

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE: 2012

THESE N°:10

**ANALYSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE D'ESCHERICHIA COLI
ENTÉROHÉMORRAGIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Saïd QANNOUF

Né le 03 juin 1986 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : *Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4, épidémies, diarrhée
sanglante, syndrome hémolytique et urémique.

MEMBRES DE JURY

Mme.N.MESSAOUDI

PRESIDENTE

Professeur agrégée d'Hématologie biologique

Mme.S.EL HAMZAOUI

RAPPORTEUR

Professeur agrégée de Microbiologie

Mme.S.TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr.I.A.RHORFI

Professeur agrégé de Pneumologie



JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najja HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

12. Mai et Novembre 1982

13. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
14. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
15. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
16. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

23. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
27. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
28. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

29. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
30. Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
32. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
33. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie

34. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

35. Pr. AJANA Ali	Radiologie
36. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
38. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
39. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
40. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
41. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
43. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
44. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
45. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
47. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
48. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
49. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
50. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
52. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
55. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
56. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
57. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
58. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
60. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
61. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
63. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
69. Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
70. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
71. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
72. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
73. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
74. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie

75. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
76. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
78. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
79. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
80. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
82. Pr. TAOUIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
84. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
85. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
88. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
93. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
94. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
95. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
97. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
98. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
100. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
102. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
103. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
104. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmjid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 120. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 121. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 122. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 123. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 125. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 126. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 127. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 128. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 129. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 130. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 133. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 135. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 136. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 137. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 138. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 139. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 140. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 141. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 143. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* | Urologie |
| 145. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 146. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 147. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 151. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 152. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 153. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 156. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 158. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 161. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 162. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 163. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |

165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
205. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
226. <u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie

252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAB Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAB Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUN Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie

301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie

347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAQUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser

Rhumatologie
 Dermatologie

425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie

453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie

Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale

Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**

DEDICACES

Je dédie cette thèse à...

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِلَى الْبَارِئِ

A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je te dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour ta clémence et miséricorde

بسم الله الرحمن الرحيم
"لقد كان لكم في رسول الله أسوة
حسنة لمن كان
يرجو الله واليوم الآخر وذكر الله
كثيرا"

صدق الله العظيم.

إلى سيدي محمد طب القلوب ودوائها وعافية الأبدان
وشفائها ونور الأبصار وضيائها
المربي الكبير، القائد المرشد... الطبيب الملهم، الزوج
الصالح... الأب الحنون، الموجه الرشيد الرحمة المهداة
والسراج المنير...
الذي جمع صفات الكمال الإنساني المصطفى المختار رسول الله
صلى الله عليه وسلم



*A la mémoire de mon père
QANNOUF Larbi*

*Qui m'a toujours encouragé à
poursuivre mes études supérieures
pour me réaliser, m'ouvrir au monde
et contribuer par mes connaissances
à faire de notre planète un monde
meilleur.*



A ma mère BENABIDA Latifa

*Vous avez été pour moi au long de mes études
le plus grand symbole d'amour, de dévouement
qui ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans
limite.*

*Vos prières m'ont été d'un grand soutien
au cours
de ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour
vous êtes fière
de moi, et que je réalise l'un de vous rêves.*

À mes très chers frères et sœurs

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estimes
et que ce travail soit un témoignage de mes
sentiments les*

*plus chers que j'ai pour vous et représente
le bon modèle pour vous.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde un
brillant*

*avenir avec une vie pleine de joie,
de bonheur et Succès.*

À mes cher(e)s ami(e)s :
Badr, Abdelhak, Sara, Yassine,
Abderrahim, Abelaali, Mohamed,
Mouhcine,

Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de
sincérité,

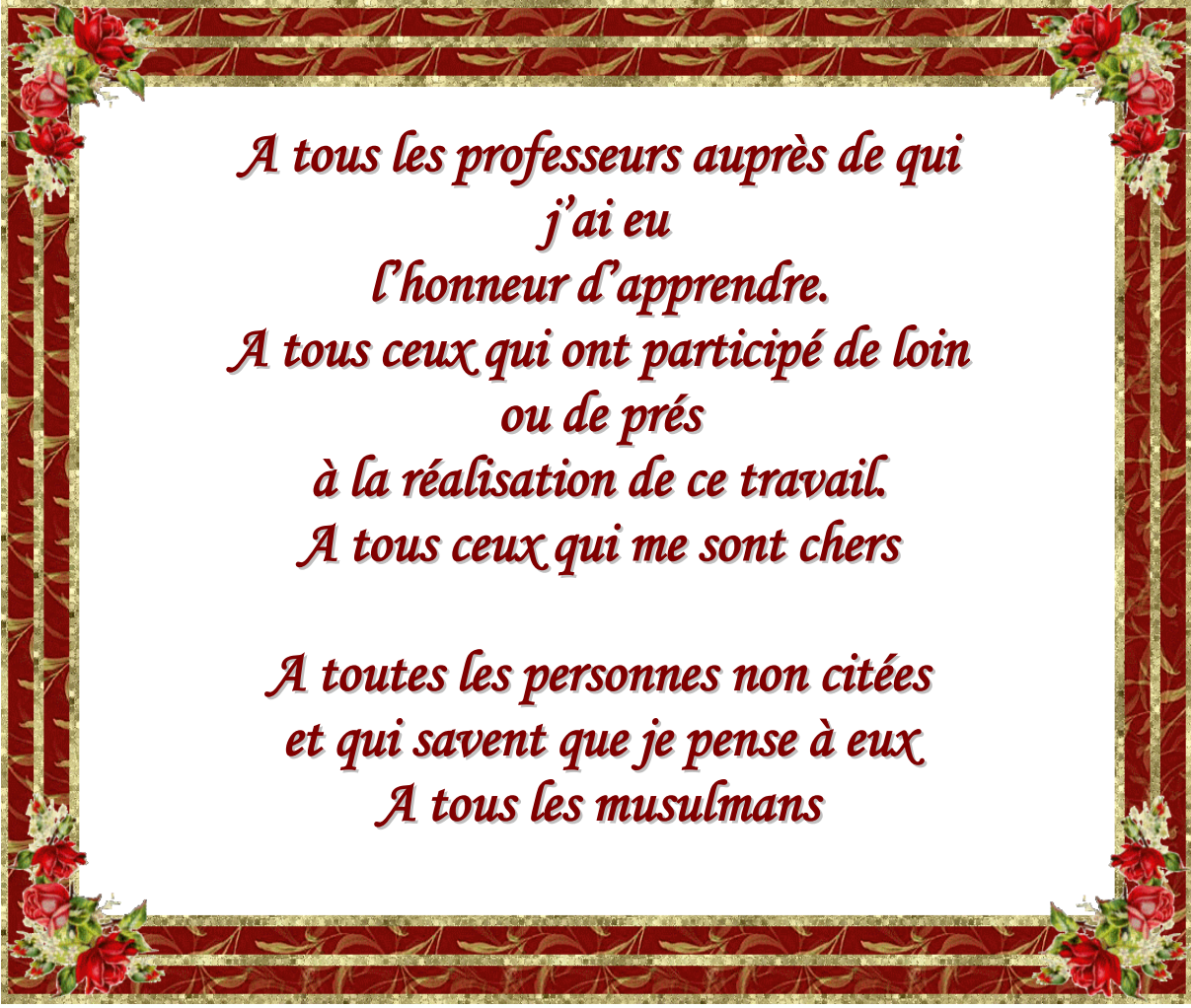
et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon
affection
et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien,
étaient pour moi une source de courage, de conscience et de
patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé,
de bonheur
et vous procurer longue vie.

A tous mes autres collègues et amis de
la faculté de médecine et de
pharmacie
de Rabat



*A tous les professeurs auprès de qui
j'ai eu
l'honneur d'apprendre.
A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près
à la réalisation de ce travail.
A tous ceux qui me sont chers*

*A toutes les personnes non citées
et qui savent que je pense à eux
A tous les musulmans*



Remerciements



*A notre Maître
et Présidente de Thèse
Mme N. MESSAOUDI
Professeur Agrégé d'Hématologie biologique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites
en acceptant de présider le jury de ce travail.
Nous avons pour vous l'estime et le respect
qu'imposent votre compétence, votre sérieux et
votre richesse d'enseignement.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste
travail,
l'expression de notre très haute considération
et notre profonde gratitude.*

*A notre Maître
et Rapporteur de thèse
Mme S.E.L HAMZAOUI
Professeur de Bactériologie*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me
diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.*

*Votre attachement
au travail bien fait est l'objet de ma considération.
Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement
pour le travail et votre compétence ont suscité mon
admiration.*

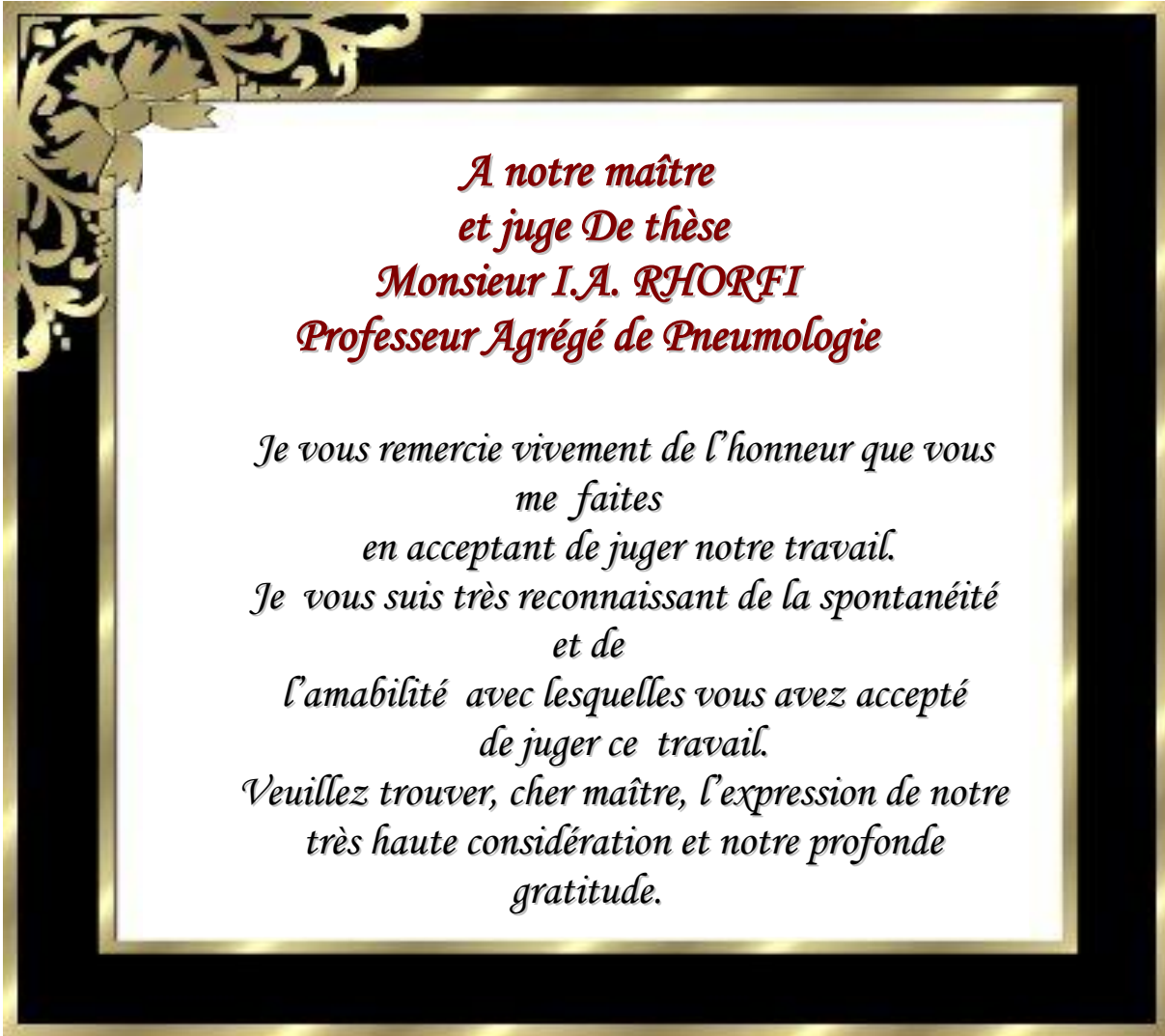
*Je garde un excellent souvenir de la qualité de
l'enseignement
que vous nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez
placée
en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise
au point
de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le
témoignage
de ma profonde gratitude et l'expression de mes
sentiments
les plus respectueux.*

*A notre Maître
et Juge de thèse
Mme S. TALLAL
Professeur de Biochimie*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous
nous
faites en acceptant de juger notre travail.
Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et
de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste
travail
la manifestation de notre plus haute estime et de
nos sentiments les plus respectueux,*



*A notre maître
et juge De thèse
Monsieur I.A. RHORFI
Professeur Agrégé de Pneumologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous
me faites*

en acceptant de juger notre travail.

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité
et de*

*l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté
de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre
très haute considération et notre profonde
gratitude.*

Table des matières

1. Introduction.....	1
2. Historique d' <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique.....	3
3. Chaîne épidémiologique.....	6
A. Agent pathogène.....	7
B. Réservoir.....	26
C. Transmission.....	27
D. Réceptivité.....	31
E. Facteurs favorisants.....	31
F. Aspects épidémiologiques.....	35
G. Répartition géographique.....	37
4. Manifestations cliniques et Pathologies liées à <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique	41
A. Evolutions cliniques après ingestion de souches <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique.....	43
B. Forme asymptomatique et diarrhée non hémorragique....	44
C. Colite hémorragique (CH).....	44
D. Syndrome hémolytique et urémique (SHU).....	45
E. Purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT).....	46
5. Diagnostic.....	47
A. Diagnostic clinique.....	48
B. Diagnostic biologique.....	49
C. Diagnostic différentiel.....	61
6. conduites à tenir.....	62
7. Prévention des infections à <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique.....	68
8. Conclusion et perspectives.....	71
9. Résumé	

Liste des tableaux, figures, et abréviations

Liste des tableaux

Tableau N°	Titres	Page N°
1	Facteurs de virulence des <i>Escherichia coli</i> O104:H4, O41(EHEC) et O128 :H2 (EAEC)	11
2	Morphologie des colonies typiques des souches d' <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique O157:H7 et <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique O104:H4 dans des milieux de culture sélectifs	54

Liste des figures

Figure N°	Titres	Page N°
1	Modèle de l'émergence d' <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique O157:H7	9
2	Représentation tridimensionnelle de la Shiga-toxine 2	15
3	Schématisation de l'interface entre une bactérie portant le Locus d'Effacement des Entérocytes et exprimant l'intimine et une cellule épithéliale	21
4	Distribution par âge du nombre de cas de syndrome hémolytique et urémique en France chez l'enfant de moins de 15 ans durant la période 1996-2005	32
5	Distribution par mois du nombre de cas de syndrome hémolytique et urémique en France chez l'enfant de moins de 15 ans durant la période 1996-2006	34
6	La répartition géographique et le nombre de cas d'infections à <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique O104: H4 dans les pays en Europe et en Amérique du Nord	40
7	Evolutions cliniques après ingestion de souches <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique sérotype O157:H7	43
8	<i>Escherichia coli</i> entérohémorragique au microscope électronique, les bactéries se présentent sous forme de bâtonnets roses (bacilles)	52
9	Schématisation des principales étapes de la PCR en temps réel pour la recherche des souches <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique	59

Liste des abréviations

A/E	: attachement / effacement
<i>aap</i>	: protéine anti-agrégative
CH	: colite hémorragique
CT-SMAC	: Gélose MacConkey-sorbitol + Cefixime-Tellurite
<i>eae</i>	: <i>Escherichia coli</i> attaching and effacing négative
EAEC	: <i>Escherichia coli</i> entéroaggrégatives
<i>ECEH</i>	: <i>Escherichia coli</i> entérohémorragique
ECP	: électrophorèse en champ pulsé
Efa1	: EHEC Factor for Adherence
Ehly	: entérohémolysines
EIEC	: <i>Escherichia coli</i> entéroinvasive
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
EPEC	: <i>E. coli</i> entéropathogène
<i>ESBL</i>	: β -Lactamases à spectre élargi
ETEC	: <i>Escherichia coli</i> entérotoxigénique
Gb3	: globotriosylcéramide 3

Gb4	: globotétraosylcéramide
GBEA	Guide de Bonne Exécution des Analyses
GUD	: glucuronidase
HeLa	cellules épithéliales utérines del'homme
<i>Hly</i>	: hémolysine
IRC	Insuffisance rénale chronique
LEE	: Locus d'Effacement des Entérocytes
Lpf	: long polar fimbriae
MDBK	: Madin-Darby bovine kidney
MLEE	: multi locus enzyme electrophoresis
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PSM	: poste de sécurité microbiologique
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopénique
RTX	: Repeats in Toxin
Saa	: STEC Autoagglutinating Adhesine
SHU	: syndrome hémolytique et urémique
SLT	: Shiga like toxin
SSTT	: système de sécrétion de type III

STEC : *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxine

Stx1 : Shigatoxine type 1

Stx2 : Shigatoxine type 2

Tir :translocated intimin receptor

VT : vérotoxine

1. Introduction

Escherichia coli est une bactérie locataire du tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud.

Ce sont des bacilles à Gram négatif appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* et au genre *Escherichia*.

On distingue des pathovars intestinaux (responsables d'infections intestinales telles que les diarrhées) et extra-intestinaux (à l'origine d'infections extra-intestinales telles que les infections urinaires et les méningites).

La souche *Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 connue pour être la cause de l'épidémie de syndrome hémolytique et urémique de 2011 en Europe, caractérisée par une proportion élevée de cas de syndrome hémolytique et urémique, la résistance aux antibiotiques et la prédominance chez les femmes adultes.

Cette étude a pour objectif de :

- Connaître l'épidémiologie d'*Escherichia coli* entérohémorragique ;
- Mettre en place les mesures adéquates pour la prévention et la lutte contre les épidémies liées à cette bactérie.

2. Historique d'EHEC

Escherichia coli a été décrite pour la première fois en 1885 dans des selles de nourrissons par l'Allemand Theodor Escherich. Son nom actuel a cependant été proposé en 1919 pour reclasser une espèce préalablement connue sous les noms de « *Bacterium coli commune* », de « *Bacillus coli* » ou de « *Bacterium coli* ».

(1)

Des souches particulières d'*Escherichia coli* pathogènes ont été décrites pour la première fois en 1982, lors de deux épidémies survenues aux Etats-Unis (dans l'Oregon puis trois mois plus tard dans le Michigan) suite à la consommation de hamburgers contaminés et insuffisamment cuits. Les patients atteints présentant une colite hémorragique, ces souches particulières ont été dénommées *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC). (2)

La souche O104:H4 n'aurait été identifiée qu'une seule fois, en Corée, en 2005, mais jamais en situation épidémique.

Depuis mai 2011, une épidémie d'*Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 a lieu en Allemagne, bien que le nombre de nouveaux cas diminue rapidement. Le 24 juin 2011, les autorités françaises ont signalé une éclosion d'*Escherichia coli* entérohémorragique dans la région de Bordeaux. Depuis le début de ces épidémies, un grand nombre de patients a été atteint de diarrhée sanglante due à *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) et une proportion exceptionnellement élevée des personnes affectées a développé un syndrome hémolytique et urémique (SHU). A ce jour, l'épidémie d'*Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 est responsable de 48 décès en Allemagne et en Suède. Le nombre total des cas déclarés dans l'Union Européenne, en Norvège et en Suisse est de 4178.

1^{er} juin 2011 : alors que les concombres andalous sont officiellement mis hors de cause, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) révèle que la souche bactérienne d'*Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) incriminée est *Escherichia coli* O104:H4. Les premières analyses génétiques suggèreraient qu'il se pourrait s'agir d'une mutation, constituée de plusieurs bactéries conglomérées, hypothétiquement porteuses – pour certaines d'entre elles – de gènes potentiellement mortels, ce qui, le cas échéant, expliquerait la fulgurante dangerosité corrélée à l'ampleur de ce type d'épidémie.

3 juin 2011 : le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, basé à Stockholm, confirme l'identification nominative de l'agent infectieux. Il s'agirait d'une bactérie *Escherichia coli*, affiliée à une souche rare, jamais détectée à ce jour dans une déclinaison épidémique. Son appellation en serait la suivante : « O104:H4 » ou, plus exhaustivement : → « Shigatoxine2 positive (*Stx2*), *Escherichia coli* attachement et effacement négative (*eae*), hémolysine négative (*hly*), β-Lactamases à spectre élargi positive (*ESBL*), protéine anti-agrégative positive (*aap*).

3. Chaîne épidémiologique

A-Agent pathogène :

a- Caractères généraux :

La famille des *Enterobacteriaceae* regroupe des bacilles droits à bout arrondi à Gram négatif, mesurant 0,3 à 1,0 μ m de diamètre sur 1,0 à 6,0 μ m de long. Non sporulés, parfois capsulés, ils possèdent une ciliature péritriche pour les espèces mobiles. Chimio-organotrophes, ils sont aéro-anaérobies facultatif, et possèdent à la fois un métabolisme respiratoire et fermentatif. Ils fermentent le glucose, produisent de l'indole et n'utilisent pas le citrate de Simmons comme seule source de carbone, produisent la catalase, l'oxydase, et la nitrate réductase. Ces bacilles sont capables de croître sur des milieux ordinaires à base de peptone ou d'extraits de viande et sont non halophiles. (3)

b- Origine et phylogénie d'*Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) :

Différentes hypothèses ont été développées concernant l'origine des *Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) sachant que les relations clonales entre les *Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) et les *Escherichia coli* entéropathogène (EPEC) sont assez complexes, et que certaines souches appartiennent à des sérotypes communs aux deux pathovars. Certaines études suggéraient que les *Escherichia coli* entéropathogène (EPEC) dérivait des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) ayant perdu les gènes *stx* codant les Shiga toxines. Cependant il est plutôt admis aujourd'hui que c'est l'acquisition des gènes codant pour les Shigatoxines (*stx*) par deux clones d'*Escherichia coli* entéropathogène (EPEC) qui a conduit à l'émergence des 2 lignées majeures d'*Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) : *Escherichia coli* entérohémorragique-1 (ECEH-1) constituée de souches O157 et *Escherichia*

coli entérohémorragique-2 (ECEH-2) constituée de souches O26 et O111 (4,5). En effet, l'analyse des sites d'insertion du Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE) et des variants *eae* (codant pour une adhésine, l'intimine) chez les *Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) et les *Escherichia coli* entéro-pathogène (EPEC) montre que le Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE) aurait été acquis au niveau de *selC* (gène codant pour la selenocysteine) chez le clone *Escherichia coli* entéro-pathogène (EPEC) à l'origine du groupe *Escherichia coli* entérohémorragique-1 (ECEH-1) (γ -intimine), et au niveau de *pheU* (gène codant pour la phénylalanine) chez le clone à l'origine d'*Escherichia coli* entérohémorragique-2 (ECEH-2) (β -intimine) (6). L'analyse des plasmides des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) suggère un autre scénario évolutif : l'analyse du gène codant pour les entérohémolysines (*ehx*), des 79 souches EHEC représentant 37 sérotypes a mis en évidence deux groupes de souches différents ; *Escherichia coli* entérohémorragique-1 (ECEH-1) et *Escherichia coli* entérohémorragique-2 (ECEH-2) (7). Ces résultats sont corroborés par la présence du Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE) dans l'un des 2 groupes seulement. Ces résultats suggèrent que c'est d'abord le plasmide qui a été acquis, puis aurait évolué de façon indépendante dans deux lignées. Le Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE) aurait été acquis à plusieurs occasions chez les souches de l'une des lignées. Cependant certains points de ce scénario évolutif restent obscurs, notamment la raison du transfert du Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE) uniquement au sein d'une des lignées.

Karch *et al.* ont quant à eux proposé l'existence de 4 lignées évolutives indépendantes chez les *Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH), caractérisées par le sérotype et les facteurs de virulence : l'une regroupe les

souches de sérotype O157:H7, O157:H- et O55:H7 ; une autre les souches O113:H21 et O91:H21 ; une troisième, les souches O103:H2 et O45:H2 ; et enfin les souches O26:H11 et O111:H8 (8). Ces regroupements ont été aussi établis par (Wittham *et al*) et ont été nommés respectivement *Escherichia coli* entérohémorragique-1 (ECEH-1), *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines-1 (STEC-1), *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines-2 (STEC-2), et *Escherichia coli* entérohémorragique-2 (ECEH-2).

Un modèle concernant l'émergence du clone O157:H7 a été proposé en 1998 (Figure 1) :

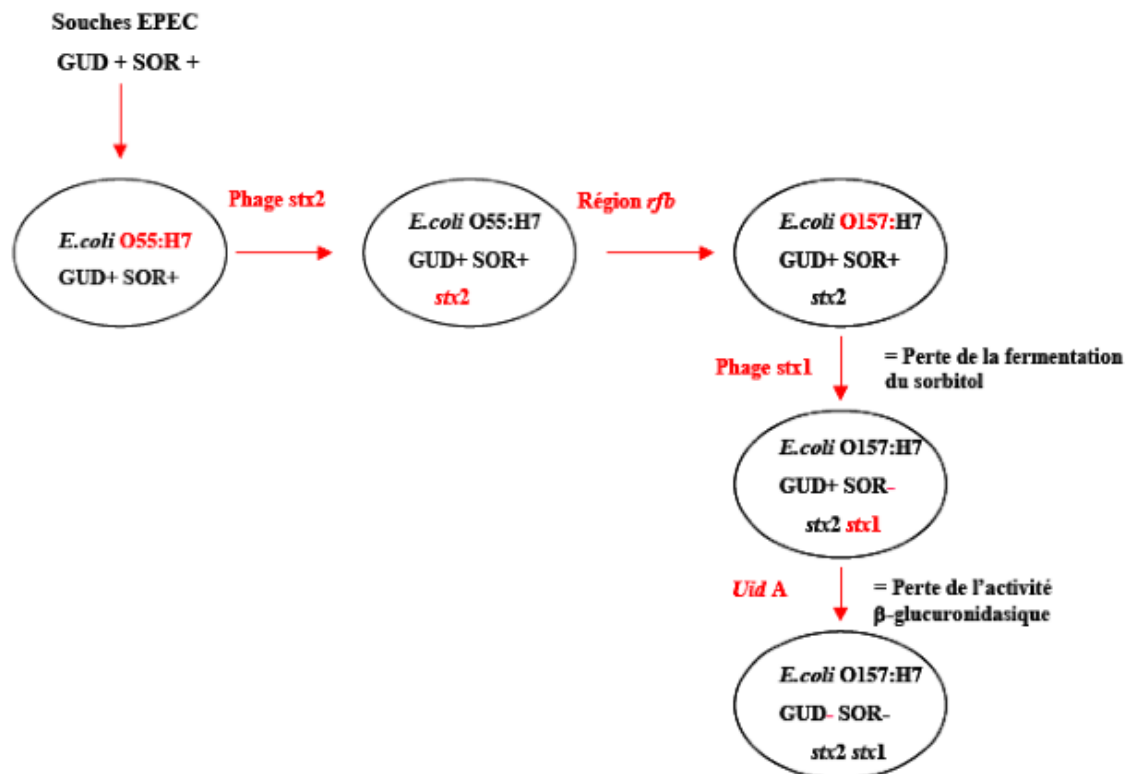


Figure 1. Modèle de l'émergence d'*Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 (8).

EPEC : *Escherichia coli* entéropathogène

GUD+ : glucuronidase positive

GUD- : glucuronidase négative

SOR+ : sorbitol positif

SOR- : sorbitol négatif

Stx1 : Shigatoxine type 1

Stx2 : Shigatoxine type 2

Rfb : gène codant pour l'antigène O

UidA : gène codant pour β -glucuronidase

Les souches génétiquement proches des *Escherichia coli* entérohémorragiques O157:H7 seraient des *Escherichia coli* entéropathogènes de sérotype O55:H7. Ces deux lignées auraient émergé à partir d'un ancêtre commun possédant le Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE), il y a au moins trente mille années (8,10). Selon ce modèle, la première étape à l'origine de la séparation des deux lignées aurait été l'acquisition du gène codant pour Shigatoxine type 2 (*stx2*) vraisemblablement par un mécanisme de transduction par les phages, résultant en l'émergence d'un clone O55:H7 Shigatoxine type 2 positif. Le clone O157:H7 aurait alors acquis le plasmide pO157, puis aurait perdu la capacité à fermenter le sorbitol puis acquis le gène codant pour Shigatoxine type 1, et enfin perdu la capacité à produire une β -glucuronidase (9,11).

Le séquençage du génome de la souche *Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 (responsable de l'épidémie en Europe en 2011) réalisé au *Beijing Genomics Institute*, à Shenzhen, en Chine, a révélé que celle-ci était nouvelle souche hyper-toxique, un hybride qui a acquis une partie de sa virulence de souches d'*Escherichia coli* entéroaggregatives (EAEC), par transfert horizontal de gènes.

Tableau 1. Facteurs de virulence des *Escherichia coli* O104:H4, O41(EHEC) et O128 :H2 (EAEC) :

gènes	Substances de virulence	Présence dans <i>E coli</i> O104:H4	Présence dans (EHEC) 041	Présence dans (EAEC) O128 :H2
STEC				
<i>stx</i> ₁	Shiga toxine 1	-	-	-
<i>stx</i> ₂	Shiga toxine 2	+	+	-
EHEC- <i>hlyA</i>	EHEC hémolysine A	-	-	-
<i>Sub</i>	Subtilase cytotoxine	-	-	-
<i>Esp</i>	Serine protease	-	-	-
<i>Eae</i>	Intimine	-	-	-
<i>Iha</i>	Iron homologue adhesine	+	+	+
<i>IpAf</i> _{O26}	Sous-unité structurale de (long polar fimbriae) de STEC O26	+	+	+
<i>IpfA</i> _{O113}	Sous-unité structurale de (long polar fimbriae) de STEC O113	+	+	+
<i>IpfA</i> _{O157-O141}	Sous-unité structurale de (long polar fimbriae) de STEC O157:H7	-	-	-
<i>Saa</i>	STEC autoagglutination adhesine	-	-	-
<i>Sfp</i>	Sous-unité structurale de Sfp fimbriae	-	-	-
EAEC				
<i>Aat</i>	Aspartate aminotransférase	+	+	+
<i>aggA</i>	Sous unité de pili d'adhésion aggregative fimbriaire	+	-	-
<i>aggR</i>	Régulateur transcriptionnel	+	+	+
<i>Aap</i>	Dispersine	+	+	+
<i>set1</i>	<i>Shigella</i> enterotoxine 1	+	+	+
<i>Pic</i>	protéine impliquée dans la	+	+	+

gènes	Substances de virulence	Présence dans <i>E coli</i> O104:H4	Présence dans (EHEC) 041	Présence dans (EAEC) O128:H2
	colonisation de l'intestin			
EPEC				
<i>Bfp</i>	Bundle-forming pili	-	-	-
ETEC				
<i>Elt</i>	Entérotoxine thermolabile	-	-	-
<i>Est</i>	Entérotoxine thermostable	-	-	-

(12,13)

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragiques

STEC : *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines

ETEC : *Escherichia coli* entérotoxigénique

EPEC : *Escherichia coli* entéro-pathogénique

EAEC : *Escherichia coli* entéro-agrégative

*stx*₁ : Shiga toxine 1

*stx*₂ : Shiga toxine 2

EHEC-*hlyA* : *Escherichia coli* entérohémorragiques hémolysine A

Sub : subtilase

Esp : Serine Protease of Enterohemorrhagic *Escherichia coli*

Eae : *Escherichia coli* attaching and effacing negative

Iha : iron homologue adhesin

*lpAf*_{O26} : lyso-platelet activating factor of STEC O26

*lpfA*_{O113} : lyso-platelet activating factor of STEC O113

*lpfA*_{O157-O1141} : lyso- platelet activating factor of STEC O157:H7 (encoded on O island 141)

Saa: STEC autoagglutinating adhesin

Sfp: Pilin of sorbitol-fermenting

Aat: Aspartate aminotransférase

aggA: aggregative adherence

aggR: aggregative regulator

Aap: protéine anti-agrégative

set1: *Shigella* entérotoxine 1

Pic : protein intestinal colonization

Bfp : Bundle-forming pili

Elt : entérotoxine thermolabile

Est : entérotoxine stable

c- Facteurs de virulence des *Escherichia coli* entérohémorragiques :

c-1- Les Shiga-like toxines (Stxs):

Les Shiga-toxines sont considérées comme étant les principaux facteurs de virulence des *Escherichia coli* entérohémorragiques. La famille des Shiga-toxines regroupe l'ensemble des cytotoxines présentant une structure similaire (de type A1B5) et une activité biologique proche (même récepteur cellulaire, même mode d'action *in vitro* sur les cellules eucaryotes Véro).

c-1-1- Structure des Shiga toxines :

Toutes les souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines se caractérisent par la présence dans leur génome des gènes codant les Shiga-toxines. Ces toxines présentent des homologies avec la toxine de *Shigella dysenteriae* de type 1 (14,15). Elles sont codées par deux gènes, *stxA* et *stxB*, qui sont portés par des prophages de type Lambda. Les Shiga-toxines sont des hétéropolymères de 70-kDa constitués d'une sous unité A (active) de 33-kDa qui porte l'activité catalytique, et de 5 sous-unités B (Binding) de 7,7-kDa nécessaires à la fixation au récepteur Gb3 (globotriosylcéramide 3) (16).

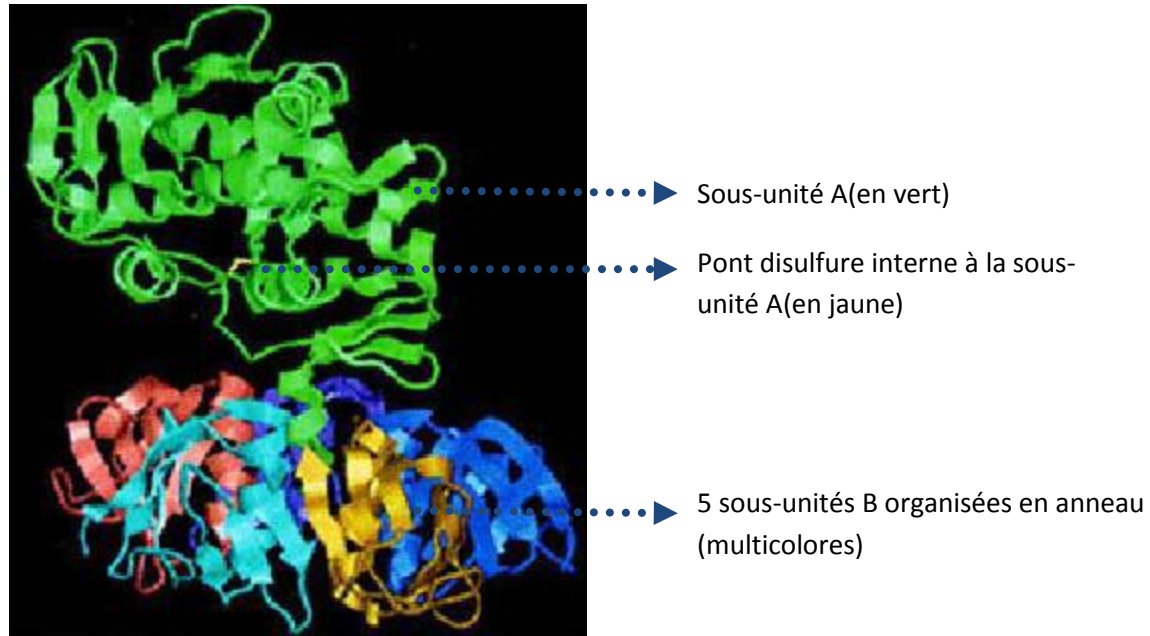


Figure 2. Représentation tridimensionnelle de la Shigatoxine 2. (147)

A: active B: binding

La sous-unité A (active) portant l'activité enzymatique est représentée en vert tandis que les 5 sous-unités B (binding) organisées en anneau sont multicolores. Le pont disulfure interne à la sous-unité A est en jaune. (17)

c-1-2- Variants des Shiga toxines :

Les Shiga toxines regroupent deux principaux types (18): les Shiga toxines de type 1 très proches de la Shiga toxine produite par *Shigella dysenteriae* sérotype 1 (19); et les Shiga toxines de type 2 qui présentent moins de 60% d'homologie avec la séquence en acides aminés des Shiga toxines 1. La structure des toxines Shiga toxines 1 est très conservée et les rares variants de Shiga toxines 1 (tels que Stx1c), qui ne se distinguent que par des variations mineures de leur séquence nucléotidique, présentent tous la même toxicité cellulaire et les mêmes propriétés antigéniques (20). Par contre, les Shiga toxines de type 2 comptent de nombreux variants se distinguant par des variations importantes de leur

séquence nucléotidique mais surtout par leurs propriétés antigéniques et biologiques différentes (21,22). Cinq variants sont fréquemment décrits : Shiga toxines 2 (aussi dénommé Stx2EDL933 du nom de la souche *Escherichia coli* entérohémorragiques prototype chez laquelle ce variant a été identifié), Shiga toxines 2c, Shiga toxines 2d, Shiga toxines 2e et Shiga toxines 2f. Néanmoins, d'autres variants Shiga toxines 2 ont pu être ponctuellement identifiés, le plus souvent chez une seule souche (23, 24).

Tous les variants des Shiga toxines ne présentent pas la même toxicité sur les cellules eucaryotes en culture *in vitro* (25). Bien que toutes les Shiga toxines soient hautement toxiques pour les cellules Véro (cellules épithéliales rénales de singe), seuls les variants Shiga toxines 1 et Stx2EDL933 sont pleinement toxiques pour les cellules HeLa (cellules épithéliales utérines de l'homme). Les variants Shiga toxines 2c et Shiga toxines 2d ne présentent en effet qu'une toxicité partielle sur ces cellules (100 fois moins importante que les variants Stx1 et Stx2EDL933) et les variants Shiga toxines 2e et Shiga toxines 2f n'ont quasiment pas de toxicité (1000 fois moins importante). Par contre, seuls les variants Shiga toxines 2e et Shiga toxines 2f sont pleinement toxiques pour les cellules MDBK (« Madin-Darby bovine kidney », cellules épithéliales rénales de bovin), alors que les autres variants ne présentent que peu (Shiga toxines 2c et Shiga toxines 2d) ou pas (Shiga toxines 1 et Shiga toxines 2EDL933) de toxicité sur ces cellules. Cette spécificité cellulaire dépend de la présence et/ou de la quantité à la surface des cellules-cibles des récepteurs spécifiques des Shiga toxines : les récepteurs Gb3 (globotriosylcéramide), spécifiques des variants Shiga toxines 1 et Shiga toxines 2EDL933, sont présents à la surface des cellules Véro et HeLa, alors que les récepteurs Gb4,

spécifiques des variants Shiga toxines 2e et Shiga toxines 2f, sont présents sur les cellules Véro et MDBK. (26)

c-1-3- Mécanisme d'action des Shiga toxines :

Lors d'une première étape, la Shiga toxine se fixe à la membrane cytoplasmique de la cellule cible : les sous-unités B, assemblées en anneau, se lient à un récepteur glycolipidique, le globotriosylcéramide Gb3 (galactose- α (1-4)-galactose- β (1-4)-glucosyl-céramide) (27). Ce récepteur ne serait apparemment pas le seul impliqué dans le mécanisme d'action des Shiga-toxines. En effet, une récente étude a démontré que l'épithélium intestinal de l'homme pourrait être affecté par la Shiga toxine 2 en l'absence de récepteur Gb3 (globotriosylcéramide) dans un système de culture d'organe *in vitro*. Cependant, le mécanisme impliqué reste à l'heure actuelle inconnu (28). La toxine est ensuite internalisée par un mécanisme d'endocytose et subit un transport rétrograde à travers l'appareil de Golgi, puis le réticulum endoplasmique. La sous unité A (active) est alors scindée en deux parties A1 et A2 par réduction d'un pont disulfure. La partie A1 ainsi activée est transloquée dans le cytoplasme, exerce son activité N-glycosidase sur l'ARN ribosomique 28S et bloque la sous-unité 60S du ribosome (29), conduisant à un arrêt des synthèses protéiques et par conséquent à la mort cellulaire.

c-1-4 Rôle des Shiga toxines dans la physiopathologie :

L'essentiel des symptômes cliniques est associé à la production de Shiga-toxines par les *Escherichia coli* entérohémorragiques. Cependant, le processus infectieux est multifactoriel et dépend à la fois de facteurs bactériens et de

facteurs liés à l'hôte (30). Après avoir traversé l'épithélium intestinal, les toxines seraient capables de diffuser par voie systémique et d'être véhiculées jusqu'aux organes cibles via la circulation sanguine, soit dans les globules rouges, soit par l'intermédiaire des polynucléaires (31). Lorsque l'on injecte à des souris, par voie intraveineuse, des Shigatoxines, ces dernières se localisent dans l'intestin mais aussi dans la moelle épinière et le cerveau et d'une manière générale dans tous les organes possédant les récepteurs Gb3 (globotriosylcéramide). Elles seraient responsables des thromboses observées au cours des atteintes locales et systémiques par altération des cellules endothéliales (32). En effet, les cellules endothéliales vasculaires humaines, au niveau du côlon, au niveau du parenchyme rénal, et au niveau du système nerveux central, sont particulièrement riches en récepteurs Gb3 (globotriosylcéramide), expliquant les manifestations cliniques observées (diarrhée, insuffisance rénale, troubles neurologiques) (32). Une action directe de Shigatoxines au niveau des microvillosités des cellules épithéliales intestinales a été suggérée par des études sur des biopsies de côlons humains et de rats (33). Ces dommages causés directement aux microvillosités pourraient être responsables de l'inhibition de la réabsorption d'eau au niveau du côlon.

Par ailleurs, d'autres études ont montré que les Shigatoxines induiraient la production de cytokines par les macrophages et les monocytes (TNF- α , IL-1 β , IL-12...)(34). Les cytokines induiraient alors la production de récepteurs Gb3 (globotriosylcéramide) à la surface des cellules, les rendant plus sensibles à l'action des Shigatoxines (35). Ainsi, l'induction d'IL-8 par les cellules épithéliales intestinales en contact avec des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines a été mise en évidence (36,37). En activant la réponse inflammatoire, cette induction des récepteurs Gb3 (globotriosylcéramide)

permettrait le développement de lésions au niveau de la barrière intestinale, donc la dissémination systémique des toxines et favoriserait l'évolution vers un syndrome hémolytique et urémique. Ces phénomènes d'induction des cytokines pro-inflammatoires, qui pourraient jouer un rôle clé dans la physiopathologie, sont encore mal élucidés.

c-2- Les facteurs d'adhésion :

La colonisation du tube digestif par les souches *Escherichia coli* entérohémorragiques est une étape majeure de la physiopathologie des infections et fait intervenir plusieurs facteurs d'adhésion dont les principaux sont les facteurs impliqués dans le développement des lésions d'attachement et d'effacement (A/E) des entérocytes.

c-2-1-Facteurs responsables des lésions d'attachement et d'effacement A/E:

Les lésions A/E induites par les *Escherichia coli* entérohémorragiques sont très semblables *in vivo* et *in vitro* à celles provoquées par les *Escherichia coli* entéropathogènes et leur formation résulte d'une interaction spécifique et finement régulée entre la bactérie et l'entérocyte-cible. Globalement, trois étapes sont nécessaires à l'apparition des lésions A/E (attachement/effacement). Tout d'abord, la bactérie adhère à la surface des microvillosités intestinales. Les facteurs de virulence impliqués dans cette adhésion initiale des *Escherichia coli* entérohémorragiques ne sont, à ce jour, toujours pas connus (25). Dans un second temps, la bactérie injecte directement dans le cytoplasme de la cellule cible, *via* un système de sécrétion de type III (SSTT), des effecteurs capables de « pirater » les fonctions cellulaires (38). L'ensemble de l'appareil de translocation, véritable seringue moléculaire, ainsi que la plupart des effecteurs

du système de sécrétion de type III sont codés par des gènes regroupés au niveau d'un *locus* chromosomique, le LEE pour « *locus* of enterocyte effacement » (39). Les effecteurs du système de sécrétion de type III injectés dans la cellule cible sont capables, par phosphorylation de plusieurs protéines de la cellule eucaryote, de provoquer une polymérisation d'actine en regard de la zone d'adhésion de la bactérie et une désorganisation du cytosquelette de la cellule hôte aboutissant à une destruction locale des microvillosités intestinales (effacement). Enfin, une adhésion intime de la bactérie à la membrane plasmique de l'entérocyte (attachement) se met en place grâce à une adhésine de la membrane externe de la bactérie, l'intimine, sécrétée par un système de sécrétion de type II et enchassée dans la membrane externe bactérienne. Le Locus d'Effacement des Entérocytes code non seulement pour l'intimine mais également pour son récepteur cellulaire, Tir pour « translocated intimin receptor », qui est sécrété par le système de sécrétion de type III, phosphorylé dans l'entérocyte et intégré dans la membrane de la cellule eucaryote. Les modifications du cytosquelette de l'entérocyte s'amplifient et de véritables piédestaux épousant les bactéries apparaissent.

► Support génétique:

Les gènes du système de sécrétion de type III nécessaires et suffisants à la formation des lésions A/E (attachement/effacement) sont regroupés au niveau du Locus d'Effacement des Entérocytes, *locus* chromosomique absent chez les *E. coli* K-12 non pathogènes (39). Le Locus d'Effacement des Entérocytes comprend au moins cinq opérons transcriptionnels (40). Trois régions fonctionnelles sont classiquement décrites (41): la région 5' comprend les opérons LEE1, 2 et 3 code pour plusieurs protéines de régulation (Ler : LEE-encoded regulator, GrlR : global regulator of LEE repressor) et de structure du

système de sécrétion de type III. La région centrale du Locus d'Effacement des Entérocytes comprend l'opéron (LEE5) qui code à la fois pour l'intimine et pour son récepteur Tir, transloqué dans la cellule cible. Enfin, la région 3' qui comprend l'opéron (LEE4) code pour d'autres effecteurs bactériens et d'autres protéines structurales impliquées dans la translocation.

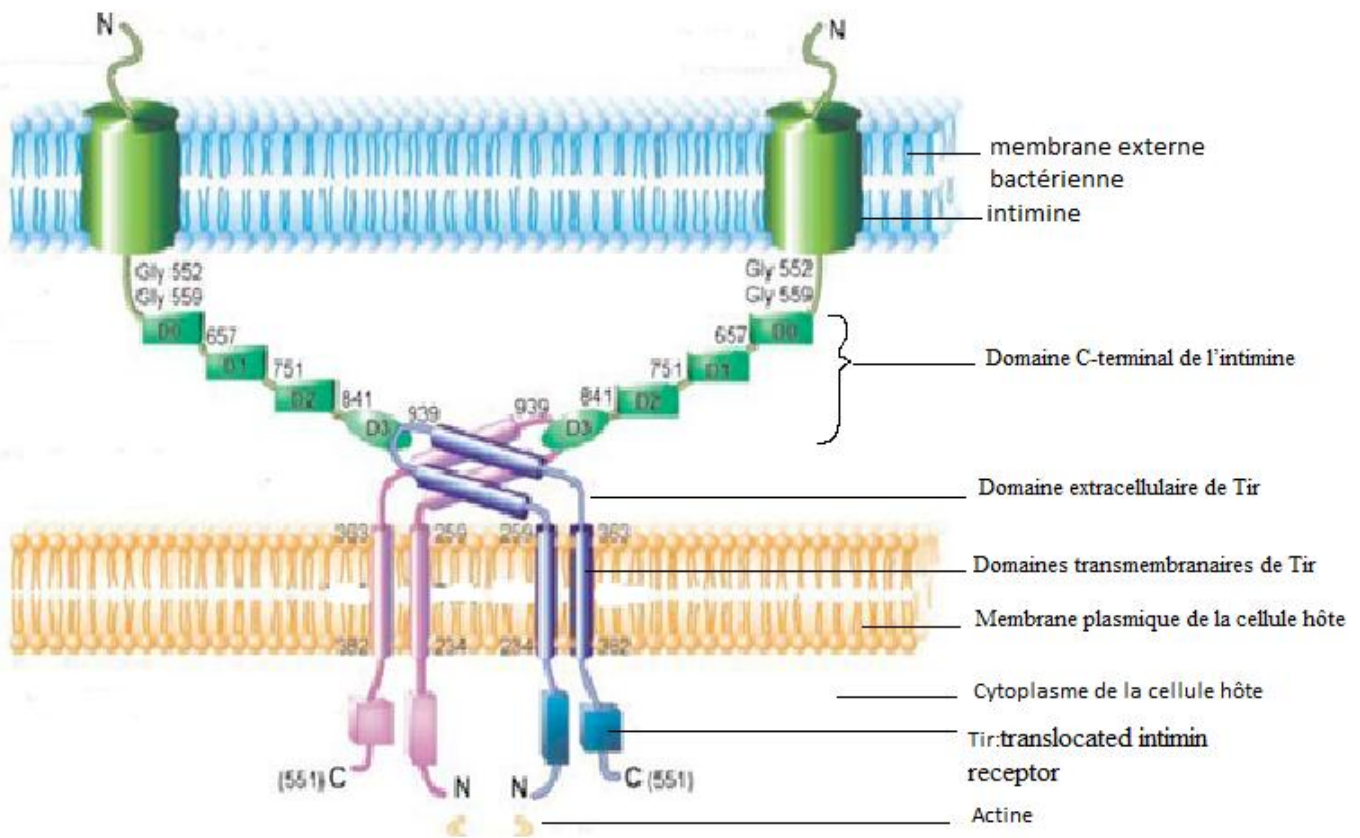


Figure 3. Schématisation de l'interface entre une bactérie portant le Locus d'Effacement des Entérocytes et exprimant l'intimine et une cellule épithéliale. (42)

Tir : translocated intimin receptor

Ce modèle, publié par Luo *et al.* (42), a été établi à partir des données structurales obtenues par cristallographie du complexe formé entre le domaine C-terminal de l'intimine (domaines D1, D2 et D3) et le domaine extracellulaire de Tir (translocated intimin receptor). L'intimine est représentée en vert et les résidus sont numérotés. Les domaines immunoglobuline-like D0, D1, D2, sont représentés par des rectangles. Le domaine lectine-like D3 est représenté par un oval. Deux protéines Tir (translocated intimin receptor) sont représentées respectivement en rose et bleu et forment un dimère enchassé dans la membrane plasmique de la cellule hôte. TM1 et TM2 indiquent les domaines transmembranaires de Tir (translocated intimin receptor). La fixation du domaine N-terminal de Tir (translocated intimin receptor) aux éléments du cytosquelette (actine) est nécessaire à l'attachement de la bactérie à la cellule hôte.

c-2-2. Autres facteurs d'adhésion :

D'autres facteurs d'adhésion ont été identifiés chez certaines souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines et sont potentiellement impliqués dans l'adhésion à l'épithélium intestinal, en particulier dans le cas de souches ne possédant pas le Locus d'Effacement des Entérocytes.

Parmi ces facteurs on peut citer les « long polar fimbriae » ou Lpf. Ce facteur d'adhésion est codé par deux opérons fimbriaux identifiés après séquençage du génome de deux *Escherichia coli* O157:H7, EDL 933 et Sakai (43,44). L'introduction de cet opéron dans une *Escherichia coli* K12 dépourvue de fimbriae semble être suffisante pour induire une adhésion aux cellules eucaryotes *in vitro* (45). Ces Lpf « long polar fimbriae » semblent également jouer un rôle dans la formation de microcolonies par les *Escherichia coli*

entérohémorragiques et contribuent à la colonisation par les *Escherichia coli* O157:H7 de modèles animaux (46).

Très récemment, il a été montré que les *Escherichia coli* entérohémorragiques O157:H7 produisaient des pili de type IV très importants pour la première phase d'adhésion des bactéries à l'épithélium.

Un autre type d'adhésine a été caractérisé par le groupe de Paton dans une souche O113:H21 responsable d'une épidémie de syndrome hémolytique et urémique en 1998 : Saa pour « STEC Autoagglutinating Adhesine ». Le gène *saa* est porté par un plasmide présent chez certaines souches LEE négatives. Elle est localisée à la surface de la bactérie et *in vitro* son absence diminue de près de 50% l'adhésion des bactéries aux cellules (47). Efa1 (EHEC Factor for Adherence) a été caractérisé dans une souche de sérotype O111 possédant le gène *eae* (48). Efa1 est impliqué dans la colonisation de souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines O5 et O111 chez le bovin et dans l'adhésion aux cellules épithéliales *in vitro*(49).

Le gène *efal* possède une homologie avec le gène *toxB* (codant pour une toxine) présent sur le plasmide pO157, et il a été montré que ToxB et Efa1 interviennent dans l'expression des gènes de l'opéron *LEE4* ainsi que dans la sécrétion des protéines codées par cet opéron (50). Cependant, la mutation de ces 2 gènes (*efal* et *toxB*) n'altère pas la colonisation des *Escherichia coli* entérohémorragiques chez le veau ou le mouton (51). Le gène *efal* a été retrouvé dans le génome de 99 souches *Escherichia coli* entérohémorragiques toutes *eae* positives, mais n'a jamais été retrouvé dans le génome de souches *eae* négatives (51). Ces données suggèrent que ce facteur n'est pas une alternative à l'intimine pour l'adhésion des souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines LEE-négatives.

c-3- Les entérohémolysines :

c-3-1- Variants :

Plusieurs types d'hémolysines (α , β , et autres) sont produits par des souches d'*Escherichia coli* pathogènes (EPEC, EIEC, ETEC...) (52) et sont actifs sur différents types cellulaires tels que les lymphocytes, les granulocytes, les érythrocytes et les cellules épithéliales rénales. Certaines, actives seulement sur des érythrocytes lavés, ont été retrouvées chez des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques et sont dénommées entérohémolysines (Ehly). Différents types d'entérohémolysines ont été décrits mais seule l'EHEC-Ehly (ou Ehx) est spécifique des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques (25).

c-3-2- Structure/mécanisme d'action :

L'entérohémolysine est une toxine monomérique formant des pores dans la membrane cytoplasmique de la cellule cible. Cette toxine est donc responsable de la lyse des cellules cibles consécutive à la fuite du contenu cellulaire plasmatique(53) (54). La toxine est insérée dans la membrane plasmique par un système de sécrétion de type I, mais, contrairement à l' α -Hémolysine, l'entérohémolysines reste attachée à la bactérie, probablement en raison de la mutation des gènes codant pour la machinerie de sécrétion.

c-3-3- Support génétique :

L'entérohémolysine est codé par un opéron de quatre gènes (*ehxC*, *ehxA*, *ehxB* et *ehxD*) présent sur un plasmide dénommé pO157 ou pEHEC (55). Le gène de structure *ehxA* présente 60% d'homologie avec le gène *hlyA* codant pour l' α -Hémolysine. L' α -Hémolysine (ou entérohémolysine A), comme toutes les

toxines RTX, est sécrétée par un système de sécrétion de type I. L'entérohémolysine B est une ATPase fournissant l'énergie nécessaire à la sécrétion d'Hémolysine A et Hémolysine D, et qui en association avec la protéine de la membrane externe TolC, forme une sorte de tunnel et permet le passage d'Hémolysine A au travers des membranes bactériennes. Par contre, les protéines entérohémolysine B et entérohémolysine D ne permettent pas une sécrétion efficace d'entérohémolysine A, probablement en raison de mutations au niveau des gènes *ehxB* et *ehxD* (25).

c-3-4- Activité :

In vitro, l'entérohémolysine est à l'origine d'une petite zone trouble d'hémolyse après 18 à 24 h d'incubation sur une gélose au sang contenant des érythrocytes lavés alors que l' α - Hémolysine produit souvent en 4 heures d'incubation de larges zones claires d'hémolyse sur des érythrocytes lavés ou non. D'autre part, l' α - Hémolysine est active sur les lymphocytes humains ce qui n'est pas le cas de l'entérohémolysine (53).

La majorité des souches d'*Escherichia coli* entérohémorragiques (#90%), en particulier les souches appartenant aux sérogroupes O157, O26 et O111, produisent l'entérohémolysine (56) et les souches *Escherichia coli* entérohémorragiques exprimant l'entérohémolysine ont été associées à un risque accru de développement d'un syndrome hémolytique et urémique (57). De plus, le gène *ehxA* étant très conservé, l'entérohémolysine semble jouer un rôle important dans la biologie des *Escherichia coli* entérohémorragiques (58). Néanmoins, certaines souches *Escherichia coli* entérohémorragiques isolées chez des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique, y compris des

souches O111, ne possèdent pas le gène *ehxA* (59) et le rôle véritable de l'entérohémolysine dans la physiopathologie des infections par les *Escherichia coli* entérohémorragiques reste à déterminer. *In vivo*, la lyse des érythrocytes libérerait l'hème et le reste de l'hémoglobine, qui pourraient alors être captés par la souche *Escherichia coli* entérohémorragique et favoriser sa croissance.

B- Réservoir des *Escherichia coli* entérohémorragiques :

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques peuvent être isolés de l'intestin de nombreuses espèces animales. Les animaux peuvent constituer un réservoir et la dissémination dans l'environnement provient essentiellement de contaminations fécales. Ils peuvent aussi contaminer l'eau, les sous produits d'activités agroalimentaires et les aliments pour animaux. Dans le cas des *Escherichia coli* entérohémorragiques, les bovins et les ovins, semblent constituer le principal réservoir. Le risque de la contamination des denrées alimentaires d'origine animal est fonction de l'importance du portage animal, mais également du respect des procédures d'hygiène appliquées notamment en abattoir et dans les ateliers de transformation. (60, 61, 62).

Des souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines ont été isolées chez un grand nombre d'espèces animales mais les ruminants domestiques semblent être le principal réservoir de souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines pathogènes pour l'homme, et en particulier de souches *Escherichia coli* entérohémorragiques O157. Par ailleurs, le portage et l'excrétion de souches *Escherichia coli* entérohémorragiques par les ruminants domestiques sont, le plus souvent, asymptomatiques, ce qui ne facilite pas le dépistage des animaux

porteurs de souches *Escherichia coli* entérohémorragiques qui peuvent alors entrer dans la chaîne alimentaire. Quelques souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines pathogènes pour l'animal peuvent également être pathogènes pour l'homme: ainsi, des souches retrouvées chez des veaux présentant de la diarrhée (63) se sont avérées être des souches O118, et leur transmission des animaux à l'homme a été démontrée (64). Mais d'autres souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines pathogènes pour l'animal, comme les souches responsables de la maladie de l'œdème chez le porc, ne sont pas pathogènes pour l'homme (25).

Ainsi, toutes les souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines isolées chez l'animal, malade ou sain, ne sont pas systématiquement des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques réellement pathogènes pour l'homme. La prévalence des souches *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines chez les bovins semble varier en fonction de l'âge des animaux étudiés. En Europe, la présence d'*Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines a été mise en évidence dans les fèces d'animaux de tout âge mais semble plus fréquente chez les jeunes (65, 66, 67).

C- Transmission :

- Transmission alimentaire :

Impliquée dans la moitié des épidémies à *Escherichia coli* entérohémorragique, elle est la principale source de contamination humaine.

En mai 2011, le ministère de l'Agriculture allemand attribue la propagation de la bactérie à la consommation crue de concombres, de tomates et de salades, mais

les autorités sanitaires de la ville-État de Hambourg déclarent le 26 mai, que les vecteurs de la transmission sont des concombres provenant majoritairement d'Espagne. Les légumes espagnols et plus généralement européens sont incriminés, déclenchant immédiatement une chute de leurs ventes et un retrait des marchés avec de graves répercussions économiques pour les producteurs.

Le 31 mai, les tests effectués en Allemagne sur les concombres espagnols révèlent une souche de bactérie différente de celle de l'épidémie, et le 9 juin les autorités fédérales allemandes lèvent les restrictions initiales de consommation sur les concombres, les tomates et les salades vertes.

Le 10 juin, les résultats des investigations épidémiologiques et des enquêtes de traçabilité sur la « chaîne alimentaire » révèlent que l'épidémie serait due à la consommation de graines germées et de jeunes pousses. Une alerte est émise sur ces aliments et les produits de l'exploitation allemande sont retirés du marché.

Les produits carnés sont à l'origine d'un grand nombre d'infections à *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 (68). La viande de bœuf constitue la source majeure de contamination suite principalement à une cuisson insuffisante (69). La viande d'autres animaux de boucherie, ou de volailles a également été mise en cause (70,71). Les *Escherichia coli* entérohémorragiques sont généralement introduits dans la chaîne alimentaire par l'intermédiaire de carcasses contaminées provenant elles-mêmes d'animaux porteurs. Le processus de dissémination du pathogène se poursuit ensuite au niveau des étapes de transformation des viandes.

Le lait et les produits laitiers non pasteurisés ont également été à l'origine d'épidémies (72,73). La voie de contamination du lait actuellement retenue est

celle de la contamination à partir des matières fécales de bovins lors de la traite. En effet, les conditions de traite et l'environnement dans lequel elle se réalise jouent un rôle prépondérant dans la contamination du lait par les *Escherichia coli* entérohémorragiques. (74).

Les fruits et légumes crus (salade, radis, épinards, oignons, etc) peuvent être directement contaminés par l'eau d'irrigation, à partir du sol contaminé suite à l'épandage d'effluents d'élevages ou via l'activité de la faune du sol.

- **Transmission hydrique :**

Les épidémies d'origine hydrique sont généralement associées à la consommation d'eau de boisson ou à l'ingestion accidentelle d'eau lors de baignades. Entre 1997 et 2004, le système de surveillance des Etats-Unis rapportait que 6% des épidémies d'origine hydrique étaient liées aux *Escherichia coli* entérohémorragiques (75, 76, 77) contre 3% au Royaume- Uni (78).

La consommation d'eau de puits, d'eau de source privée et d'eau de distribution non traitées a été à l'origine de cas isolés d'infection (79) et d'épidémies à *Escherichia coli* entérohémorragique O157 (80,81).

Depuis ces dix dernières années, le nombre d'épidémies associées aux réseaux publics d'eau potable a nettement diminué, notamment grâce à la mise en place de mesures préventives et curatives appropriées. Dans le cas des réservoirs d'eau dédiés à une consommation privée, ces mesures ne sont pas toujours appliquées. Du fait de leur insalubrité et de leur localisation, en aval de terres agricoles pâturées par des ruminants ou fertilisées par les effluents d'élevages, ces réservoirs d'eau peuvent être contaminés par les eaux de ruissellement, notamment à la suite d'importants événements pluvieux. Une enquête

épidémiologique a pointée l'eau privée comme facteur de risque de contamination par les *Escherichia coli* entérohémorragiques (82).

L'ingestion accidentelle d'eau lors de baignades dans un lac, ou dans une autre étendue d'eau naturelle (83,84) ou dans une piscine (85,86,87) a souvent été incriminée. Aux Etats-Unis, les épidémies à *Escherichia coli* entérohémorragiques O157:H7 d'origine hydrique sont principalement associées aux eaux issues de lacs ou rivières, en raison de la sensibilité des souches, notamment à la chloration des eaux de piscines (88).

- Transmission inter-humaine :

Le portage sain humain d'*Escherichia coli* entérohémorragique existe mais semble rare et transitoire (89,90). La majorité des cas résulte d'une contamination indirecte mise en évidence chez les personnes en contact avec les malades.

De plus, cette transmission est d'autant plus importante lorsque l'hygiène générale est mauvaise et que les contacts sont étroits. La transmission oro-fécale est une réelle préoccupation dans les crèches (91,92,93) les centres de soins journaliers (94) et dans les centres psychiatriques (95). Ce mode de transmission est aussi responsable de l'extension de l'infection au sein des familles (96) et dans les hôpitaux (97,98).

- Transmission par le contact avec les animaux de ferme et leur environnement :

La transmission d'*Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 à l'homme, par contact direct ou indirect avec des animaux de ferme ou leurs déjections, a été décrite lors de cas sporadiques (99, 100,101) mais aussi lors d'épidémies

(102,103,104). Par ailleurs, le taux de porteurs sains en *Escherichia coli* entérohémorragique O157 est plus élevé dans les populations vivant en contact permanent avec les animaux (105). Par exemple, chez les éleveurs anglais, la séroprévalence à O157 varie de 1,6% à 5% (106). Le sol contaminé par les déjections des animaux de ferme a également été à l'origine d'épidémies à *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7, notamment durant des événements en plein air, tels que des festivals (107) ou des campements touristiques sur des sols préalablement pâturés par des ruminants (108). En Ecosse, du sol souillé a été impliqué dans 11% des infections environnementales à *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 (109).

D- Réceptivité :

Toute personne est potentiellement à risque et peut développer une diarrhée, voire un syndrome hémolytique et urémique. Par exemple, lors de l'épidémie survenue dans le sud de la France en octobre 2005 suite à la consommation de steak haché contaminé par *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7, une personne de 42 ans, en bon état général, et sans antécédents pathologiques particuliers a été infectée.

E- Facteurs favorisants :

De nombreux facteurs interviennent dans le pouvoir pathogène des *Escherichia coli* entérohémorragique. La combinaison d'un ensemble de facteurs serait selon leurs natures, la cause de différents troubles. La réaction de l'hôte est importante dans la mesure où parfois elle constitue la majeure cause des effets pathogènes des *Escherichia coli* entérohémorragique.

Tous les groupes d'âge peuvent être infectés par une souche *Escherichia coli* entérohémorragique bien que les enfants de moins de 5 ans et les personnes de plus de 65 ans soient plus sensibles et plus gravement touchés (110).

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 1 et 3 ans, comme le montre la figure suivante :

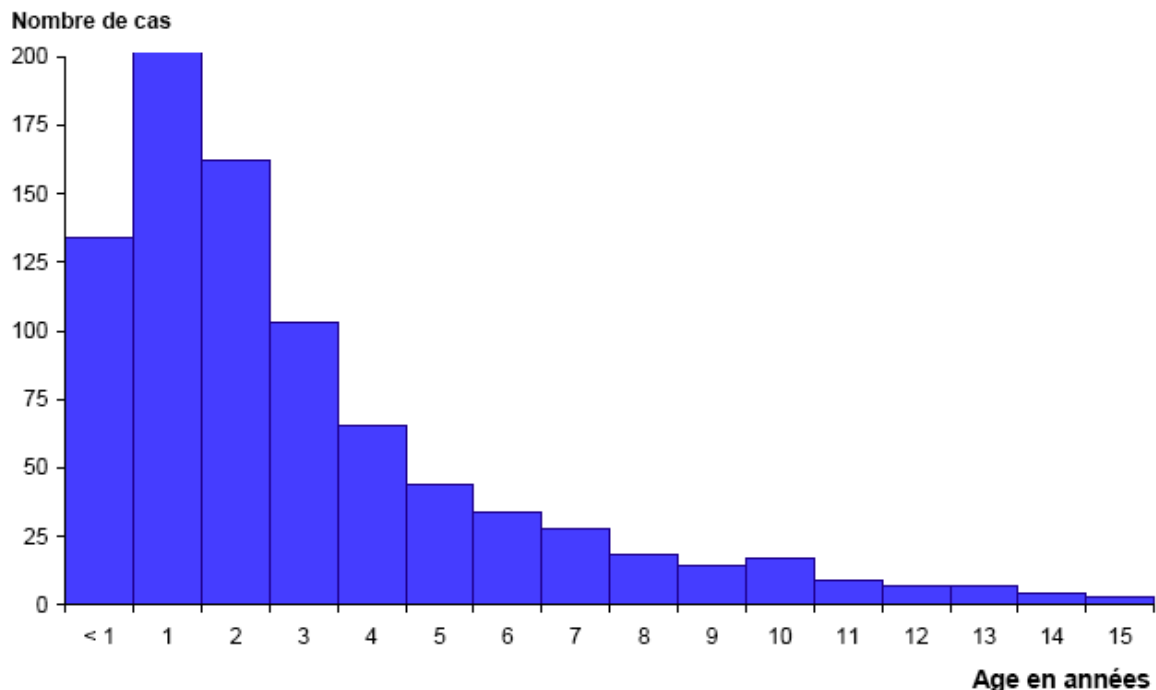


Figure 4. Distribution par âge du nombre de cas de syndrome hémolytique et urémique en France chez l'enfant de moins de 15 ans durant la période 1996-2005 (148)

Toutes classes d'âge confondues, les femmes sont plus susceptibles de développer un syndrome hémolytique et urémique (111, 112).

Les enquêtes épidémiologiques montrent que les souches *Escherichia coli* entérohémorragiques produisant des Shiga toxines 2 sont davantage associées au risque de développer un syndrome hémolytique et urémique que les souches productrices de Shiga toxines 1 (113). Par ailleurs, parmi les variants Shiga toxines 2, les variants Stx2EDL933 et Shiga toxines 2c sont fréquemment

retrouvés chez des souches associées à des syndromes hémolytique et urémique alors que les variants Shiga toxines 2d, Shiga toxines 2e et Shiga toxines 2f ne sont, chez l'homme, que très rarement associés à des cas de diarrhée bénigne.

La présence du gène *eae* chez les souches *Escherichia coli* entérohémorragiques isolées chez les patients est significativement associée à un risque accru de développer une diarrhée hémorragique (114).

Par ailleurs, le nombre de récepteurs aux Shiga toxines exprimés à la surface des érythrocytes et les traitements médicaux suivis notamment les agents diminuant la motricité intestinale, et les antibiotiques (Fluoroquinolones, Ampicilline, céphalosporine de 3ème génération, Triméthoprime, Aminosides...) favorisent la production et la libération des toxines bactériennes.

En France, depuis la mise en place de la surveillance des syndromes hémolytique et urémique en 1996, des cas sporadiques de syndrome hémolytique et urémique avec une recrudescence saisonnière pendant la période estivale ont été enregistrés (juin- septembre) (115). Cette augmentation estivale est aussi observée dans d'autres pays européens : Angleterre, Pays de Galles (116), Irlande (117), Écosse (118), Danemark (119), Belgique, Pays-Bas, Allemagne (120), et Amérique du Nord (121).

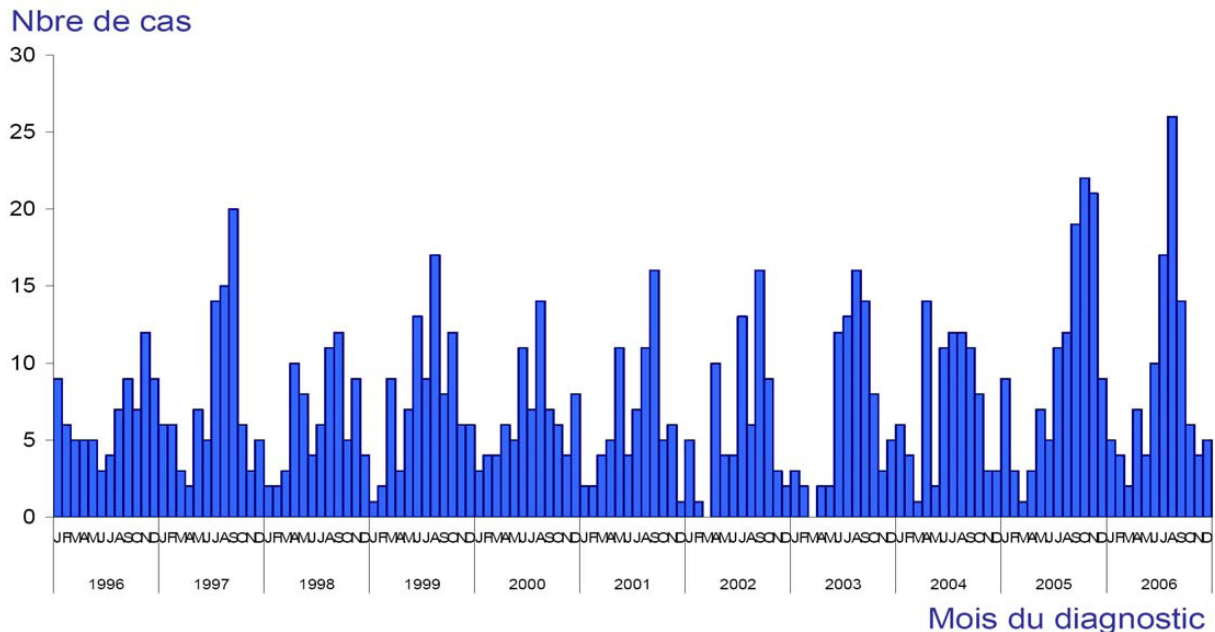


Figure 5. Distribution par mois du nombre de cas de syndrome hémolytique et urémique en France chez l'enfant de moins de 15 ans durant la période 1996-2006. (149)

Pour chaque année, le nombre de cas pour chaque mois est représenté par une barre.

La relation entre la dose ingérée et la réponse du patient montrent que lors d'épidémies alimentaires, la dose infectieuse minimale est faible mais elle peut varier en fonction des caractéristiques de la souche, des sources de contamination incriminées (pH...), et de la sensibilité de l'hôte (122).

Les produits laitiers à base de lait cru sont considérés comme des produits à risque. En effet, le lait nécessaire à la fabrication peut être contaminé lors de la traite par les bactéries qui peuvent se multiplier en dehors de la pasteurisation.

F- Aspects épidémiologiques :

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées afin de déterminer la prévalence des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique. Des épidémies et des cas sporadiques d'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique ont été recensés dans de nombreuses parties du monde mais les Etats-Unis sont les premiers concernés par ce type d'infection.

Depuis 1982, plus d'une centaine d'épidémies impliquant les O157 ont été répertoriées aux Etats-Unis (123,124). En particulier, entre 1998 et 2002, 140 épidémies dues à *Escherichia coli* entérohémorragique ont été comptabilisées sur l'ensemble du territoire américain et la majorité de ces épidémies étaient dues aux *Escherichia coli* entérohémorragiques O157 :H7. Elles se développent généralement au sein des communautés : les crèches, les écoles, les centres de loisir, les prisons, ou dans les restaurants. L'une des plus importantes épidémies a touché 732 personnes dans l'état de Washington en 1993, dont 55 ont développé un syndrome hémolytique et urémique et 4 sont décédées (125). L'aliment incriminé était de la viande de bœuf hachée. Une épidémie massive a touché 781 personnes en 1999 avec 14 cas de syndrome hémolytique et urémique et 2 décès. Elle fut attribuée à la consommation d'eau contaminée.

En 2006, deux épidémies ont eu lieu ; la première due à la consommation d'épinards frais contaminés a touché 204 personnes dans 25 états différents. 32 personnes ont développé un syndrome hémolytique et urémique dont 3 morts (126). La seconde a touché 71 personnes dans 5 états différents. Cette épidémie a été liée à la consommation d'aliments contaminés dans des restaurants d'une chaîne d'alimentation.

D'autres pays industrialisés ont aussi été gravement touchés par les infections à *Escherichia coli* entérohémorragique. Parmi eux on peut citer le Japon qui a connu la plus grande épidémie jamais répertoriée en 1996. Près de 1000 personnes ont été touchées, 101 ont développé un syndrome hémolytique et urémique et 8 sont décédées (128). Cette épidémie est survenue suite à la consommation de pousses de radis crus contaminées.

En Australie en moyenne 49 épidémies sont recensées chaque année. Ces épidémies n'excèdent que très rarement la dizaine de patients et elles ne sont en général pas dues aux *Escherichia coli* entérohémorragiques O157:H7 mais aux *Escherichia coli* entérohémorragiques appartenant à des sérogroupes plus rares tels que O113 ou O111.

L'Europe connaît quant à elle régulièrement des cas d'infection par les *Escherichia coli* entérohémorragiques. Une épidémie survenue en Ecosse date de novembre 1996. Elle a touché 501 personnes dont 20 sont décédées. La cause de l'infection était la consommation de viande froide contaminée par *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 (128). Pour la période 2000-2004, il a été recensé en Europe près de 2600 cas d'infection aux *Escherichia coli* entérohémorragique.

La France n'a jusqu'à présent connu que deux épidémies de grande ampleur. Elles ont respectivement touché 69 et 17 personnes et ont provoqué chacune 17 cas de syndrome hémolytique et urémique, tous chez des enfants à l'exception de 1 cas. La première était due à la consommation de steak hachés de bœuf surgelés contaminés par des *Escherichia coli* entérohémorragiques O157:H7 et la seconde était due à la consommation du lait cru contaminés par des *Escherichia coli* entérohémorragiques non O157:H7.

Alors que les grandes épidémies sont souvent bien documentées, la fréquence des cas sporadiques d'infection est probablement sous-estimée. Le système national de surveillance en France basée sur la surveillance des syndromes hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans a identifié 961 cas de syndrome hémolytique et urémique survenus en France entre 1996 et 2006. La quasi-totalité de ces cas de syndrome hémolytique et urémique (96 %) étaient des formes sporadiques.

En mai 2011, une importante épidémie de diarrhée sanglante et syndrome hémolytique et urémique liée à *Escherichia coli* producteur de la Shiga toxine sérotype O104: H4 a eu lieu dans de nombreux pays européens ainsi qu'au Canada et les Etats-Unis (voir figure 6). Jusqu'au 22 Juin 2011, un total de 3802 infections à *Escherichia coli* sérotype O104:H4 avait été confirmé. Toutes les infections ont été associées à la consommation de haricots et graines germées contaminés. (129)

Parmi les 3802 cas confirmés, 2938(77,3%) sont des *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) et 864 (22,7%) ont abouti au syndrome hémolytique et urémique (SHU). Ceci est la première et la plus grande épidémie d'infections dues au sérotype *Escherichia coli* O104: H4.

G- Répartition géographique :

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques constituent la cause majeure des cas de diarrhée hémorragique et de syndrome hémolytique et urémique dans les pays à climat tempéré (130) mais leur incidence varie selon les pays considérés. Par exemple, en Europe, le Royaume-Uni reste le pays le plus touché avec une incidence des infections dues aux *Escherichia coli* entérohémorragiques qui était

de 2,1 pour 100 000 habitants en 1999 (131) contre moins de 1 pour 100 000 habitants en Europe continentale (132). L'incidence annuelle des cas de syndrome hémolytique et urémique varie selon la région considérée. En France, entre 1996 et 2004, l'incidence annuelle de syndrome hémolytique et urémique était stable et comprise entre 0,6 et 0,75/10⁵ (soit moins de 100 cas de SHU par an, correspondant à des cas sporadiques) mais en 2005, elle est passée à 1,01/10⁵ (soit 122 cas de SHU, correspondant à deux épidémies d'infections dues aux *Escherichia coli* entérohémorragiques) et en 2006 à 0,87/10⁵ (soit 104 cas, correspondant à un renforcement de la surveillance du syndrome hémolytique et urémique par l'implication plus importante de services hospitaliers (119).

Au niveau mondial, les 11 sérogroupes *Escherichia coli* entérohémorragiques non-O157 les plus fréquemment incriminés dans les infections humaines sont par ordre de fréquence décroissante : O26, O111, O103, O91, O118, O145, O128, O113, O174 et O146. Néanmoins, de nombreux autres sérogroupes ont également été associés à la maladie chez l'homme et leur fréquence respective varie selon les pays concernés. Au Brésil, et en Australie, les sérogroupes majoritairement retrouvés lors d'infection par des *Escherichia coli* entérohémorragiques sont les sérogroupes non-O157 (132). Aux Etats-Unis, entre 1983 et 2002, la fréquence des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques appartenant à des sérogroupes non-O157 est proche de celle des EHEC O157 et six sérogroupes principaux ont été mis en évidence (par ordre de fréquence décroissante) : O26, O111, O103, O121, O45 et O145 (133). En Europe, et au Danemark en particulier, les souches non-O157 associées à la maladie chez l'homme appartenaient aux sérogroupes O103, O146, O26, O117, O145, O128 et O111 (134). En France, depuis 1993, 14 sérogroupes non-O157 ont été associés à des cas de syndrome hémolytique et urémique (132).

Récemment, les sérogroupes EHEC non-O157 associés à des cas de SHU rapportés en France ont été (par ordre de fréquence décroissante) en 2005 : O26, O80, O111 et O91; et en 2006 : O26, O145, O55, O111 et O128. En 2005, une importante épidémie de syndrome hémolytique et urémique liée à une souche *Escherichia coli* entérohémorragique non-O157 (O26) est survenue en France et a nécessité l'hospitalisation de 17 enfants (135).

La Figure suivante représente La répartition géographique et le nombre de cas d'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique O104: H4 dans les pays en Europe et en Amérique du Nord dans l'épidémie de 2011.

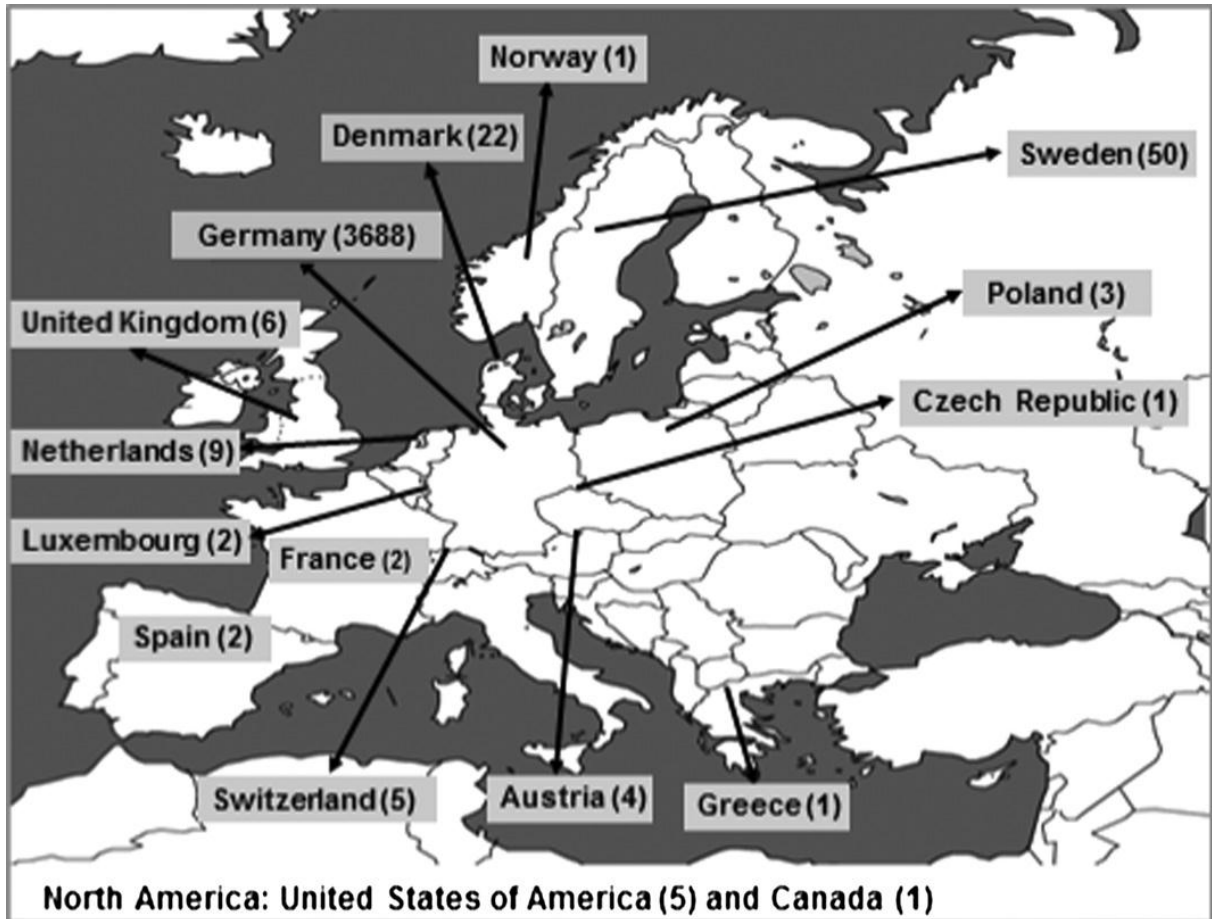


Figure 6. La répartition géographique et le nombre de cas d'infections à *Escherichia coli* entérohémorragique O104: H4 dans les pays en Europe et en Amérique du Nord. (136,137)

4. Manifestations cliniques
et pathologies liées à
EHEC

L'infection par une souche *Escherichia coli* entérohémorragique chez l'homme peut revêtir plusieurs aspects allant du portage asymptomatique à l'infection mortelle. La manifestation clinique la plus fréquente est la colite hémorragique, évoluant parfois, en particulier chez l'enfant et le sujet âgé, par un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (138).

La majorité des données cliniques actuellement disponibles portent sur les infections dues au sérotype O157:H7, sérotype le plus connu et le plus étudié (139). Le tableau clinique des infections dues à *Escherichia coli* entérohémorragique appartenant à d'autres sérotypes pourrait être légèrement différent.

A- Evolutions cliniques après ingestion de souches *Escherichia coli* entérohémorragique :

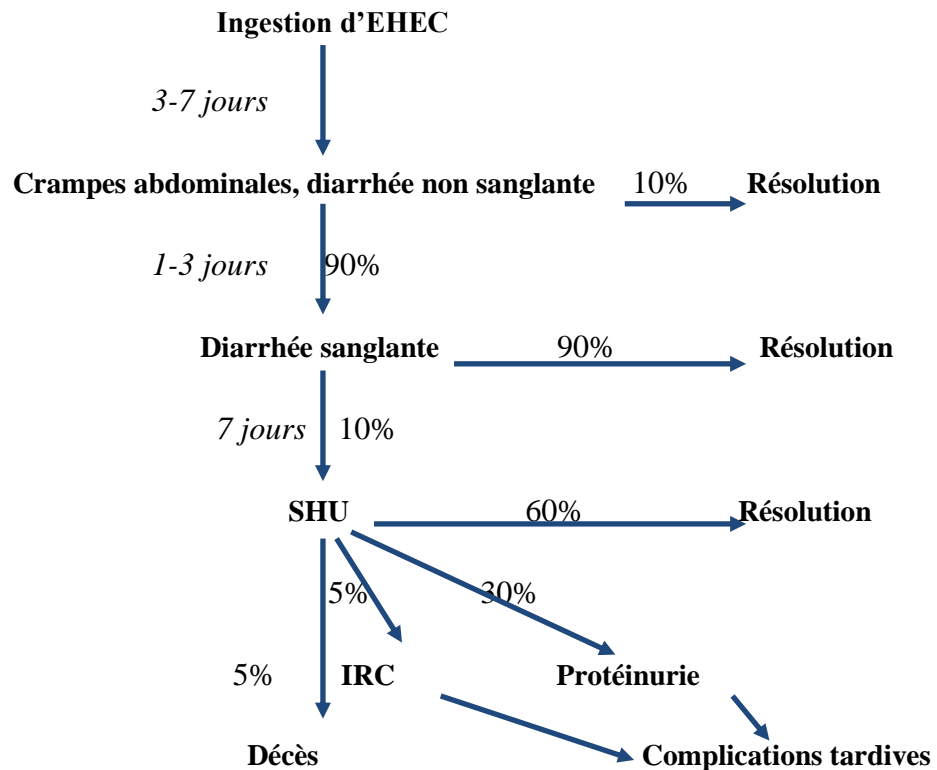


Figure 7. Evolutions cliniques après ingestion de souches *Escherichia coli* entérohémorragique sérotype O157:H7 (d'après (139)).

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

IRC : Insuffisance rénale chronique

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique

B- Forme asymptomatique et diarrhée non hémorragique :

Lors d'épidémies de colite hémorragique ou de Syndrome hémolytique et urémique, des cas de diarrhée bénigne non hémorragique voire de portage asymptomatique de souches présentant les mêmes caractéristiques que les souches *Escherichia coli* entérohémorragiques isolées chez les patients malades ont été rapportés (140). Ainsi, lors d'une épidémie récente survenue en octobre 2005 en Irlande, des souches O157 semblables à celles impliquées dans les cas de Syndrome hémolytique et urémique ont été isolées chez des personnes ne présentant aucun symptôme (141). La fréquence des formes asymptomatiques ou bénignes pourrait ainsi être sous-évaluée puisque ces formes sont difficilement décelables. Des facteurs de sensibilité de l'hôte semblent jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de la maladie et pourraient expliquer l'existence de ces formes frustes voire du portage sain de souches *Escherichia coli* entérohémorragiques.

C- Colite hémorragique :

La colite hémorragique est la principale manifestation clinique de l'infection par des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques. Elle survient généralement après une période d'incubation variant de 3 à 7 jours, et se caractérise par de violentes crampes abdominales accompagnées d'une diarrhée aqueuse devenant, dans 90% des cas, sanglante après 24 à 72 h d'évolution. Le patient ne présente généralement pas ou peu d'hyperthermie (142). Des nausées, des vomissements, des céphalées et des frissons ont également été rapportés mais leur fréquence est plus faible. La diarrhée sanglante est retrouvée dans 90% des cas diagnostiqués

mais l'infection par des *Escherichia coli* entérohémorragiques peut être plus discrète et certains patients développent des syndromes hémolytiques et urémiques sans avoir présenté de diarrhée prodromique (143).

L'évolution est en général favorable en quelques jours mais l'état de certains patients présentant une colite hémorragique peut nécessiter, dans 3 à 12% des cas, une hospitalisation.

D- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) :

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) a été décrit pour la première fois en 1955 par Gasser mais le lien entre la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique et une infection intestinale par des *Escherichia coli* entérohémorragiques n'a été établi qu'en 1983 (144).

Le syndrome hémolytique et urémique se caractérise par la survenue d'une triade typique : anémie hémolytique micro-angiopathique, thrombocytopénie et insuffisance rénale aiguë. Des cas de syndrome hémolytique et urémique dits incomplet : des insuffisances rénales aiguës accompagnées soit d'anémie hémolytique soit de thrombocytopénie, ont également été décrits (145). Les signes cliniques les plus évidents du syndrome hémolytique et urémique sont une pâleur des muqueuses qui marque l'anémie et une oligurie (production urinaire < 1ml/kg/h sur 24h), voire une anurie attribuable à la défaillance rénale. La moitié des enfants atteints sont anuriques. Les lésions rénales les plus fréquentes sont une microangiopathie thrombotique glomérulaire. Le tableau clinique du syndrome hémolytique et urémique peut parfois se compliquer d'affections neurologiques, cardio-respiratoires et gastro-intestinales. L'atteinte du système nerveux central est actuellement la principale cause de décès.

Ces complications nerveuses sont liées à un œdème cérébral ou à des micro-thrombi vasculaires à l'origine d'un infarctus cérébral.

Le taux de mortalité en phase aiguë de syndrome hémolytique et urémique est actuellement inférieur à 5%, en particulier grâce à la mise en place précoce d'un traitement symptomatique efficace.

E- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :

Historiquement, le Purpura thrombotique thrombocytopénique a été décrit pour la première fois en 1925 par Moschowitz.

La découverte du lien entre l'infection par une souche *Escherichia coli* entérohémorragique et l'apparition de ce syndrome est relativement récente et il semble que les *Escherichia coli* entérohémorragiques ne soient pas la cause la plus fréquente des Purpura thrombotique thrombocytopénique (146).

Le Purpura thrombotique thrombocytopénique est rare et survient le plus souvent chez l'adulte (pic de fréquence chez les femmes autour de 40 ans). Il est exceptionnel chez l'enfant et la personne âgée. Le Purpura thrombotique thrombocytopénique se caractérise par une anémie hémolytique micro-angiopathique, une thrombocytopénie, une fièvre, une atteinte neurologique prédominante (modifications du comportement, paresthésie, troubles visuels, coma) et des anomalies rénales inconstantes (insuffisance rénale présente dans environ la moitié des cas). La diarrhée prodromique est généralement absente.

5. Diagnostic

Le diagnostic doit être établi d'urgence afin de prescrire précocement le traitement adéquat (151).

A- Diagnostic clinique :

La colite hémorragique est la principale manifestation clinique de l'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique. Elle est caractérisée par des crampes abdominales, et une diarrhée initialement aqueuse puis sanglante chez un patient apyrétique ou subfébrile. L'évolution est souvent favorable en quelques jours. Le tableau clinique peut se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou d'un purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT). L'apparition du syndrome hémolytique et urémique se fait en moyenne une semaine après le début des symptômes digestifs. 2 à 7% des patients atteints d'une infection intestinale à *Escherichia coli* entérohémorragique développeront un syndrome hémolytique et urémique. Ce dernier est caractérisé par une triade typique : anémie hémolytique microangiopathique (taux d'hémoglobine inférieur à 80g/l et le nombre de schizocytes varie de 2 à 10%), thrombocytopénie (taux de plaquettes < 150 000/ μ l) et insuffisance rénale aiguë (hyperurémie et hypercréatininémie), avec complications neurologiques graves (25% des cas) entraînant souvent la mort.

Les caractéristiques cliniques des cas d'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique O104: H4 en Allemagne en 2011 ont été marquées par l'évolution dans 25 % des cas vers le syndrome hémolytique et urémique, et 75% vers une gastro-entérite. Le taux de mortalité était de 3,3% dans le premier groupe et 0,5% dans le second. Le syndrome hémolytique et urémique a eu lieu

principalement chez les adultes (89%), et la plupart des cas survenant chez les femmes (68%). Ces deux pathologies ont une période d'incubation moyenne de 8 jours. Toutes les deux sont caractérisées par La diarrhée sanglante, douleurs abdominales, vomissements et une faible fièvre.

L'augmentation de l'adhésion de cette souche aux cellules épithéliales intestinales pourrait faciliter l'absorption systémique de la Shiga toxine dans les cas infectés, ceci explique la fréquence élevée de syndrome hémolytique et urémique (25%). (152,153,154)

B- Diagnostic biologique :

Mesures de sécurité :

Toutes les manipulations des prélèvements susceptibles de renfermer *Escherichia coli* entérohémorragique doivent être réalisées au sein d'un PSM (poste de sécurité microbiologique).

L'opérateur doit adopter les mesures de précautions standards (port de blouses, surblouses, calot, surchausses, masque et gants).

Toute activité au laboratoire doit obéir au Guide de Bonne Exécution des Analyses (**GBEA**) au laboratoire.

B-1 Diagnostic biologique direct :

B-1-1 méthode classique :

1- Prélèvement :

Les prélèvements destinés à rechercher *Escherichia coli* entérohémorragique sont principalement :

- Aliments (fruits, salades, légumes, produits laitiers non pasteurisés, viande...)

- Eau (de boisson ou de baignades)
- Sérum
- Selles

Ces derniers doivent être prélevés 4 à 6 jours après le début des symptômes et avant toute antibiothérapie.

Ces différents échantillons sont mis en quantité suffisante dans un container stérile (flacons, écouvillons, seringues, ou tubes secs) qui doivent être étiquetés (nom et prénom du patient, date du prélèvement, nom du service et de l'établissement hospitalier) et accompagnés d'une demande d'examen avec renseignements cliniques.

2- Acheminement :

Le transport des prélèvements doit être rapide (< 2 h), sinon les conserver 24h à + 4° C.

3- Au laboratoire :

a- Aspect macroscopique :

- Selles : moulées, diarrhéiques ou glairo-sanglantes.
- aliments, eaux, ou sérum : l'aspect macroscopique n'est pas spécifique.

b- Aspect Microscopique :

b-1 Examen direct :

b-1-1 Examen à l'état frais entre lame et lamelle :

Nous renseigne sur la morphologie et la mobilité.

b-1-2 Examen après coloration :

- Gram : montre l'affinité tinctoriale, la morphologie, et le groupement.
Les bactéries *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) apparaissent comme BGN (Bacilles à Gram négatif).

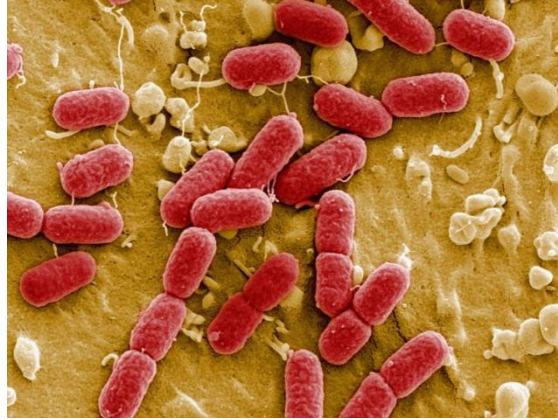


Figure 8. *Escherichia coli* entérohémorragique au microscope électronique, les bactéries se présentent sous forme de bâtonnets roses (bacilles) (150)

- Bleu de méthylène : en plus de la morphologie de la bactérie, il nous permet de déterminer la formule leucocytaire.

b-2 Cytologie :

Les examens hématologiques sont généralement normaux bien qu'une hyperleucocytose ($\# 14.10^9/l$) ait parfois été rapportée (155). Par ailleurs, chez certains patients, des signes de destruction érythrocytaire intra-vasculaire (présence de schizocytes -fragments de globules rouges- dans le frottis sanguin), des signes de thrombopénie (plaquettes $< 150\ 000/\mu l$) et de hématurie et leucocyturie ont été observés (156).

c- Culture sur des milieux spécifiques :

Plusieurs milieux de cultures sont utilisés pour l'isolement des souches *Escherichia coli* entérohémorragique :

- Gélose MacConkey-sorbitol + Cefixime-Tellurite (CT-SMAC)
- Levine Eosin Methylene Blue Agar
- Escherichia coli Chromogenic Plating Medium
- CHROMagar O157
- Rainbow agar O157

L'ensemencement de l'échantillon à la surface du milieu de culture se fait au moyen de l'anse par la méthode des cadrans. La durée d'incubation est de 16-24 heures à 37 ° C.

Après l'incubation, l'aspect des colonies d'*Escherichia coli* entérohémorragique varie selon la souche de la bactérie et le milieu de culture utilisé.

Le Tableau 2. Morphologie des colonies typiques des souches d'*Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 et *Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 dans des milieux de culture sélectifs :

Milieux de culture	<i>E. coli</i> O157:H7	<i>E. coli</i> O104:H4
Gélose MacConkey-sorbitol + Cefixime-Tellurite	Sorbitol négatif, colonies grises, 1 à 2 mm	Sorbitol positif, colonies roses, 2 mm
Levine Eosin Methylene Blue Agar	Colonies Vertes avec des centres noirs, 2 mm	Colonies Vertes avec des centres noirs, 2 mm
Rainbow agar O157	Colonies grises, 1 à 2 mm	Colonies mauves, 1 à 2 mm
Escherichia coli Chromogenic Plating Medium	Colonies noires, 1 à 2 mm	Colonies vertes, 1 à 2 mm
CHROMagar O157	Colonies mauves	Colonies bleues blanchâtres à bord irrégulier, 1 à 2 mm

(157)

E. coli: *Escherichia coli* ;

O: Antigène somatique ;

H: Antigène flagellaire.

d- Identification :

d-1 Identification antigénique :

- **Le sérogroupage O :**

Les colonies sorbitol négatives (incolores), choisies sur une gélose MacConkey-sorbitol doivent être ensuite testées, pour la recherche de l'antigène O157 ou autre, par agglutinations sur lames de verre ou en tubes. Ceci, en utilisant des sérums anti- lipopolysaccharides O ou des réactifs latex (latex avec anticorps O157 et latex témoin). Les isolats positifs agglutinant doivent être envoyé à un laboratoire de référence pour la confirmation (158).

- **Le sérotypage H : (159)**

L'antisérum O, est connu pour entraîner des réactions croisées vis-à-vis d'autres bactéries, dont *E. hermannii*, *Salmonella* O groupe N, *Yersinia enterocolitica* sérotype O9 et *Citrobacter freundii*. D'où, la nécessité de vérifier la présence de l'antigène flagellaire « H » dans les isolats (il existe des sérums anti-56 H). Certaines bactéries pathogènes sont immobiles (négatives pour l'antigène H). Pour ces souches, la production de toxines Shiga devrait être recherchée.

d-2 Identification biochimique :

Escherichia coli entérohémorragique O104:H4 et *Escherichia coli* entérohémorragique O157:H7 ont les mêmes caractères biochimiques que les autres *Escherichia coli*. Pour son identification biochimique, on utilise des galeries d'identification classique des entérobactéries : Les *Escherichia coli* entérohémorragiques sont oxydase négatifs, fermentent le lactose et le glucose avec production de gaz, réduisent les nitrates en nitrites, catalase positifs, β-

glucuronidase négative, et sorbitol positif à l'exception de la souche O157 :H7 (160).

Les *Escherichia coli*, peuvent être distingués des *Escherichia hermannii*, par le fait qu'elles ne se développent pas en présence de cyanure de potassium, ne fermentent pas la cellobiose, et ne produisent pas un pigment jaune caractéristique sur gélose nutritive. (161)

d-3 Détection des Shiga toxines libres dans les selles : (161)

L'épreuve sur cellules Véro ou Hela, reste la méthode de référence pour confirmer la production de Shiga toxines. Les membranes plasmiques des cellules Véro, contiennent une grande quantité de globotriaosylcéramide (Gb3) et de globotétraosylcéramide (Gb4), qui sont les récepteurs sur lesquels se fixent les stx, et permettent de détecter tous les variants de ces toxines.

L'épreuve peut être réalisée sur des suspensions de matières fécales, des filtrats de cultures ou des cultures bactériennes vivantes.

Les colonies se développent en bouillon trypticase-soja, les cultures filtrées, sont ajoutées à la lignée cellulaire Véro. Ces dernières prennent une forme ronde et se détachent les unes des autres en présence des Shiga toxines (vérotoxines entraînent un effet cytopathogène). Une grande quantité des Shiga toxines n'est pas libérée dans le milieu, mais reste liée à la bactérie, et afin d'améliorer la sensibilité de l'épreuve, ces toxines peuvent être relarguées par traitement à la polymyxine B.

Bien que sensible, cette épreuve n'est pas pratiquée en routine dans tous les laboratoires de diagnostic, car elle est compliquée et ses résultats ne peuvent être obtenus que 3 à 4 jours après l'inoculation des cellules. Faute de cultures

cellulaires, d'autres épreuves immunologiques plus simples, peuvent être utilisées pour détecter la production des Shiga toxines, notamment l'ELISA ou l'agglutination.

d-4 Recherche de la production des entérohémolysines :

La production des entérohémolysines se cherche sur gélose au sang par la mise en évidence du caractère hémolytique des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques, en particulier les souches appartenant aux sérogroupes O157, O26 et O111.

Sur ce milieu on observe une petite zone trouble d'hémolyse après 18 à 24 h d'incubation.

e- Antibiogramme :

Un antibiogramme est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

Les objectifs de cette technique sont d'ordre épidémiologique, diagnostique et curatif.

Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé :

L'antibiotique est présent en quantité connue dans un disque de papier filtre. Lorsque le disque est déposé à la surface du milieu de culture, l'antibiotique diffuse en créant un gradient de concentration.

- Incubation :

La durée d'incubation est de 24 heures à 37 ° C

- Lecture :

L'antibiogramme d'*Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4 réalisé à l'institut Robert Koch en 2011 montrent les résultats suivants :

Ampicillin	R	Gentamicin	S
Amoxicillin/Clavulanic acid	R	Kanamycin	S
Piperacillin/Sulbactam	R	Tobramycin	S
Cefuroxim	R	Streptomycin	R
Cefuroxim-Axetil	R	Nalidixinsäure	R
Cefoxitin	R	Ciprofloxacin	S
Cefotaxim	R	Norfloxacin	S
Cefazidim	R	Tetracyclin	R
Cefpodoxim	R	Nitrofurantoin	S
Imipenem	S	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	R
Meropenem	S	Chloramphenicol	S
Amikacin	S		

R: résistante

S: sensible

B-1-2 Biologie moléculaire :

PCR en temps réel :

L'ensemble des quatre étapes de la PCR en temps réel est représenté schématiquement dans la figure (9).

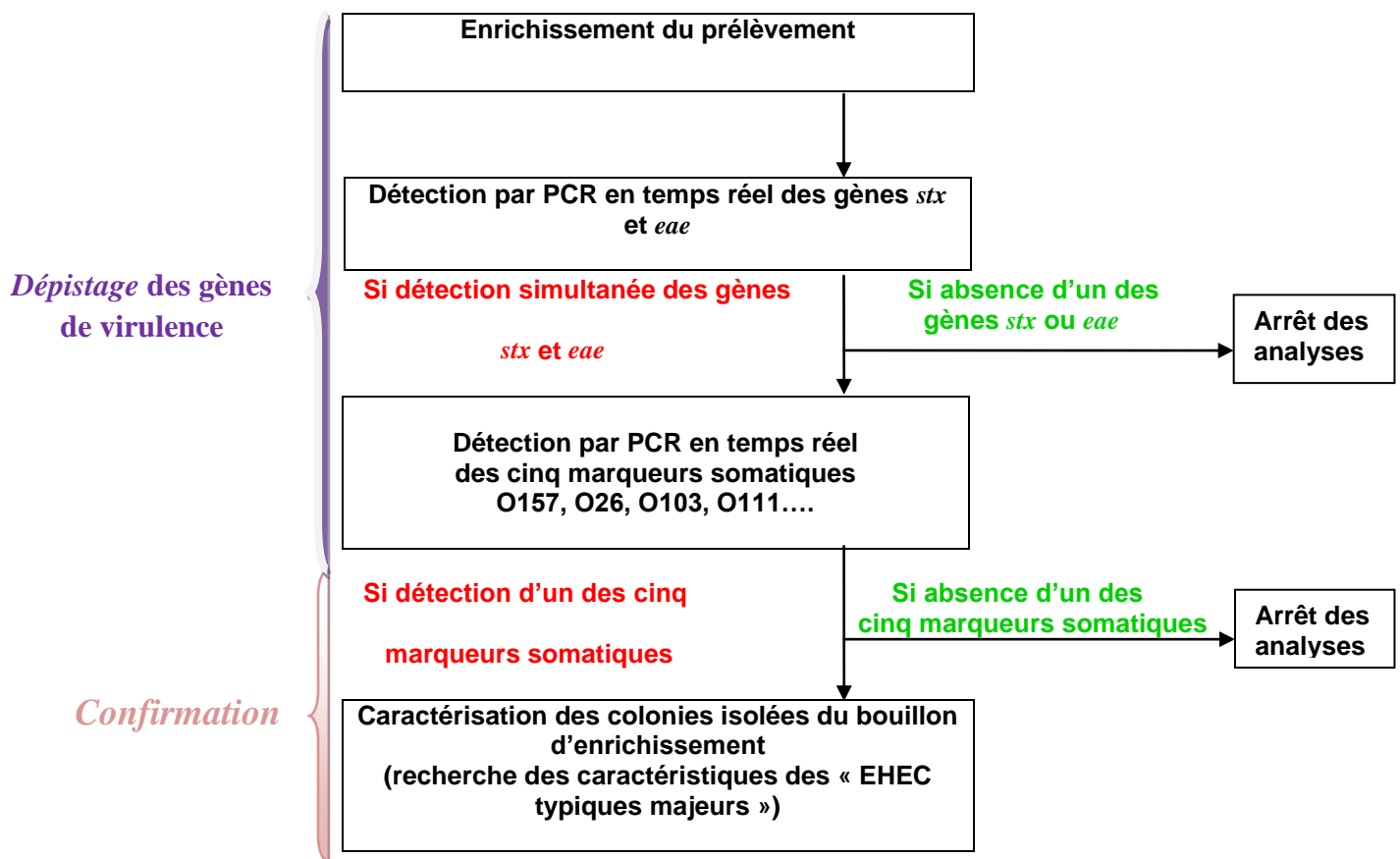


Figure 9. Schématisation des principales étapes de la PCR en temps réel pour la recherche des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques.

PCR : réaction en chaîne par polymérase;

stx : gène codant pour les shigatoxines;

eae : gène codant pour l'intimine ;

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique ;

O: Antigène somatique.

B-2 Diagnostic indirect ou sérodiagnostic :

Chez l'homme, le sérodiagnostic d'*Escherichia coli* entérohémorragique O157 et des autres sérogroupes est utile en phase tardive de la maladie lorsque l'agent causal se raréfie dans les fèces.

Dans la majorité des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique, les malades développent, dans les 7 à 10 jours, des anticorps anti-lipopolysaccharides (IgG, IgM et IgA) qui sont détectables à un titre souvent très élevé, même plusieurs semaines après le début des symptômes.

Le diagnostic sérologique doit être réalisé sur un sérum « précoce » et un sérum « tardif » 2 à 3 semaines après le premier, afin de déterminer une séroconversion.

Cependant, un titre élevé, même sur un seul sérum, peut parfois être un indicateur fiable d'une infection récente à *Escherichia coli* entérohémorragique. Actuellement, la détection des anticorps anti-lipopolysaccharides (IgG, IgM et IgA) du séro groupe O157, mais aussi d'autres sérogroupes (O26, O91, O103, O111, O128, et O145), peut être réalisée par différentes techniques telles que ELISA de type «sandwich» et l'hémagglutination indirecte.(162)

C- Diagnostic différentiel :

- Devant les diarrhées sanglantes :

Il se fait avec *Shigella* sp., *Campylobacter* sp., *Clostridium difficile*, certains virus et certains parasites (amibes).

- Devant un syndrome hémolytique et urémique :

Il se fait avec *Shigella dysenteriae* sérotype 1, *Streptococcus pneumoniae*, virus du syndrome d'immunodéficience acquise...), les produits toxiques (contraceptifs, médicaments immunosuppresseurs), les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome des anticorps antiphospholipides...), ou génétiques (troubles de l'hémostase, de l'activation de la cascade du complément, du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12) (163)

6. Conduites à tenir

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique. Les traitements mis en place, sont essentiellement symptomatiques (diurèse, hémodialyse, transfert de plasma frais) (164).

1) traitement de la colite hémorragique :

Il n'existe pas de traitement spécifique des colites hémorragiques, dues aux *Escherichia coli* entérohémorragiques, seul un traitement symptomatique est possible (165) (166). Il consiste principalement en une réhydratation par voie intraveineuse, qui permet à la fois de compenser les pertes hydriques dues à la diarrhée, et de soutenir la fonction rénale. En plus, d'une suppression des apports alimentaires, par la mise en route d'une nutrition entérale avec une sonde gastrique ou parentérale, aussi longtemps que nécessaire (si les vomissements, la diarrhée et les symptômes de la colite persistent).

-Le recours à l'utilisation des ralentisseurs du transit chez les sujets atteints de diarrhées à *Escherichia coli* entérohémorragique est déconseillé. Il a pour effet d'augmenter le risque de développer un syndrome hémolytique et urémique voire de complications neurologiques associées. En effet, ces agents augmenteraient le temps de disponibilité des toxines dans le tube digestif et donc leur absorption.

-L'utilisation d'antibiotiques comme traitement à l'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique est contre indiquée. Ainsi, malgré la sensibilité de la majorité des souches d'*Escherichia coli* entérohémorragiques à de nombreuses classes d'antibiotiques, L'utilisation de ces derniers comme traitement, pourrait conduire à l'aggravation de l'infection par destruction de la bactérie. Celle-ci,

induisant des concentrations en toxines libres plus élevées, et de ce fait, plus disponibles à l'absorption systémique, augmentant le risque de survenue du syndrome hémolytique et urémique (167) (168).

2) traitement du syndrome hémolytique et urémique :

A ce jour, le seul moyen d'éviter la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique est d'éviter d'ingérer des souches *Escherichia coli* entérohémorragiques. En effet, Il n'existe pas de traitement spécifique préventif ou non, modifiant l'évolution du syndrome hémolytique et urémique.

Bien que certains essais thérapeutiques, tels que l'utilisation d'anticorps anti-Shiga toxines, soient prometteurs, du moins lors de syndrome hémolytique et urémique typique.

Le traitement actuellement recommandé reste uniquement symptomatique (169).

Plus sa mise en place est précoce, moins le pronostic vital est engagé. Il consiste essentiellement en des apports nutritionnels, et hydro-électrolytiques par voie orale, éventuellement entérale, au moyen d'une sonde gastrique, voire parentérale à l'aide de solutions isotoniques dans les cas les plus graves.

L'utilisation d'antibiotiques, d'agents ralentisseurs du transit, de narcotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (favorisant une diminution du flux sanguin rénal) doit être évitée pendant la phase aiguë du syndrome hémolytique et urémique.

En pratique, une surveillance (tension artérielle, protéinurie, albuminurie, créatinémie tous les 6 mois) n'est requise qu'en cas d'anurie d'au moins une semaine, car ces patients ont en général des lésions histologiques majeurs (170).

Pour les patients oliguriques ou anuriques ils doivent être dialysés (dialyse péritonéale), pour pouvoir apporter une nutrition adéquate sans induire de surcharge volémique. L'hémodialyse ou l'hémodiafiltration ne sont indiquées que si une distension intestinale ou une chirurgie abdominale récente contre indiquent la dialyse péritonéale.

La transfusion de culots globulaires est indiquée dans 80% des cas d'anémie sévère si le taux d'hémoglobine est inférieure 60g/l. (171)

Les transfusions plaquettaires, ne sont indiquées que si le taux de plaquettes est inférieur à 10000-15 000/ mm³ avec persistance d'hémorragies, ou si une intervention chirurgicale est envisagée.

En cas de complications digestives, endocriniennes, nerveuses, ou cardiorespiratoires, des traitements symptomatiques médicamenteux ou chirurgicaux complémentaires sont parfois nécessaires (chirurgie en cas de perforation ou d'ischémie intestinale ; traitement insulinique en cas de diabète sucré, traitement par benzodiazépines voire barbituriques avec recours à la ventilation artificielle en cas de convulsions...).

Le taux de mortalité en phase aiguë de syndrome hémolytique et urémique est actuellement inférieur à 5%, en particulier grâce à la mise en place précoce d'un traitement symptomatique efficace (172). Néanmoins, 5 à 10% des enfants évoluent vers une insuffisance rénale terminale, le plus souvent après avoir souffert d'insuffisance rénale chronique pendant plusieurs années.

Dans près de 2/3 des cas de syndrome hémolytique et urémique typique, le pronostic rénal est favorable à court terme.

L'analyse des données cliniques recueillies sur 15 ans montre que 20 à 40% de patients ayant souffert d'un syndrome hémolytique et urémique présentent une protéinurie et/ou une hypertension artérielle (172)

Le pronostic à long terme, est d'autant plus réservé chez l'enfant que la durée initiale de l'anurie a été importante. Malgré une guérison apparente, la plupart des patients sont susceptibles de développer des complications tardives. Ainsi, les patients ayant présenté un syndrome hémolytique et urémique avec une anurie de plus d'une semaine, doivent faire l'objet d'une surveillance à très long terme (173) (166)

3) Traitement du Purpura thrombotique thrombocytopénique : (174) (173)

Le traitement actuel du Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase aiguë repose sur l'utilisation d'exsanguino-transfusions (extraction répétée de petites quantités de sang et remplacement par le sang d'un donneur jusqu'à ce qu'une grande proportion du volume sanguin soit échangée), ou de plasmaphèreses (extraction du seul plasma sanguin : les érythrocytes et les thrombocytes sont conservés et les anticorps circulants sont éliminés), associées à la perfusion de plasma frais congelé. Cette approche thérapeutique, a permis de diminuer globalement la mortalité associée au Purpura thrombotique thrombocytopénique et l'évolution est favorable dans plus de la moitié des cas. En général, lorsque le malade surmonte la phase aiguë, il guéri sans séquelles rénale ou neurologique. Cependant parfois, le Purpura thrombotique thrombocytopénique évolue vers une forme chronique qui nécessite un traitement d'entretien par plasmaphérèse et perfusion de plasma.

4) Perspectives d'avenir :

A l'heure actuelle, plusieurs nouvelles thérapies sont à l'étude :

-Des essais de traitement ciblant les toxines, ont été réalisés grâce à un composant du récepteur, pour bloquer les toxines Stx1 et Stx2 libres dans l'intestin, ce qui réduirait leur absorption. Le traitement serait alors administré très tôt, dès l'apparition de la maladie. D'autres voies thérapeutiques, comme l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-Shiga ont également été testées.

Les anticorps antitoxines, sont inefficaces pour prévenir l'apparition du syndrome hémolytique et urémique(168).

L'efficacité de l'administration per os d'agents capables de neutraliser les effets des toxines stx, en les piégeant reste à démontrer. Mais les résultats des études précliniques relatives à l'utilisation d'anticorps dirigés contre ces toxines semblent prometteurs (175,176)

-Parmi les nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement, une résine composée de silice porteuse de récepteurs saccharidiques, fixant les toxines Shiga, peut être administrée par voie orale (SYNSORB Pk®), et qui permet de séquestrer la toxine dans la lumière intestinale et donc d'empêcher l'absorption systémique. Les essais canadiens et japonais, indiquent que son administration dans les 48heures après le début de la diarrhée, diminue le risque de syndrome hémolytique et urémique. Cependant, elle n'empêche pas les formes graves, notamment l'atteinte du système nerveux central (177).

7. Prévention des infections **à *EHEC***

Des recommandations ciblées, auprès des consommateurs sont essentielles pour prévenir le risque de contamination. Ainsi, la transmission des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique peut être prévenue par des gestes simples: (178) (179)

❖ **lors de la manipulation d'aliments:**

- Cuire suffisamment la viande, et surtout la viande hachée de bœuf (il ne doit pas y avoir de parties roses).

– Pour préparer le steak tartare : n'utiliser que la viande prévue à cet effet et non pas la viande hachée ordinaire du commerce ; consommer aussitôt ou conserver au froid.

– Observer les principales règles de manipulation de la viande crue (hygiène des personnes, des produits et de l'environnement), qui figurent dans une fiche d'information publiée par l'*Office fédéral de la santé publique* (180) en 2002.

– Ne pas boire de lait cru non pasteurisé.

-Les fromages à pâte molle au lait cru ne doivent pas être consommés par les enfants de moins de 3 ans; préférer les fromages à pâte pressée cuite (les fromages fondus à tartiner et les fromages au lait pasteurisé).

– Ne pas laisser cuisiner des personnes présentant des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée).

- Les légumes, les fruits et les herbes aromatiques, en particulier ceux qui vont être consommés crus, doivent être soigneusement lavés.

- Les aliments crus doivent être conservés séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés.

- Les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être suffisamment réchauffés et consommés rapidement.

- Les ustensiles de cuisine (surtout lorsqu'ils ont été en contact préalablement avec de la viande crue), ainsi que le plan de travail doivent être soigneusement lavés.

❖ **Hygiène personnelle:**

– Bien se laver les mains, surtout après avoir utilisé les toilettes, ou après avoir touché de la viande crue.

– Appliquer scrupuleusement les règles d'hygiène durant les voyages à l'étranger.

- En cas de gastro-entérite, il convient d'éviter de se baigner dans des lieux de baignades publiques et de préparer des repas.

- Les enfants ne doivent pas boire d'eau non traitée (eau de puits, torrents...), et éviter d'en avaler lors de baignades (lac, étang...).

– Dans les piscines publiques, l'eau des bassins pour enfants (pataugeoires) doit être suffisamment chlorée, surtout en cas de forte fréquentation.

– Durant les visites de fermes ou de parcs d'animaux, les surveillants sont chargés de faire respecter au mieux les règles d'hygiène (lavage de mains), de façon à éviter au maximum la transmission de germes des animaux aux jeunes enfants.

- Enfin, il faut éviter le contact des très jeunes enfants (moins de 5 ans) avec les vaches, veaux, moutons, chèvres, daims, etc., et leur environnement.

8. Conclusion et perspectives

Les études épidémiologiques et les investigations d'épidémies ont permis d'améliorer les connaissances sur les modes de transmission et les sources de contamination à *Escherichia coli* entérohémorragique. L'émergence de ces bactéries comme agent majeur de colite hémorragique et du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans, constitue un réel problème de santé publique dans plusieurs des pays industrialisés.

Au niveau socio-économique, ce pathogène présente une importance cruciale, étant donné les décès humains, les frais d'hospitalisation et les pertes de production engendrées. Les efforts doivent être prioritairement concentrés dans les secteurs en amont du stade de la distribution et de la consommation.

Le défi est donc d'offrir au consommateur une alimentation saine. Il faudra donc promouvoir des démarches intégrées d'analyse de risque reposant sur un partenariat entre les secteurs privés et publics ainsi que les organisations de consommateur. Les contrôles devront être renforcés pour permettre le recueil de données épidémiologiques essentielles, en vue de mieux axer la prévention et l'information.

9. Résumé

-Titre : Analyse épidémiologique d'*Escherichia coli* entérohémorragique.

-Auteur : Saïd QANNOUF

-Rapporteur : Professeur Sakina EL HAMZAOU

-Mots clés : *Escherichia coli* entérohémorragique O104:H4, épidémies, diarrhée sanglante, syndrome hémolytique et urémique

Depuis les années 80, les infections à *Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) représentent un problème de santé publique en Amérique du Nord et en Europe.

Au début de mai 2011, une épidémie de gastro-entérite avec diarrhée sanglante et de syndrome hémolytique et urémique liée aux infections à *Escherichia coli* entérohémorragique producteurs de Shiga-toxines O104:H4, a été signalé en Allemagne et dans d'autres pays.

Ces bactéries sont transmises par voie alimentaire, par contact interhumain, ou par contact avec des ruminants contaminés.

Le diagnostic repose sur la clinique et la mise en évidence dans le prélèvement des souches d'*EHEC* ou des gènes codant pour les Shigatoxines ou dans le sérum d'anticorps spécifiques anti-lipopolysaccharide d'*EHEC*.

Le traitement est symptomatique (diurèse, hémodialyse, transfert de plasma frais).

La prévention de l'infection exige des mesures de lutte à toutes les étapes de la chaîne alimentaire et une stricte hygiène des mains.

Summary

-Title: Epidemiological analysis of enterohaemorrhagic *Escherichia coli*

-Author: Said QANNOUF

-Reporter: Professor Sakina EL HAMZAOU

-Key words: Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4, epidemics, bloody diarrhea, hemolytic uremic syndrome.

Since the 80s, the enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) are a public health problem in North America and Europe.

In early May 2011, an outbreak of gastroenteritis with bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome associated with enterohemorrhagic *Escherichia coli* Shiga toxin-producing O104:H4 was reported in Germany and elsewhere. These bacteria are transmitted through food, by person contact or through contact with infected ruminants.

Diagnosis is clinical and highlighted in the collection of EHEC strains or genes encoding Shigatoxin or in the serum of specific anti-lipopolysaccharide of EHEC.

Treatment is symptomatic (diuresis, hemodialysis, plasma transfer fee). Prevention of infection requires control measures at all stages of the food chain and strict hand hygiene.

ملخص:

العنوان : تحليل وبائي لبكتيريا القولونية المُنزفة للأمعاء

الكاتب : سعيد قنوف

المقررة : الأستاذة سكيمة الحمزاوي

الكلمات الرئيسية : البكتيريا القولونية المُنزفة للأمعاء O104:H4. أوبئة، إسهال دموي ، متلازمة انحلال الدم اليوريمي

منذ سنوات 80، تُعدُّ عدوى بكتيريا القولونية المُنزفة للأمعاء مشكل صحة عامة في أمريكا الشمالية و أوروبا.

في بداية ماي 2011 سُجِّلَ وباء إلتهاب المعدة والأمعاء مع إسهال دموي و متلازمة انحلال الدم اليوريمي مرتبط بعدوى القولونية المُنزفة للأمعاء المُنتجة لسموم الشيغا O104:H4 في ألمانيا و بلدان أخرى .

هذه البكتيريا تنتقل عن طريق الأكل، الإرتباط بين الأشخاص أو المُجترَّات المُعدة.

التشخيص يقوم على الفحص السريري و الكشف في العيِّنة على البكتيريا أو الجينات المشفرة لسموم الشيغا أو مضاد الأجسام في المصل المضاد لبكتيريا القولونية المُنزفة للأمعاء.

العلاج فهو عَرَضي(إدراج البول، غسل الكلي، نقل البلازما)

الوقاية من العدوى تتطلب جهود كِفاح في كل مراحل السلسلة الغذائية و نظافة صارمة لليدين.

Bibliographie :

1. **Grimont P.** Taxonomie des *Escherichia*. *Méd Mal Infect* .1987 : 6-10.
2. **Riley L W, Remis R S, Helgerson S D, McGee H B, Wells J G, B. R. Davis et al.** Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* .1983;**308**:681-685.
3. **Euzéby J P.** Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. 2007.
4. **Sperandio V, Torres A G, Giron J A, Kaper J B.** Quorum sensing is a global regulatory mechanism in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 : H7. *J Bacteriol*. 2001;**183**: 5187-5197.
5. **Wieler LH, McDaniel T K, Whittam T S, Kaper J B.** Insertion Site of the Locus of Enterocyte Effacement in Enteropathogenic and Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Differs in Relation to the Clonal Phylogeny of the Strains. *FEMS Microbiol Lett* .1997;**156**: 49-53.
6. **Agin TS, Wolf M K.** Identification of a Family of Intimins Common to *Escherichia coli* Causing Attaching-Effacing Lesions in Rabbits, Humans, and Swine. *Infect Immun*.1997;**65**: 320-6.
7. **Boerlin P.** Evolution of Virulence Factors in Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*.1999; **56**: 735-741.
8. **Karch H.** Origins of EHEC, in *Abstracts of the 2nd International Symposium of the European Study Group on EHEC*. Acta Clinica Belgica.1999;pp 33.
9. **Feng P, Lampel K A, Karch H, Whittam T S.** Genotypic and Phenotypic Changes in the Emergence of *Escherichia coli* O157:H7. *J Infect Dis*.1998;**177**: 1750-3.

10. **Whittam T S.** Genetic population structure and pathogenicity of enteric bacteria, in *Population Genetics of Bacteria* Camb. Univ. Press, Cambridge U.K.1995.
11. **Reid SD, Herbelin C J, Bumbaugh A C, Selander R K, Whittam T S.** Parallel Evolution of Virulence in Pathogenic *Escherichia coli*.2000;**406**: 64-67.
- 12 **Nataro JP, Kaper JB.** Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*.1998; 142 201.
13. **Boisen N, Struve C, Scheutz F, Krogfelt KA, Nataro JP.** New adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli* related to the Afa/Dr/AAF family. *Infect Immun*.2008; **76**: 3281–3292.
14. **O'Brien AD, LaVeck G D, Thompson M R, Formal S B.** Production of *Shigella dysenteriae* Type 1-Like Cytotoxin by *Escherichia coli*. *J Infect Dis*.1982; **146**: 763-9.
15. **Strockbine NA, Jackson M P, Sung L M, Holmes R K, O'Brien A D.** Cloning and Sequencing of the Genes for Shiga Toxin From *Shigella Dysenteriae* Type 1. *J Bacteriol*.1988;**170**: 1116-22.
16. **O'Brien AD, Holmes R K.**Shiga and Shiga-Like Toxins. *Microbiol Rev*.1987;**51**: 206-20.
17. **Fraser ME, Fujinaga M, Cherney M M, Melton-Celsa A R, Twiddy E M, O'Brien A D et al.** Structure of Shiga Toxin Type 2 (Stx2) From *Escherichia coli* O157:H7. *J Biol Chem*. 2004; **279**: 27511-7.
18. **Strockbine N A, Marques L R, Newland J W, Smith H W, Holmes R K, O'Brien A D.** Two toxin-converting phages from *Escherichia coli* O157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biologic activities. *Infect Immun*.1986; **53**:135-140.

19. **Takao T, Tanabe T, Hong Y M, Shimonishi Y, Kurazono H, Yutsudo T C et al.** Identity of molecular structure of Shiga-like toxin I (VT1) from *Escherichia coli* O157:H7 with that of Shiga toxin. *Microb Pathog.*1988 ;**5**:57-69.
20. **Zhang W, Bielaszewska M, Kuczius T, Karch H.** Identification, characterization, and distribution of a Shiga toxin 1 gene variant (*stx(1c)*) in *Escherichia coli* strains isolated from humans. *J Clin Microbiol.*2002; **40**:1441-1446.
21. **Melton-Celsa A R, O'Brien A D.** Structure, biology, and relative toxicity of Shiga toxin family members for cells and animals. *American Society for Microbiology* 1998; 121-128.
22. **Scheutz F, Beutin L, Pierard D, Smith H R.** Nomenclature of verocytotoxins. 2001; 447-452.
23. **Caprioli A, Morabito S, Brugere H, Oswald E.** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res.*2005;**36**:289-311.
24. **Nakao H, Takeda T.** *Escherichia coli* Shiga toxin. *J Nat Toxins.*2000; **9**:299-313.
25. **Mainil, J G, Daube G.** Verotoxigenic *Escherichia coli* from animals, humans and foods. *J Appl Microbiol.*2005;**98**:1332-1344.
26. **Grimont G, Livrelli V, Mariani-Kurkdjan P, Pradel N, Oswald E.** Physiopathologie des maladies dues aux STEC. AFSSA, Maisons-Alfort.2003. 41-59.

27. **Lingwood C A, Richardson S, Petric M, Brunton J L.** Glycolipid binding of purified and recombinant *Escherichia coli* produced verotoxin in vitro. *J Biol Chem.*1987;**262**: 8834 -8839.
28. **Schuller S, Frankel G, Phillips AD.** Interaction of Shiga toxin from *Escherichia coli* with human intestinal epithelial cell lines and explants: Stx2 induces epithelial damage in organ culture. *Cell Microbiol.*2004; **6**: 289-301.
29. **Lea N, Lord JM, Roberts LM.** Proteolytic cleavage of the A subunit is essential for maximal cytotoxicity of *Escherichia coli* O157:H7 Shiga-like toxin-1. *Microbiology.*1999; **145**:999-1004.
30. **Paton A W, Paton J C.** Detection and characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* by using multiplex PCR assays for *stx1*, *stx2*, *eaeA*, enterohemorrhagic *E. coli* hlyA, rfbO111, and rfbO157. *J Clin Microbiol.*1998; **36**: 598-602.
31. **Fernandez G C, Lopez M F, Gomez S A, Ramos M V, Bentancor L V, Fernandez-Brando R J, et al.** Relevance of neutrophils in the murine model of haemolytic uraemic syndrome: mechanisms involved in Shiga toxin type 2-induced neutrophilia. *Clin Exp Immunol.*2006;**146**: 76-84.
32. **Louise C B, Obrig T G.** Specific interaction of *Escherichia coli* O157:H7 derived Shigalike toxin II with human renal endothelial cells. *Journal of Infections diseases.*1995;**172**: 1397-1401.
33. **Fiorito P, Burgos J M, Miyakawa M F, Rivas M, Chillemi G, Berkowski D, et al.** Effect of Shiga toxin 2 on water and ion transport in human colon in vitro. *Dig Dis Sci.*2000; **45**: 480-486.

34. **Blackburn B G, Craun G F, Yoder JS, Hill V, Calderon R L, Chen N, et al.** Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water--United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ.*2004; **53**: 23-45.
35. **Foster G H, Armstrong C S, Sakiri R, Tesh V L.** Shiga toxin-induced tumor necrosis factor alpha expression: requirement for toxin enzymatic activity and monocyte protein kinase C and protein tyrosine kinases. *Infect Immun.*2000; **68**: 5183-5189.
36. **Thorpe C M, Smith W E, Hurley BP, Acheson D W.** Shiga toxins induce, superinduce, and stabilize a variety of C-X-C chemokine mRNAs in intestinal epithelial cells, resulting in increased chemokine expression. *Infect Immun.*2001;**69**: 6140-6147.
37. **Hurley B P, Jacewicz M, Thorpe C M, Lincicome L L, King A J, Keusch G T et al.** Shiga toxins 1 and 2 translocate differently across polarized intestinal epithelial cells. *Infect Immun.*1999;**67**: 6670-6677.
38. **Hueck C J.** Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol Mol Biol Rev.*1998;**62**:379-433.
39. **McDaniel T K, Jarvis K G, Donnenberg M S, Kaper J B.** A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;**92**:1664-1668.
40. **Elliott S J, Wainwright L A, McDaniel T K, Jarvis K G, Deng Y K, Lai L C et al.** The complete sequence of the locus of enterocyte effacement (LEE) from enteropathogenic *Escherichia coli* E2348/69. *Mol Microbiol.*1998;**28**:1-4.

41. **Garmendia J, Frankel G, Crepin V F.** Enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections: translocation, translocation, translocation. *Infect Immun.*2005; **73**:2573-2585.
42. **Luo Y, Frey E A, Pfuetzner R A, Creagh A L, Knoechel D G, Haynes C A et al.** Crystal structure of enteropathogenic *Escherichia coli* intimin-receptor complex. *Nature.*2000;**405**:1073-1077.
43. **Hayashi T, Makino K, Ohnishi M, Kurokawa K, Ishii K, Yokoyama K et al.** Complete Genome Sequence of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and Genomic Comparison With a Laboratory Strain K-12. *DNA Res.*2001; **8**: 11-22.
44. **Perna NT, Plunkett G, Burland V, Mau B, Glasner J D, Rose D J et al.** Genome Sequence of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature.*2001;**409**: 529- 33.
45. **Torres AG, Giron J A, Perna N T, Burland V, Blattner F R, Avelino-Flores F et al.** Identification and Characterization of LpfABCC'DE, a Fimbrial Operon of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun.*2002 ;**70**: 5416-27.
46. **Jordan DM, Cornick N, Torres A G, Dean-Nystrom E A, Kaper J B, Moon H W.** Long Polar Fimbriae Contribute to Colonization by *Escherichia coli* O157:H7 In Vivo. *Infect. Immun.*2004;**72**: 6168-71.
47. **Paton AW, Srimanote P, Woodrow M C, Paton J C.** Characterization of Saa, a Novel Autoagglutinating Adhesin Produced by Locus of Enterocyte Effacement-Negative Shiga-Toxigenic *Escherichia coli* Strains That Are Virulent for Humans. *Infect. Immun.*2001;**69**: 6999-7009.
48. **Nicholls L, Grant T H, Robins-Browne R M.** Identification of a Novel Genetic Locus That Is Required for in Vitro Adhesion of a Clinical Isolate of

Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* to Epithelial Cells. *Mol Microbiol.*2000;**35**: 275-88.

49. **Stevens MP, van Diemen P M, Frankel G, Phillips A D, Wallis T S.** Efa1 Influences Colonization of the Bovine Intestine by Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Serotypes O5 and O111. *Infect. Immun.*2002;**70**: 5158-66.

50. **Stevens MP, Roe A J, Vlisidou I, van Diemen P M, La Razione R M, Best A, et al.** Mutation of ToxB and a Truncated Version of the Efa-1 Gene in *Escherichia coli* O157:H7 Influences the Expression and Secretion of Locus of Enterocyte Effacement-Encoded Proteins but Not Intestinal Colonization in Calves or Sheep. *Infect Immun.*2004; **72**: 5402-11.

51. **Cergole-Novella MC, Nishimura L S, dos Santos L F, Irino K, Vaz T M I, Bergamini A M M et al.** Distribution of Virulence Profiles Related to New Toxins and Putative Adhesins in Shiga Toxin- Producing *Escherichia coli* Isolated From Diverse Sources in Brazil. *FEMS Microbiology Letters.*2007; **274**: 329-34.

52. **Kaper J B, Nataro J P, Mobley H L.** Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.*2004;**2**:123-140.

53. **Karch H, Schmidt H, Brunder W.** Plasmid-encoded determinants in *Escherichia coli* O157:H7. ASM Press. 1998.

54. **Soloaga A, Veiga M P, Garcia-Segura L M, Ostolaza H, Brasseur R, Goni F M.** Insertion of *Escherichia coli* alpha-haemolysin in lipid bilayers as a non-transmembrane integral protein: prediction and experiment. *Mol Microbiol.*1999;**31**:1013-1024.

55. **Schmidt H, Beutin L, Karch H.** Molecular analysis of the plasmid-encoded hemolysin of *Escherichia coli* O157:H7 strain EDL 933. *Infect Immun.*1995;**63**:1055-1061.

56. **Nataro J P, Kaper J B.** Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev.1998;**11**:142-201.
57. **Boerlin P, McEwen S A, Boerlin-Petzold F, Wilson J B, Johnson R P, Gyles C L.** Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. J Clin Microbiol.1999;**37**:497-503.
58. **Boerlin P.** Evolution of virulence factors in Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. Cell Mol Life Sci.1999;**56**:735-741.
59. **Schmidt H, Karch H.** Enterohemolytic phenotypes and genotypes of shiga toxinproducing *Escherichia coli* O111 strains from patients with diarrhea and hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol.1996;**34**:2364-2367.
60. Anonymous. Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga toxines. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. 2003.
61. **Bettelheim K A, Beutin L, Gleier K, Pearce J L, Luke R K J, Zimmermann S.** Serotypes of *Escherichia coli* isolated from healthy infants in Berlin, Germany and Melbourne, Australia. C.I.M.I.D. 2003; **26**: 55-63.
62. **Tarr P I, Gordon C A, Chandler W L.** Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrom. Lancet.2005;**365**: 1073-1096.
63. **Wieler L H, Schwanitz A, Vieler E, Busse B, Steinruck H, Kaper J B, et al.** Virulence properties of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains of serogroup O118, a major group of STEC pathogens in calves. J Clin Microbiol.1998;**36**:1604-1607.

64. **Beutin L, Bulte M, Weber A, Zimmermann S, Gleier K.** Investigation of human infections with verocytotoxin-producing strains of *Escherichia coli* (VTEC) belonging to serogroup O118 with evidence for zoonotic transmission. *Epidemiol Infect.*2000;**125**:47-54.
65. **Blanco M, Blanco J E, Blanco J, Gonzalez E A, Mora A, Prado C et al.** Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* serotype O157:H7 and other verotoxin-producing *E. coli* in healthy cattle. *Epidemiol Infect.*1996;**117**:251-257.
66. **Blanco M, Blanco J E, Blanco J, Mora A, Prado C, Alonso M P et al.** Distribution and characterization of faecal verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) isolated from healthy cattle. *Vet Microbiol.*1997; **54**:309-319.
67. **Vernozy-Rozand C, Montet M.** *Escherichia coli* O157:H7. Technique et documentation, Paris. 2001.
68. **Vernozy-Rozand C, Montet M P.** *Escherichia coli* O157:H7. Londres, Paris, New York.2001.
69. **Baranyi J, Roberts T A.** Mathematics of predictive food microbiology. *Int J Food Microbiol.*1995;**26**: 199-218.
70. **Paton A W, Ratcliff R M, Doyle R M, Seymour-Murray J, Davos D, Lanser J A et al.** Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.*1996;**34**: 1622-1627.

71. **Martin D R, Uhler P M, Okrend A J G, Chill J Y.** Testing of bob calf fecal swabs for the presence of *Escherichia coli* O157:H7. *J Food Prot.*1994;**57**: 70-72.
72. **Allerberger F, Wagner M, Schweiger P, Rammer H P, Resch A, Dierich M P, et al.** *Escherichia coli* O157 infections and unpasteurised milk. *Euro Surveill.*2001;**6**: 147-151.
73. **Casenave C, Desenclos J C, Maillot E, Benoit S, Deschenes G, Nivet H, et al.** Ecllosion de syndrome hémolytique et urémique dans une commune rurale du Cher. *Bull Epidemiol Hebdomadaire.*1993 ;**1993**: 222-224.
74. **Matthews K R, Murdough P A, Bramley A J.** Invasion of bovine epithelial cells by verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *J Appl Microbiol.*1997;**82**: 197-203.
75. **Dziuban E J, Liang J L, Craun G F, Hill V, Yu P A, Painter J, et al.** Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water--United States, 2003-2004. *MMWR Surveill Summ.*2006;**55**: 1-30.
76. **Blackburn B G, Craun G F, Yoder J S, Hill V, Calderon R L, Chen N, et al.** Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water--United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ.*2004; **53**: 23-45.
77. **Barwick R S, Levy D A, Craun G F, Beach M J, Calderon R L.** Surveillance for waterborne-disease outbreaks--United States, 1997-1998. *MMWR CDC Surveill Summ.*2000;**49**: 1-21.
78. **Gough J M, Conlan L L, Denman S E, Krause D O, Smith W J, Williamson M A, et al.** Screening of bacteria from the cattle gastrointestinal tract for inhibitory activity against enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7, O111:H-, and O26:H11. *J Food Prot.*2006; **69**: 2843-2850.

79. **Jackson S G, Goodbrand R B, Johnson R P, Odorico V G, Alves D, Rahn K, et al.** *Escherichia coli* O157:H7 diarrhoea associated with well water and infected cattle on an Ontario farm. *Epidemiol Infect.*1998;**120**: 17-20.
80. **Mannix M, O'Connell N, McNamara E, Fitzgerald A, Prendiville T, Norris T, et al.** Large *E. coli* O157 outbreak in Ireland, October-November 2005. *Euro Surveill.*2005 ;**10**.
81. **Holme R.** Drinking water contamination in Walkerton, Ontario: positive resolutions from a tragic event. *Water Sci Technol.*2003;**47**: 1-6.
82. **Chalmers R M, Aird H, Bolton F J.** Waterborne *Escherichia coli* O157. *Symp Ser Soc Appl Microbiol.*2000;124-132.
83. **Paunio M, Pebody R, Keskimaki M, Kokki M, Ruutu P, Oinonen S, et al.** Swimming-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7. *Epidemiol Infect.*1999;**122**: 1-5.
84. **Ackman D, Marks S, Mack P, Caldwell M, Root T, Birkhead G.** Swimming-associated haemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7 infection: evidence of prolonged contamination of a fresh water lake. *Epidemiol Infect.*1997;**119**: 1-8.
85. **Friedman M S, Roels T, Koehler J E, Feldman L, Bibb W F, Blake P.** *Escherichia coli* O157:H7 outbreak associated with an improperly chlorinated swimming pool. *Clin Infect Dis.*1999; **29**:298-303.
86. **Hildebrand J M, Maguire H C, Holliman R E, Kangesu E.** An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection linked to paddling pools. *Commun Dis Rep CDR Rev.*1996;**6**: R33-36.

87. **Brewster D H, Brown M I, Robertson D, Houghton G L, Bimson J, Sharp J C.** An outbreak of *Escherichia coli* O157 associated with a children's paddling pool. *Epidemiol Infect.*1994;**112**: 441-447.
88. **Craun G F, Calderon R L, Craun M F.** Outbreaks associated with recreational water in the United States. *Int J Environ Health Res.*2005;**15**: 243-262.
89. **Stephan R, Untermann F.** Virulence Factors and Phenotypical Traits of Verotoxin- Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Asymptomatic Human Carriers. *J Clin Microbiol.*1999;**37**: 1570-1572.
90. **Griffin P M.** *Escherichia coli* O157:H7 and othr entrohorrhagic *Escherichia coli*. In:
Infectious of the Gastrointestinal Tract/Ed. New York: Raven Press.1995; 739-758.
91. **Sugiyama A, Iwade Y, Akachi S, Nakano Y, Matsuno Y, Yano T, et al.**
An outbreak of
Shigatoxin-producing *Eshcherichia coli* O157:H7 in a nursery school in Mie Prefecture. *Jpn J Infect Dis.*2005; **58**: 398-400.
92. **Al-Jader L, Salmon R L, Walker A M, Williams H M, Willshaw G A, Cheasty T.** Outbreak of *Escherichia coli* O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Child.*1999;**81**: 60-63.
93. **Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ilef D, Cuvelier B, Capek I, et al.** Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111 associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.*1997;**11**: 36-39.
94. **Reida P, Wolff M, Pohls H W.** An outbreak due to *Escherichia coli* O157:H7 in a children day care center characterized by person-to-person

transmission and environmental contamination. *Zentralbl Bakteriol.*1994;**281**: 534-543.

95. **Pavia A T, Nichols C R, Green D P, Tauxe R V, Mottice S, Greene K D, 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**: 544-551.

96. **Ludwig K, Petric M, Blanchette V, Karmali M.** Isolated thrombocytopenic purpura associated with infection due to verocytotoxin (Shiga toxin)-producing *Escherichia coli* serotype O26:H11. *Clin Infect Dis.*1998; **27**: 660-661.

97. **Bolduc D, Srour L F, Sweet L, Neatby A, Galanis E, Isaacs S, et al.** Severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in health care institutions in Charlottetown, Prince Edward Island, fall, 2002. *Can Commun Dis Rep.*2004; **30**: 81-88.

98. **Karmali M A, Petric M, Bielaszewska M.** Evaluation of a microplate latex agglutination method (Verotox-F assay) for detecting and characterizing verotoxins (Shiga toxins) in *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.*1999; **37**: 396-399.

99. **O'Brien S J, Adak G K, Gilham C.** Contact with farming environment as a major risk factor for Shiga toxin (Vero cytotoxin)-producing *Escherichia coli* O157 infection in humans. *Emerg Infect Dis.*2001;**7**: 1049-1051.

100. **Beutin L, Bulte M, Weber A, Zimmermann S, Gleier K.** Investigation of human infections with verocytotoxin-producing strains of *Escherichia coli* (VTEC) belonging to serogroup O118 with evidence for zoonotic transmission. *Epidemiol Infect.*2000;**125**: 47-54.

101. **Trevena W B, Willshaw G A, Cheasty T, Domingue G, Wray C.** Transmission of Vero cytotoxin producing *Escherichia coli* O157 infection from farm animals to humans in Cornwall and west Devon. *Commun Dis Public Health*.1999; **2**: 263-268.
102. **Crump J A, Sulka A C, Langer A J, Schaben C, Crielly A S, Gage R, et al.** An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N Engl J Med*.2002; **347**: 555-560.
103. **Louie M, Read S, Louie L, Ziebell K, Rahn K, Borczyk A, et al.** Molecular typing methods to investigate transmission of *Escherichia coli* O157:H7 from cattle to humans. *Epidemiol Infect*.1999; **123**: 17-24.
104. **Milne L M, Plom A, Strudley I, Pritchard G C, Crooks R, Hall M, et al.** *Escherichia coli* O157 incident associated with a farm open to members of the public. *Commun Dis Public Health*.1999;**2**: 22-26.
105. **Evans J, Chalmers R M, Chart H, Salmon R L, Kench S M, Coleman T J, et al.** Evidence of persisting serum antibodies to *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide and Verocytotoxin in members of rural communities in England. *Eur J Epidemiol*.2000;**16**: 885-889.
106. **Chalmers R M, Salmon R L, Evans J, Chart H, Kench S M, Coleman T J, et al.** Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) risk factors in the farming environment. Abstracts of the second international symposium of the European study group on enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Acta Clin. Belg*.1999; **54-1**: 37.

107. **Crampin M, Willshaw G, Hancock R, Djuretic T, Elstob C, Rouse A, et al.** Outbreak of *Escherichia coli* O157 infection associated with a music festival. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*1999;**18**: 286-288.
108. **Ogden I D, Hepburn N F, MacRae M, Strachan N J, Fenlon D R, Rusbridge S M, et al.** Long-term survival of *Escherichia coli* O157 on pasture following an outbreak associated with sheep at a scout camp. *Lett Appl Microbiol.*2002; **34**: 100-104.
109. **Strachan N J, Dunn G M, Locking M E, Reid TM, Ogden I D.** *Escherichia coli* O157: burger bug or environmental pathogen? *Int J Food Microbiol.*2006;**112**: 129-137.
110. **Vernozy-Rozand C, Montet M.** *Escherichia coli* O157:H7. Technique et documentation, Paris. 2001.
111. **Espié E, Leclerc V.** Epidémiologie humaine des STEC, *In* AFSSA (ed.), Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). AFSSA, Maisons-Alfort. 2003. 61-80.
112. **Karch H, Tarr P I, Bielaszewska M.** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int J Med Microbiol.*2005;**295**:405-418.
113. **Boerlin P, McEwen S A, Boerlin-Petzold F, Wilson J B, Johnson R P, Gyles C L.** Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol.*1999; **37**:497-503.
114. **Brooks J T, Sowers E G, Wells J G, Greene K D, Griffin P M, Hoekstra R M.** Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. *J Infect Dis.*2005;**192**:1422-1429.
115. **Haeghebaert S, Vaillant V, Bouvet P, Grimont F.** Surveillance du syndrome hémolytique et urémique, chez les enfants de moins de 15 ans, en France en 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.*2002 ;**29**: 145-148.

116. **Bolton F J, Chapman P A, Farthing M, Mani-Saada J, O'Brien S J, Painter M J, et al.** Guidelines for the control of infection with Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). *Communicable Disease and Public Health*.2000;**3**: 14- 23.
117. **Derval I.** The epidemiology of verocytotoxigenic *E. coli* O157:H7 in Ireland. In *Epidemiology of Verototoxigenic E.coli organised by EU Concerted Action*.2001.
118. **MacDonald I A, Gould I M, Curnow J.** Epidemiology of infection due to *Escherichia coli* O157: a 3-year prospective study. *Epidemiol Infect*.1996;**116**: 279-284.
119. **Scheutz F, Olesen B, Engberg J, Munk Petersen A, Molbach K, Schiellerup P, et al.** Clinical features and epidemiology of infections by Verocytotoxigenic *E. coli* (VTEC) from Danish patients 1997-2000, and characterisation of VTEC isolates by serotypes and virulence factors. In *Epidemiology of Verototoxigenic E. coli organised by EU Concerted Action*.2001.
120. **Van de Kar N C, Roelofs H G, Muytjens H L, Tolboom J J, Roth B, Proesmans W, et al.** verocytotoxinproducing *Escherichia coli* infection in hemolytic uremic syndrome in part of western Europe. *Eur J Pediatr*.1996;**155**: 592-595.
121. **Michel P, Wilson J B, Martin S W, Clarke R C, McEwen S A, Gyles C L.** Temporal and geographical distributions of reported cases of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Ontario. *Epidemiol Infect*.1999;**122**: 193-200.
122. **Silvestro L, Caputo M, Blancato S, Decastelli L, Fioravanti A, Tozzoli R, et al.** Asymptomatic carriage of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in farm workers in Northern Italy. *Epidemiol Infect*.2004;**132**:915-919.

123. **Armstrong GL, Hollingsworth J, Morris J G.** Emerging Foodborne Pathogens: *Escherichia coli* O157:H7 As a Model of Entry of a New Pathogen into the Food Supply of the Developed World. *Epidemiol Rev.*1996;**18**: 29-51.
124. **Rangel JM, Sparling P H, Crowe C, Griffin P M, Swerdlow D L.** Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 Outbreaks, United States, 1982-2002. *Emerg Infect Dis.*2005;**11**: 603-9.
125. **Bell BP, Goldoft M, Griffin P M, Davis M A, Gordon D C, Tarr P I, et al.** A Multistate Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-Associated Bloody Diarrhea and Hemolytic Uremic Syndrome From Hamburgers. The Washington Experience. *JAMA.*1994;**272**: 1349-53.
126. **Maki DG.** Don't Eat the Spinach—Controlling Foodborne Infectious Disease. *N Engl J Med.*2006;**355**:1952-5.
127. **Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, et al.** Massive Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in Schoolchildren in Sakai City, Japan, Associated With Consumption of White Radish Sprouts. *Am J Epidemiol.*1999; **150**: 787-96.
128. **Ahmed M D.** An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in central scotland, in *Escherichia coli O157:H7 and Other Shiga-Toxin Producing Escherichia coli* .ASM Press, Washington DC.1998; 59-65.
129. **Frank C, Werber D, Jakob P, Askar M, Faber M, Heiden MA, et al.** Epidemic profile of Shiga-toxin producing *Escherichia coli*O104:H4 outbreak in Germany-preliminary report. *N Engl J Med.*2011.
130. **Karch H, Tarr P I, Bielaszewska M.** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int J Med Microbiol.*2005;**295**:405-418.

131. **Willshaw G A, Cheasty T, Smith H R, O'Brien S J, Adak G K.** Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) O157 and other VTEC from human infections in England and Wales: 1995-1998. *J Med Microbiol.*2001;**50**:135-142.
132. **Islam M, Doyle M P, Phatak S C, Miliner P, Jiang X.** Survival of *Escherichia coli* O157:H7 in soil and on carrots and onions grown on fields treated with contaminated manure composts or irrigation water. *Food Microbiol.*2005;**22**:63-70.
133. **Brooks J T, Sowers E G, Wells J G, Greene K D, Griffin P M, Hoekstra R M, et al.** Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. *J Infect Dis.*2005;**192**:1422-1429.
134. **Nielsen E M, Scheutz F, Torpdahl M.** Continuous surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by pulsed-field gel electrophoresis shows that most infections are sporadic. *Foodborne Pathog Dis.*2006;**3**:81-87.
135. **Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjan P, Vaillant V.** Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2005. Dossiers thématiques. Institut de Veille Sanitaire. 2005.
136. **Chen Y H, Hsueh P R.** European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak. *Journal of the Formosan Medical Association.*2011;**110**:611-612.
137. **Frank C, Werber D, Jakob P, Askar M, Faber M, Heiden MA, et al.** Epidemic profile of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany-preliminary report. *N Engl J Med.* 2011.

138. **Bouvet J, Livrelli V, Mariani-Kurkdjan P, Oswald E.** Pathologie humaine et animale liée aux STEC, *In* AFSSA (ed.), Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). AFSSA, Maisons-Alfort. 2003;p. 29-39
139. **Tarr P I, Gordon C A, Chandler W L.** Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*.2005;**365**:1073-1086.
140. **Vernozy-Rozand C, Montet M.** *Escherichia coli* O157:H7. Technique et documentation, Paris. 2001.
141. **Mannix M, Whyte D, McNamara E.** Large outbreak of *E. coli* O157 in 2005, Ireland. *Euro Surveill* **12**. 2007.
142. **Wong C S, Jelacic S, Habeeb R L.** The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*.2000;**342**:1930-1936.
143. **Rodrigue D C, Mast E E, Greene K D.** A university outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J Infect Dis*. 1995;**172**:1122-1125.
144. **Karmali M A, Petric M, Lim C, Fleming P C, Arbus G S, Lior H.** The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*.1985;**151**:775-782.
145. **Amirlak I, Amirlak B.** Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)*.2006;**11**:213-218.
146. **Kovacs M J, Roddy J, Gregoire S, Cameron W, Eidus L, Drouin J.** Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *Am J Med*.1990;**88**:177-179.

147. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1R4P> (RCSB PDB - 1R4P Structure Summary)
148. http://www.invs.sante.fr/surveillance/shu/shu_2006.pdf (Production de Shiga-toxine Stx2 par les Escherichia coli ...)
149. http://www.invs.sante.fr/surveillance/shu/shu_2006.pdf (Surveillance du syndrome hmolytique et urmique - InVS)
150. <http://muenchhausen.blogspot.com/2011/06/muenchhausen-june-14-2011.html>
151. **Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, et al.** Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections by clinical laboratories. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1e14.
152. World Health Organization. Outbreaks of E. coli O104:H4 infection: update 28. Published online July 1, 2011. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/healthtopics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/07/outbreaks-of-e.-coli-o104h4-infection-update-28> [accessed 04.07.11].
153. **Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, et al.** Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany preliminary report. N Engl J Med.2011; doi:10.1056/NEJMoa1106483.
154. **Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Kock R, Fruth A, Bauwens A, 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. doi:10.1016/S1473-3099(11)70165-7.

155. **Su C, Brandt L J.** *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans. Ann Intern Med.1995;**123**:698-714.
156. **Bouvet, J., V. Livrelli, P. Mariani-Kurkdjan, and E. Oswald.** Pathologie humaine et animale liée aux STEC., In AFSSA (ed.), Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). AFSSA, Maisons-Alfort. 2003: 29-39
157. **Karen C. Jinneman, Joy G. Waite-Cusic 1, Ken J. Yoshitomi.** Evaluation of shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) method for the detection and identification of STEC O104 strains from sprouts Food Microbiology.2012: 1-8
158. **Yves GP, Chantal Le Bouguéneq** .Agents de diarrhée chez l'homme.Revue francophone des laboratoires.2008 ;400: 67-76.
159. **Vernozy-Rozand C.** *Escherichia coli* vérotoxiques (VTEC) et *Escherichia coli* O157:H7 en clinique et en agro-alimentaire.annales de biologie clinique. revue générale .1999 ;57 :507-16.
160. **Bouvet J, Livrelli V, Mariani-Kurkdjan P, Oswald E.** Pathologie humaine et animale liée aux STEC. in AFSSA, Maisons-Alfort,Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). 2003:29-39.
161. **Clifton-Hadley FA et ses collaborateurs.** Chapitre 2.9.11 *Escherichia Coli* vérocytotoxinogène.5^e édition Manuel terrestre de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale.2008 :1417-1429.
162. **Girard F, Batisson I, Frankel G M, Harel J, Fairbrother J M.** Interaction of enteropathogenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and

porcine intestinal mucosa: role of intimin and Tir in adherence. *Infect Immun* 2005; **73**:6005-6016.

163. **Amirlak I, Amirlak B.** Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)* 2006;**11**:213-218.

164. **Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DW, Siegler RL, Obrig TG.** Hemolytic Uremic Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:293-8.

165. **Klein EJ, Stapp JR, Clausen CR, Boster DR, Wells JG, Swerdlow DL, Tarr PI.** Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children with diarrhea: a prospective point-of-care study. *J Pediatr.* 2002; 141:172-177.

166. **Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL.** Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1073-86.

167. Agence Francaise de Securite Sanitaire des aliments Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). Agence française de sécurité sanitaire des aliments : Maisons-Alfort.2003: 220.

168. **Carré D.** Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë.Étiologies. Elsevier Masson Chirurgie 1. 2004 : 493-532.

169. **Amirlak I, Amirlak B.** Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)* .2006; 11:213-218.

170. **Germani Y, Le Bouguéneq C, Sansonetti P.** *Escherichia coli* en pathologie digestive. Elsevier Masson, maladies infectieuses.2008 :1-30

171. **Nathanson S.** Savoir penser a un syndrome hémolytique et urémique (SHU), archives de pédiatrie Elsevier Masson .2007; 14 :501-503.
172. **Bouvet J, Livrelli V, Mariani-Kurkdjan P, Oswald E.** Pathologie humaine et animale liée aux STEC. in AFSSA, Maisons-Alfort, Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC). 2003:29-39.
173. **Nangaku M, Nishi H, Fujita T.** Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol. 2007; 11:107-114.
174. **Bouvet J, Livrelli V, Mariani-Kurkdjan P, Oswald E.** Pathologie humaine et animale liée aux STEC. in AFSSA, Maisons-Alfort, Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC). 2003:29-39.
175. **Trachtman H, Cnaan A, Christen E, Gibbs K, Zhao S, Acheson DW et al.** Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. Jama. 2003; 290:1337-1344.
176. **Tzipori S, Sheoran A, Akiyoshi D, Donohue-Rolfe A, Trachtman H.** Antibody therapy in the management of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. Clin Microbiol Rev .2004; 17:926-41
177. **Igarashi T.** Treatment in initial stage of VTEC infection. Nippon Rinsho. 2002 ;60 :1121-5

178. **Emmanuelle Espié, Patricia Mariani-Kurkdjian , Ingrid Filliol , Veronique Vaillant , Henriette de Valk.** Infections humaines à E. coli producteurs de Shiga-toxines en France: aspects cliniques, diagnostiques et épidémiologiques. *Revue francophone des laboratoires*. Mars 2008 ; 400:59-65.
179. **Mariani-Kurkdjian E, Bingen E.** Syndrome hémolytique et urémique : aspects microbiologiques, *Arch Pédiatr* 2001. Editions scientifiques et médicales Elsevier. 2001; 8 (4): 785-91.
180. **Gut-Sjöberg C, Baumgartner A.** Conservation et préparation de la viande. *Bulletin OFSP* .2002; 50: 882.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأصح بالثلث والعظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من ظرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 10

سنة: 2012

تحليل وبائي لبكتريا القولونية المُنزفة للأمعاء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : سعيد قنوف

المزداد في 03 يونيو 1986 بالقتيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البكتريا القولونية المُنزفة للأمعاء H4:O104. أوبئة، إسهال دموي ، متلازمة انحلال الدم اليوريمي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة : سكينه الحمزاوي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة

السيد : إسماعيل عبد الرحمان غرفي

أعضاء

أستاذ مبرز في الأمراض الصدرية

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية