symptômes cliniques des derniers cas index [33].

Dans une étude rétrospective menée en Angleterre sur 151 enfants âgés de moins de 6 ans infectés par EHEC, fréquentant 201 crèches, la durée médiane de portage (tous sérotypes de EHEC confondus) était de 31 jours (intervalle interquartile : 17-41) [14]. Quarante-huit pour cent (48 %) des enfants suivis ont porté leur souche de EHEC jusqu'à 30 jours, 44 % pendant 31-60 jours et 8 % pendant plus de 60 jours.

▪ **Portage chez les personnes asymptomatiques**

Il existe très peu de données publiées sur la durée de portage chez les porteurs asymptomatiques d'EHEC. En effet, en l'absence de manifestation clinique de leur

infection, ces personnes ne font pas l'objet d'une analyse de selles sauf dans un contexte d'épidémie familiale ou de dépistage dans l'entourage proche d'une personne avec une infection symptomatique. Dans deux études d'épidémies familiales à EHEC, une durée de portage a été de quatre semaines pour une femme porteuse d'une souche O128 et quatre mois pour un homme porteur d'une souche O146 [32,34].

Les résultats de deux études menées dans l'entourage familial des personnes infectées par EHEC O157 ont montré un portage d'EHEC plus fréquent chez les personnes proches symptomatiques (35 à 70%) que chez les proches asymptomatiques 4 à 9 %) [35,36].

▪ **Excrétion intermittente**

Plusieurs études menées sur des personnes infectées par EHEC ont déterminé que le portage des EHEC dans les selles est intermittent. Treize à 22 % des enfants atteints d'une infection à EHEC O157 [16,17] ou O26 [31] confirmée avaient eu une première recherche spécifique dans les selles de EHEC négative [16,17]. Le suivi d'enfants porteurs post-symptomatiques lors d'une épidémie à EHEC O157 dans une crèche aux Etats-Unis, a montré que 6 (30 %) des 20 enfants avaient une excrétion intermittente [26]. Ces résultats ont conduit à établir le critère de réalisation d'au moins deux recherches spécifiques d'EHEC dans les selles successives négatives pour considérer un individu comme non porteur.

Au total, la durée de portage semble être plus longue chez les patients les plus jeunes. Des études récentes ont montré, chez les patients symptomatiques, des durées médianes de portage de la souche O157 variant de 5 à 29 jours. Pour les souches non O157, les durées médianes de portage mises en évidence par les différentes études varient de 20 à 30 jours.

Des durées de portage de plusieurs mois ont été rapportées.

L'excrétion des EHEC dans les selles peut être intermittente.

Les données pour les porteurs asymptomatiques sont très peu nombreuses et ne permettent pas de tirer de conclusions. La présence de porteurs asymptomatiques au contact de patients infectés a été observée dans plusieurs études. La durée d'excrétion d'EHEC chez les porteurs asymptomatique n'est pas établie.

2.1.3 - Transmission à partir des porteurs symptomatiques

La transmission interhumaine à partir des porteurs symptomatiques est bien décrite dans la littérature. La transmission interhumaine joue un rôle important dans la survenue des cas secondaires d'infection à EHEC. Dans une étude menée sur 150 enfants argentins infectés en 2001-2002, un contact dans les sept jours précédant le début de signes avec un enfant âgés de moins de 5 ans présentant une diarrhée, est apparu comme un facteur de risque de développer une infection à EHEC [37]. Une étude similaire menée en France sur 136 cas de SHU pédiatrique sporadiques survenus en 2000 et 2001, a montré que la présence de diarrhée chez un membre du foyer familial (ORa IC95% : 3,74 (1,1-12,4) ou chez un autre enfant fréquentant la même collectivité (ORa IC95% : 5,73 (1,0-32,5) dans les sept jours précédant le début de diarrhée de l'enfant ayant fait un SHU, sont des facteurs de risque pour développer un SHU pédiatrique [38].

Une étude galloise menée parmi les contacts familiaux de 89 cas index d'infections à EHEC O157 survenus en lien avec une épidémie d'origine alimentaire en 2005, a estimé via une modélisation statistique que le risque de survenue de cas secondaires parmi les contacts familiaux était plus important (risque relatif de 5,3 (CI95% : 1,2-20,1) dans des foyers où le cas index était symptomatique et excréta la bactérie [39].

La transmission interhumaine à partir de porteurs symptomatiques est un mode de contamination à EHEC.

2.1.4 - Transmission à partir des porteurs asymptomatiques

A l'inverse, il n'existe pratiquement aucune donnée permettant de statuer sur le risque de transmission posé par des personnes porteuses asymptomatiques. De rares études suggèrent néanmoins que ce risque existe.

Lors d'une épidémie à EHEC O157 survenue en Ecosse en 1990 en lien avec un repas pris dans un restaurant, une fillette âgée de 8 ans a développé une diarrhée à EHEC O157 sans avoir fréquenté ce restaurant. L'investigation épidémiologique a montré que son père, qui n'avait rapporté aucun symptôme clinique, avait mangé dans ce restaurant au moment de l'épidémie soit 10 jours avant le début des signes de sa fille. Une analyse de selles chez le père a mis en évidence un EHEC O157 et les auteurs ont conclu à une transmission interhumaine à partir du père asymptomatique [40].

L'investigation d'une épidémie d'infections à EHEC O157 survenue dans une crèche au Canada, a documenté une transmission probable d'un enfant porteur asymptomatique à un autre enfant qui a ensuite développé une gastroentérite à EHEC O157 [41].

L'investigation d'une épidémie d'infections à EHEC O157 survenue en Normandie en lien avec un fromage au lait cru contaminé, a retrouvé un foyer familial avec deux enfants infectés symptomatiques qui n'avaient pas consommé le fromage en cause. Leurs parents qui n'avaient pas présenté de signes digestifs avaient consommé ce fromage dans la semaine précédant le début des signes du premier enfant malade, suggérant une transmission interhumaine d'un parent éventuellement porteur asymptomatique de la souche vers les enfants (InVS, données non publiées).

La transmission interhumaine à partir de porteurs asymptomatiques ne peut pas être exclue.

2.1.5 - Documentation du risque de transmission interhumaine

➤ Epidémies en collectivité de jeunes enfants

De nombreuses épidémies d'infections à EHEC survenues en collectivité d'enfants ont été publiées depuis 30 ans. Les épidémies attribuables à une transmission interhumaine à partir d'un cas isolé concernent majoritairement des collectivités d'enfants âgés de moins de 5 ans. A titre d'exemple, une analyse des 60 épidémies d'infections à EHEC O157 identifiées en Angleterre entre 1992 et 2009 avec une transmission d'origine interhumaine a montré que 40 % des épisodes sont survenus dans des collectivités d'enfants âgés de moins de 5 ans comparé à 8 % dans des écoles primaires et aucun dans des écoles secondaires [8]. Pour cette raison, le travail qui suit se focalisera sur les collectivités de jeunes enfants.

Certains paramètres épidémiologiques en lien avec une transmission interhumaine ont été identifiés (Tableau 1, cf. annexe 1, p. 54) pour 25 épidémies survenues entre 1984 et 2012, majoritairement à O157.

Le nombre de cas de gastroentérites aiguës (GEA) survenus lors de ces épidémies variait de 6 à 59 (médiane 23) (Tableau 1). Les taux d'attaque médians observés étaient de 24 % (extrêmes : 8-49 %) chez les enfants fréquentant ces collectivités et de 9 % (extrêmes : 0-60 %) pour le personnel travaillant dans ces structures. Le taux d'attaque par groupe d'âge était plus élevé chez les plus jeunes enfants [17,25,30,42-44].

Un dépistage de tous les enfants et du personnel de la structure ou des classes/groupes d'enfants concernés par l'épidémie a été mis en œuvre pour 14 de ces épidémies. Un taux d'attaque médian d'infections confirmées à EHEC de 10 % (extrêmes : 3-35 %) a été documenté pour 11 épidémies. Ce taux d'attaque était de 22 % (extrêmes : 3-35 %) pour les enfants (11 épidémies) et 4 % (extrêmes : 0-21 %) pour le personnel (12 épidémies). La proportion de personnes symptomatiques pour lesquelles une infection à EHEC a été confirmée biologiquement était de 50 % en médiane (extrêmes : 18-66 %) (9 épidémies) (Tableau 1).

La durée de l'épidémie a été rapportée 20 fois, avec une précision variable (jours, semaines ou mois). Les durées documentées allaient de 11 jours à 12 semaines et la moitié de ces épidémies avait duré moins d'un mois (Tableau 1). En prenant en compte la durée

d'incubation médiane et maximale des infections à EHEC rapportées dans la littérature (3-4 jours ; 10 jours) [45]. Les durées documentées témoignent de la survenue de plusieurs vagues successives de transmission interhumaine à partir d'un cas index présent dans une collectivité et en l'absence de mesures de contrôle efficaces.

En termes de dynamique globale de l'épidémie, pour les quelques épisodes documentés, on constate que l'épidémie débute généralement dans les groupes d'enfants les plus jeunes (0-2 ans), avant d'affecter les groupes d'enfants plus âgés [17,46,47]. Dans les six épisodes documentés, la quasi-totalité des groupes d'enfants des collectivités concernées a été touchée (Tableau 1).

Une étude, réalisée en Angleterre, sur tous les enfants âgés de moins de 6 ans infectés par un EHEC qui fréquentaient une collectivité de jeunes enfants, a documenté la survenue d'au moins un cas secondaire dans 6 (7 %) des 83 collectivités concernées [14].

➤ **Epidémies en collectivité de jeunes enfants en France**

En se basant sur les données de la littérature et l'expérience de l'InVS (et antérieurement du Réseau national de santé publique - RNSP) depuis la mise en place de la surveillance du SHU pédiatrique en 1995, les épisodes de cas groupés d'infections à EHEC en collectivités de jeunes enfants sont très rares en France. Une épidémie d'infections à EHEC O111 a entraîné quatre cas de SHU pédiatrique en Bretagne en 2012 via une transmission interhumaine en crèche. Un épisode a été identifié en Picardie en 1992. Il s'est accompagné sur une période de trois mois de la survenue de 10 cas de SHU pédiatriques à EHEC O111 [48]. L'investigation de cette épidémie a conclu à une transmission interhumaine de la souche épidémique au sein de huit familles résidant dans une communauté géographiquement circonscrite. Tous les enfants malades fréquentaient la crèche ou une des deux écoles primaires de la zone géographique [48]. La survenue des cas sur une période aussi longue est en faveur de la capacité des souches d'EHEC à persister dans une communauté via un portage prolongé ou une transmission interhumaine persistante si des mesures de contrôle ne sont pas mises en œuvre pour interrompre cette transmission. Il est toutefois important de noter que cette souche O111 présentait un pathotype particulier hybride EHEC et EAggEC (comme la souche O104:H4 de 2011), possiblement impliqué dans sa haute transmissibilité [49].

Parce que les infections à EHEC ne sont pas diagnostiquées en routine, la surveillance est basée sur la notification des SHU ; donc la probabilité de détecter les épisodes pour lesquels aucun enfant n'a présenté un SHU est faible. La fréquence des épisodes de cas groupés d'infection à EHEC en collectivité de jeunes enfants est probablement sous-estimée en France. Ceci pourrait expliquer la rareté apparente de ces événements en France par rapport à d'autres pays.

Une autre explication pour la rareté de ces épisodes en France serait la rareté des EHEC comme étiologie de diarrhée chez les enfants en France (cf. infra).

Une étude a été réalisée au CNR associé *E. coli* à l'hôpital Robert Debré sur les étiologies bactériennes des cas de diarrhée infectieuse chez des enfants (<15 ans) se présentant aux urgences de l'hôpital. Une recherche spécifique d'EHEC dans les selles a été réalisée pour chaque enfant présentant des selles glaireuses ou glairo-sanglantes. En 2013, sur 322 enfants présentant des selles glaireuses ou glairo-sanglantes seuls 2 (0,6 %) étaient infectés par EHEC, suggérant que ce pathogène est une étiologie rare chez les enfants avec une diarrhée [50].

Les épidémies en collectivité d'enfants attribuables à une transmission interhumaine surviennent majoritairement dans les collectivités d'enfants âgés de moins de 5 ans. Les taux d'attaque observés sont extrêmement variables, et généralement plus élevés parmi les enfants les plus jeunes. De tels épisodes ont rarement été décrits en France.

➤ **Données issues d'études menées dans l'entourage familial des personnes infectées**

▪ **Etudes menées dans le contexte d'une épidémie**

En plus des données issues des épidémies survenues en collectivité de jeunes enfants, d'autres épisodes de cas groupés d'infections à EHEC ont permis d'étudier la transmission interhumaine au sein des foyers familiaux des cas index.

Quatre épidémies d'infections à EHEC (3 avec une source alimentaire et 1 en lien avec une ferme pédagogique) pour lesquelles une étude a été menée dans l'entourage familial des cas, ont été retenues [39,51-53] (Tableau 2, cf. annexe 1, p. 60). Le nombre de foyers avec un cas index investigué en lien avec ces épidémies variait de 16 à 89.

La présence d'au moins un cas de gastro-entérite a été rapportée dans 0, 12 et 22 % des trois études documentées. Parmi les contacts dépistés, 9 % en médiane (extrêmes : 0-21 %) étaient positifs pour EHEC. Dans les deux épisodes documentés, 11 % et 20 % des contacts ont été détectés porteurs asymptomatiques d'EHEC. Dans deux épisodes, la transmission interhumaine à partir d'un cas index adulte est apparue rare [39,51].

▪ **Etudes menées autour des cas sporadiques**

Les études menées dans l'entourage familial de personnes infectées par un EHEC constituent une source de données sur la transmission interhumaine.

Six études ont été identifiées (Tableau 3, cf. annexe 1, p. 66). Elles ont une durée variable (médiane 2 ans ; extrêmes : 1-9 ans). Les cas index étaient pour quatre d'entre elles des enfants atteints de SHU et pour les deux autres des personnes infectées par EHEC O157.

Une limite de ces études est la probable sous-estimation du nombre de contacts colonisés par un EHEC, du fait d'un délai parfois important entre la survenue du cas index et la recherche de portage chez les contacts. [19].

Dans ces études le pourcentage de contacts recrutés allait de 70 à 100 % et le pourcentage de réalisation de recherche spécifique d'EHEC dans les selles parmi ces contacts allait de 56 % à 100 %. La survenue d'au moins un épisode de gastroentérite parmi les contacts a été documentée pour 2 à 56 % des foyers investigués (médiane 23 %) et pour 1 à 48 % des contacts investigués (médiane 22 %). Trois de ces études ont montré que les membres d'un même foyer étaient différemment atteints par la transmission interhumaine [18,19,36] : les enfants de la même fratrie avaient plus souvent une gastro-entérite que les parents et les grands-parents présents. La proportion médiane des contacts positifs asymptomatiques rapportée était de 64 % ce qui témoigne d'un portage asymptomatique fréquent parmi les contacts familiaux.

Au total, des cas de gastroentérite sont signalés avec une fréquence très variable dans l'entourage familial des cas, qu'il s'agisse d'un contexte épidémique ou de cas sporadiques. Lorsque le cas index est un enfant, la fratrie est plus à risque de se contaminer que les adultes.

2.2 - Facteurs qui influencent la transmission au niveau individuel et collectif

Plusieurs facteurs influencent la transmission à partir d'un cas dans une structure, certains liés à l'individu et d'autres liés à l'environnement dans la structure. Ces derniers représentent des leviers d'action potentiels pour diminuer la transmission secondaire.

2.2.1 - Jeune âge

Etudes et investigations d'épidémie ont démontré que le risque de survenue de cas secondaires via une transmission interhumaine est plus important quand le cas index est un enfant et particulièrement un enfant âgé de moins de 5 ans. Ceci est vraisemblablement associé à : 1) la non acquisition des pratiques d'hygiène de base chez les jeunes enfants, 2) une durée de portage EHEC plus longue que chez les enfants plus âgés et les adultes

[14,15], et 3) la difficulté de gestion d'une diarrhée infectieuse chez un enfant en bas âge qui porte des couches [17,44,54].

L'analyse des cas secondaires d'infections à EHEC O157 survenus en Ecosse entre 1999 et 2008 a montré que 90 % des 246 cas secondaires étaient dus à une transmission interhumaine à partir d'un cas index pédiatrique [9]. Une revue de 90 épidémies d'infections à EHEC O157 a montré des taux de transmission secondaire plus élevés dans les épidémies où l'âge médian des cas index était <6 ans et dans un contexte de collectivité de jeunes enfants [10].

Une étude galloise a également montré par un modèle statistique que le risque de survenue de cas secondaires était plus important dans des foyers avec plusieurs enfants et dans lesquels le cas index était âgé de moins de 5 ans [39].

2.2.2 - Regroupement d'individus à risque de développer la maladie et de transmettre l'infection

Il y a un risque accru de transmission interhumaine et de survenue de cas secondaires dans des lieux où se concentrent des populations à risque (foyers familiaux avec enfants, collectivité de jeunes enfants, maisons de retraite, hôpitaux pour des personnes avec un handicap mental) [17,29;35,36,55-58]. Ces populations sont doublement à risque, à la fois pour la fréquence de cette voie de transmission à cause d'un défaut d'hygiène des mains et de l'incontinence fécale et également pour le développement des formes symptomatiques des infections à EHEC. Des taux d'attaque pouvant atteindre 37 et 48 % dans des collectivités de jeunes enfants [31,59] et 30 et 34 % dans des maisons de retraite [55,60] ont été documentés.

2.2.3 - Contamination environnementale des collectivités de jeunes enfants

La transmission interhumaine et la contamination environnementale des lieux de vie sont étroitement liées dans les collectivités de jeunes enfants. Deux études américaines menées dans les années 80 dans des crèches avec survenue d'épidémie de gastroentérites aiguës (GEA) ont analysé le rôle de la contamination environnementale dans la transmission des agents pathogènes comme les EHEC [61,62]. Dans ces structures, sont souvent accumulés de nombreux objets qui peuvent servir de vecteurs passifs de transmission : chaises hautes, tables à langer, tétines, jouets communs et divers équipements (chaises, tables, placards, etc.) [54]. Ces objets sont mis à la disposition de l'ensemble des enfants dans un groupe voire dans plusieurs groupes. A partir d'un cas index de GEA, en l'absence de mesures de contrôle et de prévention efficaces, la contamination large de l'environnement (sols, murs) et des objets vecteurs par de la matière fécale peut se faire rapidement via les mains des enfants et du personnel [61]. Les objets identifiés comme les plus souvent contaminés lors des épidémies documentées dans ces deux études, étaient les tables à langer, le sol des zones de jeu et les poignées des réceptacles pour la gestion des couches souillées [61]. En outre, l'habitude des jeunes enfants de porter les objets à leur bouche accroît le risque de contamination à partir d'un environnement contaminé [54].

2.2.4 - Structure et organisation des collectivités de jeunes enfants

Plusieurs aspects de l'organisation des collectivités de jeunes enfants ont été identifiés comme facteur favorisant la transmission interhumaine des EHEC.

➤ Surpeuplement et non-respect du ratio prédéfini personnel-enfants

Lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 au Pays de Galles en 1995, les auteurs ont constaté un dépassement du ratio personnel-enfants établi pour la crèche concernée pendant les 13 jours précédant le début des signes des cas. Les auteurs ont conclu que le dépassement de ce ratio avait réduit la capacité du personnel à mettre en œuvre les mesures d'hygiène nécessaires pour éviter la transmission interhumaine parmi les enfants [47]. Cette hypothèse est confortée par une étude américaine menée dans cinq collectivités de jeunes enfants avec une épidémie de GEA [62]. Dans une des cinq structures étudiées, un problème récurrent d'absence de personnel a été documenté et les auteurs ont noté des

difficultés à identifier et gérer correctement un cas index de GEA. Ceci aurait pu favoriser une transmission du pathogène aux environs, aux autres enfants et aux membres de personnel [62]. Un surpeuplement a également été documenté parmi les facteurs déclenchants d'une épidémie d'infections à EHEC O157 dans une crèche en Irlande en 1998 [25].

➤ **Partage des sanitaires de la structure**

Le passage d'un enfant diarrhéique aux toilettes et l'absence de mise en place immédiate des mesures d'hygiène dans ces sanitaires souillés peut entraîner une contamination environnementale des lieux puis des autres enfants les fréquentant [24,25,41].

➤ **Regroupement des enfants en début et fin de journée et changement de section de crèche**

Deux phénomènes courants dans des collectivités de jeunes enfants sont susceptibles de favoriser une transmission interhumaine des EHEC entre les enfants des différents groupes et sections : le regroupement dans une même salle d'enfants d'âges différents qui arrivent tôt ou partent tard et le changement de section en fonction de l'âge.

Le regroupement matin et soir d'enfants d'âges différents fréquentant des sections différentes des crèches semble être une pratique courante dans des collectivités de jeunes enfants [24,41,46,63]. Cette pratique pourrait faciliter la transmission vers d'autres collectivités par exemple école primaire d'une communauté.

Au cours de l'épidémie d'infections à EHEC O111 survenue dans la crèche en Bretagne en 2012, les trois premiers cas étaient survenus dans un (groupe A) des trois groupes de la structure. Les cas index des deux autres groupes (groupes B et C) étaient survenus plus tardivement après les cas du groupe A, quatre jours pour groupe B et 24 jours pour le groupe C. Dans cette structure chacun des trois groupes était indépendant et avait ses propres sanitaires et dortoir mais les enfants des groupes B et C qui arrivaient tôt le matin étaient pris en charge dans l'espace dédié au groupe A avant de rejoindre leur groupe respectif [64]. La chronologie des dates de début de signes des cas suggère que les cas survenus dans les groupes B et C pourraient être secondaires à une transmission interhumaine lors du regroupement des enfants.

Le changement de section au sein de la structure en fonction de l'âge a été citée comme probable facteur favorisant dans trois investigations d'épidémie d'infections à EHEC en crèche [25,41,46].

➤ **Fréquentation de plusieurs enfants d'une même fratrie**

La présence de plusieurs enfants d'une même fratrie dans une collectivité de jeunes enfants est apparue comme un important facteur dans la propagation d'une souche d'EHEC O157 lors d'une épidémie survenue dans l'Illinois [63]. Les auteurs concluent qu'une transmission interhumaine dans le foyer familial avait contribué à la propagation de l'épidémie dans la crèche.

Ces données comme celles présentées ci-dessus montrent que la transmission interhumaine des infections à EHEC semble se faire facilement et régulièrement dans des foyers familiaux avec plusieurs enfants.

2.2.5 - Présence d'enfants symptomatiques dans une collectivité de jeunes enfants

Un des plus importants facteurs dans la propagation des épidémies d'infections à EHEC en collectivité de jeunes enfants, est le maintien dans la structure des enfants ayant des symptômes de GEA. Ces enfants sont une source potentielle de contamination de l'environnement dans lequel ils sont pris en charge et des autres enfants et personnels si des mesures d'exclusion et d'hygiène ne sont pas immédiatement prises suite à leur identification. Trois principales raisons ont été identifiées pour expliquer la présence des enfants symptomatiques dans de telles structures : l'absence d'une procédure explicite de gestion des enfants avec symptômes de GEA, le non-respect d'une telle procédure par le

personnel de la structure et le fait que les parents continuent à faire garder leurs enfants symptomatiques dans la collectivité sans en informer le personnel.

➤ ***Absence d'une procédure explicite de gestion d'enfant avec symptômes de GEA***

L'investigation d'une épidémie d'infections à EHEC O157 dans une crèche aux Etats-Unis en 2004 a conclu que l'absence d'une procédure écrite de gestion des enfants avec une GEA symptomatique a été un élément clé dans la survenue de l'épisode [65].

➤ ***Non-respect par le personnel d'une procédure de gestion existante***

Plusieurs publications d'investigations d'épidémies d'infections à EHEC soulignent l'importance du respect strict d'une politique d'exclusion des enfants symptomatiques avec isolement en attendant l'arrivée de son parent/tuteur [24,41,44,47,65]. L'investigation d'une épidémie au Pays de Galles en 1995 a montré que les deux premiers cas symptomatiques de l'épisode avaient fréquenté la structure pendant les deux premiers jours de leurs symptômes [47]. Une investigation canadienne a montré que trois cas ont continué à fréquenter la structure malgré la présence d'une diarrhée [41]. Les auteurs concluent que la présence de ces enfants a certainement contribué à la propagation, voire au déclenchement (au Pays de Galles) de l'épidémie [41,47]. Les auteurs de l'investigation d'une épidémie d'infections à EHEC O157 dans une crèche au Canada en 2002, citent une exclusion non systématique de la structure et un isolement non systématique d'enfants symptomatiques comme des facteurs clés dans la propagation de cet épisode qui a duré six semaines [24]. Les auteurs soulignent également l'absence de registre pour documenter les symptômes des enfants et la demande éventuelle auprès des parents de récupération de l'enfant. Dans une étude rétrospective menée en Angleterre en 2010-2011 sur 151 enfants âgés de moins de 6 ans infectés par EHEC et fréquentant 201 crèches, il a été estimé qu'environ la moitié des enfants pour lesquels l'information était disponible avait fréquenté leur collectivité pendant leur phase infectieuse [14].

➤ ***Enfant symptomatique mis en collectivité par ses parents***

Lors d'une épidémie au Canada, une étude qualitative auprès des parents de la crèche concernée a montré que certains d'entre eux ne comprenaient pas la nécessité de signaler au personnel la survenue d'une diarrhée chez leur enfant ni de le garder à domicile dans ce contexte [41]. Les auteurs soulignent le rôle des pressions socio-économiques qui peuvent conduire des parents à mettre un enfant malade dans la crèche ou même dans une autre structure collective si une exclusion a été imposée par la crèche habituelle [47,54].

➤ ***Absence ou non-respect des protocoles d'hygiène et de désinfection***

Le dernier facteur clé pouvant favoriser la propagation d'une souche de EHEC dans une collectivité de jeunes enfants est l'absence (ou le non-respect) d'un protocole d'hygiène et de désinfection adaptée permettant au personnel de gérer correctement un épisode de diarrhée chez un enfant. Des problèmes d'hygiène globaux et en particulier liés au change des couches des enfants en bas âge ont été mis en évidence [25,54,65]. Une investigation dans une crèche aux Etats-Unis en 2004 avait retrouvé de multiples non-conformités en termes d'hygiène dont une utilisation inadaptée des tables à langer et le change des couches des enfants sur le sol [65]. Des moyens insuffisants pour le change des couches et la préparation de la nourriture ont également été documentés lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 en Irlande en 1998 [25].

Références

- [1] Teunis P, Takumi K, Shinagawa K. Dose response for infection by *Escherichia coli* O157:H7 from outbreak data. *Risk Anal* 2004; 24: 401-7.
- [2] Tuttle J, Gomez T, Doyle MP, Wells JG, Zhao T, Tauxe RV, *et al.* Lessons from a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 185-92.
- [3] Tilden J Jr, Young W, McNamara AM, Custer C, Boesel B, Lambert-Fair MA, *et al.* A new route of transmission for *Escherichia coli*: infection from dry fermented salami. *Am J Public Health* 1996; 86: 1142-45.
- [4] Cornick NA, Jelacic S, Ciol MA, Tarr PI. *Escherichia coli* O157:H7 infections: discordance between filterable fecal shiga toxin and disease outcome. *J Infect Dis* 2002; 186: 57-63.
- [5] Klein EJ, Stapp JR, Clausen CR, Boster DR, Wells JG, Qin X, *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point-of-care study. *J Pediatr* 2002; 141(2): 172-77.
- [6] Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 603-9. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320345/pdf/04-0739.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [7] Luna-Gierke RE, Wymore K, Sadlowski J, Clogher P, Gierke RW, Tobin-D'Angelo M, *et al.* Multiple-Aetiology Enteric Infections Involving Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* - FoodNet, 2001-2010. *Zoonoses Public Health*. 2014; 61(7): 492-98. doi: 10.1111/zph.12098. Epub 2014 Feb 1.
- [8] Health Protection Agency 2011 1. The VTEC Support Document : Background evidence for the Public Health Management of infection with Verotoxigenic *Escherichia coli*(VTEC). Health Protection Agency 2011, 34 pages. Disponible sur : http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1279889257510 (consulté le 29/07/2014).
- [9] Locking ME, Pollock KG, Allison LJ, Rae L, Hanson MF, Cowden JM. *Escherichia coli* O157 infection and secondary spread, Scotland, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:524-27. Disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165990/pdf/10-0167_finalD.pdf (consulté le 29/07/2014).
- [10] Snedeker KG, Shaw DJ, Locking ME, Prescott RJ. Primary and secondary cases in *Escherichia coli* O157 outbreaks: a statistical analysis. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 144. doi: 10.1186/1471-2334-9-144. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2741466/pdf/1471-2334-9-144.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [11] Mody RK, Griffin PM. Fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: what should be done to prevent secondary cases? *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1141-44.
- [12] Pai CH, Ahmed N, Lior H, Johnson WM, Sims HV, Woods DE. Epidemiology of sporadic diarrhea due to verocytotoxin-producing *Escherichia coli*: a two-year prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157: 1054-57.
- [13] Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, *et al.* Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(8): 1132-40. doi: 10.1093/cid/cis1218. Epub 2013 Jan 8.

- [14] Dabke G, Le Menach A, Black A, Gamblin J, Palmer M, Boxall N, *et al.* Duration of shedding of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in children and risk of transmission in childcare facilities in England. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 327-34.
- [15] Desai M, Crawley-Boevey E, Verlander NQ, Brock A, Fraser G, Wade J, *et al.* Factors associated with prolonged *Escherichia coli* O157 infection in a school outbreak. *Public Health* 2013; 127: 582-85.
- [16] Karch H, Rüssmann H, Schmidt H, Schwarzkopf A, Heesemann J. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1602-5.
- [17] Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, Braun JE, MacDonald KL. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 1993; 269: 883-88.
- [18] Heuvelink AE, Van de Kar NC, Van Der Velden TJ, Chart H, Monnens LA. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in household members of children with hemolytic-uremic syndrome in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 709-14.
- [19] Lopez EL, Diaz M, Devoto S, Grinstein S, Woloj M, Murray BE, *et al.* Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 20-4.
- [20] Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-86.
- [21] 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: 553-56.
- [22] Heymann DL. *Control of Communicable Diseases Manual*. 2004. Washington DC, USA: American Public Health Association, 18th (edn)
- [23] Shah S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged fecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at a day care center. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 835-36.
- [24] Galanis E, Longmore K, Hasselback P, Swann D, Ellis A, Panaro L. Investigation of an *E. coli* O157:H7 outbreak in Brooks, Alberta, June-July 2002: the role of occult cases in the spread of infection within a daycare setting. *Can Commun Dis Rep* 2003; 29: 21-8.
- [25] O'Donnell JM, Thornton L, McNamara EB, Prendergast T, Igoe D, Cosgrove C. Outbreak of Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in a child day care facility. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 54-8.
- [26] Gouveia S, Proctor ME, Lee MS, Luchansky JB, Kaspar CW. Genomic comparisons and Shiga toxin production among *Escherichia coli* O157:H7 isolates from a day care center outbreak and sporadic cases in southeastern Wisconsin. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 727-33. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104616/pdf/jm000727.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [27] Ludwig K, Ruder H, Bitzan M, Zimmermann S, Karch H. Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in a large family. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 238-41.
- [28] Karmali MA, Arbus GS, Ish-Shalom N, Fleming PC, Malkin D, Petric M, *et al.* A family outbreak of hemolytic-uremic syndrome associated with verotoxin-producing *Escherichia coli* serotype O157:H7. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 409-14.
- [29] Tourdjman M, Hostetler T, Reuer J, Ciaffoni C, Cieslak P, Lewis P, *et al.* Duration of Shedding and Secondary Household Transmission of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* O26 During an Outbreak in a Childcare Center, Oregon, October–December 2010. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2012; 1: 329-32.

- [30] Wahl E, Vold L, Lindstedt BA, Bruheim T, Afset JE. Investigation of an *Escherichia coli* O145 outbreak in a child day-care centre--extensive sampling and characterization of eae- and stx1-positive *E. coli* yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 38. doi: 10.1186/1471-2334-11-238.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188501/pdf/1471-2334-11-238.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [31] Brown JA, Hite DS, Gillim-Ross LA, Maguire HF, Bennett JK, Patterson JJ, *et al.* Outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O26: H11 infection at a child care center in Colorado. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 379-83.
- [32] Kuusi M, Eklund M, Siitonen A, Virkki M, Häkkinen P, Mäkelä R. Prolonged shedding of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 279.
- [33] Frank C, Milde-Busch A, Werber D. Results of surveillance for infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) of serotype O104:H4 after the large outbreak in Germany, July to December 2011. *Euro Surveill* 2014; 19(14): pii. 20760.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20760> (consulté le 29/07/2014).
- [34] Staples M, Graham RM, Doyle CJ, Smith HV, Jennison AV. Prolonged and mixed non-O157 *Escherichia coli* infection in an Australian household. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E140-3.
- [35] Parry SM, Salmon RL. Sporadic STEC O157 infection: secondary household transmission in Wales. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4): 657-61.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640253/pdf/9866745.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [36] Ludwig K, Sarkim V, Bitzan M, Karmali MA, Bobrowski C, Ruder H, *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection and antibodies against Stx2 and Stx1 in household contacts of children with enteropathic hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1773-82.
- [37] Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, Vallés P, Roldán CD, *et al.* Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(5): 763-71.
Disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600246/pdf/07-1050_finalR.pdf (consulté le 29/07/2014).
- [38] Vaillant V, Espié E, de Valk H, Durr U, Barataud D, Bouvet P, *et al.* Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections in children in France. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 650-53.
- [39] Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1189-96.
- [40] Marsh J, MacLeod A, Hanson F, Emmanuel FXS, Frost JA, Thomas A. A restaurant-associated outbreak of *E. coli* O157 infection. *J Public Health Med* 1992; 14: 78-83.
- [41] Gilbert M, Monk C, Wang HL, Diplock K, Landry L. Screening policies for daycare attendees: lessons learned from an outbreak of *E. coli* O157:H7 in a daycare in Waterloo, Ontario. *Can J Public Health* 2008; 99: 281-85.
- [42] Sugiyama A, Iwade Y, Akachi S, Nakano Y, Matsuno Y, Yano T, *et al.* An outbreak of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in a nursery school in Mie Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 398-400.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/58/398.pdf> (consulté le 31/07/2014).

- [43] Kanazawa Y, Ishikawa T, Shimizu K, Inaba S. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* outbreaks in nursery and primary schools. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 326-27.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/60/326.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [44] Allaby MA, Mayon-White R. *Escherichia coli* O 157: outbreak in a day nursery. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1995; 5: R4-6.
- [45] Bertholet-Thomas A, Ranchin B, King LA, Bacchetta J, et al. Post-diarrheal haemolytic uremic syndrome: when shall we consider it? Which follow-up?. *Arch Pediatr* 2011;18:823-30.
- [46] Spika JS, Parsons JE, Nordenberg D, Wells JG, Gunn RA, Blake PA. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with *Escherichia coli* O157:H7 in a day care center. *J Pediatr* 1986; 109: 287-91.
- [47] Al-Jader L, Salmon RL, Walker AM, Williams HM, Willshaw GA, Cheasty T. Outbreak of *Escherichia coli* O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Child* 1999; 81: 60-3.
- [48] Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ille D, Cuvelier B, Capek I, et al. Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111--associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 36-9.
- [49] Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Schmidt H, Minelli F, Bingen E, et al. Enterohemorrhagic, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:H2 associated with an outbreak of hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 840-42.
- [50] Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*. Rapport activité annuel 2013.
Disponible sur <http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-000057-00c/rapport-cnr-ess-2013-pdf.pdf> (consulté le 8/10/2014).
- [51] Sin MA, Takla A, Flieger A, Prager R, Fruth A, Tietze E, et al. Carrier prevalence, secondary household transmission, and long-term shedding in 2 districts during the *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany, 2011. *J Infect Dis* 2013; 207: 432-38.
- [52] Nabae K, Takahashi M, Wakui T, Kamiya H, Nakashima K, Taniguchi K, et al. A Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 outbreak associated with consumption of rice cakes in 2011 in Japan. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1897-904.
- [53] Ihekweazu C, Carroll K, Adak B, Smith G, Pritchard GC, Gillespie IA, et al. Large outbreak of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in visitors to a petting farm in South East England, 2009. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1400-13.
- [54] Lee MB, Greig JD. A review of enteric outbreaks in child care centers: effective infection control recommendations. *J Environ Health* 2008; 71(3): 24-32, 46. Review
- [55] Afza M, Hawker J, Thurston H, Gunn K, Orendi J. An outbreak of *Escherichia coli* O157 gastroenteritis in a care home for the elderly. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1276-81.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870527/pdf/S0950268806006546a.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [56] Pavia AT, Nichols CR, Green DP, Tauxe RV, Mottice S, Greene KD, et al. Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1990; 116: 544-51.
- [57] Ryan CA, Tauxe RV, Hosesek GW, Wells JG, Stoesz PA, McFadden HW Jr, et al. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in a nursing home: clinical, epidemiological, and pathological findings. *J Infect Dis* 1986; 154: 631-38.
- [58] Kohli HS, Chaudhuri AK, Todd WT, Mitchell AA, Liddell KG. A severe outbreak of *E. coli* O157 in two psychogeriatric wards. *J Public Health Med* 1994; 16: 11-5.

- [59] Cheasty T, Robertson R, Chart H, Mannion P, Syed Q, Garvey R, Rowe B. The use of serodiagnosis in the retrospective investigation of a nursery outbreak associated with *Escherichia coli* O157:H7. *J Clin Pathol*. 1998; 51(7): 498-501.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500800/pdf/jclinpath00268-0010.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [60] Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Friesema IH, Heuvelink AE, de Boer E, *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 outbreak, The Netherlands, September-October 2005. *Euro Surveill* 2006; 11: 182-85.
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=636> (consulté le 29/07/2014).
- [61] Van R, Morrow AL, Reves RR, Pickering LK. Environmental Contamination in Child Day-Care Centers. *Am J Epidemiol* 1991; 133(5): 460-70.
- [62] Ekanem EE, DuPont HL, Pickering LK, Selwyn BJ, Hawkins CM. Transmission dynamics of enteric bacteria in day-care centers. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 562-72.
- [63] Gallagher L, Soyemi K, Conover C, Austin C, Saathoff-Huber L, Nelson S, *et al.* Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in a child care center in Cook County, Illinois, with prolonged shedding and household transmission. *Am J Infect Control* 2013; 41: 936-38.
- [64] Tillaut H, King L. Cas groupés d'infections à *E. coli* entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan. Novembre 2012-janvier 2013. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire 2014, 20 p.
Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- [65] Raffaelli RM, Paladini M, Hanson H, Kornstein L, Agasan A, Slavinski S, *et al.* Child care-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 951-53.

3 - Diagnostic d'une infection à EHEC

Le diagnostic repose, d'une part, sur la mise en évidence, directement à partir des selles et/ou après culture, des principaux gènes de virulence des EHEC (*Stx* et *eae*) et, d'autre part, en cas de SHU, sur la présence d'anticorps spécifiques anti-lipopolysaccharide (anti-LPS) (Fig. 1) [1,2].

3.1 - Prélèvements

Le diagnostic des infections à EHEC est difficile, ces bactéries étant rapidement éliminées du tube digestif. La quantité présente dans les selles est très faible ($<10^2$ UFC/g de selles), surtout au moment du SHU. Une étude réalisée par Tarr *et al.* a montré qu'au cours d'un SHU, le recueil des selles doit s'effectuer au maximum quatre à six jours après le début des prodromes digestifs pour que l'analyse soit contributive [3,4]. Les selles peuvent être recueillies également par écouvillonnage rectal, les patients admis pour SHU présentant souvent un arrêt du transit intestinal. Le prélèvement doit être fait avant toute prise d'antibiotique et doit être transporté rapidement au laboratoire, ou conservé à + 4°C et envoyé dans un milieu de transport si l'analyse n'est pas réalisée sur place. Les selles doivent être congelées si l'analyse n'est pas réalisée dans les 36 heures.

3.2 - Mise en évidence des toxines et des gènes de virulence

3.2.1 - Effet cytopathogène

La technique de référence pour la recherche de toxines *Stx* libres dans les selles ou sur des souches isolées, est la cytotoxicité sur cellules Vero ou HeLa, qui doit être neutralisée par un antisérum anti-*Stx* pour affirmer que la cytotoxicité observée est bien liée à la présence d'une activité toxique de type *Stx*. Ce test est spécifique, mais il est difficile à mettre en œuvre et ne peut être effectué qu'en laboratoire spécialisé [5]. Il n'est pas réalisé en France.

3.2.2 - Méthodes moléculaires

Compte tenu de la présence en très faible quantité des EHEC dans les selles, l'amplification génique *in situ* par PCR des gènes *stx* et/ou du gène *eae* représente une méthode de choix. Elle constitue la méthode la plus sensible pour détecter les EHEC à partir des selles, généralement après un enrichissement de 4 à 6 heures en eau peptonée. Le bouillon est repiqué sur milieu de Drigalski. La PCR peut être réalisée directement sur le bouillon et/ou sur la nappe de colonies bactériennes ayant poussé sur le milieu de Drigalski.

De très nombreux systèmes de PCR ont été décrits. Les gènes *stx* (*stx1*, *stx2* et variants) et *eae* peuvent être recherchés séparément ou par PCR multiplex. Les méthodes de PCR en temps réel permettent un diagnostic plus rapide que les méthodes conventionnelles de PCR [6-11].

En cas de positivité de la PCR, l'isolement de la bactérie est indispensable dans un but épidémiologique mais aussi pour caractériser les facteurs de pathogénicité de la souche en cause et en particulier les variants *stx* considérés comme un facteur prédictif de sévérité des infections à EHEC.

Cependant, l'isolement de la souche est parfois très difficile et nécessite de pratiquer de nombreuses PCR sur colonies isolées. Cette recherche peut malgré tout s'avérer infructueuse.

3.3 - Tests immunologiques

De nombreux tests immunologiques permettent la détection des EHEC directement dans les selles ou après une phase d'enrichissement en bouillon : tests EIA (*Enzyme ImmunoAssay*), OIA (*Optical ImmunoAssay*), immunochromatographie, etc. Ces tests détectent l'antigène O157 et/ou les toxines *Stx*. Ils doivent être utilisés selon les instructions strictes des

industriels. Ils sont faciles à mettre en œuvre et constituent lorsqu'ils sont positifs une alerte pour le clinicien. Cependant, aucune étude solide (nombre de selles et durée de l'étude suffisants, contexte épidémique et non-épidémique, technique de référence en parallèle,...) publiée n'a permis de mettre en évidence une sensibilité ou une spécificité permettant leur validation à partir des selles. De plus la lecture de ces tests est parfois difficile et ils peuvent donner des résultats faussement positifs par des réactions croisées avec des virus entériques ou d'autres bactéries. Ils doivent toujours être confirmés par des méthodes moléculaires [7,12-15].

3.4 - Isolement et caractérisation des souches

Les EHEC étant présents en quantité parfois très faible dans les selles, il est indispensable de réaliser un enrichissement des selles [7]. En médecine humaine, il est classique d'utiliser de l'eau peptonée tamponnée pouvant être additionnée de vancomycine. Après cette phase d'enrichissement de 4 à 6 heures, la selle est mise en culture sur des milieux spécifiques et des milieux traditionnels pour les bactéries entéropathogènes [5,16].

3.4.1 - EHEC de sérotype O157:H7

La plupart des souches d'EHEC O157:H7 ne fermentent pas le sorbitol et ne produisent pas de β -glucuronidase, ce qui permet l'utilisation de milieux dédiés comme le milieu de Mac Conkey Sorbitol (SMAC) ou le milieu de Mac Conkey Sorbitol – CT (Céfixime-Tellurite), sur lesquels les colonies suspectes apparaissent transparentes [5,16] ; des souches d'EHEC O157:H7 fermentant le sorbitol ont cependant été décrites. Des milieux chromogènes pour la détection des souches O157 ont également été développés, comme le milieu CHROMagar O157, sur lequel les EHEC O157:H7 donnent des colonies mauves. Dans tous les cas, les colonies suspectes doivent être agglutinées par un sérum anti O157 (et éventuellement H7), et il faut confirmer qu'elles appartiennent bien à l'espèce *E. coli* [17].

3.4.2 - EHEC non O157

Les EHEC non O157 n'ont aucune propriété biochimique commune permettant leur détection sur un milieu particulier. On utilise les milieux traditionnels pour les bactéries entéropathogènes (Drigalski, Hektoen), ainsi que des milieux chromogènes pour entérobactéries ou des milieux chromogènes permettant la mise en évidence de certaines populations d'EHEC, par exemple sous forme de colonies mauves sur le milieu CHROMagarSTEC. Ce milieu utilise certaines caractéristiques présentes chez une majorité d'EHEC (comme la résistance au tellurite). L'utilisation de gélose au sang de mouton permet également la mise en évidence de l'entérohémolyse, présente chez environ 85 % des EHEC. La confirmation des EHEC non O157 nécessite d'avoir recours à des méthodes moléculaires pour rechercher les gènes de virulence.

Le sérotypage O permet de caractériser la souche dans un but épidémiologique. Il consiste en l'agglutination des colonies à l'aide des sérums spécifiques anti-O (dirigés contre le lipopolysaccharide, ou LPS), permettant de détecter certains sérotypes connus pour être des EHEC (ex. : O26, O111, O55, O145, O104, etc.). Le sérotypage H (sérums dirigés contre des antigènes de flagelle) peut être réalisé secondairement. Pour des sérotypes plus rares qui nécessitent des sérums de typage rares ou en cas de souches auto-agglutinables, des techniques moléculaires (PCR, RFLP et séquençage) permettent de déterminer le « sérotype moléculaire ».

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques ne doit pas être réalisée en routine. En effet, actuellement, l'utilisation d'antibiotiques n'est pas recommandée dans les diarrhées à EHEC, car elle constituerait un facteur de risque de déclenchement d'un SHU par libération de toxines Stx.

L'isolement des souches est indispensable pour des études d'épidémiologie moléculaire (« pulsotypie », « Rep-PCR », « MLVA », etc.), afin de déterminer l'origine d'une épidémie (comparaison avec les souches animales ou alimentaires), ou de différencier les cas sporadiques des cas épidémiques [7,12].

3.5 - Sérodiagnostic

Dans la majorité des cas, les malades développent des anticorps anti-LPS, dont la détection est réalisée sur un sérum précoce et le cas échéant un sérum tardif afin d'observer une augmentation du titre des anticorps attestant de l'infection. L'importance de la réponse immunitaire est directement liée à la sévérité de la maladie.

La détection des anticorps anti-LPS de huit sérogroupes (O157, O26, O91, O103, O111, O128, O145, O104) est réalisée au Centre national de référence (CNR) *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) par une technique de Line-blot. Les IgM et IgA sont généralement détectables précocement, à un titre souvent très élevé, et permettraient d'attester de l'infection même plusieurs semaines après le début des prodromes digestifs [7,12,18].

La recherche de ces anticorps est indispensable pour le diagnostic et pour des études épidémiologiques lorsque la mise en évidence directe des gènes codant pour les toxines Stx et/ou des EHEC dans les selles est négative, ou n'a pas pu être réalisée [1]. Cependant aucune étude solide n'a vraiment été menée pour valider l'utilisation de cette sérologie en pratique clinique.

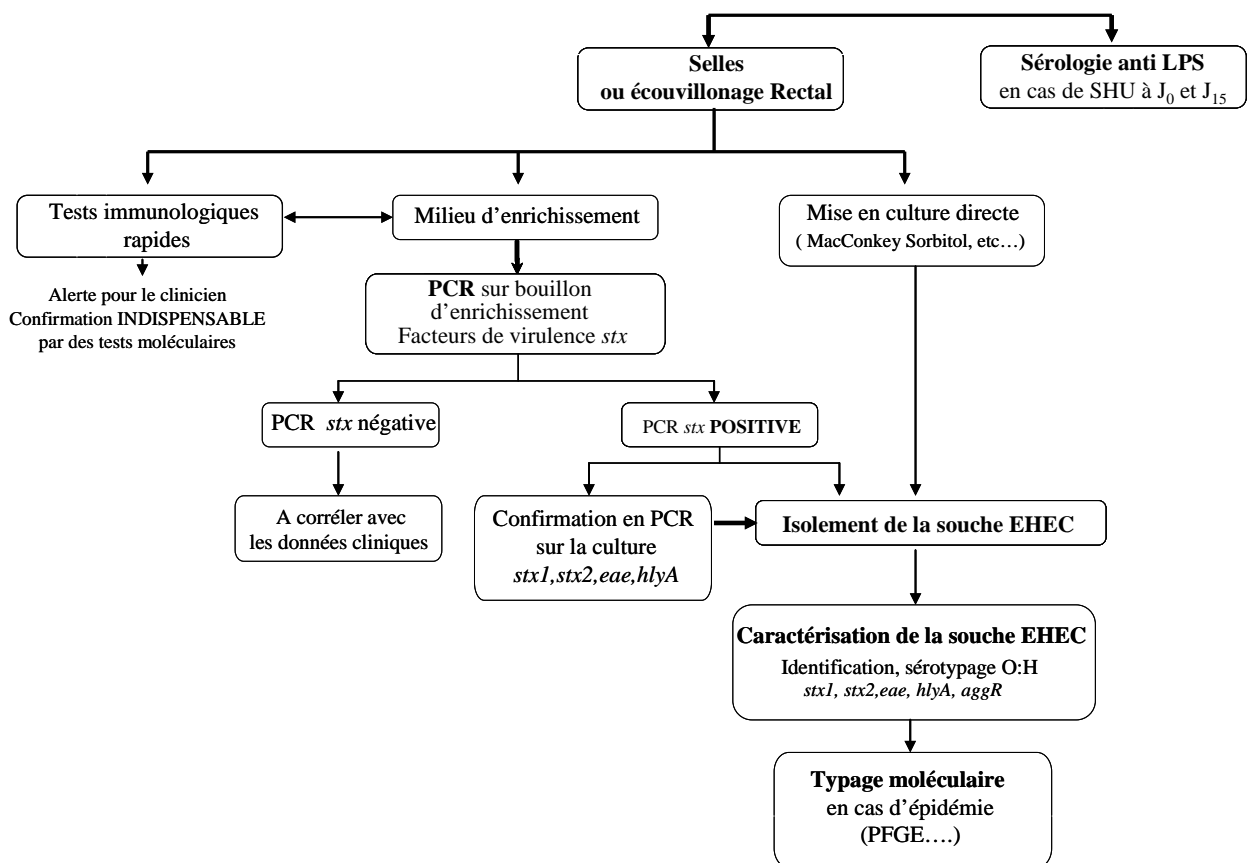


Fig. 1 - Diagnostic d'une infection à EHEC

Références

- [1] Espié E, Mariani-Kurkdjian P, Filliol I, *et al.* Infections humaines à *E. coli* producteurs de Shiga-toxines en France : aspects cliniques, diagnostiques et épidémiologiques. Revue Francophone des Laboratoires 2008 ; 38(400): 59-65.
- [2] King L, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France. BEH Hors-série, 9 mai 2012. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-Hors-serie-2012> (consulté le 31/07/2014).
- [3] 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(2): 553-56.
- [4] Tarr PI. Escherichia coli O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. Clin Infect Dis 1995; 20: 1-8.
- [5] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de shigatoxines (STEC). Maisons-Alfort : Afssa ; 2003. 220 p. Disponible sur http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2013/01/Bilan-des-connaissances-sur-les-STEC_AFSSA.pdf (consulté le 31/07/2014).
- [6] Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 450-79. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88891/pdf/cm000450.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [7] EFSA. Scientific Opinion on VTEC–seropathotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment. The EFSA Journal 2013; 11(4): 3138. Disponible sur <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/3138.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [8] Bennett-Wood VR, Russell J, Bordun AM, Johnson PD, Robins-Browne RM. Detection of enterohaemorrhagic Escherichia coli in patients attending hospital in Melbourne, Australia. Pathology. 2004; 36(4): 345-51.
- [9] Gerritzen A, Wittke JW, Wolff D. Rapid and sensitive detection of Shiga toxin-producing Escherichia coli directly from stool samples by real-time PCR in comparison to culture, enzyme immunoassay and Vero cell cytotoxicity assay. Clin Lab. 2011; 57(11-12): 993-98.
- [10] Chui L, Lee MC, Malejczyk K, Lim L, Fok D, Kwong P. Prevalence of shiga toxin-producing Escherichia coli as detected by enzyme-linked immunoassays and real-time PCR during the summer months in northern Alberta, Canada. J Clin Microbiol. 2011; 49(12): 4307-10. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232940/pdf/zjm4307.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [11] Gilmour MW, Chui L, Chiu T, Tracz DM, Hagedorn K, Tschetter L, Tabor H, Ng LK, Louie M. Isolation and detection of Shiga toxin-producing Escherichia coli in clinical stool samples using conventional and molecular methods. J Med Microbiol. 2009; 58(Pt 7): 905-11. Disponible sur <http://jmm.sgmjournals.org/content/58/7/905.full.pdf+html> (consulté le 31/07/2014).

- [12] Gould LH, *et al.* Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Oct 16; 58(RR-12): 1-14.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5812a1.htm> (consulté le 31/07/2014).
- [13] Grys TE, Sloan LM, Rosenblatt JE, Patel R. Rapid and sensitive detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from nonenriched stool specimens by real-time PCR in comparison to enzyme immunoassay and culture. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(7): 2008-12.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708480/pdf/2013-08.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [14] Vallières E, Saint-Jean M, Rallu F. Comparison of three different methods for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in a tertiary pediatric care center. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(2): 481-86.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553904/pdf/zjm481.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [15] Chui L, Lee MC, Allen R, Bryks A, Haines L, Boras V. Comparison between ImmunoCard STAT!(®) and real-time PCR as screening tools for both O157:H7 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Southern Alberta, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 77(1): 8-13.
- [16] Brugère H, Auvray F, Mariani-Kurkdjian P, King L., Loukiadis E. *E. coli* producteurs de shigatoxines (STEC) : définitions, virulence et propriétés des souches entérohémorragiques (EHEC). *Feuillets de Biologie* 2013; 311: 1-8.
Disponible sur http://www.feuilletsdebiologie.fr/contenu/fck/E_COLI_INFEBIO_311.pdf (consulté le 31/07/2014).
- [17] Gouali M, Weill FX. Les *Escherichia coli* entérohémorragiques : des entérobactéries d'actualité. *Presse Med* 2013; 42(1): 68-75.
- [18] Gouali M, Ruckly C, Carle I, Lejay-Collin M, Weill FX. Evaluation of CHROMagar STEC and STEC O104 chromogenic agar media for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in stool specimens. *J Clin Microbiol* 2013; 51(3): 894-900.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592037/pdf/zjm894.pdf> (consulté le 31/07/2014).

4 - Mesures d'hygiène

4.1 - Principes généraux de la prévention de la transmission croisée et du risque épidémique

Les données épidémiologiques existantes — en particulier la dose infectieuse faible, la présence de quantités importantes de bactéries dans les selles, et la symptomatologie digestive — suggèrent le rôle prépondérant des excréta des sujets porteurs (infectés ou colonisés) dans la transmission interhumaine.

Au moment des soins prodigués aux sujets porteurs (infectés ou colonisés), en particulier au cours des changes et de la toilette, et lors de la gestion de leurs excréta (élimination des excréta, manipulation et nettoyage des dispositifs souillés par les excréta), un défaut d'hygiène de base pourra être à l'origine de la contamination des mains et de l'environnement des soins, constituant une source potentielle de transmission croisée.

Les colibacilles ne présentent pas de caractéristiques particulières de résistance mais peuvent néanmoins survivre quelques jours dans l'environnement, tout particulièrement en présence de salissures (protéines) ; les surfaces souillées peuvent alors constituer un réservoir potentiel de germes. Le nettoyage des locaux et des objets partagés permet de prévenir les phénomènes de transmission croisée associés à leur contamination.

Le foyer familial, les collectivités de jeunes enfants, et celles regroupant des sujets âgés incontinents urinaires/fécaux (comme les Ehpad en particulier), sont de fait les lieux de vie dans lesquels les facteurs de risque d'acquisition et de diffusion épidémique des pathogènes entériques comme les EHEC, sont les plus élevés.

L'éviction en première intention du ou des porteurs asymptomatiques (personnels ou enfants) de la (des) collectivité(s) n'est pas nécessaire si les mesures d'hygiène sont respectées.

Par contre, si en dépit de l'application de toutes les mesures préconisées de nouveaux cas surviennent l'exclusion (le cas échéant, l'arrêt de travail) du ou des porteur(s) asymptomatique(s) peut être discutée.

Pas de saunas, piscines publiques et privées, ni de baignoires à remous pour les sujets porteurs (symptomatiques ou asymptomatiques).

4.2 - Recommandations d'hygiène pour la prévention de la transmission secondaire dans l'entourage d'un cas (cf. schémas 1 et 2, annexe 2, pp.64-65)

Les mesures d'hygiène de base minimisent la diffusion des micro-organismes à partir des sujets porteurs et/ou infectés, et permettent de limiter la transmission interhumaine.

4.2.1 - *En milieu strictement familial*

Le respect des mesures d'hygiène de base doit être rigoureux.

- **Renforcer l'hygiène des mains** avec un savon doux
 - pour le cas, en particulier après le passage aux toilettes, et
 - pour l'entourage, après les soins prodigués au cours desquels a lieu une exposition potentielle aux excréta (toilette, change).
- **Renforcer l'hygiène corporelle des porteurs** : toilette avec un savon liquide (au minimum quotidienne) ; port de vêtements propres après la douche ; changement régulier des draps et du linge de toilette (au minimum hebdomadaire).
- **Renforcer l'entretien de l'environnement et du linge** : au domicile, l'entretien des sols et des surfaces doit être renforcé ; nettoyage et désinfection (avec un produit

détergent-désinfectant) de la salle de bains et de la chambre ; privilégier une température >40°C pour le lavage du linge; bien séparer linge propre et linge sale.

4.2.2 - En situation de fréquentation d'une collectivité de type crèche, école, Ehpad...

- **Renforcer l'hygiène des mains** : désinfection des mains par friction avec un produit hydro-alcoolique, ou à défaut (mains sales visuellement ou lésées) lavage des mains avec un savon doux et séchage des mains à l'aide d'essuie-mains à usage unique ; une attention particulière est à donner aux soins au cours desquels a lieu une exposition potentielle aux excréta (toilette, change, nettoyage des lieux où sont effectués les soins de confort et les toilettes) ;
- **Renforcer l'hygiène corporelle** : toilette avec un savon liquide; changement régulier des draps et du linge de toilette (au minimum hebdomadaire) ;
- **Renforcer l'entretien de l'environnement et du linge** : nettoyage et désinfection (avec un produit détergent-désinfectant) des locaux et en particulier ceux utilisés pour les changes et la toilette (locaux communs ou chambre) et les toilettes ; nettoyage et désinfection des objets partagés; bien séparer linge propre et linge sale.
- **En Ehpad, pendant les soins d'incontinence, au moment de la toilette et des changes auprès des sujets porteurs et/ou infectés** : renforcement de l'hygiène des mains des professionnels et protection de la tenue par une surblouse à usage unique étanche (à retirer immédiatement à la fin du geste).

4.2.3 - En établissement de santé

En cas d'hospitalisation d'un sujet porteur et/ou infecté,

- **Appliquer les Précautions Complémentaires Contact** pour prévenir la diffusion épidémique et la colonisation des personnels :
 - hospitalisation en chambre individuelle ;
 - identification sur la porte et dans le dossier du patient du portage ;
 - application stricte des précautions standard ;
 - renforcement de l'hygiène des mains (désinfection des mains par friction avec un produit hydro-alcoolique, ou à défaut fréquent lavage des mains avec un savon doux) ;
 - protection de la tenue du personnel par un tablier à usage unique étanche en cas de soins potentiellement mouillant/souillant, et retrait de cette protection dès qu'elle n'est plus nécessaire ;
 - si l'utilisation de gants de soins est nécessaire (geste avec risque d'exposition au sang ou aux liquides biologiques), retrait des gants immédiatement dès lors qu'ils ne sont plus nécessaires, suivi d'une désinfection par friction ;
 - regroupements et non-interruption des soins.
- **Renforcer l'entretien de l'environnement et du linge** : nettoyage et désinfection (avec un produit détergent-désinfectant) de la chambre ; quelle que soit la technique utilisée, s'assurer qu'il y ait au moins un nettoyage quotidien. Privilégier l'utilisation de dispositifs à usage unique pour la gestion des excréta (urinal, bassin type carebag) ou à défaut éliminer les excréta directement dans le lave-bassin et procéder au nettoyage et à la désinfection des dispositifs souillés par les excréta dans un local adapté (en dehors de la chambre) ; pour prévenir la contamination de l'environnement, proscrire l'utilisation de douchette pour le nettoyage des dispositifs potentiellement souillés par les excréta.

Il est de la responsabilité des directions des collectivités de fournir aux personnels les moyens (matériels et humains) nécessaires à l'application de ces mesures d'hygiène de base.

Les mesures mises en œuvre autour des patients porteurs ne doivent pas entraîner un défaut de soins (perte de chance). Si un transfert est nécessaire pour des raisons médicales impératives, celui-ci doit se faire dans des conditions optimales en anticipant les mesures à mettre en place dans l'unité d'accueil. S'il s'agit d'un transfert vers un autre établissement de santé, l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement d'accueil doit être prévenue avant le transfert.

4.3 - Recommandations d'hygiène pour la prévention de la transmission secondaire en situation de cas groupés en collectivités (cf. schéma 3, cf. annexe 2, p. 66)

Un état des lieux, en particulier pour ce qui concerne la gestion des excréta, et un nettoyage complet de l'environnement de la (des) collectivité(s) seront entrepris.

La fermeture temporaire de la collectivité pourra faciliter la mise en œuvre des mesures de nettoyage. La réouverture n'est en aucun cas conditionnée par un contrôle microbiologique de l'environnement.

L'application des mesures d'hygiène et d'entretien (décrites plus haut) fera l'objet d'une vérification régulière. Concernant les opérations de nettoyage au sein des collectivités, l'organisation et les procédures doivent être claires, connues de tous et validées par la direction de l'établissement (moyens en personnels, produits utilisés).

En établissement de santé :

- le regroupement géographique des patients porteurs colonisés/infectés pourra être décidé par l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) en fonction de la situation pour faciliter la mise en place des mesures d'hygiène ;
- le renforcement des équipes en charge des soins exposant aux excréta (toilette, change,...) et de la gestion des dispositifs souillés par les excréta et du nettoyage des locaux est souhaitable, en particulier la nuit pour faciliter le respect de l'application des précautions complémentaires.

5 - Eviction/réintégration

5.1 - Dépistage

Le dépistage contribue ainsi à l'évaluation du risque et à la décision des mesures de contrôle à mettre en place (éviction, fermeture, regroupement en cohorte). Dans tous les cas, la décision de la mise en place d'un dépistage doit s'accompagner de recommandations pour la gestion des éventuels porteurs asymptomatiques dépistés.

Le dépistage consiste en une recherche spécifique d'EHEC dans les selles chez les personnes asymptomatiques. Il peut concerner un groupe, une section, voire tous les enfants et/ou pensionnaires et le personnel d'une collectivité. La stratégie dépendra de l'épidémiologie de l'épisode, principalement de la répartition des cas symptomatiques identifiés dans la collectivité. Un dépistage de tous les enfants et du personnel de la collectivité, dit dépistage global permet une meilleure estimation du taux d'attaque et de l'étendue de l'épisode au sein de la structure et de connaître la proportion de portage asymptomatique parmi les enfants. Le dépistage peut également être étendu aux contacts proches des cas, typiquement les membres du foyer familial [1,2].

Le dépistage contribue ainsi à l'évaluation du risque et à la décision des mesures de contrôle à mettre en place (éviction, fermeture, regroupement en cohorte). Dans tous les cas, la décision de la mise en place d'un dépistage doit s'accompagner de recommandations pour la gestion des éventuels porteurs asymptomatiques dépistés.

Un dépistage des groupes/sections de la structure concernés ou de tous les enfants et du personnel a été mise en œuvre dans 16 des 25 investigations publiées qui ont été retenues pour ce travail [2-6] (Tableau 1) comme lors de l'investigation de l'épidémie d'infections à EHEC O111 dans la crèche en Bretagne en 2012 [7] dont les investigations épidémiologiques et microbiologiques orientaient vers une transmission interhumaine prolongée au sein de la crèche.

Les stratégies de dépistage dans un contexte d'épidémie d'infections à EHEC en collectivité de jeunes enfants citées dans les recommandations nationales sont variables. En Irlande, un dépistage de tout enfant et membre du personnel de la collectivité est préconisé dès la suspicion d'un épisode de cas groupés à EHEC (un enfant infecté par EHEC et ≥ 1 cas de SHU ou de diarrhée sanglante parmi les enfants ou personnel dans les 15 jours avant le cas index) [8]. Cette mesure est prise de manière concomitante à la fermeture immédiate de la structure face à cette suspicion et sert comme critère de réintégration à la structure suite à sa réouverture. En Angleterre, le dépistage et l'éviction des contacts asymptomatiques dans la population définie comme « à risque » dans la structure par l'investigation sont cités comme de possibles mesures de contrôle dans un contexte de transmission secondaire au sein d'une collectivité de jeunes enfants [9]. Le dépistage global n'est pas préconisé dans les pays nordiques [10].

Plusieurs pays ont émis des recommandations pour le dépistage des personnes asymptomatiques contacts proches d'un cas d'infection à EHEC. Un contact est défini comme une personne ayant un risque accru d'avoir été en contact direct ou indirect avec de la matière fécale d'un cas index [9,11]. Les recommandations en Angleterre, en Australie et en Ecosse, préconisent un dépistage des contacts asymptomatiques appartenant aux groupes à haut risque pour transmission secondaire prédéfinis : toute personne avec une hygiène des mains insuffisante, tout enfant âgé de moins de 5 ans, les manipulateurs des denrées consommées et/ou alimentaires et des personnes travaillant avec des populations sensibles pour cette maladie dont des personnes âgées et des enfants en bas âge [9,11,12].

Le dépistage des contacts proches des cas n'est pas préconisé au Danemark, en Norvège ni en Finlande [10]. Le dépistage des contacts familiaux des cas est préconisé en Suède [10]. Aux Etats-Unis, des prélèvements de selles sont préconisés chez les contacts proches des cas qui fréquentent des lieux où il existe un risque élevé de transmission secondaire

(personnel dans une collectivité de jeunes enfants, enfant fréquentant une telle collectivité ou les manipulateurs de denrées) [13].

Les mesures à prendre pour un cas symptomatique de diarrhée aiguë à EHEC sont présentées dans le schéma 1. La conduite à tenir pour ses contacts proches est présentée dans le schéma 2.

Le dépistage est recommandé pour les enfants appartenant à la fratrie d'un cas symptomatique de diarrhée aiguë à EHEC avec ou sans SHU.

La surveillance d'un portage prolongé est discutée au cas par cas selon le contexte épidémique en particulier si l'application d'une première série de mesures n'a pas permis de contrôler l'épidémie.

5.2 - Eviction de la collectivité

5.2.1 - Eviction des enfants symptomatiques (présence d'une GEA)

Le rôle clé des jeunes enfants avec une infection à EHEC symptomatique (présentant des symptômes de GEA) est bien documenté dans la propagation des épidémies d'infections à EHEC en collectivité.

L'éviction de collectivité des enfants symptomatiques est une mesure de contrôle mise en œuvre dans la majorité des épidémies en collectivités [1,4,14-21].

L'éviction d'une personne (adulte ou enfant) malade avec une infection à EHEC est recommandée dans le guide émis par le HCSP sur les conduites à tenir suite à la survenue de maladies infectieuses dans une collectivité [22].

5.2.2 - Eviction des enfants asymptomatiques

Comme indiqué plus haut, le risque de transmission interhumaine à partir des porteurs asymptomatiques est peu documenté dans la littérature et le niveau de preuve est faible.

De ce fait, la stratégie vis-à-vis de l'exclusion de la collectivité des individus porteurs asymptomatiques d'EHEC varie dans les différentes épidémies publiées. Ainsi, lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 dans une crèche en Irlande en 2005, tout individu avec une recherche spécifique d'EHEC dans les selles positive qui appartenait à un « groupe à risque » a été exclu, quel que soit son statut clinique [23]. Les groupes à risque ont été définis comme les enfants âgés de moins de 5 ans, les manipulateurs de denrées alimentaires et les personnels travaillant dans une crèche ou un établissement de santé [23]. L'exclusion de tout individu avec une recherche spécifique d'EHEC positive a été mise en œuvre en Norvège lors d'une épidémie d'infections à EHEC O145 survenue dans une crèche en 2009 et d'une autre épidémie d'infections à EHEC O157 survenue au Canada en 2005 [2,4]. De même, en France, lors de l'épidémie d'infections à EHEC O111 survenue en Bretagne en 2012, la décision a été prise d'exclure les 18 cas identifiés, symptomatiques ou porteurs asymptomatiques, de la crèche concernée [7]. A l'inverse, lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 en Angleterre en 1995, il a été décidé de ne pas exclure des enfants porteurs asymptomatiques [24].

L'éviction des porteurs d'EHEC asymptomatiques est le plus souvent recommandée, au même titre que celle des individus symptomatiques, dans les recommandations nationales consultées [8-13].

5.2.3 - Eviction de la fratrie des enfants infectés

Dans une épidémie d'infections à EHEC O157 dans l'Illinois aux Etats-Unis en 2009, l'investigation a montré le rôle important des enfants d'une même fratrie contaminés au sein de leur foyer familial dans la propagation d'une épidémie dans les différents groupes d'une collectivité d'enfants [1]. Il avait ainsi été décidé d'élargir la mesure d'éviction à tout autre enfant de la fratrie d'un cas identifié qui fréquentait la structure. Les enfants de la fratrie ont été réintégrés en même temps que l'enfant initialement malade après l'obtention de deux recherches spécifiques d'EHEC négatives successives [1].

5.2.4 - Mesures graduées en fonction d'une évaluation du risque

Dans plusieurs publications, les auteurs suggèrent une adaptation des mesures à prendre en fonction de différents critères tels que la sévérité des formes cliniques, les caractéristiques épidémiologiques, et la virulence de la souche en cause [2,25,26].

5.3 - Fermeture de la structure

La fermeture d'une collectivité permet principalement de limiter les contacts entre les enfants et ainsi la transmission interhumaine et de fournir aux gestionnaires de la structure le temps de mettre en place des mesures de contrôle visant à stopper l'épisode (nettoyage approfondi des locaux, renforcement de la formation en hygiène du personnel et correction des éventuelles pratiques non conformes qui auraient pu contribuer à la survenue de l'épisode). La décision de fermer une collectivité peut dépendre de plusieurs paramètres dont le nombre de cas identifiés, le délai entre les dates de début de signes des cas, la distribution de ces cas à travers les différents groupes de la structure (tous dans le même groupe ou dispersés dans plusieurs groupes différents), la sévérité des symptômes des cas (présence ou absence de formes sévères de l'infection) ainsi que les possibilités de mettre en place d'autres mesures de contrôle pouvant éviter la fermeture (par exemple, le regroupement en cohorte ou « cohorting »). Une revue américaine des interventions efficaces à mettre en place dans une collectivité de jeunes enfants dans un contexte d'épidémie de GEA rappelle l'impact socio-économique non-négligeable d'une telle fermeture sur les familles des enfants inscrits et sur le personnel et souligne que la décision de fermeture s'impose quand l'épisode ne peut pas être géré par d'autres mesures mises en place [18].

La fermeture de la collectivité est citée dans plusieurs épidémies d'infections à EHEC [6,16,17,19,27]. Les critères utilisés pour déterminer la nécessité d'une fermeture et le moment précis de sa mise en place sont rarement précisés. La durée de la fermeture apparaît variable et déterminée au cas par cas (10 jours pour réaliser des travaux de correction [16], deux durées d'incubation maximale des EHEC après la date de début de signes du dernier cas soit 14 jours [27], 16-17 jours [6]. Cette variabilité est liée à la diversité des circonstances à l'origine de la survenue d'un tel épisode et du temps nécessaire pour la mise en œuvre des mesures de correction. Un biais de publication qui favoriserait les épisodes avec une sévérité ou une ampleur importante ou inhabituelle doit être pris en compte en interprétant ces informations sur les mesures de contrôle prises.

En France, suite au signalement le 5 novembre 2012 de la survenue de trois cas de SHU chez des enfants fréquentant une même crèche en Bretagne, l'Agence régionale de santé (ARS) et la direction de la crèche ont décidé la fermeture de la structure les 12 et 13 novembre [7]. Ceci afin de pouvoir réaliser le bionettoyage préconisé et de donner du temps au personnel pour s'approprier les mesures d'hygiène renforcées.

La fermeture immédiate de la collectivité est préconisée dans les recommandations nationales en Irlande dès l'identification d'un enfant infecté par EHEC et ≥ 1 cas de SHU ou de diarrhée sanglante parmi les enfants ou le personnel dans les 15 jours avant le cas index [8]. En Angleterre, une fermeture partielle ou totale de la structure figure dans la liste des mesures potentielles à prendre face à une suspicion de transmission interhumaine persistante dans la collectivité [9]. Dans les pays du Nord de l'Europe, la fermeture peut être décidée suite à une évaluation de risque par les autorités sanitaires [10].

5.4 - Regroupement en cohorte / « Cohorting »

Le regroupement en cohorte consiste en un regroupement avec séparation complète (locaux et personnel attribué) des enfants porteurs asymptomatiques ou post-symptomatiques. La séparation des enfants porteurs asymptomatiques dans un lieu dédié dans la collectivité permet d'éviter leur exclusion et celle des enfants porteurs post-symptomatiques permet une éventuelle réintégration à la structure en attendant la fin du portage. Le regroupement en

cohorte est envisageable uniquement si la collectivité dispose d'un personnel en nombre suffisant et d'une organisation logistique adéquate [18].

Cette démarche a été mise en place lors d'une épidémie d'infections à EHEC O26 dans une crèche dans l'Etat du Colorado aux Etats-Unis en 2010 [27]. Malgré un taux d'attaque élevé parmi les enfants de la structure (60 %), les responsables de l'investigation ont préféré maintenir la collectivité ouverte pour éviter que les parents placent les enfants de cette crèche dans d'autres structures [27]. Une démarche similaire a été appliquée lors d'une épidémie d'infections à EHEC O26 survenue dans l'Etat d'Oregon la même année [25]. En l'absence de formes sévères de l'infection, il a été décidé de maintenir la crèche ouverte et de mettre en place un dispositif de cohorte pour les enfants porteurs asymptomatiques pendant deux semaines avec un respect strict par le personnel des mesures d'hygiène renforcé [25]. Les auteurs de ces publications soulignent l'intérêt d'une démarche de gestion flexible pour les épidémies d'infections à EHEC qui prend en compte l'épidémiologie de l'épisode et particulièrement la virulence de la souche concernée [25,27].

Le regroupement en cohorte pour les enfants réintégrant une crèche dans laquelle est survenue une épidémie d'infections à EHEC O157 aux Etats-Unis en 1994, a également été préconisée par l'équipe d'investigation [28]. La mise en place d'une cohorte d'enfants porteurs post-symptomatiques en attente des deux dans les selles spécifiques d'EHEC négatives pour pouvoir réintégrer leur section habituelle a été proposée [28]. Les auteurs d'une revue de neuf épidémies d'infections à EHEC O157 survenues dans des crèches du Minnesota aux Etats-Unis en 1988-1989 ont conclu qu'un dispositif de cohorte, acceptable pour d'autres pathogènes entériques comme les shigelles, n'était pas applicable aux épidémies d'infections à EHEC O157 vue la sévérité potentielle de ces infections [15].

Dans une épidémie d'infections à EHEC O157 survenue en Irlande en 1998, l'équipe d'investigation a préféré fermer la crèche concernée plutôt que de mettre en place un dispositif de cohorte [16]. Bien que les résultats d'une enquête auprès des parents des enfants fréquentant la collectivité aient montré la perturbation familiale engendrée par fermeture, l'équipe a estimé que les non-conformités d'hygiène ayant entraîné la survenue de l'épisode étaient trop importantes pour pouvoir assurer les conditions nécessaires au dispositif de cohorte [16].

Le « cohorting » n'est mentionné dans aucun des documents nationaux consultés (Irlande, Angleterre, Suède, Norvège, Finlande, Danemark, Etats-Unis).

5.5 - Réintégration

Une recommandation claire sur les critères de réintégration d'une collectivité de jeunes enfants devrait comprendre plusieurs éléments :

5.5.1 - Pour les cas symptomatiques

- le délai à respecter après la résolution des symptômes avant de réaliser une première recherche spécifique d'EHEC dans les selles de contrôle ;
- le nombre de recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives nécessaires pour assurer une élimination du portage et l'intervalle à respecter entre la réalisation de plusieurs de ces recherches ;
- la définition d'un résultat d'analyse négatif (absence de bactéries cultivables ou PCR négative pour le gène de virulence *stx*).

5.5.2 - Pour les porteurs asymptomatiques

- le nombre de recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives nécessaires pour assurer une élimination de portage et l'intervalle à respecter entre la réalisation de plusieurs analyses de selles ;
- la définition d'un résultat d'analyse négatif (absence de bactérie cultivable ou PCR négative).

Le nombre d'analyses de selles négatives à réaliser avant réintégration est le plus souvent renseigné dans les épidémies publiées. Il est de deux pour la majorité des épidémies [4,15-17,19,20]. Dans certaines épidémies, le nombre de prélèvements à réaliser est adapté en fonction de la présence ou absence de signes cliniques (*p.ex.* 2 analyses de selles négatives pour les individus symptomatiques et 1 analyse négative pour les porteurs asymptomatiques) [4,27]. Lors d'une épidémie d'infections à EHEC O145 dans une crèche en Norvège en 2010 la recommandation nationale de l'époque qui était de demander cinq prélèvements négatifs en PCR avant la réintégration des personnes était lourde et irréalisable [2]. Le nombre de recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives nécessaires a ensuite été diminué *voir ci-dessous* [2,10].

Les autres informations sont très peu renseignées dans les épidémies publiées. L'intervalle à respecter entre la réalisation des deux recherches spécifiques d'EHEC dans les selles a été précisé dans deux publications : 24 heures pour une épidémie dans le Colorado en 2010 [27] et 48 heures pour plusieurs épidémies dans des crèches dans le Minnesota en 1988-1989 [15]. L'intervalle à respecter entre la fin des symptômes et la réalisation de la première recherche spécifique d'EHEC dans les selles de contrôle n'est jamais précisé. La définition d'un examen de selles négatif n'est précisée que dans une seule publication (PCR négative pour le gène de virulence « *stx* ») [2].

En France, le guide du HCSP sur les conduites à tenir suite à la survenue de maladies infectieuses dans une collectivité précise le critère de réintégration suivant : « Retour dans la collectivité sur présentation d'un certificat médical attestant de deux recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives à au moins 24 heures d'intervalle » [22]. Le délai entre la résolution des symptômes et la réalisation de la première recherche spécifique dans les selles de contrôle ainsi que la définition d'un résultat d'analyse négatif ne sont pas précisés. Cette recommandation a été appliquée aux enfants symptomatiques et aux porteurs asymptomatiques lors de l'épidémie en crèche en Bretagne en 2012 [7]. Lors du dépistage global, les enfants et personnels asymptomatiques et non-porteurs ont pu réintégrer la crèche après un seul prélèvement négatif. Un résultat négatif a été défini comme l'absence de bactéries cultivables dans le prélèvement [7].

Les guides nationaux de la plupart des pays (Irlande, Angleterre, Ecosse, Etats-Unis, Danemark, Canada, Australie) [8-13,29] recommandent la réalisation de deux recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives avant la réintégration dans une collectivité de jeunes enfants. Ces guides ne précisent pas si cette recommandation s'applique pour les cas symptomatiques et les personnes asymptomatiques. En Finlande, trois recherches spécifiques d'EHEC dans les selles sont recommandées [10]. En Norvège, le nombre varie selon le profil de virulence « *stx* » de la souche épidémique : souche possédant le gène *stx1*: trois recherches spécifiques d'EHEC dans les selles ; souche possédant le gène *stx2*: cinq recherches spécifiques d'EHEC (Line Vold, Institut Norvégien de Santé Publique, communication personnelle). En outre, suite à la fermeture de la collectivité en contexte épidémique, une recherche spécifique d'EHEC dans les selles négative unique est nécessaire avant la réintégration des individus asymptomatiques en Norvège, à la différence de l'Irlande où deux recherches spécifiques d'EHEC dans les selles négatives sont requises [Line Vold, l'Institut Norvégien de Santé Publique, communication personnelle, 8].

L'intervalle à respecter entre la réalisation de plusieurs analyses de selles est soit supérieur à 24 heures (Angleterre, Ecosse, Etats-Unis, Canada, Australie) soit supérieur à 48 heures (Irlande). Ce délai n'a pas pu être identifié pour les pays nordiques.

Le délai à respecter entre la résolution des symptômes et la réalisation de la première recherche spécifique d'EHEC dans les selles de contrôle est précisé dans les recommandations nationales en Angleterre (≥ 24 heures) [9]. En Irlande et au Canada, ce délai n'est pas précisé, il est fait mention d'un prélèvement de selles à réaliser après la résolution de la diarrhée [8,29]. Ce délai n'a pas pu être identifié pour les autres pays étudiés. La définition d'une recherche spécifique d'EHEC dans les selles négative n'est précisée dans aucun des guides nationaux consultés.

5.6 - Difficultés liées aux mesures de contrôle

L'application des mesures de contrôle des épidémies d'infections à EHEC en collectivité de jeunes enfants génère des difficultés d'une part pour les familles pour la prise en charge des enfants exclus et d'autre part pour les collectivités pour la mise en pratique des mesures préconisées.

L'éviction d'un enfant d'une collectivité ou la fermeture d'une structure pour stopper une épidémie en cours, a un impact socio-économique direct sur la(es) famille(s) concernée(s). Les parents des enfants exclus d'une crèche en Angleterre en lien avec une infection à EHEC diagnostiquée durant la période 2010-2011 (n=204), ont évoqué des difficultés financières et d'organisation d'une garde alternative ainsi que la perturbation de la vie familiale et un ressenti d'inquiétude et d'isolement social [14]. Des difficultés pratiques liées à la réalisation des prélèvements de contrôle et un mécontentement avec la gestion de l'épisode par les autorités sanitaires, principalement au niveau de la communication de mesures de contrôle, ont également été évoqués par les familles. Pour les 204 cas d'infections analysés dans cette étude, 30 % des familles ont rapporté avoir eu des difficultés [14]. Pour mémoire, la durée médiane d'exclusion des enfants dans cette étude était de 40 jours avec un intervalle interquartile de 28-52 jours. Pour une adhésion maximale aux mesures de contrôle, les auteurs soulignent que celles-ci doivent être acceptables, applicables et bien expliquées aux parents [14].

Les mêmes difficultés socio-économiques ont été constatées pour les familles concernées par une épidémie d'infections à EHEC O157 en Irlande en 1998 et d'une autre épidémie d'infections à EHEC O145 en Norvège en 2009 [1,16]. L'équipe d'investigation norvégienne évoque en particulier les difficultés de gestion liées à une exclusion prolongée pour un enfant avec un portage prolongé d'EHEC [2].

Lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 au Canada en 2005, les auteurs ont constaté que des parents laissaient leurs enfants symptomatiques en collectivité sans en informer le personnel même après des efforts de communication auprès des parents [4]. Une durée moyenne de présence estimée à deux jours pour des enfants avec une GEA à EHEC identifiés lors des investigations d'épidémie en crèche au Royaume-Uni et au Canada rappelle l'importance d'une communication précoce et claire aux parents sur le risque posé aux autres enfants par la mise en collectivité d'un enfant malade [4,14,17].

En ce qui concerne le personnel, lors d'une épidémie d'infections à EHEC O157 survenue dans une maison de retraite en Angleterre en 2001, il est apparu que certains membres de personnel préféraient ne pas déclarer leurs symptômes de GEA à leur hiérarchie par crainte d'éviction professionnelle et perte de salaire [30].

En conclusion

- ❖ **Les personnes à risque de développer et/ou de transmettre une infection à EHEC sont les enfants âgés de moins de 5 ans, les individus susceptibles d'avoir une hygiène des mains insuffisante, les personnes travaillant avec des enfants de <5 ans, des personnes âgées, celles travaillant dans un établissement de santé ou pour personnes handicapées, celles manipulant des denrées alimentaires**

Le dépistage a deux indications :

- **au sein d'une fratrie, les sujets asymptomatiques au contact d'un cas que celui-ci fréquente ou non une collectivité ;**
- **les sujets asymptomatiques appartenant à un groupe à risque lorsque les premières mesures mises en place n'ont pas permis le contrôle de l'épidémie.**

Les sujets symptomatiques au contact d'un cas positif à EHEC quel que soit leur âge, feront systématiquement l'objet d'une recherche de EHEC (cas secondaires).

Le risque de transmission interhumaine à partir des porteurs symptomatiques est démontré dans la littérature. L'éviction des individus avec une infection symptomatique à EHEC est systématiquement recommandée.

Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt de santé publique de l'éviction de porteurs asymptomatiques en première intention.

Les mesures d'éviction secondaires des porteurs asymptomatiques seront discutées au cas par cas si les premières mesures n'ont pas permis de contrôler l'épidémie.

La fermeture d'une collectivité n'est pas systématique en contexte épidémique. Elle est discutée si elle facilite les mesures de nettoyage. Elle est recommandée en cas de survenue de nouveaux cas au sein de la structure malgré la mise en place des mesures d'hygiène, et de l'éviction des cas symptomatiques.

Le regroupement géographique des porteurs asymptomatiques (« cohorting ») est une mesure complémentaire à envisager dans des collectivités de jeunes enfants. C'est une alternative à l'éviction des porteurs asymptomatiques.

Les critères de réintégration en collectivité sont fondés sur la négativité de deux recherches de EHEC dans les selles réalisées plus de 48 heures après la disparition des symptômes et séparées de plus de 24 heures.

Lorsqu'un cas asymptomatique a du être secondairement exclu de la collectivité, sa réintégration repose, comme pour les sujets symptomatiques, sur la négativité de deux recherches d'EHEC dans les selles faites à plus de 24 heures d'intervalle.

La définition d'un résultat d'analyse négatif (absence de bactéries cultivables et PCR négative pour le gène de virulence *stx*).

Les difficultés socio-économiques potentielles pour les familles et les structures doivent être considérées lors de la détermination des mesures de gestion. Il est important de veiller à ce qu'elles soient applicables et adaptées au contexte (adaptées aux moyens de la structure et au contexte familial).

Références

- [1] Gallagher L, *et al.* Outbreak of Escherichia coli O157:H7 in a child care center in Cook County, Illinois, with prolonged shedding and household transmission. *Am J Infect Control* 2013; 41: 936-38.
- [2] Wahl E, *et al.* Investigation of an Escherichia coli O145 outbreak in a child day-care centre--extensive sampling and characterization of eae- and stx1-positive E. coli yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 38. doi: 10.1186/1471-2334-11-238.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188501/pdf/1471-2334-11-238.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [3] Cheasty T, *et al.* The use of serodiagnosis in the retrospective investigation of a nursery outbreak associated with Escherichia coli O157:H7. *J Clin Pathol.* 1998; 51(7): 498-501.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500800/pdf/jclinpath00268-0010.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [4] Gilbert M, Monk C, Wang HL, Diplock K, Landry L. Screening policies for daycare attendees: lessons learned from an outbreak of E. coli O157:H7 in a daycare in Waterloo, Ontario. *Can J Public Health* 2008; 99: 281-85.
- [5] Sugiyama A, *et al.* An outbreak of Shigatoxin-producing Escherichia coli O157:H7 in a nursery school in Mie Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 398-400.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/58/398.pdf> (consulté le 31/07/2014).

- [6] Devakumar D, *et al.* Tracking sickness through social networks - the practical use of social network mapping in supporting the management of an E. coli O157 outbreak in a primary school in London. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2022-30.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757920/pdf/S0950268813000344a.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [7] Tillaut H, King L. Cas groupés d'infections à E. coli entérohémorragique O111 dans une crèche du Morbihan. Novembre 2012-janvier 2013. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire 2014, 20 p.
Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- [8] Health Service Executive Ireland. VTEC (Verocytotoxicogenic E. coli) in Childcare Facilities. Decision Support Tool for Public Health. Health Service Executive Ireland 2013.
Disponible sur: <http://www.hpsc.ie/AZ/Gastroenteric/VTEC/Guidance/ReportoftheHPSCSub-CommitteeonVerotoxigenicEcoli/File,4559,en.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [9] Health protection Agency 2011 2. The VTEC operational manual: Operational guidance for HPA staff dealing with cases and incidents of VTEC infection. Health Protection Agency 2011, 26 pages.
Disponible sur: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1279889252950 (consulté le 31/07/2014).
- [10] Scheutz F, Ethelberg S. Meeting Report Nordic Meeting on detection and surveillance of VTEC infections in humans Copenhagen 7-8 May 2007. Statens Serum Institut, Denmark.
Disponible sur: <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/EN%20-%20engelsk/Public%20Health/National%20Reference%20Laboratories/Nordic%20VTEC%20Report.ashx> (consulté le 31/07/2014).
- [11] The Queensland Government. Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) infection: Queensland Health Guidelines for Public Health Units. The Queensland Government 2013.
Disponible sur: <http://www.health.qld.gov.au/cdcg/index/stec.asp#fl> (consulté le 31/07/2014).
- [12] Health Protection Scotland. Guidance for the Public Health Management of Infection with Verotoxigenic Escherichia coli (VTEC). Health Protection Network Scottish Guidance. Revised February 2013.
Disponible sur: <http://www.hps.scot.nhs.uk/Search/guidedetail.aspx?id=39336> (consulté le 31/07/2014).
- [13] Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 2004. Washington DC, USA: American Public Health Association, 18th (edn), 700 pages.
- [14] Dabke G, *et al.* Duration of shedding of Verocytotoxin-producing Escherichia coli in children and risk of transmission in childcare facilities in England. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 327-34.
- [15] Belongia EA, *et al.* Transmission of Escherichia coli O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 1993; 269: 883-88.
- [16] O'Donnell JM, *et al.* Outbreak of Vero cytotoxin-producing Escherichia coli O157 in a child day care facility. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 54-8.
- [17] Al-Jader L, *et al.* Outbreak of Escherichia coli O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Child* 1999; 81: 60-3.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717987/pdf/v081p00060.pdf> (consulté le 31/07/2014).

- [18] Lee MB, Greig JD. A review of enteric outbreaks in child care centers: effective infection control recommendations. *J Environ Health* 2008; 71(3): 24-32, 46. Review
- [19] Raffaelli RM, *et al.* Child care-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 951-53.
- [20] Swerdlow DL, Griffin PM. Duration of faecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 among children in day-care centres. *Lancet* 1997; 349: 745-46.
- [21] McMaster C, *et al.* Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* serotype O26:H11 outbreak in an Irish crèche. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 430-32.
- [22] Haut Conseil de la santé publique. Guide des conduites à tenir en cas de maladies infectieuses dans une collectivité d'enfants ou d'adultes. 28 septembre 2012. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=306> (consulté le 31/07/2014).
- [23] Mannix M, *et al.* Large outbreak of *E. coli* O157 in 2005, Ireland. *Euro Surveill* 2007; 12(2): 54-6. Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EM/V12N02/art683.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [24] Allaby MA, Mayon-White R. *Escherichia coli* O 157: outbreak in a day nursery. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1995; 5: R4-6.
- [25] Tourdjman M, *et al.* Duration of Shedding and Secondary Household Transmission of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* O26 During an Outbreak in a Childcare Center, Oregon, October–December 2010. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2012; 1: 329-32.
- [26] Mody RK, Griffin PM. Fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: what should be done to prevent secondary cases? *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1141-44. Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/56/8/1141.full.pdf+html> (consulté le 31/07/2014).
- [27] Brown JA, *et al.* Outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O26: H11 infection at a child care center in Colorado. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 379-83.
- [28] Gouveia S, *et al.* Genomic comparisons and Shiga toxin production among *Escherichia coli* O157:H7 isolates from a day care center outbreak and sporadic cases in southeastern Wisconsin. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 727-33. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104616/pdf/jm000727.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [29] Manitoba Communicable Disease Control Unit. Communicable Disease Management Protocol – Verotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) Infection. May 2007. Disponible sur <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/vtec.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [30] Afza M, *et al.* An outbreak of *Escherichia coli* O157 gastroenteritis in a care home for the elderly. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1276-81. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870527/pdf/S0950268806006546a.pdf> (consulté le 31/07/2014).

6 - Traitement

6.1 - Impact des antibiotiques sur la production de shigatoxine de *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) et ses conséquences dans des modèles *in vitro* et *in vivo*.

Avant d'aborder l'impact des antibiotiques sur la production de shigatoxines par les EHEC et ses conséquences, il est important de rappeler les spécificités de ces toxines, et notamment leur support génétique, ainsi que le mode d'action des principaux antibiotiques.

Les gènes codant les shigatoxines ont la particularité d'être codés par des gènes prophagiques. Les phages lysogéniques ont la capacité d'infecter une bactérie et d'intégrer leur génome au sein du chromosome bactérien. Ce matériel génétique ainsi intégré prend le nom de prophage et est le plus souvent « dormant » en raison d'une répression de la transcription de ses gènes. Sous différentes conditions, le phage peut entrer en phase dit « lytique » avec une activation de la transcription des gènes conduisant à la production de dizaines voire de centaines de phages au sein de la bactérie qui finira par littéralement exploser, libérant ainsi les nouveaux phages qui pourront infecter d'autres bactéries.

Les shigatoxines sont des toxines de type AB₅, avec cinq sous unités B identiques, et une sous unité A enzymatiquement active. Le pentamère B se lie à un récepteur glycolipidique, le globotriaosylcéramide, et entraîne l'entrée de la toxine dans le cytoplasme des cellules de l'hôte. La sous-unité A est une ARN-glycohydrolase qui ôte un résidu adénine du rRNA, perturbant la synthèse protéique et induisant la mort cellulaire. Les sous-unités A et B sont sécrétées dans le périplasme de la bactérie, où la toxine est assemblée. Le compartiment périplasmique joue un rôle important dans la biogenèse de la toxine en assurant une concentration suffisante de chaque sous-unité indispensable à l'assemblage de la toxine.

Alors que la plupart des toxines de ce type sont excrétées après leur assemblage via des systèmes de sécrétion, les shigatoxines utilisent une stratégie originale. Les gènes encodant la toxine se situent dans la région des gènes de transcription tardive du phage tempéré. Ces gènes tardifs codent les protéines constitutives du phage, qui après assemblage en particules virales, vont provoquer la lyse de la bactérie au cours de laquelle les toxines préformées seront libérées ; ceci explique pourquoi les shigatoxines n'ont pas besoin de système de sécrétion et n'ont pas de séquence signal caractéristique de ces toxines. Durant la lysogénie (phage intégré « dormant ») les gènes codant la toxine ne sont pas exprimés et la toxine n'est pas synthétisée. Le déclenchement de la synthèse peut être provoqué par l'activation du système SOS bactérien qui est un élément important de réponse bactérienne au stress. Parmi les facteurs induisant la réponse SOS on trouve notamment les antibiotiques et en particulier ceux qui interagissent avec l'ADN.

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur mode d'action et selon que leur activité est de type bactéricide ou bactériostatique. On distingue schématiquement :

- les antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi bactérienne : bêta-lactamines, glycopeptides et fosfomycine ;
- les antibiotiques inhibant la synthèse d'ADN : fluoroquinolones et cotrimoxazole ;
- les antibiotiques inhibant la synthèse protéique : macrolides, aminosides et cyclines ;
- les antibiotiques inhibant la synthèse d'ARN dont le représentant majeur est la rifampicine.

Parmi ces antibiotiques certains ont une activité dite bactéricide : ils tuent les bactéries à une concentration proche de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les bêta-lactamines sont bactéricides et leur bactéricidie est dite « temps dépendante » : l'effet bactéricide est pleinement observée après un contact prolongé entre l'antibiotique et la bactérie, environ 24 heures.

Les fluoroquinolones et les aminosides sont des antibiotiques « concentration dépendant » : leur activité bactéricide apparait en quelques heures et est d'autant plus intense que la concentration est élevée.

Enfin les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques. L'inhibition de la synthèse protidique induit une bactériostase, la bactérie cessant de se multiplier tout en restant viable.

6.1.1 - Etudes *in vitro*

De nombreuses études ont examiné *in vitro* la capacité des antibiotiques à induire la production de shigatoxines. Le principe de ces études repose sur la mise en présence de souche de EHEC avec des concentrations fixes d'antibiotiques et de doser la production de shigatoxine à un ou différents temps. Il est important de noter que les résultats de ces expérimentations *in vitro* sont à interpréter avec prudence en raison de nombreux facteurs susceptibles de limiter la portée de ces observations.

Parmi les facteurs les plus importants, il faut tout d'abord citer la concentration de l'antibiotique. Dans la majorité des études, ce sont des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques (fraction de CMI) qui ont été utilisées. Ces concentrations ne tuent pas la bactérie, lui laissant le temps de produire la toxine. Pour certains antibiotiques ces concentrations sont bien inférieures à celles que l'on observe dans le tube digestif. Ainsi les concentrations d'azithromycine ou de ciprofloxacine dans le tube digestif des patients traités, peuvent être respectivement 400 à 4 000 fois supérieures à la CMI d'un EHEC.

Dans beaucoup d'études, la production de shigatoxine est évaluée par des tests immunoenzymatique (ELISA), Western blot ou analyse transcriptionnelle. Ces tests ne reflètent qu'indirectement l'activité biologique de la toxine produite. En effet, comme il a été dit plus haut, l'assemblage des sous unités est indispensable et une surproduction des sous unités sans assemblage peut être sans effet biologique. Seuls des tests de cytotoxicité, mais qui sont plus complexes à réaliser, sont susceptibles d'apprécier de façon pertinente les conséquences biologiques potentielles de l'antibiotique.

Enfin, les tests ont été réalisés majoritairement avec des souches d'*E. coli* O157:H7. Toutefois certains travaux ont été réalisés avec de nombreuses souches différentes. Ainsi Pedersen *et al* en testant 29 souches différentes ont clairement démontré qu'il existait une grande variabilité de réponses selon le sérotype et le type de shigatoxine produite [1]. L'extrapolation des observations faites à partir d'une souche à l'ensemble des souches d'EHEC n'est donc pas recommandée.

L'étude de McGannon illustre parfaitement la prudence qu'il convient d'avoir vis-à-vis de l'ensemble des tests *in vitro* [2]. Ces auteurs ont développé un modèle permettant de quantifier l'effet cytotoxique des Stx produites par les EHEC et ont démontré qu'il n'y a pas de corrélation entre la quantité de sous-unités produites appréciée par Western blot par exemple et la cytotoxicité observée. Ils ont également montré que si les concentrations sub-inhibitrices de la ciprofloxacine et du cotrimoxazole (1/2 et 1/4 CMI) augmentent d'un facteur 10 à 100 la cytotoxicité de la souche PT-32 O157:H7 (Stx1, Stx2), les concentrations supra inhibitrices n'ont pas d'effet biologique notable. Sur cette même souche, l'étude d'autres antibiotiques comme l'azithromycine, la fosfomycine, la ceftriaxone, la doxycycline, et la gentamicine à 1/2 CMI était sans effet notable ; seule l'ampicilline augmente significativement l'effet cytotoxique. Enfin les auteurs montrent que la toxicité en réponse aux concentrations sub-inhibitrices d'antibiotique est hautement variable et parfois nulle selon le fond génétique des souches testées.

L'ensemble des études *in vitro* est résumé dans le tableau 4. En raison des éléments évoqués ci-dessus, les résultats apparaissent parfois contradictoires ; toutefois deux classes d'antibiotiques se détachent par des résultats relativement uniformes :

- les fluoroquinolones qui dans la majorité des cas induisent la production de shigatoxine et une cytotoxicité le plus souvent majeures ;

- les macrolides et en particulier l'azithromycine qui *a contrario* apparaissent le plus souvent sans effet ou avec un effet inhibiteur. Il est très difficile de conclure pour les autres antibiotiques qui présentent des effets très variables selon les expérimentateurs.

Au-delà de l'effet des antibiotiques sur la production de shigatoxines, certains auteurs ont évalué leur incidence sur la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononuclées en présence de shigatoxine. Les macrolides et en particulier l'azithromycine ont des propriétés immuno-modulatrices intrinsèques largement décrites [3,4]. Ohara *et al* ont montré que l'azithromycine à des concentrations de 10 à 20 µg/ml inhibait significativement la production de TNF-α, IL-6 et IL-1β par les monocytes en présence de Stx1 [5].

6.1.2 - Etudes *in vivo*

Deux modèles animaux ont principalement été utilisés dans la littérature : le modèle de la souris axénique et le modèle du porcelet nouveau-né.

Zhang *et al* ont développé un modèle d'infection à EHEC O157 :H7 chez le porcelet à deux jours de vie. Après infection par voie orale les porcelets développent une diarrhée sévère et décèdent dans 100 % des cas dans les 10 jours, des suites de complications neurologiques mimant l'infection chez l'homme. Ces auteurs ont évalué l'effet de la ciprofloxacine et de l'azithromycine administrées *per os* à des concentrations similaires à celles utilisées chez l'homme 24h après l'infection. Alors que la ciprofloxacine n'a aucune influence sur la létalité et ce, malgré l'éradication de la souche du tube digestif des animaux, l'azithromycine réduit considérablement la mortalité (25 % *versus* 100 %). De plus les lésions neurologiques observées sont plus sévères dans le groupe ciprofloxacine que dans le groupe d'animaux non traité. A l'inverse l'azithromycine minore significativement les atteintes neurologiques comparativement au groupe témoin. Dans ce modèle, alors que la ciprofloxacine aggrave les lésions neurologiques, l'azithromycine diminue la mortalité et présente un effet neuroprotecteur vis-à-vis des infections à EHEC [6].

Ohara *et al*, dans un modèle d'infection (souche O86 :H-) de la souris sevrée entraînant un décès de 100 % des animaux en cinq jours, ont montré que l'azithromycine administrée durant les trois premiers jours avait un effet protecteur optimal avec 100 % de survie alors que la ciprofloxacine ne protégeait que 67 % des animaux. De façon plus spectaculaire, ces auteurs ont également utilisé un modèle d'injection létale intra-péritonéale de Stx1 et ont démontré que l'azithromycine grâce à ces propriétés anti-inflammatoires intrinsèques prévient le décès de près de 40 % des animaux [5]. L'effet protecteur de l'azithromycine a également été rapporté par Amran *et al.* dans un modèle létal de la souris avec une souche O91 :H21 (Stx2d) [7].

L'une des études les plus anciennes et les plus exhaustives a été réalisée par une équipe Japonaise en 1999 [8]. Ces auteurs ont développé un modèle létal d'infection intra-gastrique à *E. coli* O157 :H7 (stx1, stx2) chez des souris en régime hypoprotidique. Ils ont évalué après administration *per os* d'antibiotiques à J1 ou J3 post infection, la durée d'excrétion fécale de la souche, les taux itératifs de shigatoxine dans les selles et dans le sang, la fonction rénale, les symptômes neurologiques et la présence de shigatoxine intracérébrale et enfin la mortalité. Les antibiotiques évalués étaient la norfloxacine, la fosfomycine et le cotrimoxazole. Le taux de shigatoxine dans les selles était comparable pour les deux premiers antibiotiques alors que les taux étaient deux fois plus élevés pour le cotrimoxazole. La shigatoxine devenait indétectable dans le sang des souris après 24 h de traitement antibiotique sauf pour le cotrimoxazole pour lequel la toxine était détectable jusqu'au 7^e jour après l'infection. La fonction rénale des souris était significativement améliorée pour les groupes norfloxacine et fosfomycine comparativement au groupe non traité. La fonction rénale des souris du groupe cotrimoxazole était significativement plus dégradée que celle du groupe contrôle. Enfin seul le groupe cotrimoxazole présentait au 7^{ème} jour d'infection des lésions neurologiques avec la présence de shigatoxine intra-cérébrale avec pour corollaire 95 % de mortalité alors qu'aucune mortalité était observée dans les autres groupes. Les

auteurs concluent à l'effet potentiellement bénéfique de la fosfomycine et étonnamment de la norfloxacine sur le risque de développement de SHU post infection à EHEC à condition d'un traitement précoce. Dans cette étude, l'effet délétère du cotrimoxazole apparaît évident.

En conclusion, l'ensemble des travaux ayant évalué les effets des antibiotiques sur les EHEC *in vitro* se caractérisent par des résultats très variables et souvent contradictoires. Cette grande variabilité est en partie liée à la diversité des modèles utilisés mais aussi la diversité des souches qui peuvent avoir une réponse diamétralement opposée vis-à-vis d'un même antibiotique. De ce fait, il est extrêmement difficile de statuer pour chaque antibiotique sur un éventuel effet délétère ou bénéfique vis-à-vis d'une infection à EHEC. Toutefois, pour certains antibiotiques, l'effet observé au travers des différentes études est relativement constant et est renforcé par les études *in vivo* bien menées.

Ainsi, il apparaît clairement que les fluoroquinolones et le cotrimoxazole dans les études *in vitro* induisent une cytotoxicité en lien avec la surproduction de shigatoxine et ont un effet délétère sur la fonction rénale et les lésions neurologiques dans les modèles animaux.

A *contrario*, l'azithromycine induit le plus souvent une production faible ou nulle de shigatoxine. De plus, les modèles *in vivo* et les propriétés intrinsèques anti-inflammatoires de l'azithromycine suggèrent qu'elle pourrait avoir un effet bénéfique sur l'évolution d'une infection à EHEC.

Pour les autres antibiotiques les données *in vitro* ou *in vivo* ne permettent pas de statuer sur un effet bénéfique ou délétère en raison de résultats contradictoires.

Tableau 4 - Synthèse des études *in vitro* évaluant l'impact des antibiotiques sur la transcription, la production ou l'effet cytotoxique des shigatoxines.

Souches	ATB	Observations	Auteurs
O157:H7 (CDC 07-95 ; CDC 07-98)			Nassar [9]
	AZI	Transcrits et synthèse Stx ↗↗	
	NOR	Transcrits et synthèse Stx ↗↗↗	
	IMI	Transcrits et synthèse Stx ↗	
	RIF	Transcrits ↗ ; synthèse Stx ↔	
	GEN	Transcrits ↔ ; synthèse Stx ↗	
O157, O26, O111, O145...(n=29)			Pedersen [1]
Souches Stx1	AZI	Cytotoxicité ↗	
	CIP	Cytotoxicité ↗	
	GEN	Cytotoxicité ↗	
Souches Stx2	AZI	Cytotoxicité ↘	
	CIP	Cytotoxicité ↗↘	
	GEN	Cytotoxicité ↘	
O104:H4 (LB226692, LB226806) O157:H7 (EDL933)			Bielaszewska [10]
	CIP	Transcrits et cytotoxicité ↗	
	FOS	Transcrits et cytotoxicité ↔	
	GEN	Transcrits et cytotoxicité ↔	
	AZI	Transcrits et cytotoxicité ↔	
	MER	Transcrits et cytotoxicité ↔	
	CHL	Transcrits et cytotoxicité ↘	
O157 :H7 (PT40, PT32)			McGannon [2]
	AZI	Cytotoxicité ↘	
	FOS	Cytotoxicité ↘	
	GEN	Cytotoxicité ↘	
	AMP	Cytotoxicité ↗	
	CRO	Cytotoxicité ↔	
	RIF	Cytotoxicité ↔	
	SXT	Cytotoxicité ↗	
	CIP	Cytotoxicité ↗	
O86 :H- (1076)			Ohara [5]
	AZI	Synthèse Stx ↔	
	CIP	Synthèse Stx ↗	
O157:H7 (EDL933)			Chen [11]
	LEV	Transcrits et Synthèse Stx ↗	
	STREP	Transcrit et Synthèse Stx ↗	
	CHL	Transcrit et Synthèse Stx ↗	
	ERY	Transcrit↔; Synthèse Stx ↗	
	TETRA	Transcrit et Synthèse Stx ↔	
	CTX	Transcrit et Synthèse Stx ↔	
O157:H7 (EDL933) O104 :H4 (5711, 5765)			Corogeanu [12]
	MER	Cytotoxicité O157↗ ; O104↔	
	RIF	Cytotoxicité O157↗ ; O104 ↗	
	FOS	Cytotoxicité O157↗ ; O104↔	
	GEN	Cytotoxicité O157 et O104↔	
	CHL	Cytotoxicité O157 et O104↔	
	CIP	Cytotoxicité O157↗↗ ; O104 ↗	

AZI : Azithromycine, ERY : Erythromycine ; RIF : Rifampicine ; FOS : Fosfomycine ;
 GEN : Gentamicine ; STREPTO : Streptomycine ; CIP : Ciprofloxacine ; LEV : Levofloxacine ;
 NOR : Norfloxacine ; CTX : Céfotaxime ; CRO : Ceftriaxone ; TETRA : Tétracycline ;
 MER : Méropénème ; CHL : Chloramphénicol ; SXT : cotrimoxazole

6.2 - Impact d'un traitement antibiotique administré au stade de la diarrhée à EHEC sur le risque de survenue d'un SHU

La question a été posée dès les années 1980.

Une méta-analyse publiée en 2002 a repris les données de six études rétrospectives et trois études prospectives, totalisant 1121 patients (enfants et adultes) avec une infection à *E. coli* O157:H7 dont 175 ont eu un SHU, dans le but d'évaluer la relation entre la prescription d'antibiotiques et la survenue d'un SHU [13]. Les antibiotiques prescrits étaient tous bactéricides (principalement TMP-SMZ, sulfonamides, sulfaméthoxazole, tétracycline, gentamicine, ampicilline/amoxicilline, céphalosporines, fosfomycine, ciprofloxacine, métronidazole) administrés le plus souvent dans les 3-5 jours suivant le début de la diarrhée. L'odd ratio poolé était de 1,15 (IC 95%, 0,79-1,68), indiquant que l'administration d'antibiotiques aux patients atteints de diarrhée à EHEC O157:H7 n'augmentait pas le risque de SHU. Toutefois, pour deux études un risque accru de SHU était retrouvé chez les patients traités par antibiotiques, sans que le lien entre l'antibiothérapie et la survenue du SHU puisse être affirmé car l'odd ratio n'était pas ajusté à la gravité alors que la prescription d'antibiotiques était probablement plus fréquente dans les cas les plus sévères [14,15].

Une autre méta-analyse publiée en 2006 [16] a analysé 19 études (2444 patients). Cinq de ces études indiquaient un risque réduit de SHU si un traitement antibiotique était administré au stade de la diarrhée, sept indiquaient un risque accru et 11 n'indiquaient pas d'effet des antibiotiques. La conclusion était que des essais contrôlés prospectifs étaient nécessaires pour savoir si les antibiotiques étaient bénéfiques ou délétères chez les patients atteints d'infection à *E. coli* O157:H7.

Jusqu'au début des années 2010, les données de la littérature ne permettant pas de savoir si les antibiotiques augmentaient le risque de SHU ou étaient sans effet, la recommandation de ne pas prescrire d'antibiotiques au stade de la diarrhée à EHEC a été maintenue, tant que des études prospectives ne répondraient pas à la question.

L'enquête prospective réalisée par Wong *et al.* [17] dans cinq états des Etats-Unis chez 259 enfants atteints de diarrhée à *E. coli* O157:H7 recrutés sur 9,5 ans, dont 25 ont reçu des antibiotiques pendant la première semaine de la diarrhée, a montré que les antibiotiques donnés à ce stade (tous antibiotiques confondus), augmentaient le risque de survenue d'un SHU par rapport à l'absence d'antibiothérapie, de 12 % (27/234) à 36 % (9/25) ($p=0,001$). En analyse multivariée, le risque de développer un SHU était multiplié par 3,62 (IC 95% : 1,23-10,6 ; $p=0,02$). Ce risque accru de SHU lié aux antibiotiques était significatif pour le TMP-SMZ (4/9, 44 %, $p=0,02$) et le métronidazole (2/3, $p=0,04$), mais pas pour les β -lactamines (2/9, $p=0,29$) ni l'azithromycine (1/4, $p=0,40$) ; ces données doivent être interprétées avec prudence compte tenu du nombre faible de patients dans chaque groupe d'antibiotiques.

Récemment, une enquête a suggéré que le risque de déclencher un SHU diffère selon que les antibiotiques prescrits sont bactéricides (β -lactamines, métronidazole, quinolones et aminoglycosides) ou bactériostatiques (sulfonamides et macrolides, incluant l'azithromycine) [18]. Les conclusions étaient les mêmes que l'analyse porte sur l'administration des antibiotiques dans les trois ou les sept jours après le début de la diarrhée à *E. Coli* O157:H7. Le développement d'un SHU est plus fréquent après administration d'une antibiothérapie bactéricide au cours de la première semaine d'une diarrhée aiguë à *E. Coli* O157:H7 que chez les contrôles (OR ajusté à la présence de vomissements, fièvre, sang dans les selles et au sexe) (ORa) 3,5 ; IC 95% : 1,1–11,4 ; $p=0,03$), notamment en cas d'administration de β -lactamines (ORa) 4,3 ; IC 95% : 1,1–17,0 ; $p=0,04$). En revanche, l'administration d'antibiotiques bactériostatiques était associée à un risque plus faible de développement d'un SHU (ORa) 0,2 ; IC95% : 0,05-0,8 ; $p=0,02$).

La revue récente de Davis *et al.* [19] de sept études cas-contrôles de patients adultes ou pédiatriques ayant une diarrhée aiguë à *E. coli* O157:H7, conclut sur l'absence de bénéfice

de l'antibiothérapie pour prévenir le risque de développement d'un SHU voir à un risque majoré.

Au total, les études disponibles sont de taille variable, les antibiotiques incriminés très nombreux, donnés à de petits nombres de patients, sans information précise sur la posologie et la durée de traitement. Le plus souvent le délai entre le début des troubles digestifs et de l'antibiothérapie d'une part, la sévérité clinique d'autre part ne sont pas connus ou pris en compte. La durée du portage n'est pas précisée. L'appréciation du risque lié à une antibiothérapie doit prendre en compte la famille antibiotique et son mécanisme d'action sur la bactérie, mais aussi la souche en cause, l'expression de ses facteurs de virulence et les CMI [20,21].

6.3 - Impact du traitement antibiotique sur l'excrétion des EHEC chez des personnes symptomatiques/pré et post-symptomatiques/asymptomatiques ? Quels bénéfices et quels risques du traitement au niveau individuel / au niveau collectif

L'épidémie de colite et de SHU à *E. coli* O104:H4 survenue en 2011 en Allemagne et à une moindre échelle en France, a apporté des données intéressantes pour la discussion actuelle.

Dans un premier temps, il a été montré que l'azithromycine diminuait la durée du portage intestinal d'*E. coli* O104:H4. Ce point a été étudié chez 65 patients atteints de SHU, dont 22 ont reçu deux semaines d'azithromycine (pour la prévention des infections à méningocoque chez ces patients traités par éculizumab, durée justifiée par le délai attendu de réponse au vaccin méningocoque) et 43 n'en ont pas reçu. La persistance du portage au-delà de 28 jours n'a été constatée que chez 1 des 22 patients traités par azithromycine *versus* 35/43 dans le groupe non traité ($p < 0,001$). Quinze de ces derniers patients ont reçu trois jours d'azithromycine en raison de ce portage prolongé : tous étaient décontaminés au troisième jour du traitement, sans effet adverse, en particulier sans survenue de signes de SHU [22]. Par ailleurs, l'analyse de l'effet des différents traitements entrepris dans un des centres ayant eu en charge ces centaines de patients atteints de SHU (traitement conservateur, échanges plasmatiques ou éculizumab) a constaté un possible effet bénéfique des antibiotiques. En effet, la comparaison de 52 patients traités par ciprofloxacine + méropénem ± rifaximin à 246 patients ne recevant pas d'antibiotiques a montré une fréquence plus faible de convulsions (1/52, 2 % *versus* 36/246, 15 %, $p = 0,03$), une mortalité plus faible (0 % (0/52) *versus* 5 % (12/246), $p = 0,029$), et une durée moyenne plus courte de portage de *E. coli* (14,8 jours (DS (déviatoin standard) : 10,6) *versus* 22,6 (DS : 11,3), $p < 0,001$) dans le groupe traité par rapport aux contrôles [23].

Une étude ultérieure également issue de l'analyse de l'épidémie allemande a précisé les points suivants, à partir d'une cohorte de 321 patients infectés à *E. coli* O104 H4, dont 209 ont eu un SHU [24] :

- la durée médiane du portage de la souche EHEC O104:H4, était de 17-18 jours (IC 95% : 12–22 j), plus courte chez les patients ayant développé un SHU (13-14 j ; IC 95% : 11–18 j) que chez les patients n'ayant pas développé de SHU (33-34 j ; IC 95% : 15–43 j) ($p < 0,001$). Cette différence pourrait être en partie expliquée par la plus grande fréquence de la prescription d'antibiotiques aux patients atteints de SHU (103/209 (49 %) des cas avec SHU ont reçu des antibiotiques pour prévenir les méningites à méningocoque chez les patients traités par éculizumab, *versus* 7/88 (8 %) des cas sans SHU) ;
- la prescription d'antibiotique (azithromycine (≥83 patients), méropénem (≥19 patients), ciprofloxacine (≥10 patients) était associée à une diminution de la durée de portage estimée à 30 % (IC 95% : 10–50 %) ;
- en l'absence d'antibiothérapie, la durée de portage n'était pas différente que les patients aient ou non développé un SHU (médiane 21-23 j *versus* 23-24 j ; $p = 0,139$) ;

- la durée médiane de portage était plus courte chez les adultes que chez les enfants âgés de moins de 16 ans (14-15 j *versus* 35-41 j, $p < 0,001$) alors que la proportion de SHU était plus grande chez les plus jeunes (82 % des enfants âgés de moins de 16 ans ont eu un SHU *versus* 73 %, 58 % et 60 % chez les patients âgés de 16 à 30 ans, 31 à 45 ans et plus de 45 ans, respectivement).

A noter qu'à la suite de ces publications concernant la diminution de la durée du portage de O104:H4 chez les patients traités par azithromycine [22,24], certains experts ont exprimé leur opposition à la prescription d'azithromycine dans le but d'obtenir une décontamination plus rapide, que ce soit à la phase initiale ou tardive de la maladie [25] ou en tout cas beaucoup de réserves [26]. Le besoin d'études prospectives contrôlées étudiant le bénéfice de la prescription d'azithromycine avant le stade de SHU est évident [26]. Notons que seuls les pays dans lesquels la recherche spécifique d'EHEC dans les selles est faite systématiquement en cas de diarrhée sanglante (ce n'est pas le cas en France) seraient à même de conduire ce type d'étude.

D'autres études ont fait état d'une prescription antibiotique dont le but était de décoloniser des porteurs prolongés en raison notamment du coût social de l'éviction des porteurs des activités collectives professionnelles ou scolaires. Neuf porteurs asymptomatiques au long cours de EHEC non O157:H7 ayant une activité professionnelle à risque (manipulateurs de denrées, professionnel de santé) ont dû interrompre leur activité du fait du portage. Ils ont été traités par ciprofloxacine (adultes) ou ampicilline (enfants). Ces souches, contrairement à O157:H7, n'étaient pas productrices de Stx2 (la plus délétère), mais de Stx1 (n=7), Stx2-O118 (n=1), Stx 1 et Stx2-O118 (n=1) ou eae (n=1). L'éradication contrôlée par deux cultures successives a été obtenue dans tous les cas. Aucun effet indésirable secondaire de l'antibiothérapie n'a été rapporté. Les auteurs avançaient la possibilité de prescrire une antibiothérapie chez des patients ayant un portage prolongé de souche « non O157 », à distance des troubles digestifs initiaux [27].

Ichinohe *et al.* [28] ont rapporté une série de 28 patients âgés de 2 à 72 ans atteints d'infection à EHEC, dont 20 souches O157, six souches O26, une souche O111 et une souche O121, productrices de Stx1 et 2 dans 15 cas, Stx2 dans neuf cas et Stx1 dans quatre cas. Deux enfants ont eu un SHU. Vingt quatre des patients sans SHU (11 enfants, 13 adultes) ont reçu de la fosfomycine (n=13), de la norfloxacine (n=5), une céphalosporine (n=5) ou de la tétracycline (n=1), 22 fois dans la semaine suivant le début de la diarrhée donc précocement. La durée moyenne de portage a été de 11 jours (8–26) chez les enfants, de neuf jours (6–14) chez les adultes (différence NS). Il n'a pas été signalé de survenue de SHU à la suite de l'antibiothérapie.

Alors que la question soulevée à la suite de l'épidémie allemande est essentiellement celle du bénéfice potentiel d'un traitement par azithromycine au stade de la diarrhée à EHEC (mais aussi au stade de SHU), une augmentation significative du risque de décès cardiovasculaire a été rapportée chez des patients atteints de pathologies diverses (non liées à des EHEC) recevant cinq jours d'azithromycine, comparés à des patients ne recevant pas d'antibiotiques (OR 2,88 IC95% : 1,79-4,63) ou traités par amoxicilline (OR 2,49 IC95% : 1,38-4,50) ou ciprofloxacine (OR 3,49 IC95% 1,32-9,26) ou levofloxacine, ce risque étant plus important en cas de pathologie cardiovasculaire préexistante [29]. Cette cohorte était constituée de patients âgés en moyenne de 49 ans (30 à 74 ans), majoritairement féminine (77 %). Les comorbidités de ces patients étaient nombreuses puisque plus d'un quart d'entre eux prenait un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 20 % un bêta-bloquant, 15 à 20 % un diurétique de l'anse, un quart un autre diurétique, 40 % un traitement inhalé par bêta 2 agoniste et 28 % des statines. Dans 95 % des cas, les décès concernaient les patients ayant le score de risque le plus élevé. Une analyse des données de la littérature sur ce point confirmait que ce risque, globalement très faible, concernait essentiellement des patients porteurs d'un syndrome de QT long, d'antécédents de torsade de pointes, brady-arythmies, insuffisance cardiaque sévère, de troubles ioniques générateurs de troubles du rythme cardiaque, ou recevant un traitement concomitant par un plusieurs médicaments

susceptibles d'allonger l'espace QT, ou enfin très âgés [30]. Une deuxième étude publiée par Svanström *et al.* [31] a comparé des patients traités par cinq jours d'azithromycine à des témoins ne recevant pas d'antibiotiques ou traités par pénicilline V. Cette population était plus jeune (âge moyen 40 ans, 18 à 64), avait moins de comorbidités et prenait moins de traitements associés que celle de Ray *et al.* [29]. Après ajustement en fonction des facteurs de risque de décès cardiovasculaire préexistants, le risque de décès cardiovasculaire pendant la durée du traitement par azithromycine était augmenté par rapport au groupe témoin sans antibiotique (Rate Ratio (RR)=2,85, IC95%, 1,13-7,24) mais n'était pas différent entre le groupe Azithromycine et le groupe Pénicilline V (RR=0,93 ; IC95%, 0,56-1,55). Les auteurs concluaient que l'azithromycine n'était pas associée à un risque accru de décès cardiovasculaire chez des adultes jeunes ou d'âge intermédiaire. Enfin, une troisième étude [32] a de nouveau rapporté, chez des adultes d'âge moyen 56,5 ans, une majoration significative du risque de décès (Hazard Ratio (HR)=1,48, IC95%, 1,05-2,09) et de troubles du rythme graves (HR=1,77; IC95%, 1,20-2,62) sous azithromycine par rapport à des patients traités par amoxicilline. Cette majoration du risque de décès (HR=2,49, IC95%, 1,7-3,64) et de troubles du rythme (HR=2,43, IC95%, 1,56-3,79) était également constatée chez les patients traités par levofloxacine comparés à ceux traités par amoxicilline. Le lien entre un allongement de l'intervalle QT préexistant ou provoqué par l'azithromycine et la survenue d'une arythmie fatale par torsade de pointes est bien établi [30,33-35]. Il reste que ce risque est très faible même dans les populations d'adultes à haut risque cardiovasculaire.

Notons qu'une atteinte myocardique ischémique est observée chez 2-3 % des enfants atteints de SHU à EHEC. Il est donc justifié de conseiller, outre la surveillance des taux de troponine et de l'échocardiogramme (recommandée de longue date), la recherche d'un syndrome de QT long par l'ECG en cas de prescription d'azithromycine chez ces enfants.

Au total, le principe selon lequel il n'est pas nécessaire, voire risqué, de prescrire une antibiothérapie à un patient atteint d'une diarrhée à EHEC est remis en cause par les données de l'épidémie allemande (réduction de la durée de portage) et la possibilité de recourir à un traitement bactériostatique (azithromycine).

Suite à des publications récentes relatives à des décès cardiovasculaires sous azithromycine [29,31,32], l'Agence européenne du médicament travaille actuellement sur ce signal. Bien que la prescription d'azithromycine à des patients porteurs d'EHEC soit hors Autorisation de mise sur le marché (AMM), il convient de prendre en compte les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi de l'Agence nationale de sécurité du médicament [36]. Ces précautions concernent en particulier les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté et les patients à risque accru d'arythmie ventriculaire (sujets âgés, sujets présentant une hypokaliémie, une bradycardie, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque grave) ; de plus, chez les patients atteints de SHU à EHEC, il paraît justifié de rechercher des marqueurs d'ischémie myocardique (troponine, ECG, échocardiographie) qui pourraient contre-indiquer le traitement.

En France à ce jour, la recherche d'EHEC dans les selles n'est pas réalisée de façon systématique chez les patients ayant une diarrhée glaireuse ou glairo-sanglante. Pour cette raison, les épidémies d'infections à EHEC ne sont repérées qu'à partir d'un premier cas compliqué de SHU ce qui leur confère un caractère de gravité potentielle (insuffisance rénale, séquelles neurologiques, voire décès).

Dans ce contexte, autour d'un cas de SHU, conjointement à la mise en place de mesures d'hygiène renforcées, il n'existe aucune donnée scientifique de haut niveau de preuve conduisant à interdire ou à recommander un traitement par azithromycine chez un patient porteur d'EHEC symptomatique ou non (SHU exclus), que le cas soit isolé ou participe à un foyer de plusieurs cas, qu'il fréquente ou non une collectivité. Par contre il existe un faisceau d'arguments en faveur de l'azithromycine.

La gestion depuis 2008 sur le territoire national des épidémies à EHEC compliquées de SHU comporte selon les avis d'experts, la prescription d'azithromycine (20 mg/kg/j pendant 3 jours, sans dépasser 500 mg/j) pour les personnes colonisées à EHEC, symptomatiques ou non, dans l'entourage des patients atteints de SHU.

Les données concernant les traitements par azithromycine lors de l'épidémie d'infections à EHEC O 104 survenue en 2011 en Allemagne et en France vont dans le sens de ces avis d'experts.

Il est nécessaire de mettre en place un réseau de surveillance des diarrhées à EHEC et de suivi de cette cohorte.

Références

- [1] Pedersen MG, *et al.* Pedersen MG, Hansen C, Riise E, *et al.* Subtype-specific suppression of Shiga toxin 2 released from *Escherichia coli* upon exposure to protein synthesis inhibitors. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2987-91.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546733/pdf/0871-08.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [2] McGannon CM, Fuller CA, Weiss AA. Different classes of antibiotics differentially influence shiga toxin production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(9): 3790-98. doi: 10.1128/AAC.01783-09. Epub 2010 Jun 28.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935008/pdf/1783-09.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- [3] Culić O, *et al.* Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 277-89.
- [4] Banjanac M, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of action of azithromycin in LPS-stimulated J774A.1 cells. *Pharmacol Res.* 2012; 66(4): 357-62. doi: 10.1016/j.phrs.2012.06.011. Epub 2012 Jul 3.
- [5] Ohara T, *et al.* Effects of azithromycin on shiga toxin production by *Escherichia coli* and subsequent host inflammatory response. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3478-83.
Disponibles sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128727/pdf/0289.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [6] Zhang Q, *et al.* Gnotobiotic piglet infection model for evaluating the safe use of antibiotics against *Escherichia coli* O157:H7 infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 486-93.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999840/pdf/nihms255304.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [7] Amran MY, *et al.* Proposal for effective treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in mice. *Microb Pathog* 2013; 65: 57-62.
- [8] Kurioka T, Yunou Y, Harada H, Kita E. Efficacy of antibiotic therapy for infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in mice with protein-calorie malnutrition. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(8): 561-71.
- [9] Nassar FJ, *et al.* Effects of subinhibitory concentrations of antimicrobial agents on *Escherichia coli* O157:H7 Shiga toxin release and role of the SOS response. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10:805-12.

- [10] Bielaszewska M, *et al.* Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3277-82.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370775/pdf/zac3277.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [11] Chen ML, *et al.* Different Effects of Six Antibiotics and Ten Traditional Chinese Medicines on Shiga Toxin Expression by *Escherichia coli* O157:H7. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 121407. doi: 10.1155/2013/121407. Epub 2013 Jul 16.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730174/pdf/ECAM2013-121407.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [12] Corogeanu D, *et al.* Therapeutic concentrations of antibiotics inhibit Shiga toxin release from enterohemorrhagic *E. coli* O104:H4 from the 2011 German outbreak. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 160.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438081/pdf/1471-2180-12-160.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [13] Safdar N, *et al.* Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996-1001.
- [14] Pavia AT, *et al.* Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1990; 116: 544-51.
- [15] Wong CS, *et al.* The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930-36.
- [16] Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 731-42.
Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.03036.x/pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [17] Wong CS, *et al.* Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 33-41.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493180/pdf/cis299.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [18] Smith KE, *et al.* Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of haemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 37-41.
- [19] Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr PI. Treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 577-97.
- [20] Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 195-208.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493180/pdf/cis299.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [21] Rahal EA, Kazzi N, Nassar FJ, Matar GM. *Escherichia coli* O157:H7-Clinical aspects and novel treatment approaches. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 138.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498739/pdf/fcimb-02-00138.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [22] Nitschke M, *et al.* Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012; 307: 1046-52.

- [23] Menne J, *et al.* Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* 104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012; 345: e4565.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400392/pdf/bmj.e4565.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [24] Vonberg RP, *et al.* Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1132-40.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/56/8/1132.full.pdf+html> (consulté le 31/07/2014).
- [25] Seifert ME, Tarr PI. Azithromycin decolonization of STEC--a new risk emerges. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 429.
- [26] Mody RK, Griffin PM. Fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: what should be done to prevent secondary cases? *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1141-44.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/56/8/1141.full.pdf+html> (consulté le 31/07/2014).
- [27] Jensen C, *et al.* Antimicrobial treatment of asymptomatic carriers of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*: an empiric study. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 61-3.
- [28] Ichinohe S, Ichinohe N, Sakuma F. Antimicrobial therapy and shedding time of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(11-12): 1002-3.
- [29] Ray WA, *et al.* Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-90.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374857/pdf/nihms381524.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- [30] Mosholder AD, *et al.* Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2013; 368(18): 1665-68.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1302726> (consulté le 31/07/2014).
- [31] Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013; 368: 1704-12.
Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1306999> (consulté le 31/07/2014).
- [32] Rao GA, *et al.* Azithromycin and Levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014; 12: 121-27.
Disponible sur <http://www.annfammed.org/content/12/2/121.full.pdf+html> (consulté le 31/07/2014).
- [33] Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J Pharm Pract* 2013 Dec 31. [Epub ahead of print]
- [34] Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1547-51. doi: 10.1177/1060028013504905. Review.
- [35] Wong E, Nguyen TV. A case-based approach to evaluating azithromycin use and cardiovascular risks. *Consult Pharm* 2014; 29: 47-52.
- [36] ANSM, Base de données publique des médicaments, Zithromax
Disponible sur <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le 31/07/2014).

ANNEXE 1

Tableau 1 - partie 1- Bilan des informations épidémiologiques disponibles sur 25 épidémies d'infections confirmées à EHEC survenues en collectivité de jeune enfant avec transmission interhumaine comme source la plus probable

Références	InVS 2014	Dabke <i>et al.</i> 2014	Devakumar <i>et al.</i> 2013	Desai <i>et al.</i> 2013	Gallagher <i>et al.</i> 2013	Tourdjman <i>et al.</i> 2012	Brown <i>et al.</i> 2012	Wahl <i>et al.</i> 2011	Kanazawa <i>et al.</i> 2007	Sonoda <i>et al.</i> 2008	Muraoka <i>et al.</i> 2007	Iizuka <i>et al.</i> 2005	Gilbert <i>et al.</i> 2008
Année	2012	2010- 2011	2010	2006	2009	2010	2010	2009	2006	2006	2006	2005	2005
Pays	France	Angleterre	Angleterre	Angleterre	Etats- Unis	Etats-Unis	Angleterre	Norvège	Japon	Japon	Japon	Japon	Canada
Sérogroupe	O111	Tous	O157	O157	O157	O26	O26	O145	O26	O26	O103	O26	O157
Dépistage global mis en œuvre (oui/non, % dépisté ou nombre d'individus dépistés)	oui	ND	100% (n=481)	ND	98%	69%	oui dans les groupes avec cas	100%	ND	n=401	n=70	n=115	95%
Nb de cas de gastroentérites aiguës (toute définition de cas)	18	ND	59	22	ND	ND	ND	16	ND	6	12	35	11
Taux d'attaque global (cas symptomatiques)	20%	ND	12%	ND	15%	ND	37%(45/121)	26%	ND	1,50%	ND	49%	17%
Taux d'attaque enfants (cas symptomatiques)	20%	ND	ND	ND	ND	ND	33% (33/101)	26%	8%	ND	ND	ND	18%
Taux d'attaque personnel (cas symptomatiques)	0%	ND	ND	ND	ND	ND	60% (12/20)	0%	ND	ND	ND	0%	11%
Taux d'attaque global (cas confirmés biologiquement)	7%	ND	3%	ND	15% (31/210)	ND	ND	ND	ND	8%	ND	ND	11%
Taux d'attaque enfants (cas confirmés biologiquement)	ND	ND	2% but 13% reception1 class	ND	45%	20%	ND	31%	ND	13% (nurs); 2%(primsc)	ND	ND	12%
Taux d'attaque personnel (cas confirmés biologiquement)	0	ND	ND	ND	3%	8% (n=1)	5%(1/20)	ND	ND	0%	ND	0%	11%
Proportion des cas symptomatiques confirmés biologiquement parmi ceux avec analyse	39%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	66%	ND	ND	20%	63%

% cas EHEC positif et asymptomatique	ND	9%		49% (21/43)	41% (13/31)	55% (5/9) enfants	28% (5/18)	44% (5/16)	33%	81% (27/33)	ND	ND	29% (2/7)
Survenue d'au moins 1 cas de SHU	oui	ND	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
Durée de l'épidémie	2 mois	ND	8 semaines	ND	2 mois	ND	6 semaines	3 semaines	ND	29 jours	14 jours	12 jours	21 jours
Nombre de groupes d'enfants de la structure affectés	3 de ND	ND	ND	ND	7 de 7	3 de 4	6 de 8	ND	ND	ND	ND	5 de 5	ND

ND : non documenté

NA : non applicable

Références (Tableau 1, partie 1)

- Brown JA, Hite DS, Gillim-Ross LA, Maguire HF, Bennett JK, Patterson JJ, *et al.* Outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O26: H11 infection at a child care center in Colorado. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 379-83.
- Dabke G, Le Menach A, Black A, Gamblin J, Palmer M, Boxall N, *et al.* Duration of shedding of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in children and risk of transmission in childcare facilities in England. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 327-34.
- Desai M, Crawley-Boevey E, Verlander NQ, Brock A, Fraser G, Wade J, *et al.* Factors associated with prolonged *Escherichia coli* O157 infection in a school outbreak. *Public Health* 2013; 127: 582-85.
- Devakumar D, Kitching A, Zenner D, Tostmann A, Meltzer M. Tracking sickness through social networks - the practical use of social network mapping in supporting the management of an *E. coli* O157 outbreak in a primary school in London. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2022-30.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757920/pdf/S0950268813000344a.pdf> (consulté le 31/07/2014).
- Gallagher L, Soyemi K, Conover C, Austin C, Saathoff-Huber L, Nelson S, *et al.* Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in a child care center in Cook County, Illinois, with prolonged shedding and household transmission. *Am J Infect Control* 2013; 41: 936-38.
- Gilbert M, Monk C, Wang HL, Diplock K, Landry L. Screening policies for daycare attendees: lessons learned from an outbreak of *E. coli* O157:H7 in a daycare in Waterloo, Ontario. *Can J Public Health* 2008; 99: 281-85.
- Iizuka S, Tsunomori Y, Tabara K, Tsuda K, Fukuma T. An outbreak of mixed infection of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26:H11 and norovirus genogroup II at a kindergarten in Shimane, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58(5): 329-30.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/58/329.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- Kanazawa Y, Ishikawa T, Shimizu K, Inaba S. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* outbreaks in nursery and primary schools. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 326-27.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/60/326.pdf> (consulté le 29/07/2014).

- Muraoka R, *et al.* An enterohemorrhagic *Escherichia coli* O103 outbreak at a nursery school in Miyazaki Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007; 60(6): 410-11.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/60/410.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- Sonoda C, *et al.* An enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26 outbreak at a nursery school in Miyazaki, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008; 61(1): 92-3.
Disponible sur <http://www0.nih.go.jp/JJID/61/92.pdf> (consulté le 29/07/2014).
- Tourdjman M, Hostetler T, Reuer J, Ciaffoni C, Cieslak P, Lewis P, *et al.* Duration of Shedding and Secondary Household Transmission of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* O26 During an Outbreak in a Childcare Center, Oregon, October–December 2010. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2012; 1: 329-32.
- Wahl E, Vold L, Lindstedt BA, Bruheim T, Afset JE. Investigation of an *Escherichia coli* O145 outbreak in a child day-care centre--extensive sampling and characterization of eae- and stx1-positive *E. coli* yields epidemiological and socioeconomic insight. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 38. doi: 10.1186/1471-2334-11-238.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188501/pdf/1471-2334-11-238.pdf> (consulté le 29/07/2014).

Tableau 1 - partie 2 - Bilan des informations épidémiologiques disponibles sur 25 épidémies d'infections confirmées à EHEC survenues en collectivité de jeune enfant avec transmission interhumaine comme source la plus probable

Références	Mannix <i>et al.</i> 2005	Raffaelli <i>et al.</i> 2007	Sugiyama <i>et al.</i> 2005	David <i>et al.</i> 2004	Galanis <i>et al.</i> 2003	O'Donnell <i>et al.</i> 2002	Al-Jader <i>et al.</i> 1999	Gouveia <i>et al.</i> 1998	Cheasty <i>et al.</i> 1998	Boudailliez <i>et al.</i> 1997	Allaby <i>et al.</i> 1995	Belongia <i>et al.</i> 1993	Spika <i>et al.</i> 1986
Année	2005	2004	2004	2003	2002	1998	1995	1994	1994	1992	1992	1988	1984
Pays	Irlande	Etats-Unis	Japon	Canada	Canada	Irlande	Angleterre	1997	Angleterre	France	Angleterre	Etats-Unis	Etats-Unis
Sérogroupe	O157	O157	O157	O157	O157	O157	O157	O157	O157	O111	O157	O157	O157
Dépistage global mis en œuvre (oui/non, % dépisté ou nombre d'individus dépistés)	oui	ND*	n=279	ND	oui	oui	oui	ND	oui	ND	oui	ND	ND
Nb de cas de gastroentérites aiguës (toute définition de cas)	ND	45	23	45	ND	11	51	43	20	ND	ND	ND	36
Taux d'attaque global (cas symptomatiques)	ND	22%	ND	ND	ND	25% (11/55)	28% (34/118)	22%	48%	NA*	ND	ND	34%(36/107)
Taux d'attaque enfants (cas symptomatiques)	ND	ND	ND	ND	24% (15/64)	30% (10/45)	31% (31/104)	ND	48%	ND	ND	23%(18/80)	15%
Taux d'attaque personnel (cas symptomatiques)	ND	ND	ND	ND	0%	20% (1/5)	21% (3/14)	ND	45%	ND	ND	7%(1/14)	ND
Taux d'attaque global (cas confirmés biologiquement)	ND	5%	8% (n=23)	ND	ND	25% (11/55)	26% (31/118)	ND	ND	NA	35% (17/48)	ND	ND
Taux d'attaque enfants (cas confirmés biologiquement)	ND	ND	11% (n=6)	ND	67% (10/15)	22% (10/45)	30% (28/104)	ND	ND	ND	35% (17/48)	ND	ND
Taux d'attaque personnel (cas confirmés biologiquement)	ND	ND	3% (n=1)	ND	ND	20% (1/5)	21% (3/14)	ND	ND	ND	0%	7% (1/14)	ND
Proportion des cas symptomatiques confirmés biologiquement parmi ceux avec analyse	ND	24%	ND	18%	ND	ND	ND	65%	60%	ND	ND	ND	ND
% cas EHEC positif et asymptomatique	50% (9/18)	ND	ND	ND	0%	27% (3/11)	39% (12/31)	ND	ND	ND	12% (2/17)	17%(3/18)	0%

Survenue d'au moins 1 cas de SHU	oui	oui	non	non	oui	non	oui	non	oui	oui	oui	ND	oui
Durée de l'épidémie	36 jours	11 jours	ND	8 semaines	19 jours	4 semaines	15jours	11 jours	4 semaines	3 mois	17 jours	ND	7 semaines
Nombre de groupes d'enfants de la structure affectés	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6 de 6	ND	ND	4 de 4	ND	4 de 4

ND : Non documenté

NA : Non applicable

Références (Tableau 1, partie 2)

Al-Jader L, Salmon RL, Walker AM, Williams HM, Willshaw GA, Cheasty T. Outbreak of Escherichia coli O157 in a nursery: lessons for prevention. Arch Dis Child 1999; 81: 60-3.

Allaby MA, Mayon-White R. Escherichia coli O 157: outbreak in a day nursery. Commun Dis Rep CDR Rev 1995; 5: R4-6.

Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, Braun JE, MacDonald KL. Transmission of Escherichia coli O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. JAMA 1993; 269: 883-88.

Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ille D, Cuvelier B, Capek I, *et al.* Possible person-to-person transmission of Escherichia coli O111--associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1997; 11: 36-9.

Cheasty T, Robertson R, Chart H, Mannion P, Syed Q, Garvey R, Rowe B. The use of serodiagnosis in the retrospective investigation of a nursery outbreak associated with Escherichia coli O157:H7. J Clin Pathol. 1998; 51(7): 498-501.

David ST, MacDougall L, Louie K, McIntyre L, Paccagnella AM, Schleicher S, Hamade A. Petting zoo-associated Escherichia coli O157:h7--secondary transmission, asymptomatic infection, and prolonged shedding in the classroom. Can Commun Dis Rep. 2004 Oct 15;30(20):173-80.

E, Longmore K, Hasselback P, Swann D, Ellis A, Panaro L. Investigation of an E. coli O157:H7 outbreak in Brooks, Alberta, June-July 2002: the role of occult cases in the spread of infection within a daycare setting. Can Commun Dis Rep 2003; 29: 21-8.

Gouveia S, Proctor ME, Lee MS, Luchansky JB, Kaspar CW. Genomic comparisons and Shiga toxin production among Escherichia coli O157:H7 isolates from a day care center outbreak and sporadic cases in southeastern Wisconsin. J Clin Microbiol 1998; 36: 727-33.

Mannix M, *et al.* Large outbreak of E. coli O157 in 2005, Ireland. Euro Surveill. 2007 Feb 20;12(2).

O'Donnell JM, Thornton L, McNamara EB, Prendergast T, Igoe D, Cosgrove C. Outbreak of Vero cytotoxin-producing Escherichia coli O157 in a child day care facility. Commun Dis Public Health 2002; 5: 54-8.

Raffaelli RM, Paladini M, Hanson H, Kornstein L, Agasan A, Slavinski S, *et al.* Child care-associated outbreak of Escherichia coli O157:H7 and hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 951-53.

Spika JS, Parsons JE, Nordenberg D, Wells JG, Gunn RA, Blake PA. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with *Escherichia coli* O157:H7 in a day care center. *J Pediatr* 1986; 109: 287-91.

Sugiyama A, Iwade Y, Akachi S, Nakano Y, Matsuno Y, Yano T, *et al.* An outbreak of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 in a nursery school in Mie Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 398-400.

Tableau 2 - Bilan des informations disponibles sur 4 épidémies de SEHEC où une investigation dédiée a été menée dans l'entourage familial des cas index

Paramètre	Références			
	Abu Sin <i>et al.</i> 2013	Nabae <i>et al.</i> 2013	Ihekweazu <i>et al.</i> 2012	Werber <i>et al.</i> 2008
Année	2011	2011	2009	2005
Pays	Allemagne	Japon	Royaume-Uni	Pays de Galles
Sérogroupe de EHEC	O104	O157	O157	O157
Nombre de cas index investigués	57	56	44	89
Nombre de contacts familiaux investigués en lien avec le cas index	93	144	123	469
% contacts familiaux recrutés	100	100	ND*	100
% contacts familiaux recrutés avec dépistage	96	100	ND	ND
% foyers avec survenue de GEA	0	ND	12	22
% contacts familiaux avec survenue de GEA	0	ND	11	5
% foyers avec ≥1 contact familial EHEC positif	0	ND	ND	3
% contacts familiaux EHEC positif	0	12	21	5
% contacts familiaux EHEC positif et asymptomatique	ND	ND	11	20

* ND Non-documenté

Références (Tableau 2)

- Sin MA, *et al.* Carrier prevalence, secondary household transmission, and long-term shedding in 2 districts during the Escherichia coli O104 :H4 outbreak in Germany, 2011. *J. Infect. Dis.* 2013; 9: 432-38.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/207/3/432.full.pdf+html> (consulté le 27/07/2014).
- Nabae K, Takahashi M, Wakui T, Kamiya H, Nakashima K, Taniguchi K, *et al.* A Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 outbreak associated with consumption of rice cakes in 2011 in Japan. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1897-904.
- Ihekweazu C, Carroll K, Adak B, Smith G, Pritchard GC, Gillespie IA, *et al.* Large outbreak of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 infection in visitors to a petting farm in South East England, 2009. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1400-13.
- Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1189-96.

Tableau 3 - Bilan des informations disponibles sur 6 études menées dans l'entourage familial des individus avec une infection confirmée à EHEC

Paramètres	Références					
	Rivas <i>et al.</i> 1996	Heuvelink <i>et al.</i> 1999	Ludwig <i>et al.</i> 2002	Pai <i>et al.</i> 1998	Lopez <i>et al.</i> 1991	Parry <i>et al.</i> 1998
Pays	Argentine	Pays Bas	Allemagne	Australie	Argentine	Pays de Galle
Durée d'étude (années)	1	9	6	2	1,5	2
Sérogroupe EHEC	Tous	Tous	Tous	O157	Tous	O157
Nombre de cas de SHU/EHEC	34	34	26	41	51	83
Nombre de contacts familiaux	95	115	95	111	125	181
% contacts familiaux recrutés	ND*	99	100		70	100
% contacts familiaux recrutés avec dépistage réalisé		82	100	70	ND	56
% foyers avec survenue de GEA	24	50	19	56	2	4
% contacts familiaux avec survenue de GEA	48	23	11	29	1	ND
% foyers avec ≥1 contact familial EHEC positif	ND	68	46	63	ND	ND
% contacts familiaux EHEC positif	32	34	26	18	70	15
% contacts familiaux EHEC positif et asymptomatique	ND	64	72	7	98	40

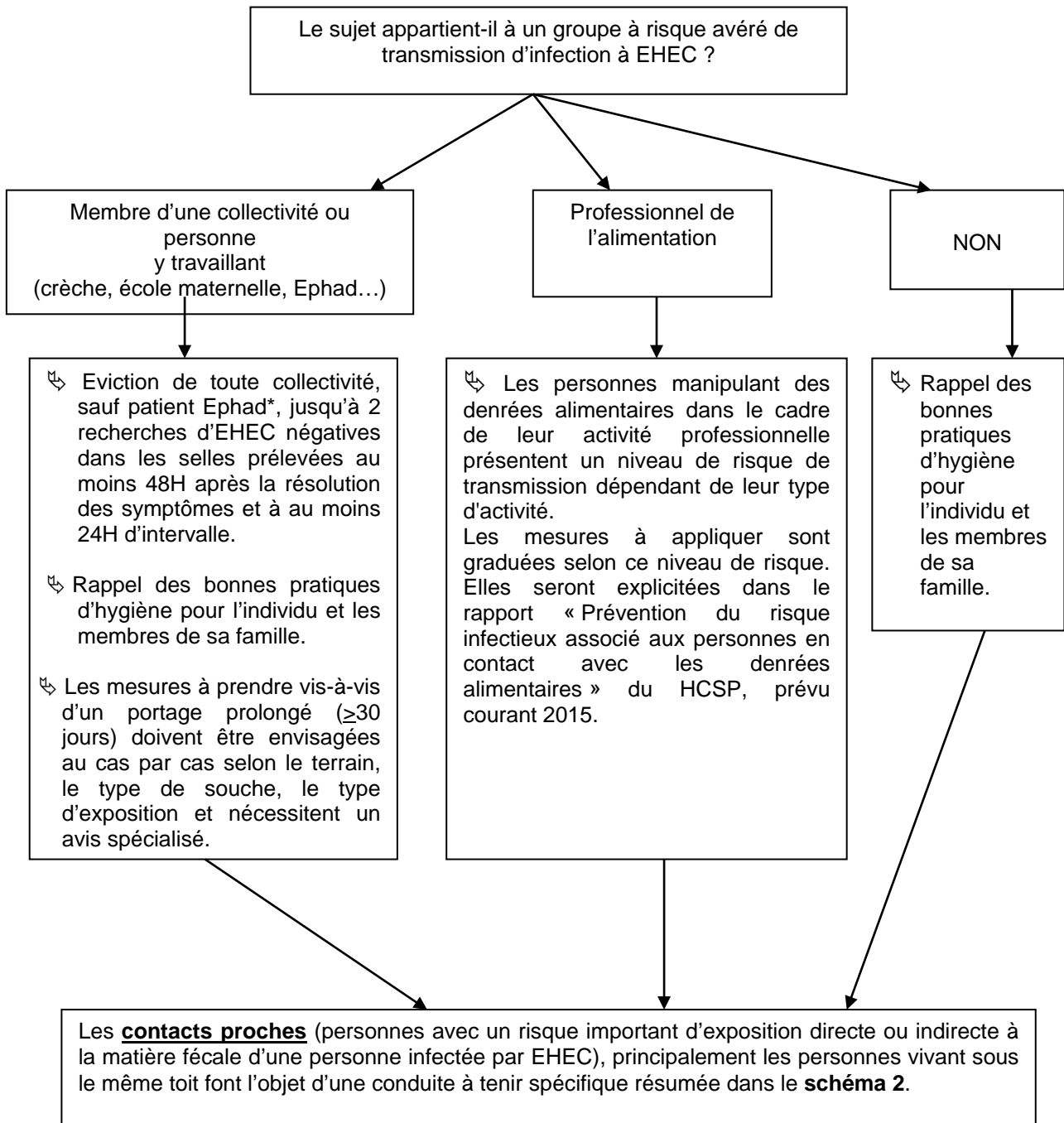
ND* Non-documenté

Références (Tableau 3)

- Heuvelink AE, Van de Kar NC, Van Der Velden TJ, Chart H, Monnens LA. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in household members of children with hemolytic-uremic syndrome in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 709-14.
- Lopez EL, Diaz M, Devoto S, Grinstein S, Woloj M, Murray BE, *et al.* Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 20-4.
- Ludwig K, Sarkim V, Bitzan M, Karmali MA, Bobrowski C, Ruder H, *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection and antibodies against Stx2 and Stx1 in household contacts of children with enteropathic hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1773-82.
- Pai CH, Ahmed N, Lior H, Johnson WM, Sims HV, Woods DE. Epidemiology of sporadic diarrhea due to verocytotoxin-producing *Escherichia coli*: a two-year prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157: 1054-57.
- Parry SM, Salmon RI. Sporadic STEC O157 infection : secondary household transmission in Wales. *Emerg Infect Dis.* 1998; 75: 657-61.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640253/pdf/9866745.pdf> (consulté le 27/07/2014).
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, Vallés P, Roldán CD, *et al.* Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(5): 763-71.
Disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600246/pdf/07-1050_finalR.pdf (consulté le 27/07/2014).

ANNEXE 2

Schéma 1 - Règles d'éviction et d'hygiène pour un cas symptomatique isolé d'infection à EHEC



* Se référer aux recommandations du HCSP du 29/01/2010 : « Recommandations relatives aux conduites à tenir devant des gastro-entérites aiguës en établissement d'hébergement pour personnes âgées ».

Schéma 2 - Conduite à tenir pour les contacts proches d'un cas symptomatique isolé de gastroentérite à EHEC

Définition de contact proche : une personne avec un risque important d'exposition directe ou indirecte à la matière fécale d'une personne infectée par EHEC, soit : les **MEMBRES DE LA FAMILLE** (sous le même toit) ou **ASSISTANTE MATERNELLE** (ou équivalent)

DANS TOUS LES CAS

- Rappel des bonnes pratiques d'hygiène
- Surveillance de l'apparition des signes de gastroentérite aiguë (GEA)

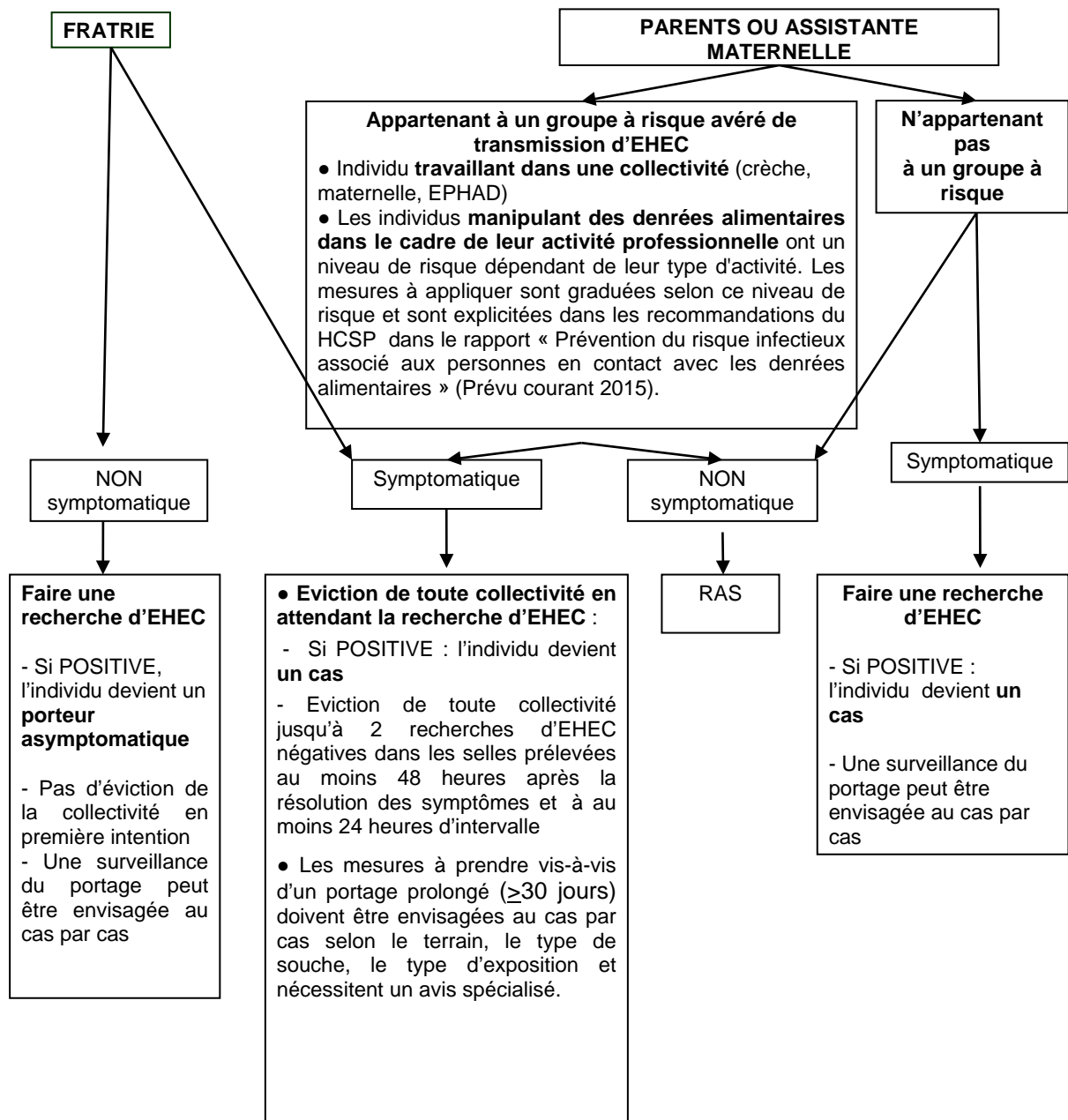
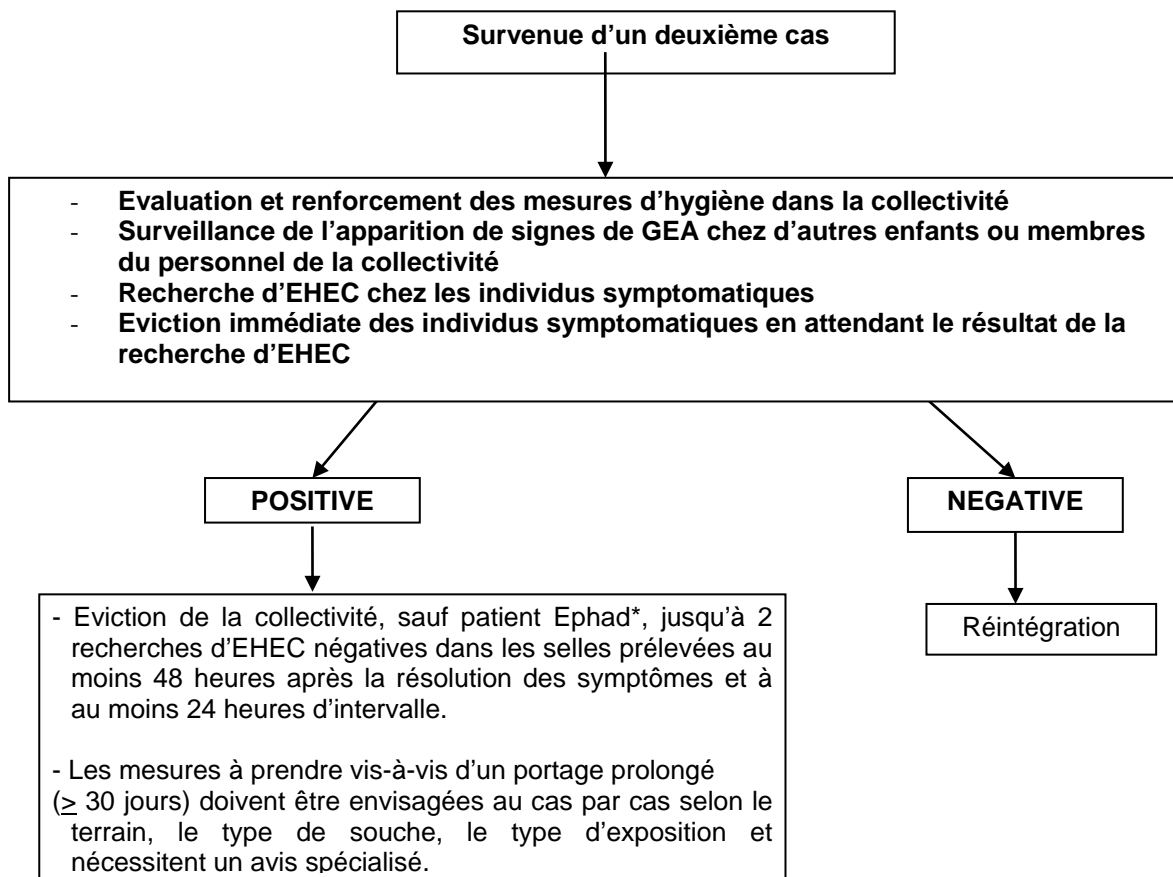


Schéma 3 - Conduite à tenir en cas de cas groupés de gastroentérite à EHEC

DANS TOUS LES CAS

- Rappel des bonnes pratiques d'hygiène
- Surveillance de l'apparition des signes de gastroentérite aiguë (GEA)



Si malgré l'application des mesures indiquées ci-dessus, un troisième cas survient :

- le **dépistage des infections à EHEC dans l'ensemble de la collectivité** doit être proposé ;
- la **fermeture de la structure peut être envisagée** afin de faciliter le bionettoyage et de donner du temps au personnel pour s'approprier les mesures d'hygiène renforcées.

*Se référer aux recommandations du HCSP du 29/01/2010 : « Recommandations relatives aux conduites à tenir devant des gastro-entérites aiguës en établissement d'hébergement pour personnes âgées ».

GLOSSAIRE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>
EHEC	<i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragique
GEA	Gastroentérite aiguë
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HR	<i>Hazard Ratio</i>
InCA	Institut national du cancer
InVS	Institut de veille sanitaire
OR	<i>Odd Ratio</i>
ORa	<i>Odd Ratio ajusté</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGR	Plan de gestion des risques
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
STEC	<i>Escherichia coli</i> producteur de shigatoxine