

Diagnostic des infections à *Escherichia coli* entéro-hémorragiques

P. MARIANI-KURKDJIAN¹, S. BONACORSI¹

RÉSUMÉ

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (*enterohemorrhagic E. coli*, EHEC) sont responsables d'infections variées allant de la diarrhée aqueuse à la colite hémorragique, pouvant évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique chez le jeune enfant ou une microangiopathie thrombotique chez l'adulte. Ces bactéries sont considérées comme des pathogènes émergents à l'origine de nombreuses épidémies de par le monde, généralement consécutives à la consommation d'aliments contaminés (hamburgers, graines germées, fromages au lait cru...). Leur virulence fait intervenir la production de toxines appelées Shiga-toxines, d'où le nom de « STEC » (*Shiga-toxin producing E. coli*) qui leur est également donné. De nombreuses méthodes de diagnostic des infections à EHEC ont été développées ces dernières années, certaines accessibles en routine, d'autres réservées à des laboratoires spécialisés. Cet article fait le point sur ces méthodes, leurs indications et leur mise en œuvre pratique.

MOTS-CLÉS : *E. coli* entérohémorragiques, Shiga-toxines, syndrome hémolytique et urémique, microangiopathie thrombotique.

I. - INTRODUCTION

Les *Escherichia coli* entéro-hémorragiques (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*), encore appelés *E. coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC, *Shiga-toxin producing E. coli*) ou *E. coli* producteurs de vérotoxines (VTEC, *verotoxin producing E. coli*), sont des agents pathogènes associés à des manifestations digestives allant de la diarrhée aqueuse bénigne à la colite hémorragique, pouvant évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant ou une micro-angiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte. Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez les jeunes enfants. La létalité varie de 3 à 5 % et plus d'un tiers des malades conservent des séquelles rénales à long terme.

Depuis leur première identification en 1982 (1), les infections à EHEC sont devenues une préoccupation de santé publique importante dans plusieurs régions du monde, notamment sous leur forme épidémique et à travers leurs complications que sont le SHU chez l'enfant et les MAT chez l'adulte (2, 3, 4).

De très nombreux articles et mises au point ont été consacrés aux aspects physiopathologiques, épidémiologiques et cliniques des infections à EHEC, mais très peu au diagnostic de ces infections au laboratoire. C'est pour-

quoi il nous a semblé important de traiter ici cet aspect, après quelques rappels portant sur la virulence des EHEC et les principaux aspects épidémiologiques et cliniques des infections dues à ces germes.

II. - VIRULENCE, ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

A) Virulence des EHEC

La virulence des EHEC est associée à deux processus : la colonisation du tube digestif des patients et la production de toxines appelées Shiga-toxines (Stx) (1, 5, 6).

La plupart des souches EHEC provoquent des lésions dites « d'attachement et d'effacement » (A/E) des cellules de la muqueuse de l'iléon distal et du côlon, par l'intermédiaire d'une protéine de membrane, l'intimine, produit du gène *eae*, qui est lui-même situé au sein du locus chromosomique « LEE » (*locus of enterocyte effacement*). Ces souches sont appelées EHEC « typiques ». Des souches LEE-négatives ont, cependant, également été associées à des

¹ Centre National de Référence associé *Escherichia coli* - *Shigella* Service de Microbiologie - Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris.

SHU. Ces souches EHEC « atypiques » doivent donc posséder d'autres facteurs d'adhésion permettant la colonisation de la muqueuse colique, et plusieurs adhésines potentielles ont effectivement été décrites, telles que l'adhésine Saa ou les facteurs d'adhésion « entéroaggrégative » décrits chez *E. coli* O111:H2 en France en 1996, et chez la souche de *E. coli* O104:H4 responsable de l'épidémie allemande et de l'épidémie française de 2011 (7, 8).

Les toxines Stx produites localement traversent l'épithélium intestinal avant de rejoindre la circulation sanguine et d'atteindre des récepteurs spécifiques, les récepteurs glycolipidiques Gb3 (globotriosyl céramide 3), qui se trouvent à la surface des cellules endothéliales. Après internalisation, elles entraînent la mort des cellules cibles par arrêt des synthèses protéiques et induisent des lésions de l'endothélium vasculaire, principalement intestinal, rénal et cérébral, ce qui explique les manifestations cliniques avec complications rénales et/ou neurologiques.

Deux classes de toxines Stx, Stx1 et Stx2, peuvent être produites, codées respectivement par les gènes *stx1* et *stx2*. Trois variants Stx1 et au moins 6 variants Stx2 ont été identifiés à ce jour. Le type de variant reflèterait à la fois l'origine des souches (moutons, porcs), leur phylogénie, mais aussi leur pouvoir pathogène. Certains variants semblent associés à des hôtes spécifiques, ce qui pourrait avoir un impact sur la virulence des souches pour l'homme (2, 5, 6). La détermination des variants de Stx est considérée comme un facteur prédictif de sévérité des infections à EHEC avec évolution vers le SHU, en particulier « Stx2d activable » (9) et « Stx2c » (10).

D'autres facteurs de virulence potentiels, codés par des gènes présents sur le chromosome ou sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, phages ou îlots de pathogénicité) ont été décrits chez les souches EHEC (2, 5, 6). Parmi ces facteurs, on retrouve en particulier :

- des toxines, telles que l'entérohémolysine (Ehx), l'entérohémolysine thermostable (EAST1, *EnteroAggregative heat-Stable Toxin 1*), la cytotoxine subtilase (SubAB), et les cyclomodulines CDT (*Cytolethal Distending Factor*) et Cif (*Cycle inhibiting factor*);
- des protéases, telles que la catalase peroxydase KatP, la métallo-protéase StcE, et la sérine protéase EspP, qui est capable de cliver le facteur V de la coagulation et contribuerait au développement des colites hémorragiques chez les patients ;

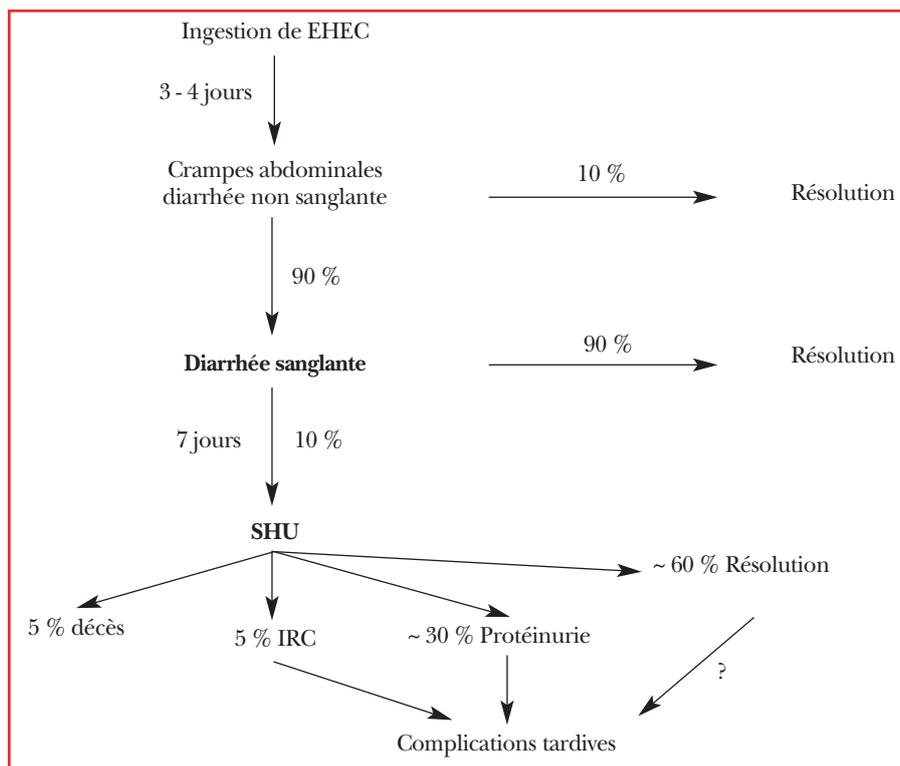


Fig. 1 - Évolution clinique des infections à EHEC. D'après (3).
IRC : insuffisance rénale chronique.

- des systèmes de capture du fer, notamment le sidérophore codé par l'îlot de pathogénicité HPI (*High Pathogenicity Island*) retrouvé chez les *E. coli* responsables d'infections extraintestinales chez l'homme ;
- des systèmes de résistance à l'acidité gastrique.

Il reste cependant à définir quels sont les rôles respectifs joués par ces différents facteurs de virulence potentiels dans la pathogénie des EHEC.

B) Aspects épidémiologiques

Les principaux modes de transmission des EHEC à l'homme sont la consommation d'aliments et d'eaux contaminés, la transmission interhumaine et le contact avec des animaux porteurs (bovins en particulier). La contamination se fait donc par voie orale (2).

Cinq sérotypes dominants d'EHEC ont été recensés jusqu'à présent en Europe : O157:H7, O26:H11, O103:H2, O111:H8 et O145:H28. Il existe, cependant, un grand nombre d'autres sérotypes plus rarement impliqués dans des cas humains ou des épidémies, comme ce fut le cas très récemment du sérotype O104:H4, responsable de deux épidémies en Allemagne et en France (4, 8, 11).

C) Aspects cliniques

La période d'incubation, en moyenne 3 à 4 jours (extrêmes : 2 à 10 jours), est plus longue que celle observée pour les autres diarrhées infectieuses (12). L'évolution clinique des infections à EHEC est schématisée dans la figure 1.

1) Colite hémorragique

Principale manifestation clinique de l'infection à EHEC, la colite hémorragique est caractérisée par des crampes abdominales, une diarrhée initialement aqueuse puis sanglante chez un patient généralement apyrétique ou subfébrile. La diarrhée sanglante est retrouvée dans 90 % des cas diagnostiqués. L'évolution est généralement spontanément favorable en quelques jours (12, 13).

Les EHEC ne représentent pas les seuls micro-organismes potentiellement responsables de diarrhées sanglantes. En effet, des bactéries telles que *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Clostridium difficile*, certains virus et certains parasites (amibes), peuvent également être des causes de diarrhées sanglantes.

2) Syndrome hémolytique et urémique

Le SHU est défini par l'association d'une anémie hémolytique microangiopathique avec présence d'hématies fragmentées (schizocytes), d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë. Il correspond à des lésions de MAT touchant les reins et éventuellement d'autres viscères, caractérisées par un épaissement des parois des capillaires glomérulaires et/ou des artérioles, et la présence de micro-agrégats plaquettaires dans les capillaires et les artérioles.

Le SHU constitue la première cause d'insuffisance rénale de l'enfant de moins de 3 ans. Le SHU typique ou post-diarrhée (SHU « D+ ») touche surtout l'enfant de moins de 3 ans et survient brutalement après une diarrhée

prodromique sanglante dans la majorité des cas. L'apparition du SHU se fait en moyenne une semaine après le début des symptômes digestifs. D'autres organes que le rein peuvent être atteints : le système nerveux central (20 % des cas), une colite hémorragique sévère (10 à 20 % des cas), le pancréas, et le cœur (< 1 % des cas : myocardite, choc cardiogénique). Des facteurs de sensibilité individuelle de l'hôte semblent jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de la maladie.

La proportion des cas d'infection intestinale à EHEC qui évoluent vers un SHU va de 3 à 9 % dans les formes sporadiques, jusqu'à 20 % dans certaines épidémies ; elle est plus importante chez l'enfant (10 % chez les enfants de moins de 10 ans) et les personnes âgées (10 à 20 %). On estime que les SHU « typiques » à EHEC représentent 95 % de l'ensemble des SHU de l'enfant (14, 15, 16, 17).

III. - DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À EHEC

Les indications d'une recherche d'EHEC dans les selles sont les suivantes :

- diarrhée sanglante ou glairo-sanglante chez des patients pour lesquels la recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* et *Campylobacter* s'est révélée négative ;
- en cas de suspicion de SHU ou de MAT.

Cependant, ce critère strict de selles sanglantes peut amener à méconnaître le diagnostic. En effet, en France, la diarrhée est sanglante dans moins de 60 % des cas de SHU (18).

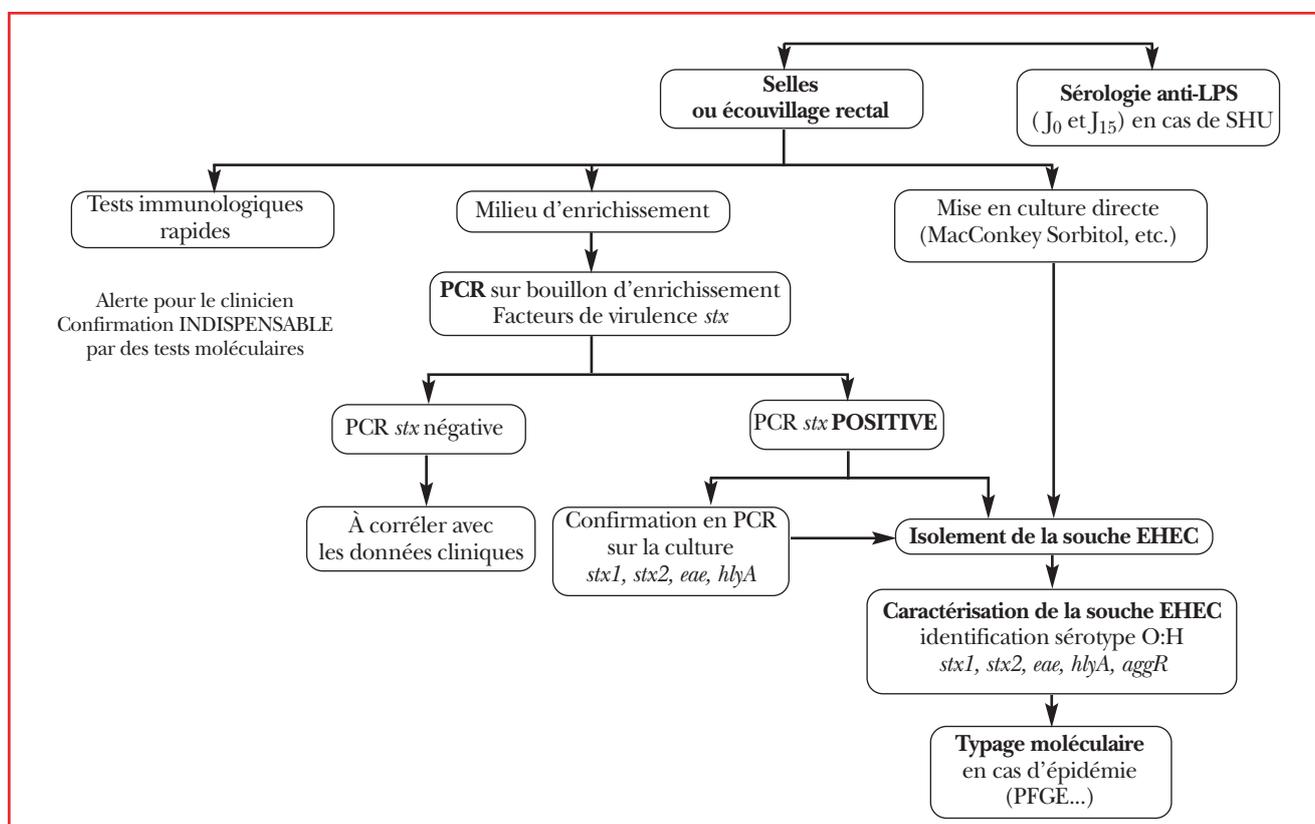


Fig. 2 - Diagnostic d'une infection à EHEC. D'après (19).
PFGE : pulsed-field gel electrophoresis.

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, sur la présence d'anticorps spécifiques anti-polysaccharide (anti-LPS) (11, 19, 20) (Figure 2).

A) 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 (< 10² 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 4 à 6 jours après le début des prodromes digestifs pour que l'analyse soit contributive (21).

Les selles peuvent être recueillies également par évacuation rectale, 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.

B) Mise en évidence des toxines et des gènes de virulence

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 (3).

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.

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 (11, 20, 22).

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 (11), et en particulier les variants *stx* considérés comme un facteur prédictif de sévérité des infections à EHEC (10).

Cependant, l'isolement de la souche est parfois très difficile et nécessite de pratiquer de nombreuses PCR sur colonies isolées. Dans un cas sur 10, cette recherche peut malgré tout s'avérer infructueuse.

C) 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. (Tableau I) 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, bien qu'ayant une bonne sensibilité et une bonne spécificité, leur lecture est parfois

Tableau I - Tests immunologiques de détection des EHEC dans les selles ou le bouillon d'enrichissement.

| Test | Laboratoire | Méthode | Cible | Spécimen ^(a) |
|-----------------------------------|----------------------|--|---|-------------------------------------|
| BioStar OIA SHIGATOX | Inverness Medical | OIA (<i>Optical ImmunoAssay</i>) | Toxines Stx (sans distinction Stx1 et 2) | Selles Bouillon d'enrichissement |
| Duopath® Verotoxins GLISA test | Merck | GLISA (<i>Gold Labelled ImmunoSorbent Assay</i>) | Stx1 et Stx2 | Selles Bouillon d'enrichissement |
| ImmunoCard STAT!® EHEC | Meridian Biosciences | Immunochromatographie | Stx1 et Stx2 | Bouillon d'enrichissement |
| RIDA®QUICK Verotoxin / O157 Combi | R-Biopharm | Immunochromatographie | Antigène O157 Toxines Stx (sans distinction Stx1 et 2) | Bouillon d'enrichissement |
| SHIGA TOXIN QUIK CHEK | Alere | Immunochromatographie | Stx1 et Stx2 | Selles Bouillon d'enrichissement |

^(a) Utilisation possible à partir des souches pour les tests BioStar OIA SHIGATOX et Duopath® Verotoxins GLISA test.

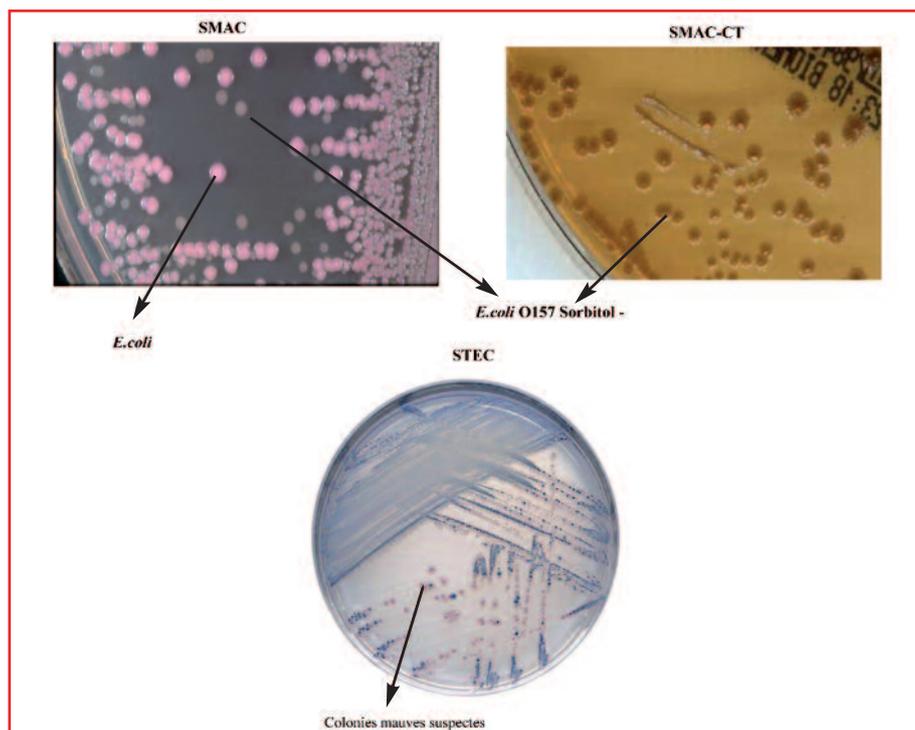


Fig. 3 - Morphologie des colonies d'*E. coli* O157:H7 sur les milieux SMAC, SMAC-CT et STEC.

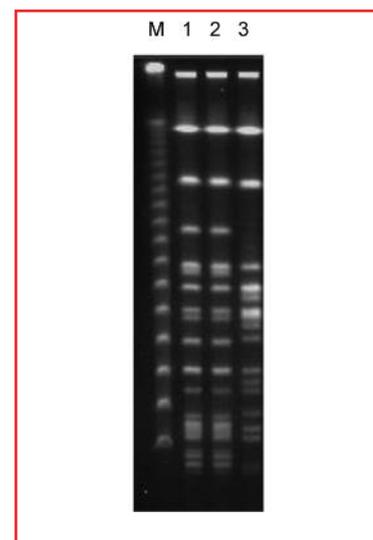


Fig. 4 - Pulsotypes d'*E. coli* O104:H4 (digestion enzymatique par *NotI*). D'après (26).

Piste 1 : souche représentative de l'épidémie allemande ; piste 2 : souche représentative de l'épidémie française ; piste 3 : souche non reliée ; M : marqueurs de poids moléculaire.

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 (11, 23).

D) 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 (21). En médecine humaine, il est classique d'utiliser de l'eau peptonée tamponnée, additionnée de vancomycine (inhibition de la croissance des bactéries à Gram positif). Après cette phase d'enrichissement de 4 à 6 heures, la selle est mise en culture sur des milieux spécifiques (2, 3).

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 (1, 2, 3) ; des souches d'EHEC O157:H7 fermentant le sorbitol ont cependant été décrites (11). 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 (Figure 3). 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* (20).

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 certains sérotypes d'EHEC, par exemple le milieu STEC qui permet d'isoler les bactéries productrices de toxines Stx (colonies mauves) (24). La recherche des EHEC non O157 nécessite d'avoir recours à des méthodes moléculaires pour rechercher les gènes de virulence. L'utilisation de gélose au sang de mouton permet également la mise en évidence de l'entérohémolysine, présente chez environ 85 % de EHEC (11, 23).

Le sérotypage O des souches peut être utile. Il consiste en l'agglutination des colonies à l'aide des sérums spécifiques anti-O (dirigés contre le LPS), permettant de détecter certains sérotypes connus pour être des EHEC (ex. : O26, O111, O55, O145, etc.). Lorsque ce test est positif pour l'un des sérotypes, la recherche des gènes de virulence doit être pratiquée. Le sérotypage H (sérums dirigés contre des antigènes de flagelle) peut être réalisé secondairement. Il est indispensable pour les études épidémiologiques (11, 20, 23).

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 constitue un facteur de risque de déclenchement d'un SHU par libération de toxines Stx (25).

L'isolement des souches est indispensable pour des études d'épidémiologie moléculaire (« pulsotypie », « Rep-PCR », « MLVA », etc.) (11, 26) (Figure 4), afin de déterminer l'origine d'une épidémie (comparaison avec les souches animales ou alimentaires), ou de différencier les cas sporadiques des cas épidémiques.

E) 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 (3, 20, 22, 23, 25). L'importance de la réponse immunitaire est directement liée à la sévérité de la maladie.

La détection des anticorps anti-LPS de 8 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). Les 3 classes d'anticorps (IgG, IgM et IgA) sont détectables précocement, à un titre souvent très élevé, et permettent d'attester de l'infection même plusieurs semaines après le début des prodromes digestifs.

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 (19).

IV. - SURVEILLANCE DES INFECTIONS À EHEC

En France, la recherche d'EHEC dans les selles n'étant pas effectuée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales, la surveillance des infections à EHEC est basée sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. Cette surveillance des cas de SHU post-diarrhée chez l'enfant a été mise en place en France en 1996 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), en collaboration avec la Société de Néphrologie Pédiatrique. Les partenaires du réseau de surveillance sont les 25 services ou unités de Néphrologie Pédiatrique répartis dans les CHU sur tout le territoire métropolitain, le CNR *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) et le CNR associé *Escherichia coli* - *Shigella* (Service de Microbiologie, Hôpital Robert Debré, Paris). Entre 1996 et 2010, 1 378 cas de SHU ont été notifiés à l'InVS. Chaque année, 75 à 105 cas de SHU post-diarrhée surviennent en France chez des enfants de moins de 15 ans, l'incidence moyenne annuelle étant de 0,8/100 000 enfants de moins de 15 ans (extrêmes : 0,6/100 000 en 1998 et 1,0/100 000 en 2005 et en 2010). Le système de surveillance et son réseau ont permis de détecter quatre épidémies d'infections à EHEC avec une source alimentaire commune identifiée (18).

V. - TRAITEMENT DES INFECTIONS À EHEC

A) Traitement préventif

Les mesures de prévention des infections à EHEC, pourtant très bien expliquées dans la fiche d'information éditée en 2006 par l'InVS (<http://www.invs.sante.fr>), restent malheureusement mal connues des jeunes parents, et même des professionnels s'occupant de jeunes enfants. Des précautions aussi simples que la cuisson à cœur des steaks hachés, la règle de ne jamais donner de produits laitiers (ou autres) non pasteurisés aux jeunes enfants, et le lavage des mains, doivent être rappelées aux parents et à ceux qui s'occupent de jeunes enfants.

Actuellement, le traitement reste purement symptomatique.

B) Faut-il ou non administrer des antibiotiques au stade de l'infection gastro-intestinale à EHEC ?

Plusieurs études rétrospectives et prospectives suggèrent que les antibiotiques augmentent le risque de SHU, probablement par relargage des toxines Stx lors de la lyse bactérienne (27). Une méta-analyse de 20 études (~ 2 500 patients) qui ont comparé le risque de développer un SHU selon que le patient avait ou non reçu des antibiotiques au stade de la diarrhée, n'a pas permis de conclure (28). À ce jour, il est donc recommandé de ne pas donner d'antibiotiques aux patients ayant une diarrhée à EHEC (25).

C) Traitements de demain

Plusieurs traitements sont à l'étude.

Traitements neutralisant les toxines Stx

Il existe plusieurs approches de ce type, basées sur l'utilisation de polymères du récepteur Gb3 administrés par voie orale, d'analogues solubles du récepteur Gb3 administrés par voie intraveineuse, ou encore de probiotiques donnés par voie orale qui produisent un analogue du récepteur Gb3. Ces substances protègent la souris de doses létales d'EHEC (16, 17, 25). Des études chez l'homme sont en cours.

Anticorps monoclonaux humanisés anti-Stx

Les anticorps monoclonaux anti-Stx préviennent la toxicité des toxines Stx sur cellules HeLa, prolongent la survie des souris infectées par des EHEC, et sont efficaces dans le modèle de SHU chez le cochonnet (survie de 90 % chez les animaux traités *versus* 10 % chez les contrôles non traités) (15, 25).

Anticorps monoclonaux inhibant l'activation du complément

L'utilisation d'un anticorps monoclonal inhibant l'activation du complément (Eculizimab) a récemment montré son efficacité dans le traitement du SHU post-diarrhée sévère de l'enfant (29). Des études complémentaires sont en cours chez l'homme.

VI. - CONCLUSION

Pathogènes émergents, les EHEC sont responsables de toxi-infections alimentaires pouvant être à l'origine de pathologies graves. Ils représentent une préoccupation de santé publique, en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans. La prévention de ces pathologies graves passe par

des règles simples d'hygiène alimentaire qui doivent être connues de tous.

L'apport des laboratoires de biologie médicale et leur collaboration avec le CNR et le CNR associé, sont essentiels pour améliorer la surveillance épidémiologique des SHU et estimer l'incidence des diarrhées à EHEC en France.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983 ; **1** : 619-20.
- (2) 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.
- (3) Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). Maisons-Alfort : Afssa ; 2003. 220 p.
Disponible à : <http://www.anses.fr/Documents/MIC-Ra-STEC.pdf>
- (4) Frank C, Werber D, Cramer JP *et al.* Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011 ; **365** (19) : 1771-80.
- (5) Gyles GL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *J Anim Sci*, 2007 ; **85** : E45-E62.
- (6) Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2010 ; **8** (1) : 26-38.
- (7) Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, *et al.* Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011 ; **11** (9) : 671-6.
- (8) Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Gault G *et al.* *Escherichia coli* O104:H4 south-west France, June 2011. *Lancet Infect Dis* 2011 ; **11** (10) : 732-3.
- (9) Bielaszewska M, Friedrich AW, Aldick T, *et al.* Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2006 ; **43** (9) : 1160-7.
- (10) Orth D, Grif K, Khan AB, *et al.* The Shiga toxin genotype rather than the amount of Shiga toxin or the cytotoxicity of Shiga toxin *in vitro* correlates with the appearance of the hemolytic uraemic syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 ; **59** (3) : 235-42.
- (11) EFSA. Scientific Opinion on VTEC – seropathotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment. *The EFSA Journal* 2013 ; **11** (4) : 3138.
- (12) Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991 ; **13** : 60-98.
- (13) Tarr PI. *Escherichia coli* O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20** : 1-8.
- (14) Loirat C, Taylor CM. Hemolytic uremic syndromes in: Pediatric Nephrology, ED Avner, WE Harmon, P Niaudet Eds, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 5th edition, 2004 ; pp 887-915.
- (15) Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; **16** : 1035-50.
- (16) Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2005 ; **17** : 200-4.
- (17) Thorpe CM. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38** : 1298-303.
- (18) 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.
- (19) 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. *RFL* 2008 ; **38** (400) : 59-65.
- (20) Gouali M, Weill FX. Les *Escherichia coli* entérohémorragiques : des entérobactéries d'actualité. *Presse Med* 2013 ; **42** (1) : 68-75.
- (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** (2) : 553-6.
- (22) Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; **11** : 450-79.
- (23) Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR*, October 16, 2009 ; **58** : RR-12.
- (24) 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.
- (25) Loirat C, Mariani-Kurkdjian P, Fremeaux-Bacchi V. Le syndrome hémolytique et urémique en 2013. *Arch Pédiatr* 2013 ; **20** : 827-30.
- (26) Monecke S, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Weill FX, *et al.* Presence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* ST678/O104:H4 in France prior to 2011. *Appl Environ Microbiol* 2011 ; **77** (24) : 8784-6.
- (27) Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008 ; **23** : 1749-60.
- (28) 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.
- (29) Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, *et al.* Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011 ; **364** (26) : 2561-3.