

ANNEE: 2012

THESE N°: 232

**L'INFECTION A ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRAGIQUE
ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES
ET THERAPEUTIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 Décembre 2012

PAR

Mr. Mohammed Aziz FADILI

Né le 12 Octobre 1987 à Afourer

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Escherichia coli enterohémorragique – Shigo-toxines –
Syndrome hémolytique et urémique – Escherichia coli 0157 : H7 – Traitement.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. W. ESSAMRI

Professeur de Gastro-hépatologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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 Najia HAJJAJ - HASSOUNI

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

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam

Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

4. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

6. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

7. Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

8. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI

Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

11. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 49. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie

87. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

124. Mars 1995

125. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
126. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
127. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
130. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
131. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
132. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
134. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
135. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
136. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et
Hygiène	
138. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
139. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
140. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
141. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
142. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
143. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
144. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

145. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
146. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
147. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
148. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
149. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
150. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
151. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
152. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
153. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
154. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
155. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
156. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
157. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

158. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
159. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
160. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
161. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
162. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie

163. Pr. DERRAZ Said
164. Pr. ERREIMI Naima
165. Pr. FELLAT Nadia
166. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
167. Pr. HAIMEUR Charki*
168. Pr. KADDOURI Noureddine
169. Pr. KANOUNI NAWAL
170. Pr. KOUTANI Abdellatif
171. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
172. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
173. Pr. NAZI M'barek*
174. Pr. OUAHABI Hamid*
175. Pr. TAOUFIQ Jallal
176. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

177. Pr. AFIFI RAJAA
178. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
179. Pr. ALOUANE Mohammed*
180. Pr. BENOMAR ALI
181. Pr. BOUGTAB Abdesslam
182. Pr. ER RIHANI Hassan
183. Pr. EZZAITOUNI Fatima
184. Pr. KABBAJ Najat
185. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

186. Pr. BENKIRANE Majid*
187. Pr. KHATOURI ALI*
188. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

189. Pr. ABID Ahmed*
190. Pr. AIT OUMAR Hassan
191. Pr. BENCHERIF My Zahid
192. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
193. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
194. Pr. CHAOUI Zineb
195. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
196. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
197. Pr. EL FTOUH Mustapha
198. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
199. Pr. EL OTMANY Azzedine

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale

- 200. Pr. GHANNAM Rachid
- 201. Pr. HAMMANI Lahcen
- 202. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 203. Pr. ISMAILI Hassane*
- 204. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 205. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 206. Pr. TACHINANTE Rajae
- 207. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

- 208. Pr. AIDI Saadia
- 209. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 210. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 211. Pr. BENAMR Said
- 212. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 213. Pr. CHERTI Mohammed
- 214. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 215. Pr. EL HASSANI Amine
- 216. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 217. Pr. EL KHADER Khalid
- 218. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 219. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 220. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 221. Pr. LACHKAR Azzouz
- 222. Pr. LAHLOU Abdou
- 223. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 224. Pr. MAHASSINI Najat
- 225. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 226. Pr. NASSIH Mohamed*
- 227. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 228. Pr. ABABOU Adil
- 229. Pr. BALKHI Hicham*
- 230. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 231. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 232. Pr. BENAMAR Loubna
- 233. Pr. BENAMOR Jouda
- 234. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 235. Pr. BENNANI Rajae
- 236. Pr. BENOUACHANE Thami
- 237. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 238. Pr. BERRADA Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

239. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
240. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
241. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
242. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
243. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
244. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
245. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
246. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
247. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
249. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
250. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
251. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
252. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
253. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
254. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
255. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
256. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
257. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
258. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
259. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
260. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
261. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
262. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
263. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
264. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
265. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
266. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
267. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
268. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

269. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
270. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
271. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
272. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
273. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
274. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
275. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
276. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
277. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
278. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
279. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
280. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie

281. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
282. Pr. EL BARNOUSSI Leila
283. Pr. EL HAOURI Mohamed *
284. Pr. EL MANSARI Omar*
285. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
286. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
287. Pr. HADDOUR Leila
288. Pr. HAJJI Zakia
289. Pr. IKEN Ali
290. Pr. ISMAEL Farid
291. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
292. Pr. KRIOUILE Yamina
293. Pr. LAGHMARI Mina
294. Pr. MABROUK Hfid*
295. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
296. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
297. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
298. Pr. OUJILAL Abdelilah
299. Pr. RACHID Khalid *
300. Pr. RAISS Mohamed
301. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
302. Pr. RHOU Hakima
303. Pr. SIAH Samir *
304. Pr. THIMOU Amal
305. Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

306. Pr. ABDELLAH El Hassan
307. Pr. AMRANI Mariam
308. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
309. Pr. BENKIRANE Ahmed*
310. Pr. BENRAMDANE Larbi*
311. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
312. Pr. BOULAADAS Malik
313. Pr. BOURAZZA Ahmed*
314. Pr. CHAGAR Belkacem*
315. Pr. CHERRADI Nadia
316. Pr. EL FENNI Jamal*
317. Pr. EL HANCHI ZAKI
318. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
319. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
320. Pr. HACHI Hafid
321. Pr. JABOUIRIK Fatima

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

- 322. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 323. Pr. KHABOUZE Samira
- 324. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 325. Pr. LEZREK Mohammed*
- 326. Pr. MOUGHIL Said
- 327. Pr. NAOUMI Asmae*
- 328. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 329. Pr. TARIB Abdelilah*
- 330. Pr. TIJAMI Fouad
- 331.** Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

- 332. Pr. ABBASSI Abdellah
- 333. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 334. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 335. Pr. ALLALI Fadoua
- 336. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 337. Pr. AZIZ Noureddine*
- 338. Pr. BAHIRI Rachid
- 339. Pr. BARKAT Amina
- 340. Pr. BENHALIMA Hanane
- 341. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 342. Pr. BENYASS Aatif
- 343. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 344. Pr. BOUKLATA Salwa
- 345. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 346. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 347. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 348. Pr. HAJJI Leila
- 349. Pr. HESSISSEN Leila
- 350. Pr. JIDAL Mohamed*
- 351. Pr. KARIM Abdelouahed
- 352. Pr. KENDOUCI Mohamed*
- 353. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 354. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 355. Pr. NIAMANE Radouane*
- 356. Pr. RAGALA Abdelhak
- 357. Pr. SBIHI Souad
- 358. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 359. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
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

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
401. Pr. AKJOUJ Said*
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
404. Pr. BENCHEIKH Razika
405 Pr. BIYI Abdelhamid*
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
431. Pr. SEFIANI Sana
432. Pr. SOUALHI Mouna
434. Pr. TELLAL Saida*
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
439. Pr. BAITE Abdelouahed *
440. Pr. TOUATI Zakia
441. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation
Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Cardiologie
Biochimie

442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. 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
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. 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
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. 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
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. 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
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*
485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
487. Pr. AZENDOUR Hicham *
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
490. Pr. OUKERRAJ Latifa
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
492. Pr. MARMADE Lahcen
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
497. Pr. MSSROURI Rahal
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
499. Pr. BOUI Mohammed *
500. Pr. KABBAJ Nawal
501. Pr. FATHI Khalid
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *
504. Pr. DOGHMI Kamal *
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *
506. Pr. ENNIBI Khalid *
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha
508. Pr. ZOUHAIR Said*
509. Pr. L'kassimi Hachemi*
510. Pr. AKHADDAR Ali *
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
512. Pr. AGADR Aomar *
513. Pr. KARBOUBI Lamya
514. Pr. MESKINI Toufik
515. Pr. KABIRI Meryem
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
517. Pr. BASSOU Driss *
518. Pr. ALLALI Nazik
519. Pr. NASSAR Ittimade
520. Pr. HASSIKOU Hasna *
521. Pr. AMINE Bouchra
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
523. Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Alam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

*** *Enseignants Militaires***

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFFESSEURS

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 OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.*

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK:

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L 'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E. R. S. S. M et de L 'E. R. M. I. M.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragée

Je dédie cette thèse :

A mon très cher père

FADILI Mustapha

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprend, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A Ma très chère Mère

HAIIDA fetouma

Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'a toujours donné,

Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

A ma sœur Imane

Ma chère sœur, ma confidente et ma fidèle compagnante dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.

Je te dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères de bonheur de santé et de réussite

*A Ma très chère sœur Ibtissam, son mari khaled
et son fils Othmane*

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.

Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin!

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi que dans ton lien maternel.

A la mémoire de mes grands- pères

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mes grands mères

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mon oncle Abdelaziz et sa petite famille :

Hafida, Aymen et Anas

A mon oncle Abdelatif et sa petite famille :

fatima ezzahrae, Omar et Majda

A khalti et « ami Omar »

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines

A la famille : Fadili, Haida, Agnaou et Benchegra

*A Mon cher frère yousef,
sa femme kaouthar et sa fille Meryem*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

*A mon très très cher frère, mon ami
et mon collègue Medecin lieutenant*

Soufiane HABYEBETE

Nous avons partagé des souvenirs agréables.

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, où vous avez toujours
fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*Je dédie ce travail à tes parent, ton frère Marouane et ta sœur
Soukaina.*

A mon très cher ami Hamza ETTAHRI

Et sa femme Asmaa

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je te dédie ce travail en reconnaissance à ta patience, ta délicatesse et ta sagesse et pour les beaux moments qu'on a partagé ensemble.

Que Dieu vous garde et garde vos parents et votre petite et grande famille.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A mon très cher ami et mon collègue Médecin lieutenant

AZZOUZI Ayoub

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

En hommage aux moments difficiles qu'on a passés ensemble.

Sans toi ce travail n'aura jamais lieu.

A ma collègue asmaa azzouzi :

*Merci pour tout ce que tu as fait pour moi
Sans toi ce travail n'aura jamais lieu*

A Mme Amina :

*En hommage a votre dévouement
Sans vous ce travail n'aura jamais lieu*

A mes amis Médecins lieutenants

*Chendid, amchich, Khalid, Mohamed, Ilyas, Ayoub,
Hamza, Youness, Omar, Imad, Zakaria, Ihab, Fayçal, Samir,
Ali, Adil, Mahdi, ayman, hicham*

*Ce travail vous est précisément dédié,
Que son contenu exprime toute l'estime, le dévouement,
le respect et l'amour que nous portons pour vous*

A tous mes très chers amis et collègues :

*Othman ZAHDI, Abdellatif Hanaoui.
amine Adraoui, ouajih Aghman et ayoub maaroufi, mohamed amine
Saoudi, simohamed Bhairis ; halim Boucaid, said Bouya*

A tous les mdecins, dentistes et pharmaciens militaires.

A tous les E.O.M



Remerciements

A notre maitre et Président de Jury :

Monsieur le Professeur M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Chef de service de Bactériologie

A l'hôpital Avicenne-RABAT

Je suis très touchée par l'extrême courtoisie de votre accueil et par l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mon respect et de ma profonde gratitude.

A notre maitre et Rapporteur de thèse :
Madame le Professeur S. EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie
A l'HMIMV-RABAT.

Prof : Merci Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail ; Vous avez toujours su me guider avec clarté, simplicité et gentillesse.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

Merci simplement pour être le professeur EL HAMZAOUI.

Chaqu'un de vos élèves a une qualité à vous rajouter. Tous les remerciements ne seront pas suffisants pour vous.

Que ce travail soit l'expression de mon profond respect et ma parfaite reconnaissance.

*A notre maitre et Jury de thèse :
Madame le Professeur O.SAMRI
Professeur de Gastro-hépatologie
A l'hôpital Avicenne-RABAT*

Vous me faites un grand bonheur en acceptant de juger mon travail.

Vous m'avez reçue avec beaucoup d'amabilité, j'en ai été très touchée...

Veuillez trouver ici, cher Maître l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Sommaire

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	4
III. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE.....	7
A. Rappel anatomique	7
1 .Intestin grêle	7
<i>a .Le duodénum</i>	<i>8</i>
<i>b. Le jéjunum et l'iléon</i>	<i>8</i>
2. Le gros intestin	9
3. Le rein	10
B. Rappel histologique	12
1. L'intestin grêle.....	12
<i>a. La muqueuse.....</i>	<i>13</i>
<i>b. La sous muqueuse</i>	<i>19</i>
<i>c. La musculature</i>	<i>21</i>
<i>d. L'adventice.....</i>	<i>21</i>
<i>e.Le tissu lymphoïde de l'intestin grêle</i>	<i>21</i>
2. Le colon.....	22
<i>a. La muqueuse.....</i>	<i>22</i>
<i>b. La musculature</i>	<i>23</i>
3. Le rein	23
<i>a. La corticale.....</i>	<i>24</i>
<i>b. La médullaire</i>	<i>24</i>
<i>c. Le néphron</i>	<i>25</i>

IV. EPIDEMIOLOGIE	28
A. Reservoir	28
B. Transmission	28
1. Transmission alimentaire	30
2. Transmission hydrique	31
3. Transmission interhumaine	31
4. Transmission par contact avec les animaux de ferme et leur environnement	32
C. Receptivite	33
1. Facteurs favorisants extrinsèques	33
2. Facteurs favorisants intrinsèques	35
D. Aspects épidémiologiques	35
E Répartition géographique	37
V. PHYSIOPATHOLOGIE : Les principales étapes du processus infectieux des <i>EHEC</i>	41
A. Au niveau de l'estomac : résistance à l'acidité gastrique.	42
B. Au niveau de l'intestin grêle et côlon	43
1. Les facteurs d'adhésion et de colonisation intestinales	43
<i>a. Les facteurs responsables des lésions attachement et d'effacement : (A/E)</i>	43
<i>b. Le Locus d'Effacement des Entérocytes</i>	45
2. Autres facteurs d'adhésion impliqués dans la libération des toxines :	51
<i>a. Shiga toxines :</i>	51
1. Structure des Shiga toxines :	51
2. Les différents variants :	51
3. Les bactériophages portants les gènes stx :	53

<i>b. Autres facteurs de virulence</i>	61
1. Entérohemolysine (E-Hly A)	61
2. Les protéases espP.....	62
3. Les toxines cytolétales distendues CDT	62
4. La subtilase	63
VI. LES CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	65
A. Généralités sur les STEC	65
1. Caractères généraux de l'espèce <i>Escherichia coli</i> :	65
2. Classification des <i>E.coli</i> en pathotypes responsables de troubles intestinaux	66
B. Structure des STEC	70
1. Génome et acquisition des facteurs de virulence par les EHEC :.....	70
2. Les éléments mobiles de pathogénécité :.....	72
<i>a. Les plasmides</i>	72
<i>b. Les bactériophages</i>	72
<i>c. Les îlots de pathogénécité</i>	73
3. Le cytoplasme et organites intra-cytoplasmiques.....	73
4. Les enveloppes bactériennes.....	73
<i>a. La membrane cytoplasmique</i>	73
<i>b. Parois ou membrane externe</i>	74
1. Le lipopolysaccharide et pathologie bactérienne :	74
2. Les flagelles	77
3. Les pilis	78
C. Les origines de l'EHEC :	78
1. Origine du clone O157:H7 :	79
2. Origine du clone O104:H4 :	82

VII. DIAGNOSTIC POSITIF	86
A. Diagnostic Clinique.....	86
1. Colites hémorragiques	86
2. Syndrome hémolytique et urémique (SHU).....	88
<i>a. Phase prodromique</i>	89
<i>b.Phase aigue</i>	89
3. Purpura thrombotique thrombocytopénique	90
B. Diagnostic paracliniques.....	91
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	98
IX. TRAITEMENT:	101
A. Mesures générales de soutien :.....	104
B. La gestion des problèmes hématologiques et de coagulopathie :.....	104
C. Prévenir les effets néfastes des toxines :.....	105
D. Neutralisants luminales des toxines :	106
E. Les Anticorps :	106
F. Autres neutralisateurs de toxine:.....	107
X. PREVENTION:	110
A. Lors de la manipulation d'aliments:.....	110
B. Hygiène personnelle:.....	111
C. Les vaccins.....	112
CONCLUSION	113
RÉSUMÉS	115
RÉFÉRENCES	119



I. INTRODUCTION :

Escherichia coli est une entérobactérie ubiquitaire, habituellement locataire inoffensif du tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud(1). La colonisation se fait dès les premières heures de la naissance et persiste dans le côlon pratiquement toute la vie. Elle y représente près de 80% et assure, avec les autres composants de la microflore, une barrière de protection de la muqueuse(2).

L'utilisation abusive des antibiotiques a induit d'innombrables mutations et résistances. L'ampleur des mutations peut atteindre un niveau au point de provoquer l'apparition d'une souche d'*Escherichia coli* meurtrière et invincible. Parmi ces souches apparaît l'*Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) appelée aussi *Escherichia coli* producteurs de shiga toxines (STEC) comme une bactérie hautement pathogène représentée essentiellement par EHEC O157:H7 et par EHEC O104:H4 de découverte récente. Ainsi elles peuvent causer des pathologies parfois létales chez l'enfant comme chez l'adulte : Les colites hémorragiques, Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique et thrombocytopénique.(3)

Objectifs de ce travail:

- ✧ Actualiser l'impact épidémiologique d'*Escherichia coli* entérohémorragique.
- ✧ Diagnostiquer précocement les principaux syndromes d'*Escherichia coli* entérohémorragique.
- ✧ Proposer une thérapeutique adéquate.



II. HISTORIQUE :

- ✧ **1885** : le pédiatre allemand Théodor Escherich a isolé l'*Escherichia coli* comme « *bacterium coli commune* » pour la première fois à partir des selles de enfants atteints de gastro-entérite.
- ✧ **1919** : Castellani et Chalmers ont proposé d'appeler cette bactérie *Escherichia coli* en hommage aux travaux d'Escherich.(4)
- ✧ **1930-1940** : La sérotypie a permis de suggérer que seulement quelques souches d'*Escherichia coli* possèdent un pouvoir pathogène.
- ✧ **1977** : Konowalchuk et al. ont isolé une toxine sécrétée par une souche d'*E. coli* responsable de diarrhée hémorragique et de SHU chez l'enfant(5)
- ✧ **1982** : La première description de L'*E.coli enterohémorragique* O157:H7 à la suite de deux épidémies de colites hémorragiques survenues aux USA chez des patients ayant consommé des hamburgers contaminés. La souche d'*E.coli* O157:H7 a été isolée des selles des patients et des lots de hamburgers suspectés (6).
- ✧ **1983** : Karmali a mis en évidence dans des selles d'enfants atteints du syndrome hémolytique et urémique (SHU) des souches d'*E. Coli* produisant une toxine active sur les cellules Véro (cellules de rein de singe vert d'Afrique), appelée vérotoxine ou Shiga toxine .parmi ces souches on trouve l'*E .Coli* O157 :H7 (7) (8)

- ✧ **1993** : une épidémie en Angleterre a touché plus de 700 personnes, dont 55 ont développé un SHU avec 4 décès.(9)
- ✧ **1996-1997** : d'autres épidémies d'envergure ont touchés l'Allemagne et le Japon (plus de 9 000 cas, 8 décès) (10)
- ✧ Au cours de 1996 : une épidémie survenue en Ecosse a impliqué plus de 300 personnes et a entraîné le décès de dix d'entre elles. (11)
- ✧ En mai **2011** : une épidémie a frappé l'Allemagne (3 816 cas de colite hémorragique, 54 décès, 845 SHU dont une centaine chez des enfants)et à une moindre échelle en France 7 étaient due à un *E. coli* rare, 0104 :H4, particulièrement virulent car producteur de Stx, résistant aux antibiotiques et entéroagréant. (12)(13)



III. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE :

A. Rappel anatomique : (14)

1 .Intestin grêle :

L'intestin grêle comprend le duodénum, le jéjunum et l'iléum (iléon) (Fig.1) .Il est le site primaire de l'absorption des nutriments à partir du matériel ingéré. Il s'étend du pylore jusqu'à la jonction iléo-caecale où l'iléum débouche dans le Caecum, la première partie du gros intestin. La partie pylorique de l'estomac s'évacue dans le duodénum, l'admission dans celui-ci étant contrôlée par le pylore.

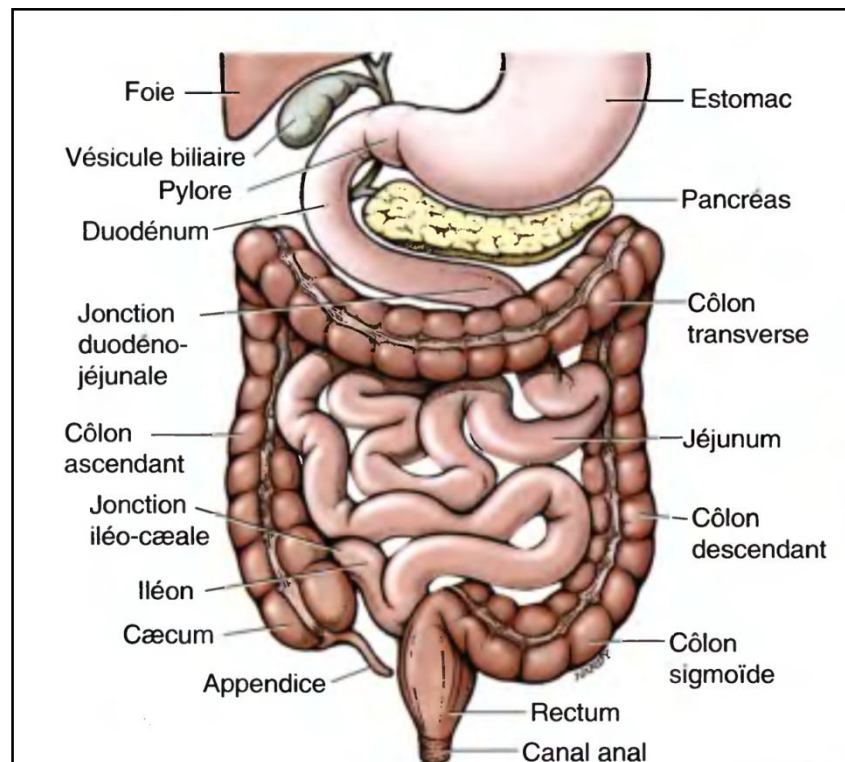


Figure 1 : intestin grêle et gros intestin : dessin représentant l'orientation du système alimentaire, sa position générale et ses rapports avec les intestins.(14)

a. Le duodénum :

Le duodénum (long de 12 doigts=20 à 25cm), la première et la plus courte portion de l'intestin grêle, est aussi la plus large et la plus fixe. Le duodénum est enroulé autour de la tête du pancréas et son trajet dessine donc une lettre "C". Il fait suite au pylore et se termine du côté gauche à la jonction duodéno-jéjunale décrivant un angle aigu : la courbure duodéno-jéjunale (angle de Treitz).

Le duodénum est un organe partiellement rétro-péritonéale .Il peut être subdivisé en quatre parties :

- ✧ Une partie supérieure (première portion), courte (environ 5 cm), occupe une position antérolatérale par rapport au corps de la vertèbre L1.
- ✧ Une partie descendante (deuxième portion), la plus longue (7 à 10 cm), descend le long du flanc droit des vertèbres L1 à L3.
- ✧ Une partie horizontale (troisième portion), longue de 6 à 8 cm, croise la vertèbre L3.
- ✧ Une partie ascendante (quatrième portion), courte (5 cm), commence à gauche de la vertèbre L3 et remonte jusqu'au bord supérieur de la vertèbre L2.

b. Le jéjunum et l'iléon :

La seconde partie de l'intestin grêle, le jéjunum commence au niveau de l'angle duodéno-jéjunal (angle de Treitz). La troisième partie de l'intestin grêle, l'ileum (iléon), se termine à la jonction iléo-caecale, l'union de l'ileum terminal

au Caecum. Ensemble, le jéjunum et l'ileum ont une longueur de 6 à 7 mètres, dont environ deux cinquièmes pour le jéjunum et trois cinquièmes pour l'ileum. La majeure partie du jéjunum se trouve dans le quadrant supérieur gauche de l'étage infracolique alors que la majeure partie de l'ileum occupe le quadrant inférieur droit. L'ileum terminal est le plus souvent situé dans le pelvis dont il remonte pour s'aboucher sur la face médiale du Caecum. Bien qu'il n'existe aucune ligne de démarcation précise entre le jéjunum et l'ileum, ces deux parties de l'intestin grêle présentent des caractères distinctifs (tableau 1).

Tableau 1 : caractères distinctifs du Jéjunum et Iléon(14)

Caractéristiques	Jéjunum	Iléon
Couleur	Rouge sombre	Rose pâle
Calibre	2-4 cm	2-3 cm
Paroi	Épaisse et lourde	Mince et légère
Vascularisation	Importante	Faible
Vaisseaux droits	Longs	Courts
Arcades	Peu nombreuses mais larges	Nombreuses mais courtes
Graisse dans le mésentère	Peu	Davantage
Plis circulaires (L. <i>plicae circulares</i>)	Large, longs et entassés	Peu et clairsemés ; absents dans la partie distale
Nodules lymphoïdes	Peu	Beaucoup

2. Le gros intestin :

Le gros intestin est celui où l'eau est absorbée à partir des résidus indigestes du chyme liquide, le convertissant en excréments semi-solides ou fèces qui sont stockées temporairement jusqu'à ce que la défécation se produise. Le gros intestin comprend le cœcum, l'appendice, les côlons ascendant, transverse, descendant et sigmoïde, le rectum et le canal anal (Fig.1).

- Le cœcum et l'appendice: prolongé par le côlon ascendant, le Cœcum offre l'aspect d'une poche intestinale aveugle (cul-de-sac) dont la longueur et la largeur atteignent environ 7,5 cm ; il est situé dans le quadrant inférieur droit. Le cœcum forme avec la dernière anse iléale: la valvule iléo-caecale.

- Le côlon: ayant quatre parties : ascendante, transverse, descendante et sigmoïde qui se succèdent et dessinent une arcade ou « cadre colique ».

- Le rectum: portion terminale fixe du gros intestin, se continue avec le sigmoïde par la jonction recto-sigmoïdienne et se prolonge inférieurement par le canal anal.

3. Le rein :

De forme ovoïde les reins occupent une position rétro péritonéale sur la paroi abdominale postérieure, de chaque côté de la colonne vertébrale, à la hauteur des vertèbres T12 à L3. Le rein droit est en général un peu plus bas situé que le rein gauche.

Chez le vivant, ils ont une coloration rouge-brune .Chacun mesure environ 10 cm de longueur, 5 cm de largeur et 2.5 cm d'épaisseur.

Le bord médial concave de chaque rein est creusé d'une dépression verticale, le hile rénal, par laquelle l'artère rénale pénètre dans le rein tandis que la veine rénale et le bassinet en sortent (fig.2)

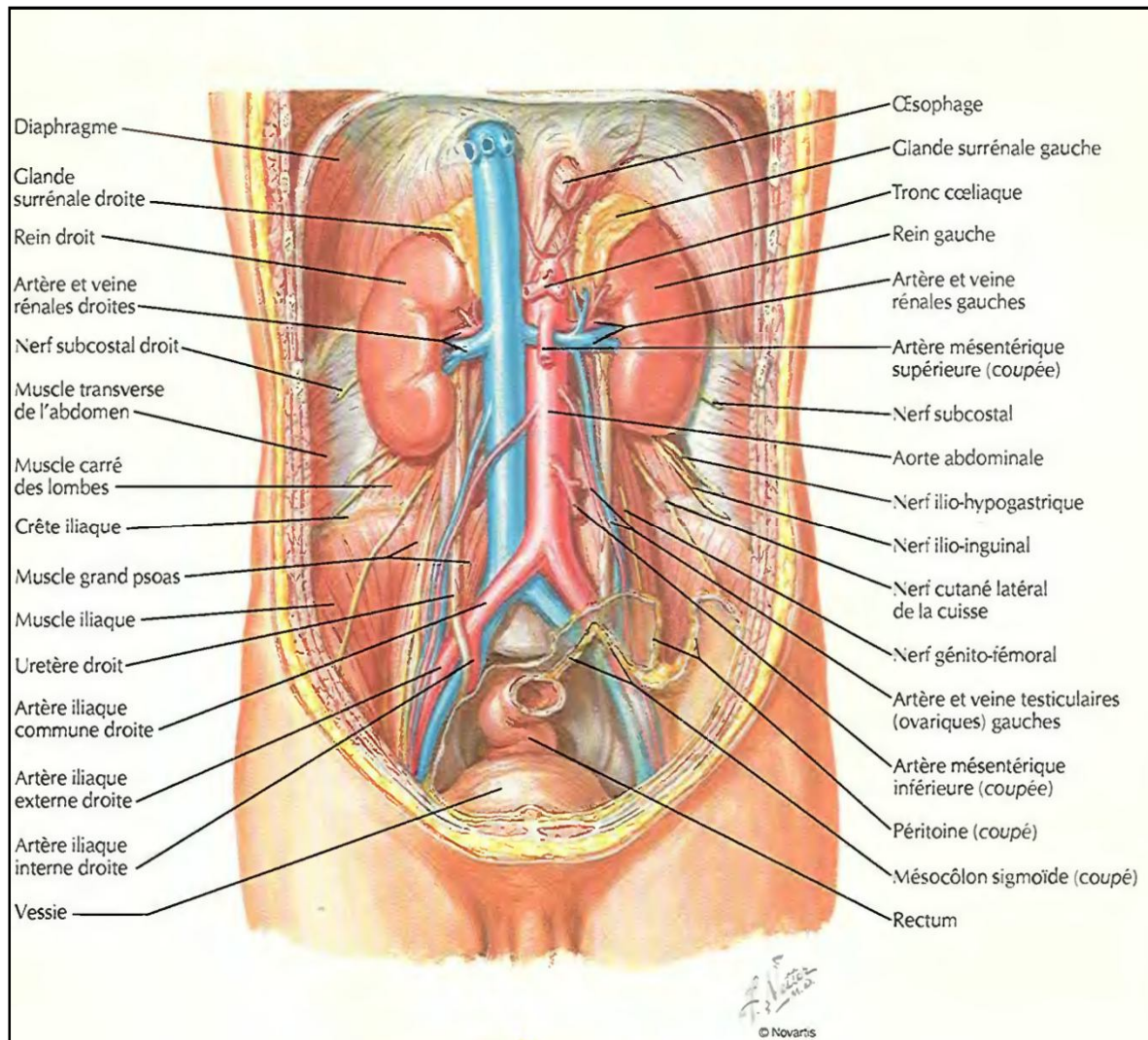


Figure 2 : REINS : situation générale(15)

B. Rappel histologique :

1. L'intestin grêle :

La paroi de l'intestin grêle comporte 4 tuniques, de l'intérieur de l'intestin vers l'extérieur: la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse ou adventice.

La muqueuse et la sous muqueuse forment un nombre considérable de plis circulaires (valvules conniventes), de villosités et de microvillosités amplifiant ainsi la surface d'absorption qui peut atteindre un total de 200m²(16)

Les **valvules conniventes** peuvent avoir jusqu'à 10 mm de hauteur augmentent la surface de trois fois .Elles sont plus parquées dans le jéjunum et disparaissent à la partie distale du grêle.

Les **villosités** ont une longueur de 0,5 à 1 mm et agrandissent la surface de 6 à 14 fois.

Les **microvillosités** ont de 1 à 1,4um de longueur et multiplient la surface par 20 à 35 (17)



Figure 3. Paroi de l'iléon en coupe transversale (18)

La paroi de l'iléon présente un relief caractéristique, qui résulte d'abord, en 1, de soulèvements importants du conjonctif de la sous-muqueuse. Ceci forme les replis intestinaux ou valvules conniventes qui sont hérissées d'un grand nombre de digitations plus grêles, fléchées en 2. Ces petits soulèvements de la muqueuse portent le nom de villosités intestinales.

a. La muqueuse (17)

La muqueuse de l'intestin grêle est formée par des hauts plis circulaires appelés les valvules conniventes (figure 4) ; sur ces plis se trouvent les villosités (figure 5) qui sont des expansions de la muqueuse, digitiformes ou filiformes qui se projettent dans la lumière intestinale. Entre ces villosités, s'enfoncent les cryptes qui sont des invaginations tubulaires plus courtes que l'on appelle les cryptes ou glande de Lieberkühn (figure 5)

Les villosités développent à leur surface des petits appendices de cytoplasme, appelés microvillosités (figure 6), qui du fait de leur grand nombre forment une bordure en brosse.

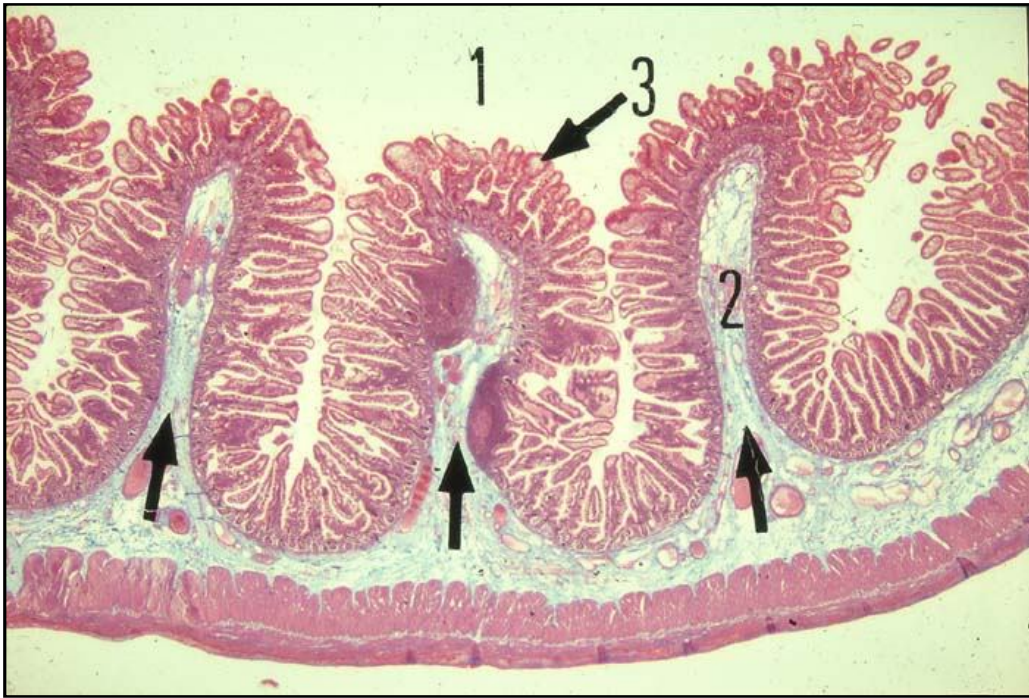


Figure 4. La muqueuse de l'intestin grêle en coupe transversale (18)

Nous localisons, en 1, la lumière d'un iléon qui a été ouvert et étalé. Son tissu conjonctif, coloré en bleu, se soulève régulièrement, comme l'indique les flèches, pour former, en 2, des replis intestinaux, ou valvules conniventes. En 3, un relief secondaire est produit par des soulèvements plus minces de la paroi, qui sont les villosités intestinales



Figure 5. Les cryptes de l'intestin grêle en coupe transversale (18)

Cette muqueuse est hérissée d'un ensemble de structures en forme de doigts appelées villosités intestinales. En 1, le centre de la villosité est occupé par du tissu conjonctif recouvert, en 2, par un épithélium cylindrique simple. Notons en 3, que cet épithélium peut s'invaginer pour former des glandes appelées glandes de Lieberkühn. La lumière intestinale se situe en 4.

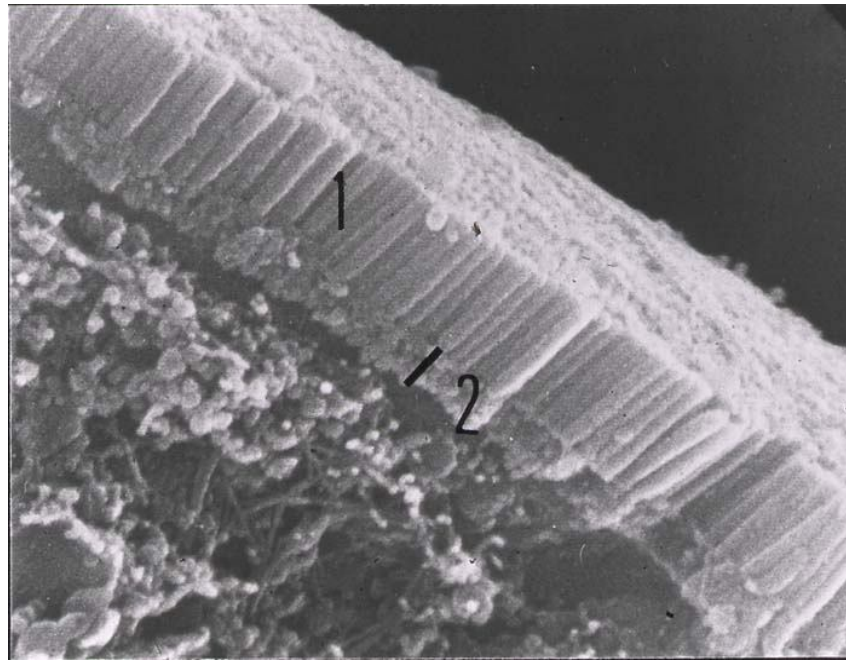


Figure 6. Les microvillosités de l'iléon vues en microscopie électronique à balayage(18)

La bordure en brosse d'un entérocyte apparaît formée, en 1, d'une série de petit prolongement fins et régulier. Ces sortes de bâtonnets réguliers, serrés les uns contre les autres, sont appelés microvillosités. En 2, on distingue une zone sous-jacente d'aspect différent.

Cette zone est appelée terminal web.

➤ L'épithélium de l'intestin grêle : (19)

L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatique simple (figure 7) constitué de plusieurs types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules de Paneth, les cellules endocrines et les cellules souches ; leur nombre et leur distribution varient selon les régions de l'intestin grêle.

-les entérocytes sont les cellules principales des villosités et ont une fonction d'absorption :

Ce sont de grandes cellules cylindriques, à noyau rond ou ovale. Le pôle apical, très spécialisé porte 2000 à 3000 microvillosités hautes et très serrés, recouvertes de glycoprotéines formant le glycocalyx, qui contient plusieurs enzymes importantes pour la digestion et le transport (lactase, sucrase, peptidases, lipases)

-les cellules caliciformes, se retrouvent surtout dans les deux tiers supérieurs des cryptes : quelques cellules caliciformes sont éparses parmi les entérocytes des villosités .Elles renferment des globules de mucine dans leur cytoplasme apical .Ces cellules sont moins abondantes dans le duodénum, et leur nombre augmente dans le jéjunum et l'iléon(en particulier vers la fin de l'iléon, près du caecum)



Figure 7. L'épithélium d'une villosité intestinale (18)

L'épithélium intestinal est constitué En 1, les entérocytes, ou cellules à plateau strié, ont une différenciation apicale d'apparence floue, soulignée par une ligne plus colorée. En 2, les cellules caliciformes sont glandulaires et produisent du mucus. Ce mucus apparaît clair en coloration ordinaire. On observe aussi en 3, des lymphocytes traversant l'épithélium.

-les cellules de paneth (figure 8) sont situées au tiers inférieur des cryptes : ces cellules élaborent des substances appelées défensines dont la sécrétion protège contre l'infection.



Figure 8. Localisation des cellules de paneth au sein d'une crypte (18)

A la base des villosités débouchent les cryptes, tubuleuses rectilignes. Elles sont également composées en 1 de cellules à plateau strié et en 2, de cellules caliciformes. Mais on y trouve en outre, en 3, des cellules renfermant des granulations très acidophiles au pôle apical. Ce sont les cellules de Paneth qui se localisent à la base du tube.

-les cellules endocrines sont principalement situées dans le tiers inférieur des glandes de lieberkühn mais aussi plus haut dans les villosités : ce sont de petites cellules intestinales de forme triangulaire qui sécrètent diverses hormones et peptides : la sérotonine, sécrétine, gastrine...

-les cellules souches sont situées au tiers inférieur des cryptes : la multiplication de ces cellules reconstitue les stocks des autres cellules, dont les cellules de paneth et endocrines. Cette multiplication est surtout destinée au remplacement des cellules caliciformes et des entérocytes des villosités, car leur durée de vie est courte (5j)

b. La sous muqueuse :

La sous-muqueuse est une trame conjonctive contenant de nombreux types cellulaires. On y trouve en particulier des lymphocytes, des plasmocytes, des mastocytes, des éosinophiles, des macrophages et des fibroblastes. On y trouve aussi de nombreuses cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses (plexus de Meissner), ainsi que des structures vasculaires et lymphatiques. Au niveau du duodénum elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brunner » (figure 9)

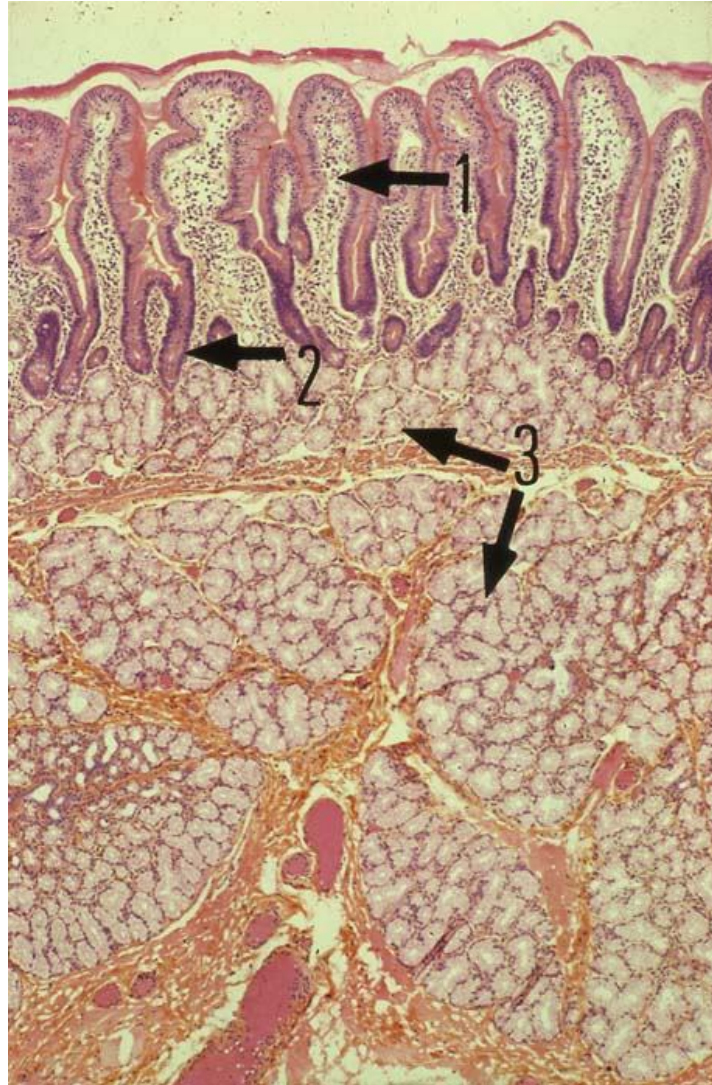


Figure 9. Les glandes de Brunner (18)

La muqueuse du duodénum possède, comme l'iléon, en 1 des villosités, en 2 des glandes de Lieberkühn, tubuleuses rectilignes. On trouve ensuite, en 3, des amas glandulaires très nombreux et très clairs en coloration habituelle. Ce sont les glandes de Brunner.

c. La musculuse : (20)

La musculuse est composée de deux couches de fibres musculaires longitudinales (externes) et circulaires (internes)

d. L'adventice :

Est la tunique conjonctive externe, c'est une couche de cellules mésothéliales provenant du péritoine viscéral en forme de séreuse.

e. Le tissu lymphoïde de l'intestin grêle(21) (figure 10)

Au niveau de l'extrémité distale de l'iléon, les replis de la muqueuse de l'intestin grêle diminuent de plus en plus. Une particularité de l'iléon est la présence de nombreux follicules lymphoïdes, qui sont le plus petit niveau des ganglions lymphatiques, dont la mission est de rendre inoffensifs les agents pathogènes présents. Ces nombreux follicules lymphoïdes sont désignés sous le nom de plaques de Peyer.

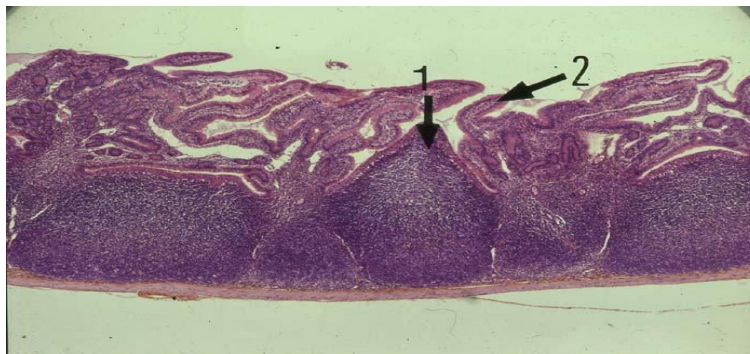


Figure 10 : L'image d'une plaque de Peyer (18)

Elle se caractérise en 1 par de nombreux follicules lymphoïdes concentrés côte à côte dans le chorion et la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Une plaque de Peyer contient de 20 à 50 follicules disposés parallèlement à l'axe de l'intestin. On reconnaît encore un intestin grêle à la subsistance, en 2, de quelques villosités intestinales.

2. Le colon (22)(21)

De calibre plus large que l'intestin grêle, le gros intestin mesure environ 1,5 m de long et décrit un trajet « en cadre » constitué successivement par le côlon ascendant, le transverse et le descendant suivi du sigmoïde prolongé par le rectum.

Au côlon, le système de multiplication de surface disparaît, pas de valvule connivente ni de villosité et peu d'entérocytes .On trouve exclusivement des invaginations particulièrement profondes, *les cryptes du gros intestin*.

Les fonctions du côlon sont la déshydratation du bol alimentaire (absorption de l'eau et des électrolytes), la digestion terminale de la cellulose par la flore intestinale et l'évacuation des déchets alimentaires.

A cet étage du tube digestif, on observera des caractéristiques histologiques spécifiques notables au niveau de 2 des 5 tuniques constitutives du tube : la muqueuse et la musculuse.

La musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse et la séreuse sont sans spécificité histologique locale.

a. La muqueuse :

L'épithélium pavimenteux des cryptes est composé majoritairement de cellules muqueuses caliciformes dont le mucus excrété maintient la muqueuse lubrifié pour les selles qui deviennent de plus en plus dures. On trouve sur les parois des cryptes, en plus des cellules caliciformes, des cellules épithéliales absorbantes (résorption d'eau et d'électrolytes) qui possèdent, jusqu'au niveau de la lumière digestive, une bordure en brosse (microvillosités).D'autre part, les cellules de Paneth y sont absentes.

b. La musculuse :

Est responsable du péristaltisme intestinale, elle est formée d'une couche musculaire circulaire interne et d'une couche longitudinale externe discontinue disposée en trois bandes, le *tænia coli*.

Ces couches sont responsables de la propulsion du contenu intestinal par péristaltisme.

3. Le rein :

Le parenchyme rénal est divisé en deux zones (fig 11) :

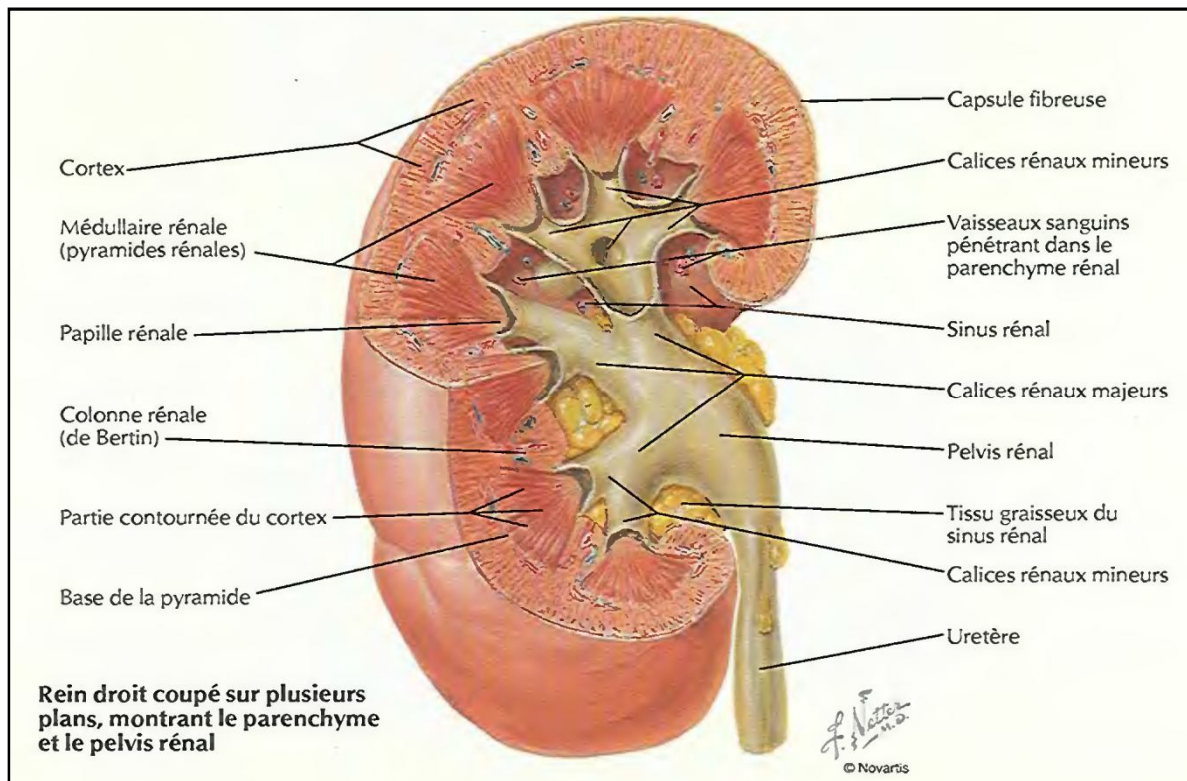


Figure 11 : coupe sagittale du rein.(15)

a. La corticale :

D'une épaisseur de 1 cm constitue une zone granuleuse. Elle comprend :

- ✧ le labyrinthe: région s'étendant entre les irradiations médullaires
- ✧ les columnae renalis (colonnes de Bertin): régions situées entre les pyramides rénales (pyramides de Malpighi)(figure :11)

Dans la corticale se trouvent les corpuscules rénaux, les tubules contournés proximaux et distaux, une partie des tubes collecteurs, ainsi que les irradiations médullaires.

b. La médullaire :

A un aspect strié et une couleur rouge foncée dans la partie externe et plus pâle dans sa partie interne. Elle est disposée concentriquement autour du sinus. Elle contient :

- ✧ Pyramides rénales (pyramides de Malpighi) : au nombre de 8 à 18 par rein. La pointe de la pyramide est la papille. La pointe de chaque papille rénale est coiffée par un conduit en forme d'entonnoir très fin appelé petit calice (environ 8 - 18 par rein). La réunion de plusieurs petits calices forme un grand calice. Il en existe normalement trois par rein. Ceux-ci se rejoignent pour former le bassinet.
- ✧ Irradiations médullaires: partent de la base des pyramides pour s'infiltrer dans la zone corticale. Elles contiennent la partie initiale des tubes collecteurs et des portions plus ou moins longues des anses de Henle des glomérules corticaux.

c. Le néphron :

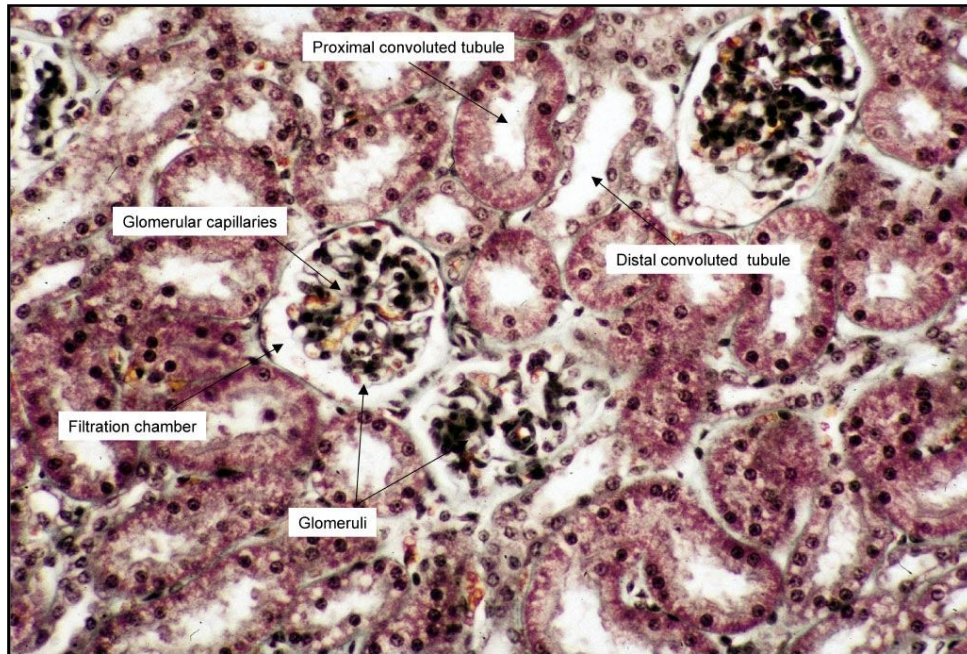


Fig 12 : image à fort grossissement du néphron montrant ;
le glomérule, le tube contourné proximal, le tube contourné distal.

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein, visible qu'au microscope. La majeure partie du néphron se trouve dans le cortex rénal. Il existe environ 800'000 - 1.5 millions de néphrons par rein .Chaque néphron est composé:

- ✧ d'une partie vasculaire (artériole afférente et efférente, capillaires glomérulaires et capillaires péri-tubulaires)
- ✧ d'une partie rénale (tubules rénaux et capsule glomérulaire)

Il est divisé en plusieurs parties :

- ✧ le corpuscule de Malpighi ou glomérule
- ✧ le tube contourné proximal
- ✧ les anses de henlé
- ✧ le tube contourné distal

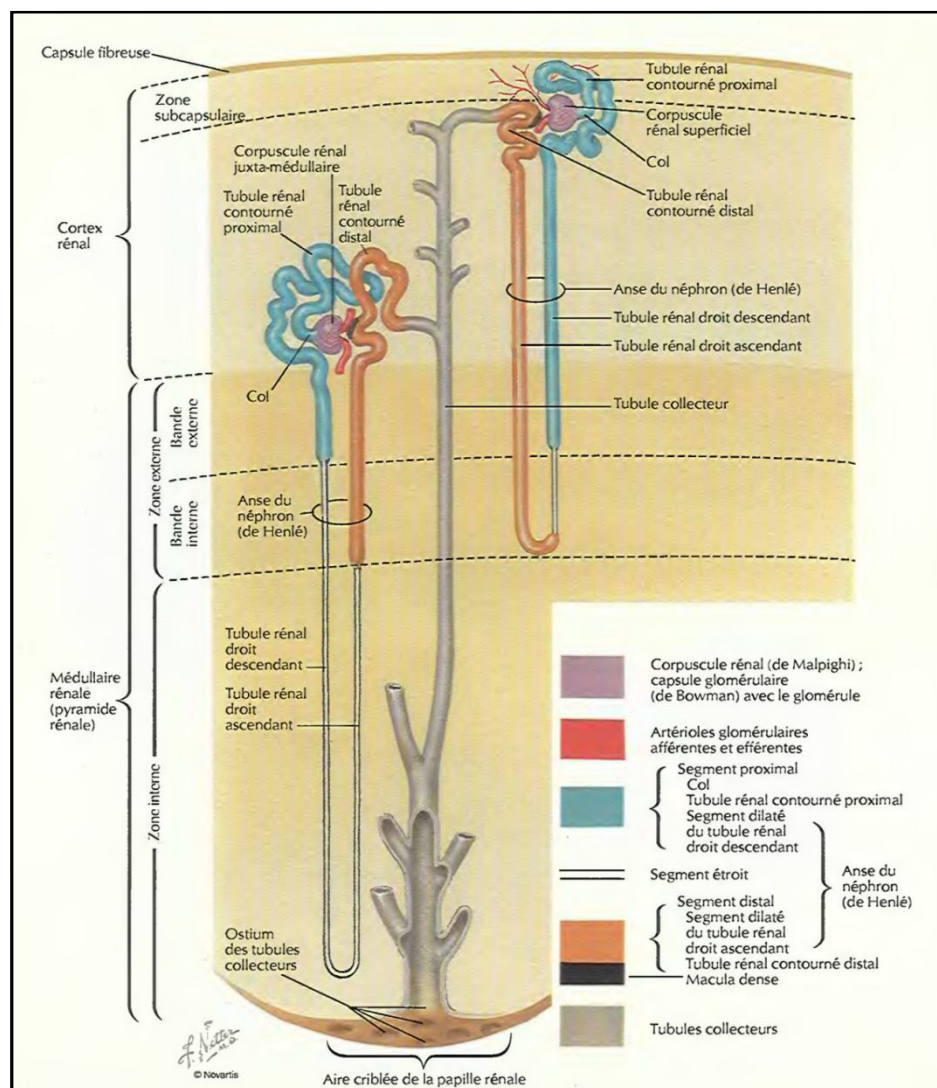


Fig 13 :nephron et tubule renale collecteur(15)



IV. EPIDEMIOLOGIE :

Les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) sont considérés comme des pathogènes émergents en santé publique. Parmi tous ces VTEC, *E. coli* O157 : H7 (sérogroupe O157) joue un rôle important puisque c'est le sérotype le plus fréquemment retrouvé en Europe et au niveau international.

Toutefois, de nombreux autres sérogroupes font également partie du groupe des VTEC.(24)

A. Réservoir :

Le réservoir principal des *Escherichia coli* producteurs de Shiga toxines est l'animal. Il est représenté majoritairement par le tube digestif des bovins. Cependant, ces bactéries ont été retrouvées aussi dans l'intestin d'autres animaux domestiques ou sauvages, comme les ovins, caprins, porcs, chiens, chats, chevaux, cervidés sauvages, rats-laveurs et oiseaux (25)

Pour la nouvelle souche apparue en Allemagne, les investigations menées ont abouti à la condamnation des grains germés comme potentiel réservoir (26).

B. Transmission :

Les souches d'EHEC émises par les animaux et les hommes (qu'ils soient malades ou porteurs sains) dans les selles, sont directement infectantes.

Ces souches, peuvent survivre pendant plusieurs semaines dans l'environnement: jusqu'à 99 jours dans les fèces de bovins, jusqu'à un an dans du fumier, jusqu'à 7 mois dans le sol et plus de 300 jours dans l'eau à une température inférieure à 8°C.

La persistance des *Escherichia coli* producteurs de shiga toxines (STEC) dans les élevages de ruminants et leur environnement est due, d'une part, au portage intestinal par les animaux, et d'autre part, à la contamination des sols et eaux à partir des fèces animales qui peuvent ainsi contaminer l'alimentation et l'eau d'abreuvement.

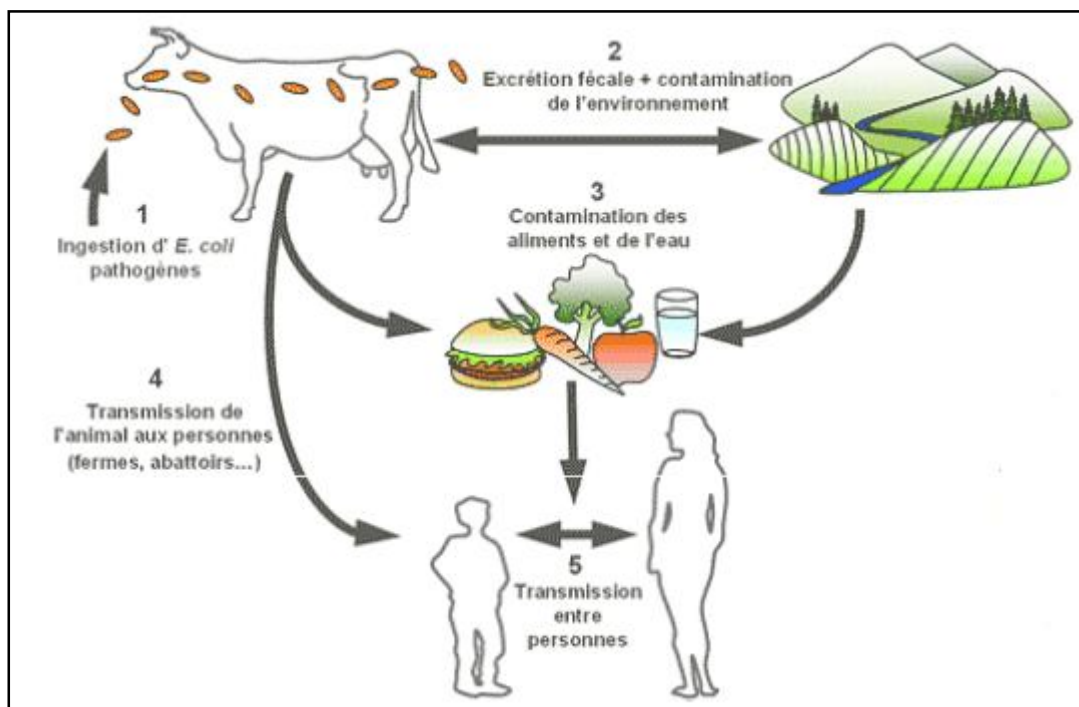


FIGURE 14 : Modes de transmission de l'EHEC

A l'heure actuelle, les principaux modes de transmission des infections à *EHEC* sont la consommation d'aliments contaminés; la transmission oro-fécale de personne à personne ; l'ingestion d'eau contaminée et le contact avec des animaux infectés et leur environnement. Aux états Unis ces différents modes de transmission ont été estimés respectivement à 66%, 20%, 12% et 2%.(27)

1. Transmission alimentaire :

La majorité des épidémies à *EHEC* recensées à ce jour, sont liées à l'ingestion de denrées animales ou d'origine animale contaminées par des souches d'*EHEC*, consommés crus ou peu cuits. Ont été ainsi incriminés:

- Les produits carnés: principalement la viande de bœuf, le plus souvent hachée et insuffisamment cuite et qui a été à l'origine de nombreuses toxi-infections alimentaires dans le monde(28) dont, par exemple, l'épidémie française de SHU de 2005(29). Mais aussi la viande de mouton ou d'agneau, des saucisses fermentées, du salami ou de la viande de cerf.

Le hachage de la viande est responsable de l'internalisation de la bactérie, ce qui fait de la viande hachée insuffisamment cuite un risque important de contamination.(30)

- Le lait et les produits laitiers de vache ou de chèvre, pasteurisés ou non, ont également été à l'origine d'épidémies.(31)(32)

- Les légumes et fruits consommés crus , contaminés par des fèces animales pouvant avoir servi d'engrais: salades, radis, graines germées, pousses de luzerne, melons, épinards ...ainsi que le cidre et le jus de pommes non pasteurisés fabriqués à partir de fruits tombés au sol et mal lavés contaminés par des souches *EHEC* ont également été impliquée lors d'infections humaines.(28)

- Le concombre et les tomates sont incriminés aussi dans la transmission de l'*EHEC* O104 :H4 (26)

Ainsi, l'éventail des aliments incriminés lors d'infections dues aux *EHEC*, est très large, mais l'origine principale de la contamination de tous ces aliments, reste une contamination directe ou indirecte (y compris par de l'eau souillée) , par le contenu digestif des animaux de boucherie, principaux réservoirs des souches *EHEC*.

2. Transmission hydrique :

La consommation d'eau de puits, de sources privées ou d'eau de distribution non traitée a été incriminée dans la survenue d'infections humaines à *EHEC*. L'ingestion accidentelle d'eau lors d'une baignade dans un lac ou dans une piscine insuffisamment chlorée, a été aussi à l'origine d'infections (25)

3. Transmission interhumaine

La transmission de personne à personne est également fréquente, par contact rapproché avec une personne malade, qui excrète la bactérie dans ses selles. Elle est surtout observée en milieu familial et en collectivités (crèches, maisons de retraite ou institutions médico-sociales).

Cette transmission est d'autant plus importante, que l'hygiène générale (plus particulièrement celle des mains) est insuffisante, et que les contacts sont étroits. De ce fait, La transmission oro-fécale est une réelle préoccupation dans les crèches et les divers centres de soins.

4. Transmission par contact avec les animaux de ferme et leur environnement :

La transmission de *STEC* à l'homme, par contact direct ou indirect avec des animaux de ferme, porteurs de bactéries ou leur environnement contaminé (leurs déjections), a été à l'origine d'infections humaines sporadiques(33) et également d'épidémies(34)

Le sol contaminé par les déjections des animaux de ferme a également été à l'origine d'épidémies à *EHEC*, notamment En Ecosse, du sol souillé a été impliqué dans 11% des infections environnementales à *E. coli* O157:H7 (35)

Les fermes pédagogiques, les parcs zoologiques et aires d'attraction, abritant des animaux porteurs de *STEC* sont des facteurs de risque importants pour les infections à *STEC*. Ils ont été à l'origine de nombreuses épidémies en Angleterre, au Canada, et aux Etats-Unis dans les années 1999 à 2000.

A cet effet, des guides et des recommandations sont préconisés pour prévenir les cas d'infections dans ces pays (36)

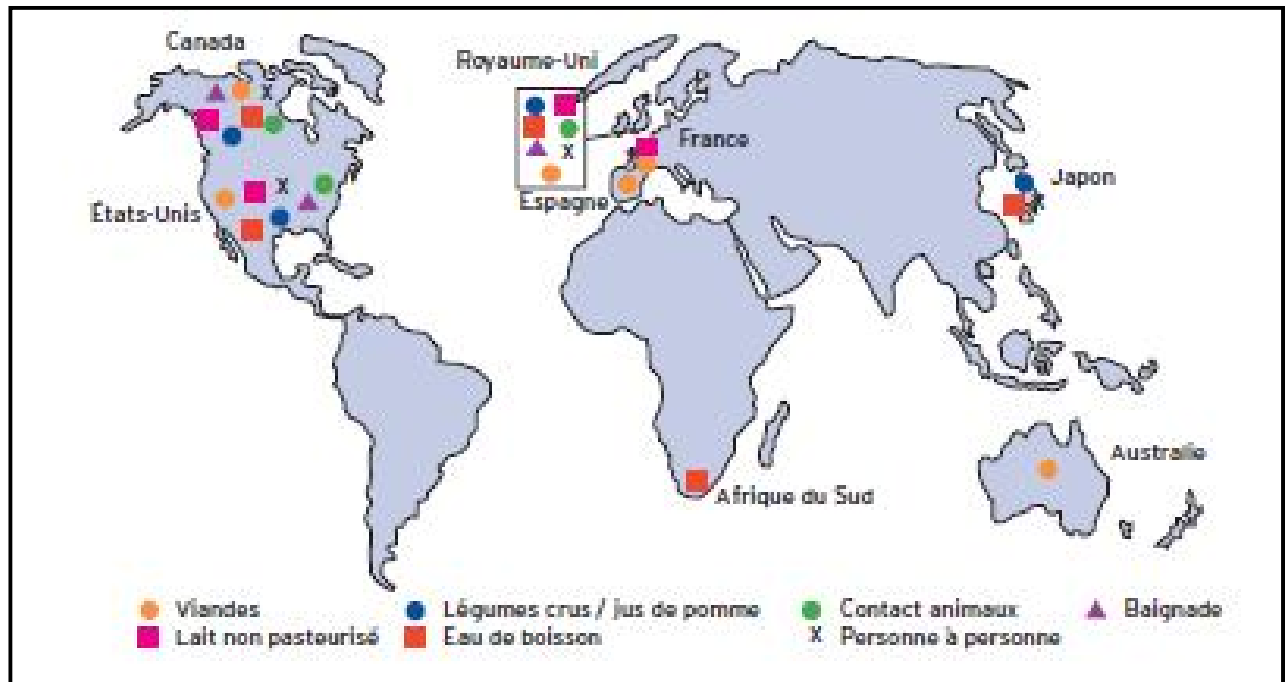


Figure15 : Répartition géographique des épidémies d'infection à STEC dans le monde (avec les modes de transmission identifiés).(37)

C. Réceptivité :

1. Facteurs favorisant extrinsèques :

En France, L'incidence annuelle des cas de SHU varie selon la région considérée mais également selon la saison (en dehors du contexte épidémiologique de 2005) ,51% des cas de SHU sont sporadiques (isolés) et sont survenus en période estivale, entre juin et septembre. (29)(fig 16)

Cette augmentation estivale est aussi observée dans d'autres pays européens et en Amérique du Nord (27)

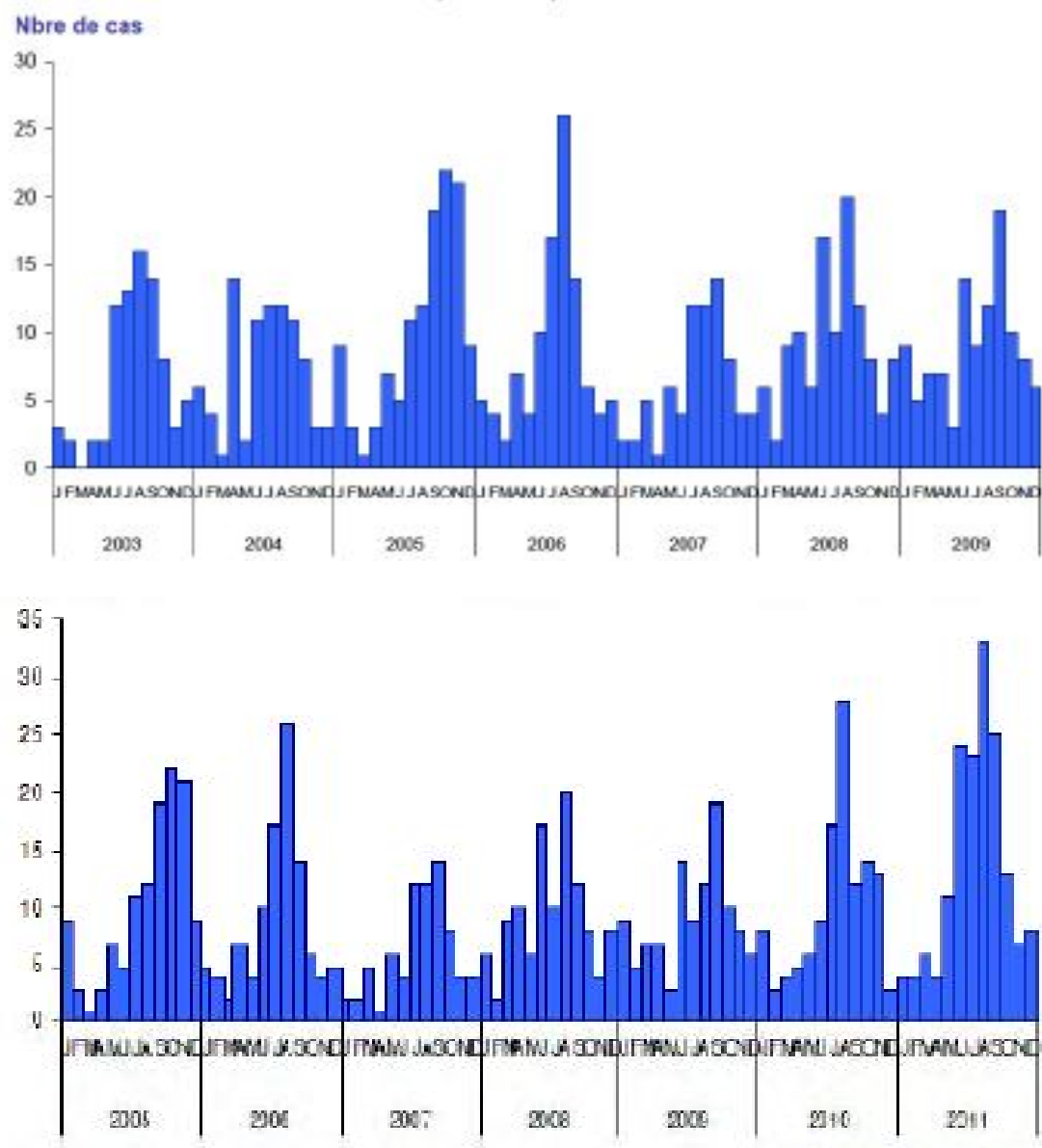


Fig 16 : distribution mensuelle du nombre de SHU
en France (2003-2009)et (2005-2011)(29)

2. Facteurs favorisant intrinsèques :

Toute personne est potentiellement sujette au risque de développer la maladie, si elle ingère des *EHEC*. Cependant, les jeunes enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées de plus de 65 ans ou les personnes ayant pris récemment un traitement antibiotique, sont plus susceptibles de développer la maladie (38)

Les familles d'éleveurs seraient protégées par une exposition répétée à des STEC. Ce qui montre le rôle de l'immunité dans la protection contre les infections à l'*EHEC*.

Les modifications du tractus digestif a aussi sa part ; certains enfants atteints d'infection à O157 :H7 souffraient de malnutrition. Une étude portant sur des souris a permis de montrer que 75% d'un lot de souris carencées en protéines est mort suite à une infection par O157 contre 0% du lot témoin.(39)

D. Aspects épidémiologiques:

Selon les pays, les infections à *EHEC* sont recensées directement, ou indirectement par la surveillance des cas de SHU. Chaque pays possède un système qui lui est propre.(29)

Par exemple, en France, du fait de l'absence de surveillance épidémiologique des infections gastro-intestinales à *EHEC*, la surveillance de ces infections est basée, depuis 1996, sur les données de recensement des SHU chez les enfants âgés de moins de 15 ans ; et repose sur un réseau hospitalier de néphrologues pédiatres volontaires. Ainsi, les données relatives à l'épidémiologie des infections humaines à *EHEC*, pourraient dépendre du système de surveillance mis en place dans chaque pays et pourraient donc être biaisées.

Depuis 2002, cette surveillance est complétée par celle du Centre national de référence (CNR). Elle permet de suivre l'évolution des tendances spatio-temporelles du SHU chez l'enfant, de déterminer les caractéristiques cliniques, microbiologiques et épidémiologiques des malades, et de détecter des cas groupés de SHU ou d'infections à *EHEC* (40)

Les *EHEC* constituent la cause majeure des cas de diarrhée hémorragique et des SHU dans les pays à climat tempéré(41). Mais leur incidence varie selon les pays considérés.

Elle est du même ordre de grandeur que celle retrouvée en Allemagne(42), au Royaume-Uni(43) et en Suisse(44). Cependant, elle est plus élevée que celle observée en Italie(45) en Autriche(42) et en Australie(46) et plus faible que celle décrite en Ecosse et en Irlande(43) pour la même période.

Au cours de cette période, l'incidence la plus élevée a été retrouvée chez l'enfant âgé de moins de 5 ans (2,3/100 000).

D'un point de vue clinique et microbiologique, sur la même période, les données de surveillance montrent que 97% des SHU étaient associés à une diarrhée prodromique (sanglante dans plus de la moitié des cas) et que parmi les cas ayant bénéficié d'un diagnostic étiologique, 66 % étaient des infections confirmées *EHEC*.

Les sérogroupes O157 et O26, représentaient respectivement 83 % et 6 % des *EHEC* identifiés. Comme dans la plupart des pays européens(45)(47), le sérotype O157 reste prédominant en France, même si la proportion de souches d'*EHEC* non O157 isolées a augmenté de 10 à 23 % ces cinq dernières années.

Par exemple, en France, Sur la période 1996-2006, entre 70 et 120 cas de SHU ont été recensés chaque année, soit une incidence moyenne annuelle de 0,7 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Pendant cette période, l'incidence annuelle du SHU est restée stable et toujours inférieure à 1/100000.

En ce qui concerne **l'Afrique**, bien que les épidémies rapportées y soient rares, il semble que l'*E. Coli* O157 soit largement distribué sur le continent. Ce pathogène a également été isolé à partir d'échantillons de patients atteints de diarrhées au Cameroun, en Côte d'Ivoire, au Kenya, au Nigeria et en république Centrafricaine. (48)

E. Répartition géographique :

Les diarrhées à ECEH font l'objet d'une surveillance étroite par les systèmes épidémiologiques de nombreux pays. Le nombre de déclaration obligatoires ne cesse d'augmenter. Aucune région du globe n'est épargnée. La distribution des cas isolés et des épidémies est mondiale.(26)

L'épidémie de 2011 a touché principalement l'Allemagne et à moindre degré presque tout les pays du monde (figure:17)

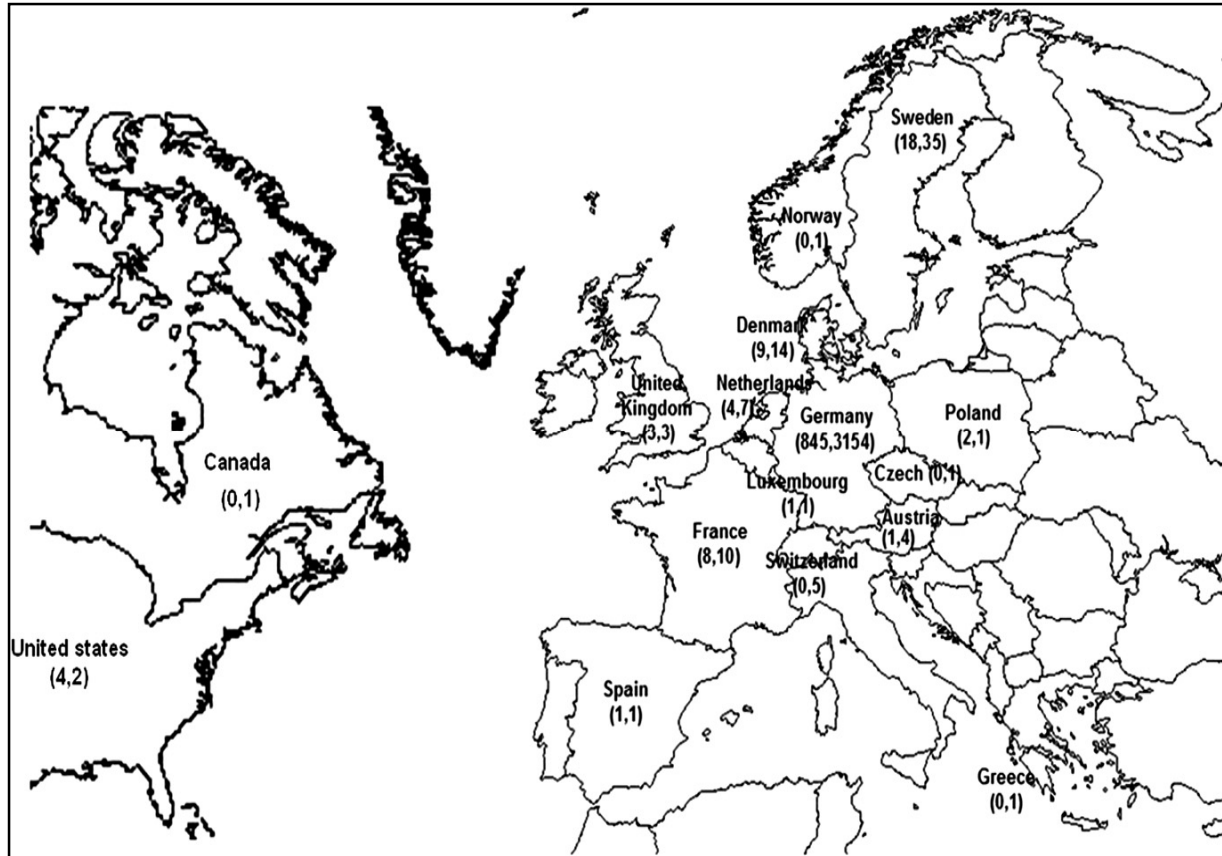


FIGURE 17 : Nombre des cas du SHU et gastroentérite causés par E.coli O104 :H4,déclarés à l’OMS jusqu’à juin 2011 .en Europe, USA et au Canada.la valeur au niveau de chaque pays indique les cas de SHU et les cas de gastroentérite(26)

Aux Etats Unis d’Amérique, les épidémies d’EHEC touchent presque constamment tout le territoire du pays comme c’était le cas en 2009 (figure 18):

en 2009. (nombre :2215 cas)(49)



V. PHYSIOPATHOLOGIE : Les principales étapes du processus infectieux des *EHEC*

L'essentiel des signes cliniques est lié à la production des Shiga toxines. Cependant, le processus infectieux est multifactoriel, et dépend à la fois de facteurs bactériens et de facteurs de l'hôte. Les principales étapes du processus infectieux des *EHEC* sont illustrées dans la Figure 19.

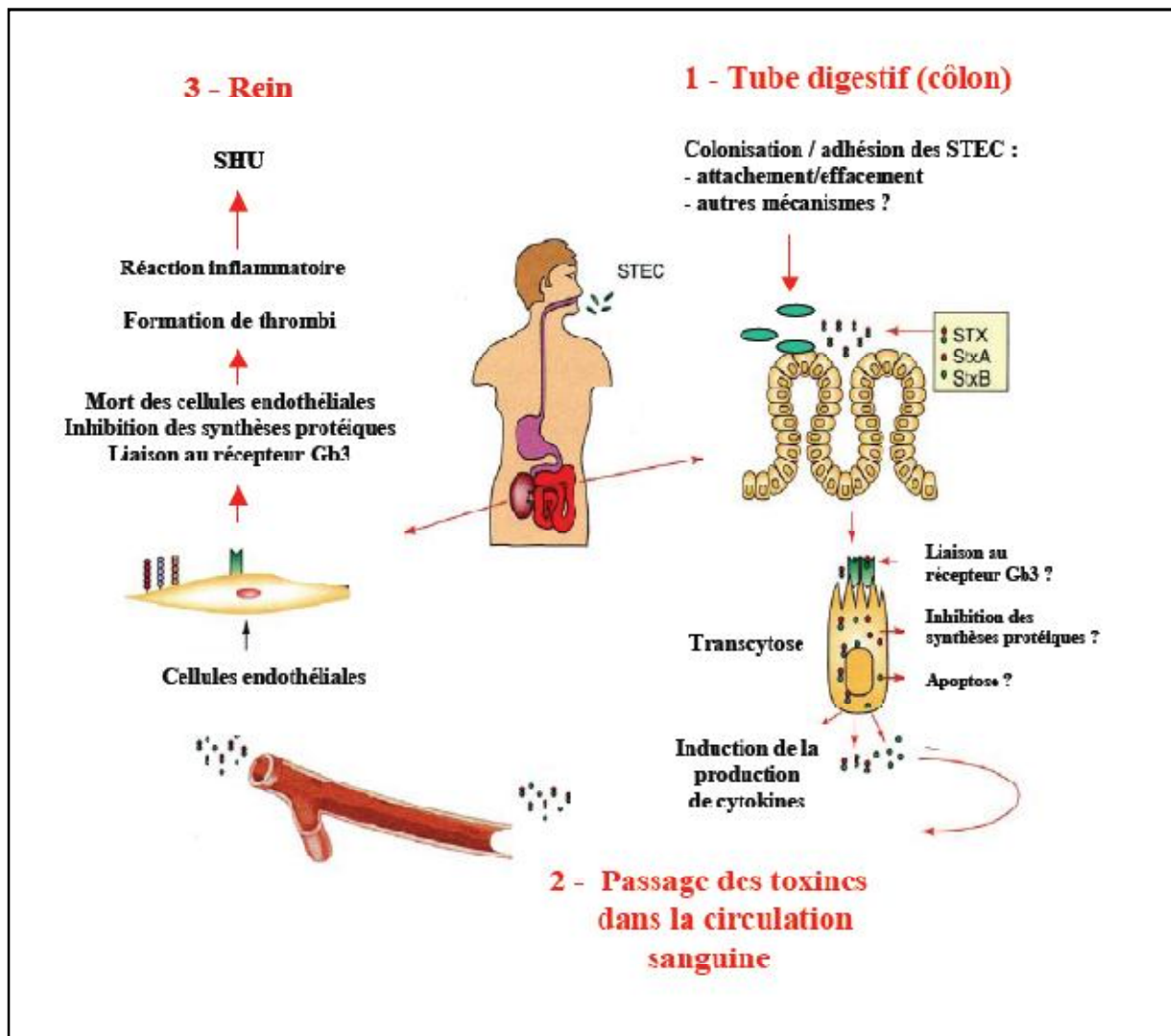


Fig 19 : schéma résumant la physiopathologie des infections à *EHEC* (52)

Après leur ingestion, les *EHEC* sont capables de résister à l'acidité gastrique(50). Ces bactéries passent alors par l'intestin grêle et colonisent le côlon, en formant des lésions d'attachement et d'effacement (A/E), avec généralement pour conséquence l'apparition d'une diarrhée aqueuse. Si la production de Shiga-toxines (Stx) est suffisante, les toxines provoquent des lésions au niveau des vaisseaux coliques, se traduisant cliniquement par l'apparition d'une diarrhée hémorragique.

Les toxines Stx peuvent ensuite traverser par transcytose l'épithélium intestinal, gagner le système circulatoire et atteindre des récepteurs cellulaires spécifiques (Gb3). Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales, principalement intestinales, rénales et cérébrales(51). Les lésions rénales, voire cérébrales provoquées par les toxines Stx se manifestent par l'apparition d'un SHU et/ou d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (52)

A. Au niveau de l'estomac : résistance à l'acidité gastrique.

Après ingestion, les *EHEC* transitent par l'estomac où ils doivent faire face au premier système de défense de l'hôte, à savoir l'acidité gastrique. Les *EHEC* possèdent plusieurs mécanismes pour répondre à cette agression, ce qui explique la faible dose infectieuse nécessaire pour provoquer la pathologie. Les trois systèmes de résistance à l'acidité sont : un système oxydatif de résistance à l'acidité nécessitant l'absence de glucose (AR1) ; un Système de résistance à l'acidité nécessitant la présence d'arginine (AR2) ; et un Système de résistance à l'acidité nécessitant la présence de glutamate (AR3). (53)

De plus, il existe un îlot d'adaptation à l'acidité, appelé « Acid Fitness Island » (AFI), qui porte des gènes impliqués dans la résistance au stress acide. (54)

Ces mécanismes permettent la survie des bactéries à différentes conditions environnementales de stress acide, telles que les conditions de l'estomac (pH 1 à 3 en présence d'acides minéraux) et de l'intestin (pH 4,5 à 7 en présence d'acides organiques faibles) (53)

B. Au niveau de l'intestin grêle et côlon :

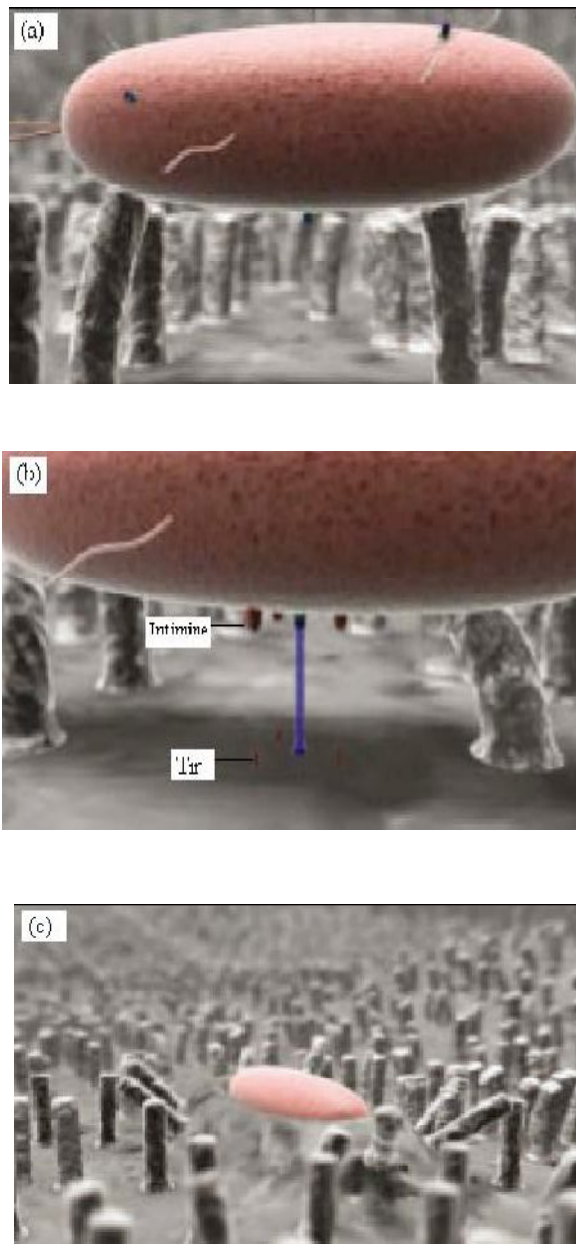
1. Les facteurs d'adhésion et de colonisation intestinales :

Une fois passé l'estomac, les bactéries se retrouvent dans l'intestin où elles colonisent la muqueuse en adhérant aux cellules épithéliales. Cette colonisation, fait intervenir plusieurs facteurs d'adhésion ; dont les principaux sont ceux, impliqués dans le développement des lésions d'attachement et d'effacement (A/E) des entérocytes.

a. Les facteurs responsables des lésions attachement et d'effacement : (A/E)

La colonisation du tube digestif par les souches d'*EHEC*, s'accompagne par le développement de lésions spécifiques des entérocytes dites d'attachement-effacement (A/E), caractérisées par un effacement des microvillosités intestinales. Les lésions provoquées par ce mécanisme de résorption des microvillosités intestinales par diminution de la surface d'absorption, pourraient entraîner les symptômes diarrhéiques observés lors de ces infections. Il a été montré, que l'adhésion des *EHEC* se limitait à l'épithélium folliculaire des plaques de Peyer (55)

La formation des lésions A/E induites par les *EHEC*, résulte d'une interaction très spécifique et finement régulée entre la bactérie et l'entérocyte cible. Globalement, trois étapes sont nécessaires à l'apparition des lésions A/E (Figure 20)



a - Adhésion initiale d'une souche EHEC (représentée en rose) aux microvillosités intestinales (représentées en gris)

b- Dans un second temps, la bactérie injecte Les protéines effectrices du système de sécrétion de type III (SSTT) dans le cytoplasme de la cellule épithéliale. Parmi celles-ci, notons la protéine Tir qui vient se localiser au niveau de la membrane plasmique de la cellule pour servir de récepteur à l'intimine. Il en résulte un attachement plus intime de la bactérie à la cellule épithéliale.

c- L'Adhésion intime de la bactérie à la cellule hôte entraîne une cascade biochimique complexe dans le cytoplasme de la cellule épithéliale se traduisant par la destruction de l'actine des microvillosités intestinales et leur effacement, laissant la place à un véritable piédestal épousant la bactérie (Figure 19) .

avec : SSTT : système de sécrétion de type III ; LEE : « locus of enterocyte effacement » ; Tir : « translocated intimin receptor ».

Figure 20 : Modélisation des trois principales étapes de l'interaction entre une souche EHEC et aux entérocytes aboutissant à la formation d'une lésion d'attachement et d'effacement (A/E) (Modifiée d'après - Courtesy Biovisual)(56)

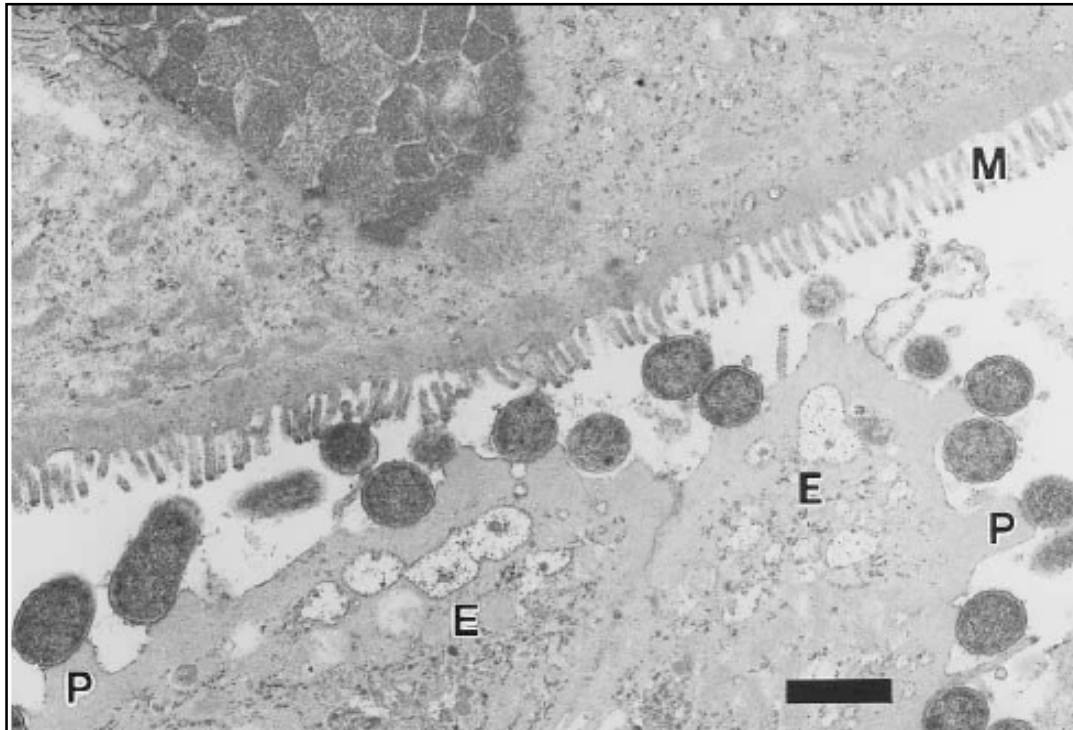


Figure 21. Lésions d'attachement-effacement induites par une souche *E. coli* O157:H7 sur des cellules rectales de mouton. (57)

Les bactéries adhèrent à la surface des entérocytes (E). Les microvillosités sont effacées et certaines bactéries sont sur un piédestal (P). La bordure en brosse normale est présente (M) sur les entérocytes adjacents non colonisés

b. Le Locus d'Effacement des Entérocytes : (214)

Tous Les gènes codant pour les protéines responsables des lésions A/E ,sont portés par le locus chromosomique **LEE** (Locus d'Effacement des Entérocytes) codant un système de sécrétion particulier : **le système de type III**, et **trois classes de protéines** sécrétées par l'intermédiaire de celui-ci : Ce LEE comprend 3 régions :

-Une région centrale comprenant le gène *eae* codant pour la protéine intimine, le gène *tir* codant pour son récepteur tir :

- Le gène *eae* (*E. coli attaching and effacing*) code une protéine de membrane externe de 94 kDa appelée intimine(58), facteur de virulence majeur nécessaire à la formation des lésions A/E .La fonction « adhésion » de l'intimine est assurée par les 280 acides aminés situés dans le domaine C-terminal. Cette région, est constituée de 2 domaines "Ig-like" assurant la reconnaissance du récepteur spécifique Tir présent à la surface de la cellule cible.

Le gène *tir* code le co-récepteur spécifique de l'intimine, Tir (Translocated Intimin Receptor), une protéine de 78 kDa injectée dans le cytoplasme de l'entérocyte grâce au système de sécrétion de type III (59)

L'interaction entre l'intimine et son récepteur Tir établit une adhésion intime à la membrane de l'entérocyte (figure 21) (59)

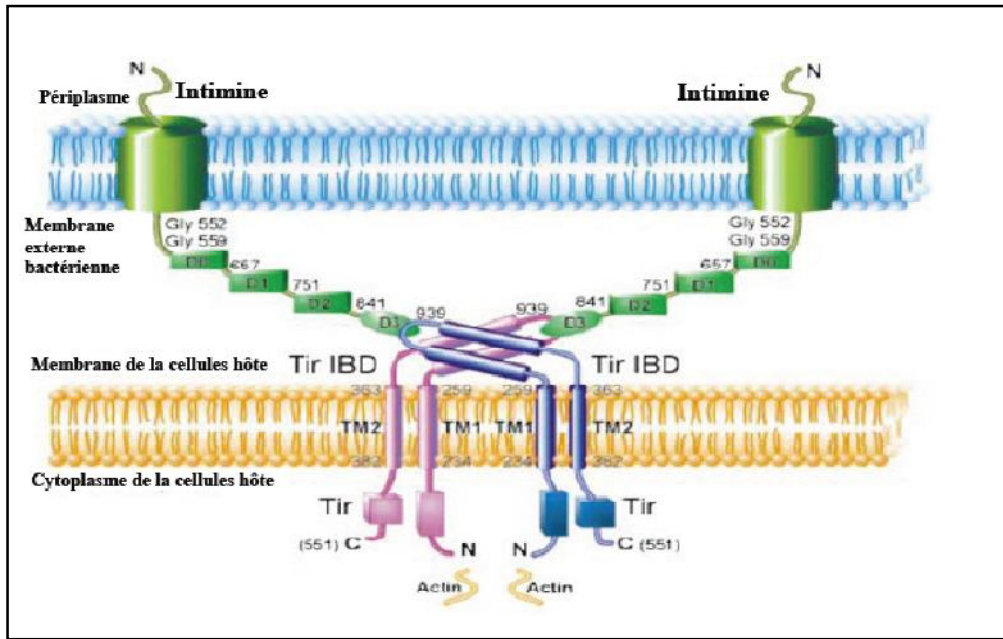


Figure 22 : Liaison intime-récepteur.(60)

Le modèle est basé sur les données structurales du complexe formé par le fragment C-terminal de l'intimine (domaines D2, D2, et D3) et l'intimin-binding domain (IBD) de Tir. L'intimine est montrée en vert avec les domaines identifiés et les résidus extrêmes numérotés. Les domaines Ig-like D0, D1 et D2 sont représentés par des rectangles, et le domaine lectin-like D3, qui se lie à l'IBD de Tir par un ovale. Tir est montré ici en dimère (en rose et bleu foncé) dans la membrane de la cellule hôte et est étiqueté comme l'intimine. L'IBD de Tir est le composant extracellulaire de Tir entouré par les domaines transmembranaires TM prédits. Un IBD dimérique est observé avec 2 hélices dans chaque monomère formant un motif de 4 hélices qui est stabilisé par de multiples liaisons hydrogène et interactions hydrophobes. Le domaine N-terminal de Tir s'ancre via d'autres facteurs aux composants du cytosquelette de l'hôte (comme l'actine) qui sont nécessaires à la formation des lésions A/E caractéristiques de la surface de la cellule hôte après adhésion bactérienne

Avec :

IBD : intimin-binding domain ;gly :glycine ;D0 , D1 et D2 :domaines Ig-like;D3: domaine lectin-like ;C:fragment C-terminal de l'intimine ;N : fragment N-terminal de l'intimine ;TM 1,2: domaines transmembranaires ;Tir : Translocated Intimin Receptor.

- Une région distale comprenant Les gènes *esp* (*E coli secreted protein*) codant pour une « seringue » moléculaire (*espA*, *espB*, *espD*, *espK*) impliquée dans la translocation des effecteurs dans la cellule hôte (*Tir*, *espF*, *espG*, *espH* ...).

- Une région proximale qui comprend les gènes codant pour un système de sécrétion de type III (61)(62) .Ce système de sécrétion, est nécessaire pour l'injection à l'intérieur de l'entérocyte, des protéines effectrices codées et aussi ceux non codées par le LEE. Les protéines du SSTT forment une aiguille moléculaire encore appelée « translocon » (c'est la structure qui fait la jonction entre la bactérie et l'entérocyte) et qui permet l'injection des protéines effectrices dans la cellule cible. (Figure 22)

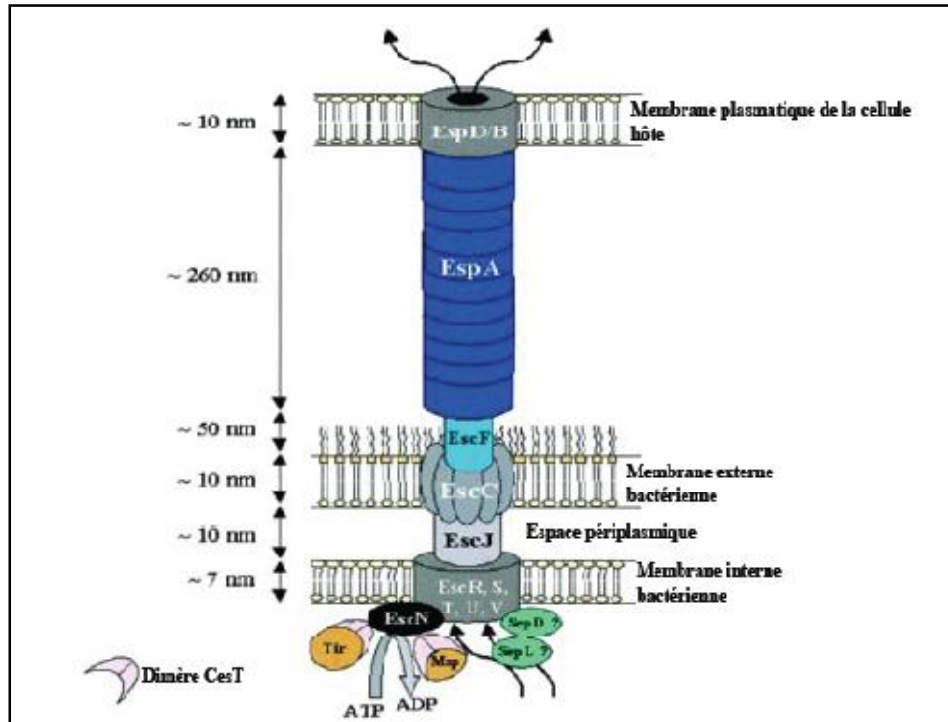


Figure 23. Schéma du Système de Sécrétion de Type III (SSTT) des EHEC.(63)

La partie basale du SSTT est composée de la sécrétine EscC, des protéines de membrane interne EscR, EscC, EscT, EscU et EscV ainsi que de la lipoprotéine EscJ qui connecte les structures en anneaux des membranes internes et externes. EscF constitue la structure de la seringue tandis que les sous-unités EspA polymérisent pour former le filament EspA. EspB et EspD forment le pore de translocation dans la membrane de la cellule hôte connectant ainsi la bactérie avec la cellule eucaryote via le filament EspA.

L'ATPase cytoplasmique EscN fournit l'énergie au système en hydrolysant les molécules d'ATP en ADP.

SepD et SepL sont des composants cytoplasmiques du SSTT. CesT est une protéine chaperon nécessaire à la sécrétion de Tir en favorisant le contact physique avec EscN.

➤ ***Les protéines effectrices non-codées par le LEE :***

Le SSTT permet aussi la sécrétion de protéines qui ne sont pas codées par le LEE. Parmi celles-ci, citons TccP, EspI, EspJ, NleB, NleC, NleD, NleE, NleF, et NleH(64)

-La protéine EspI (appelée aussi NleA pour Non LEE *Encoded protein A*) est codée par un prophage. Elle interagit avec l'appareil de Golgi de la cellule cible.

-La protéine EspJ est codée par le prophage CP-933U, elle n'est pas impliquée dans la formation de la lésion d'attachement et d'effacement, mais plutôt dans la survie d'*EHEC* chez l'hôte et dans la transmission du pathogène.

-La protéine TccP (*Tir cytoskeleton coupling protein*) codée par le prophage cp-933, sert de lien entre la protéine Tir et le cytosquelette, ceci, en interagissant avec la protéine N-WASP qui stimule la polymérisation de l'actine. Le rôle des autres protéines n'est pas encore clairement élucidé (65)

-Un nouvel effecteur appelé Cif (*Cycleinhibitory factor*) a été identifié, qui est injecté par le SSTT. Cette protéine est responsable du blocage du cycle cellulaire en phase G2/M de l'entérocyte. Elle est codée par un bactériophage dont le génome est inséré dans le chromosome de la bactérie (66)

2. Autres facteurs d'adhésion impliqués dans la libération des toxines :

Bien que le LEE soit prépondérant chez les *EHEC*, certaines souches associées à des cas de SHU sont LEE (-) :

D'autres adhésines ont été récemment décrites dans des souches *EHEC* ne possédant pas l'îlot de pathogénicité LEE, telles que des protéines de liaison aux immunoglobulines (EibG), des longs fimbriae polaires (Lpf (O113))ou encore les pili type ECP(*E. coli* common pilus) (67)

a. Shiga toxines :

Toutes les souches *Escherichia coli* producteurs de *Shiga-toxines*(*STEC*), se caractérisent par la production de cytotoxines inhibant in vitro les cellules Véro (cellule rénale du singe vert d'Afrique) ,en stoppant de façon irréversible leur multiplication. Ces toxines sont regroupées sous le terme de Shiga-toxines (Stx) ou Shiga-like toxines (Slx) étant donné leurs homologues avec la toxine de *Shigella dysenteriae* de type 1.(68)

1. Structure des Shiga toxines :

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 ou liaison) de 7,7-kDa nécessaires à la fixation au récepteur Gb3 (globotriosyl céramide 3) (69).

2. Les différents variants :

Il existe deux types de Shiga-toxines : Stx1 et Stx2. Les toxines Stx1 sont neutralisables par des anticorps anti-Shiga-toxine de *Shigella dysenteriae* 1,

tandis que les toxines Stx2 ne le sont pas(70).Stx1 et Stx2 possèdent respectivement 99% et 56% d'homologie avec la toxine de type 1 de *Shigella dysenteriae*(71).Elles se distinguent entre elles, par leurs propriétés immunologiques, mais leur mécanisme d'action et leurs propriétés biochimiques sont similaires. Cependant, les toxines Stx1 et Stx2 ne semblent pas traverser de la même façon la barrière de l'épithélium intestinal (72).

Depuis la première description des Shiga-toxines, un nombre conséquent de variants génétiques des toxines Stx1 et Stx2 ont été décrits(73):

➤ *Stx1* :

Le groupe Stx1 apparaît comme le plus homogène. Dans la plupart des cas, les gènes *stx1* de différentes souches présentent la même séquence nucléotidique(74).Malgré cette grande homogénéité, plusieurs variants *stx1* ont été décrits: *stx1*, *stx1c*, *stx1d* (75)

➤ *Stx2* :

Au sein de la classe des toxines Stx2, 11 variants ont été différenciés en 2003(76).La toxine Stx2 est la plus répandue parmi les *EHEC*. Des études réalisées in vitro, sur des cellules endothéliales microvasculaires rénales(77), et in vivo sur des modèles animaux, indiquent que Stx2 est une toxine plus puissante que Stx1(78). Ces résultats ,corroborent les études épidémiologiques qui indiquent que les souches responsables des cas les plus sévères chez l'Homme(comme les souches de sérotypes de O157:H7) possèdent majoritairement la toxine Stx2 .(79)

3. Les bactériophages portants les gènes stx :

Les opérons *stx*, sont généralement portés par des bactériophages lysogènes de type lambda, intégrés dans le chromosome des souches *EHEC*(80). Les différents phages lysogènes codant pour les toxines Stx (ou phages Stx) identifiés à ce jour chez *E. coli* , possèdent tous une molécule d'ADN double brin ,et appartiennent aux familles phagiques des *Siphoviridae* ou des *Myoviridae*(81). Leur morphologie diffère: certains (tel que le phage **prototype H19J**, isolé chez la souche *EHEC* H19 de sérotype O26:H11 et codant pour la toxine Stx1) possèdent une capside hexagonale allongée et une longue queue flexible non contractile. Alors que d'autres (tel que le phage **prototype 933W** mis en évidence chez la souche *EHEC* EDL933 de sérotype O157:H7 et codant pour la toxine Stx2) ont une capside également hexagonale mais régulière et une queue plus courte et contractile (**Figure 24**).

La morphologie de ces bactériophages semble liée au séro groupe de la souche *EHEC* étudiée. Par ailleurs, les phages codant pour les toxines Stx1 et Stx2 présents chez la même souche O157 semblent similaires (81)

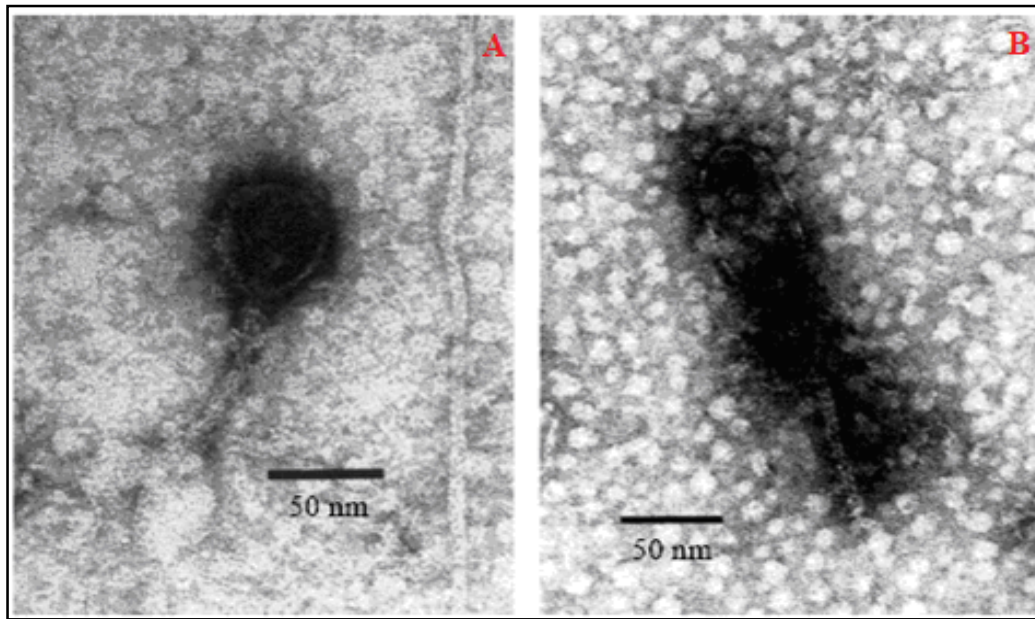


Figure 24. Micrographie électronique du bactériophage 933W codant pour la toxine Stx2 (A) et du bactériophage H19J codant pour la toxine Stx1 (B)

Les différents phages *Stx* ,peuvent insérer leur ADN dans le chromosome de la bactérie hôte ,par transposition ou par recombinaison spécifique (sites d'attachement spécifiques) (81) .Bien que ,par transposition ,ils peuvent s'intégrer pratiquement partout dans le chromosome bactérien, les phages *Stx* s'intègrent au niveau d'un site préférentiel unique, variable selon le type de phage. Néanmoins, d'autres sites d'intégration dits secondaires, ont parfois été décrits (**Tableau 1**) (81)(82).

Ainsi, chez les *E. coli* O157:H7 (portant à la fois les gènes *stx1* et *stx2*), les phages codant pour les toxines Stx2, s'insèrent au niveau du gène de ménage *wrbA* ; tandis que chez les souches O157:H7 (possédant uniquement le gène *stx2*), ils s'intègrent préférentiellement au niveau du gène *sbcB*.

Peu de sites d'intégration des phages Stx sont connus à ce jour, mais de nombreux autres sites potentiels ont été identifiés dans le chromosome d'*E. coli* (83) (84).

Les génomes des phages Stx décrits à ce jour, sont hétérogènes et leurs tailles varient entre 47 kb et 70 kb (80) (81). Néanmoins, tous présentent la même organisation génique : une région impliquée dans la morphogenèse du phage, une zone permettant les mécanismes de recombinaison, puis de régulation et de réplication, et enfin une région impliquée dans l'étape de lyse. Les gènes *stx*, quelque soit le type de phages *Stx*, sont toujours localisés dans cette dernière région (83)

Tableau 2. Sites d'insertion chromosomiques et caractéristiques des phages codant pour les toxines Stx (80) : *pb* : paires de bases ; *n.d.* : non déterminé ; *ONT* : *O non typable* ; *HNM* : souche non mobile ; *Stx* : Shiga-like toxines.

Site d'intégration	Fonction	Phage	Variant <i>stx</i>	Taille du génome (pb)	Sérotype de la souche hôte
<i>wrbA</i>	gènes de ménage	933W	<i>stx</i> ₂	61 670	O157:H7
<i>sbcB</i>		VT2-Sakai	<i>stx</i> ₂	60 942	O157:H7
		n.d.	<i>stx</i> ₂	n.d.	O157:H7
<i>yehV</i>	n.d.	CP-933V	<i>stx</i> ₁	# 48 930	O157:H7
		VT1-Sakai	<i>stx</i> ₁	47 900	O157:H7
<i>yecE</i>	n.d.	φP27	<i>stx</i> _{2a}	42 575	ONT:HNM
		φ294	<i>stx</i> ₂	n.d.	O157:H7
Z2755	gène de ménage	6220	<i>stx</i> ₁	n.d.	O146:H21
n.d.	n.d.	<i>Stx1</i> φ	<i>stx</i> ₁	59 866	O157:H7
n.d.	n.d.	<i>Stx2</i> φ-I	<i>stx</i> ₂	61 765	O157:H7
n.d.	n.d.	<i>Stx2</i> φ-II	<i>stx</i> ₂	62 706	O157:H7

Rôle dans la physiopathologie :

Un schéma général du rôle des Shiga toxines dans la physiopathologie de l'infection à EHEC est présenté dans la figure 25.

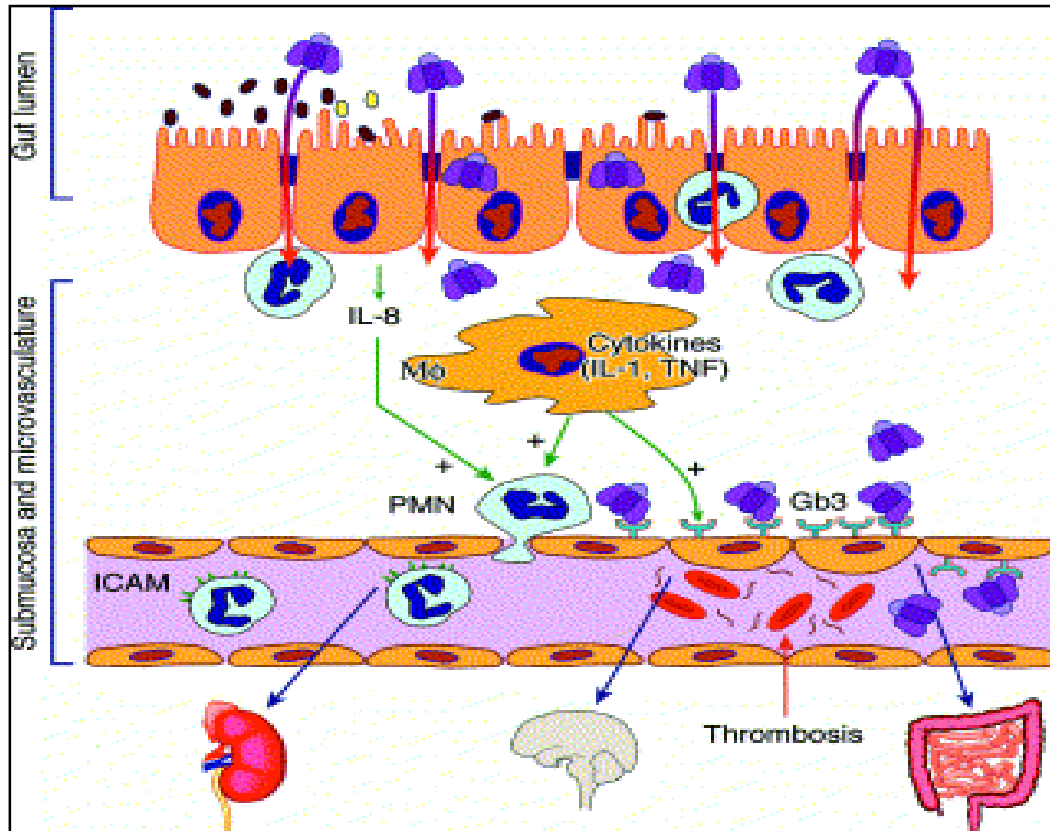


Figure 25. Physiopathologie des infections à EHEC. (85)

Les Shiga toxines pénètrent dans l'hôte à partir de la lumière du tube digestif à travers les cellules épithéliales, vraisemblablement par la voie paracellulaire. Elles agissent directement sur les cellules immunitaires de la sous-muqueuse, qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires, ce qui augmente l'inflammation et par conséquent la quantité de récepteurs Gb3 à la surface des cellules endothéliales. Les Shiga toxines se fixent sur les récepteurs Gb3 des cellules endothéliales et provoquent une thrombose particulièrement importante dans le cerveau et les reins.

Avec :

Gb3 : globotriaosylceramide; ICAM : intracellular cell adhesion molecule; IL : interleukine; Moφ : macrophage; PMN : leucocyte polymorphonuculaire; TNF : tumour necrosis factor.

❖ **Action sur l'épithélium intestinal**

Les toxines Stx sont produites dans la lumière intestinale, ils leur est donc nécessaire de traverser la barrière épithéliale, afin d'atteindre le tissu endothélial, puis la circulation sanguine pour atteindre leurs cellules cibles. Or, les cellules épithéliales intestinales, n'expriment pas à leur surface le récepteur spécifique de la toxine Gb3 (86).

Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer la présence des toxines Stx au contact des cellules endothéliales:

-Elles pourraient passer soit par les brèches créées par la destruction des cellules de la muqueuse, soit par **voie paracellulaire**, après une altération des jonctions serrées, soit par translocation à travers les cellules épithéliales intactes.

Il apparaît difficile de trancher en faveur d'une de ces hypothèses, et ces données mettent à nouveau en exergue, la complexité des infections à *EHEC*.

Le mécanisme par lequel les toxines Stx atteignent l'endothélium intestinal, est multifactoriel, et fait probablement intervenir des éléments des trois mécanismes.

❖ **Action sur l'endothélium**

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 (87).

Les Shiga-toxines, se fixent sur les cellules qui expriment à leur surface le récepteur glycolipidique ,le globotriosyl céramide Gb3(88).Chez l'Homme, ce récepteur est exprimé en grande quantité à la surface des cellules endothéliales vasculaires : au niveau du côlon ;du parenchyme rénal ; et du système nerveux central. Ce qui explique les manifestations cliniques observées (diarrhée, insuffisance rénale, troubles neurologiques) (89).

Une action directe de Stx ,au niveau des microvillosités des cellules épithéliales intestinales ,a été suggérée par des études sur des biopsies de côlons humains et de rats (90).Ces dommages, causés directement aux microvillosités, pourraient être responsables de l'inhibition de la réabsorption d'eau au niveau du côlon.

Ces toxines activent le système immunitaire, et provoquent l'arrêt des synthèses protéiques à l'origine de la mort cellulaire (91).

Des études ont montré, que les toxines Stx induiraient la production de cytokines par les macrophages et les monocytes (TNF- α , IL-1 β , IL-12...)(92).Les cytokines induiraient alors la production de récepteurs Gb3 à la surface des cellules, les rendant plus sensibles à l'action des Stx (93).

Ainsi, l'induction d'IL-8 par les cellules épithéliales intestinales, en contact avec des *EHEC*, a été mise en évidence (94). En activant la réponse inflammatoire, cette induction des récepteurs Gb3, permettrait le développement de lésions au niveau de la barrière intestinale. Donc, la dissémination systémique des toxines et favoriserait l'évolution vers un SHU.

❖ **Mécanisme d'action des Shiga toxines :**

La première étape, est la fixation à la membrane cytoplasmique de la cellule cible (figure 26 et 27). Les sous-unités B, assemblées en anneau ,se lient au récepteur Gb3 en reconnaissant le digalactoside terminal (motif Galactose- α (1-4)) (95).

La toxine est ensuite internalisée, par un mécanisme d'endocytose, puis subit un transport rétrograde à travers l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique. Lors de ce transport rétrograde, La sous unité A est alors scindée en deux parties A1 et A2 par réduction d'un pont disulfure (96).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 (97).Ce qui provoque l'inactivation du ribosome et donc l'arrêt de la synthèse protéique.

L'arrêt de la synthèse protéique conduit à l'apoptose des cellules par la fragmentation de l'ADN (98)

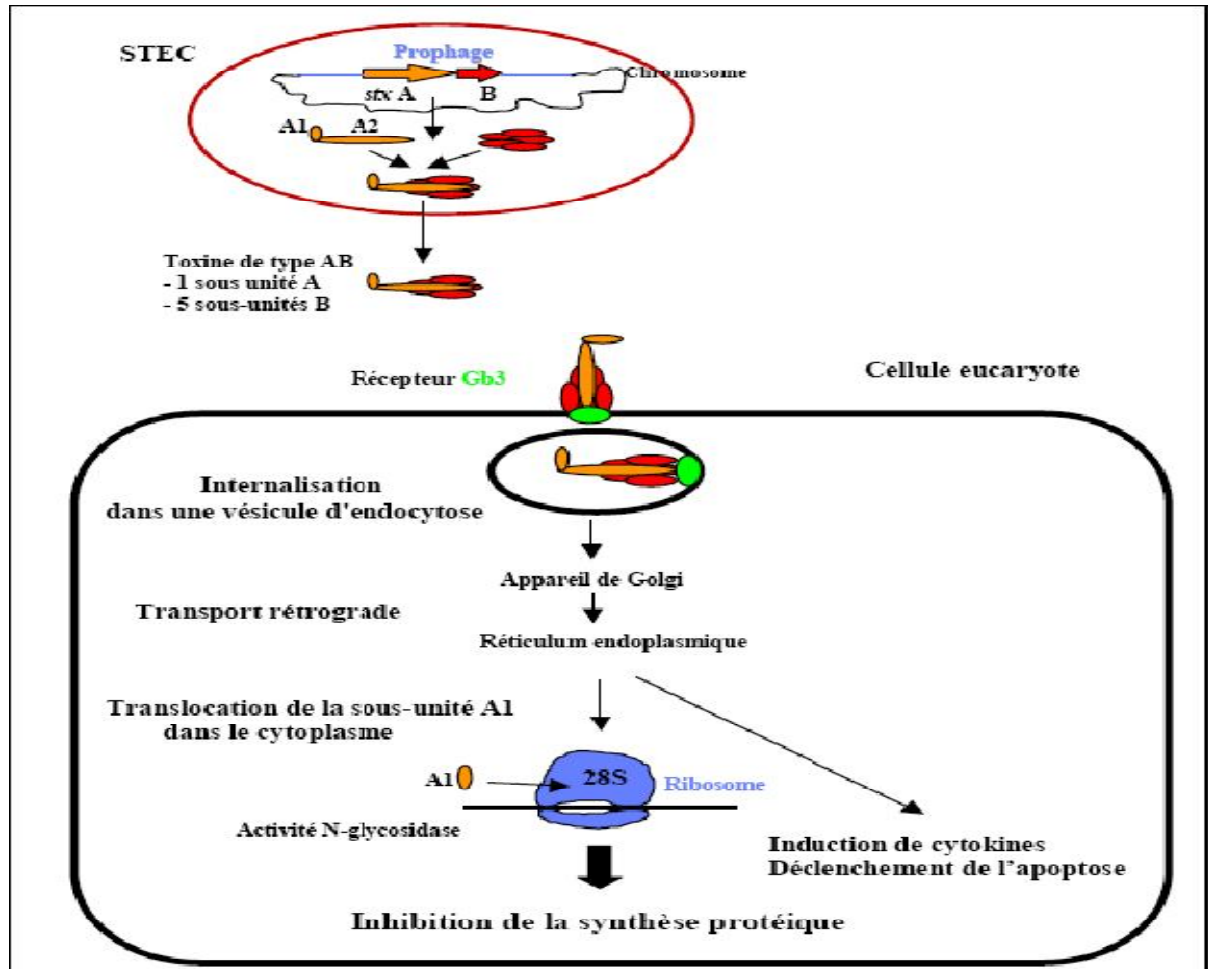


Figure 26. Mécanisme d'action des Shiga-toxines. (99)

Les EHEC possèdent sur leur chromosome, des bactériophages portant les gènes *stxA* et *stxB*. La toxine comporte une sous-unité A et 5 sous-unités B. Après fixation de la toxine sur le récepteur Gb3 à la surface de l'entérocyte, internalisation, transport rétrograde et translocation, l'activité N-glycosidase de la sous-unité A1 sur l'ARN 28S entraîne une inhibition totale des synthèses protéiques et donc la mort de la cellule.

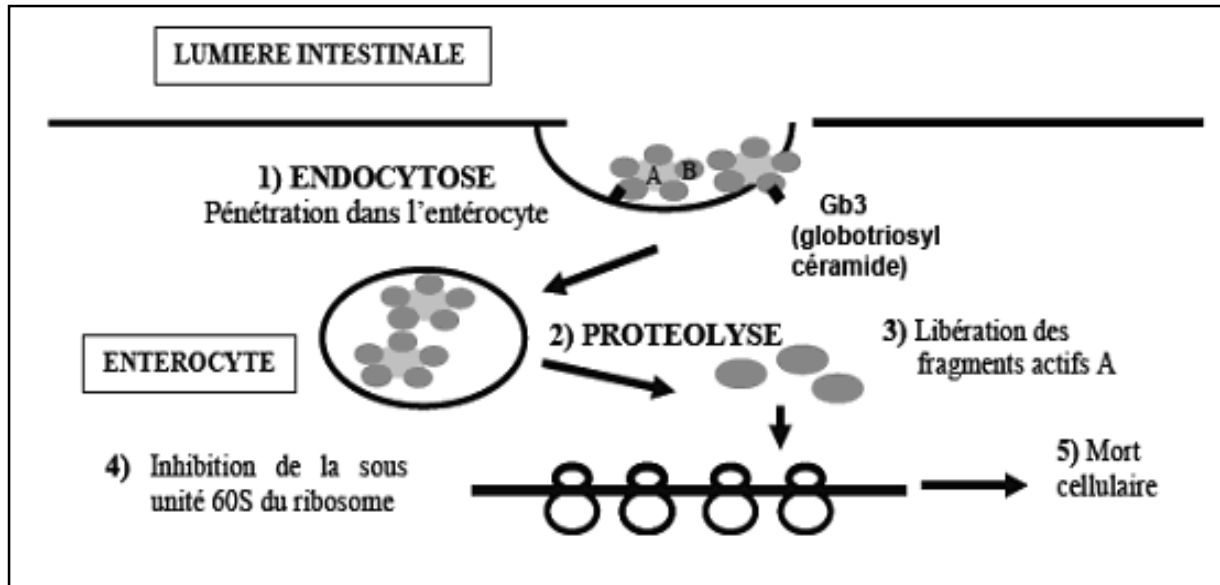


Figure 27. Mécanisme d'action des Shiga-toxines (100)

b. Autres facteurs de virulence :

D'autres facteurs de virulence ont été recherchés chez les *EHEC*. Il s'est avéré qu'ils possèdent dans leur génome, des gènes codant pour différents types de toxines autres que les toxines Stx. La répartition de ces toxines paraît dépendante du sérotype des souches.

1. Entérohémolysine (E-Hly A)

La protéine E-hlyA est codée par le gène *ehxA*, présent sur le grand plasmide pO157 (101). Ce gène présente une homologie de 61 % avec le gène *hlyA* codant l' α -hémolysine d'*E. Coli* K12. C'est une hémolysine appartenant à la famille des toxines Rtx (Repeats in Toxin) (102). L'activité cytolytique de la toxine EhlyA, est liée à sa capacité d'insertion dans la membrane cytoplasmique, et à sa capacité à former des pores, engendrant ainsi une lyse osmotique des hématies (103).

Cette lyse va engendrer la libération de fer, ce qui permet un meilleur développement des bactéries.

De plus, il existe un effet synergique de E-hlyA et des Shiga-toxines : E-hlyA induit la production d'IL-1 β , qui active l'expression de Gb3 à la surface des cellules endothéliales (104).

La délétion du gène codant pour l'hémolysine, réduit considérablement la toxicité de ces souches envers des cellules endothéliales en culture. Cette hémolysine ,apparaît donc comme pouvant à elle seule ,causer des dommages sur le tissu endothélial (105)

2. Les protéases espP :

Un autre facteur de virulence a été décrit en 1997. Il s'agit d'une sérine protéase extracellulaire ,(codée par le gène *espP* situé sur le plasmide pO157), capable de cliver le facteur V de coagulation humain (106).La dégradation du facteur V contribuerait au développement des colites hémorragiques observées chez les patients.

3. Les toxines cytolétales distendues CDT :

La toxine CDT (Cytolethal Distending Toxin) est produite par de nombreuses souches d'EHEC O157:H7 et non-O157 (O91:H21 , O113:H21) (107).Elle appartient à une nouvelle famille de toxines dénommées «**cyclomodulines** », car capables d'interférer avec le cycle cellulaire des entérocytes (97). Elle induit de manière dose-dépendante ,un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 de la mitose .Ce qui conduit à la distension cellulaire, l'inhibition de la prolifération, et finalement la mort cellulaire(94).

4. La subtilase :

Cette toxine, appartient à une nouvelle famille de toxine AB₅, qui possède une activité subtilase (sérine protéase). Elle a été mise en évidence chez de souches *EHEC* LEE-négatives (O113:H21)(108). Elle possède une activité cytotoxique envers les cellules Véro ,et cause chez la souris des thromboses microvasculaires et des nécroses, du cerveau, du foie et du rein (56).

La subtilase possède 2 activités : une activité d'inhibition de la synthèse protéique par la sous-unité SubA, provoquerait ainsi la mort cellulaire et une activité vacuolisante, pour laquelle seule la présence de SubB est nécessaire (109)



VI. LES CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :

A. Généralités sur les STEC :

1. Caractères généraux de l'espèce *Escherichia coli* :

Le genre *Escherichia* appartient, ainsi que *Salmonella* ou encore *Shigella*, à la famille des *Enterobacteriaceae*. Le genre *Escherichia* regroupe traditionnellement cinq espèces : *E. blattae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermanii* et *E. vulneris*. Cependant, Priest & Barker (2010) ont démontré que les souches d'*E. blattae* étaient en réalité à reclasser dans le genre *Shimwellia* en tant qu'espèce *Shimwellia blattae*(110).

Les *Escherichia coli* sont des bacilles à Gram négatif, aéro-anaérobies facultatifs, oxydase négative faisant partie de la flore commensale de l'Homme et des animaux à sang chaud. Ces organismes colonisent généralement le tractus gastro-intestinal infantile de manière asymptomatique dans les premières heures de la vie et représentent par la suite près de 80% de la flore colique anaérobie facultative humaine.(111)

Les *Escherichia coli* sont différenciés à l'aide de la classification fondée en grande partie sur les travaux de Kauffman en 1944, qui se base sur la détermination des antigènes de surface (Nataro & Kaper, 1998). Principalement deux antigènes sont pris en compte : les antigènes O somatiques et les antigènes H flagellaires. Les antigènes somatiques O définissent le séroroupe des *E. coli*. Il existe 174 antigènes O et 56 antigènes H différents chez *E. coli* (112). Une combinaison spécifique d'un antigène O et

d'un antigène H définit le sérotype. Des souches d'*E.coli* appartenant à des sérotypes spécifiques sont régulièrement associées à des pathologies, mais en général ce ne sont pas les antigènes eux-mêmes qui confèrent la virulence aux bactéries(113)

Par ailleurs, bien que la majorité des souches d'*E. coli* soient commensales, certaines d'entre elles sont associées à des pathologies intestinales ou extra-intestinales très diverses chez l'homme.(114)

Les pathovars à l'origine d'infections extra-intestinales, comme les UPEC (pour «Uropathogenic *E. coli* »), responsables d'infections du tractus urinaire, et les *E. coli* associés à des méningites (MNEC pour « Meningitis-associated *E. coli* ») ou à des septicémies ont été regroupées sous le terme de ExPEC(*Extraintestinal Pathogenic E.Coli*)(115).

2. Classification des E.coli en pathotypes responsables de troubles intestinaux :

Comme la plupart des pathogènes des muqueuses, les souches d'*E. coli* pathogènes utilisent une stratégie d'infection dont les points clés sont les suivants : colonisation des muqueuses, éventuellement invasion des cellules, multiplication, évasion des défenses de l'hôte, dommages à l'hôte. Sur la base des modes d'infection et des signes cliniques de l'infection, différents pathotypes intestinaux ont été décrits et sont présentés ci-dessous. Actuellement, les souches impliquées dans des infections intestinales chez l'homme sont classées en six pathotypes :(Figure 27)(tableau 2).

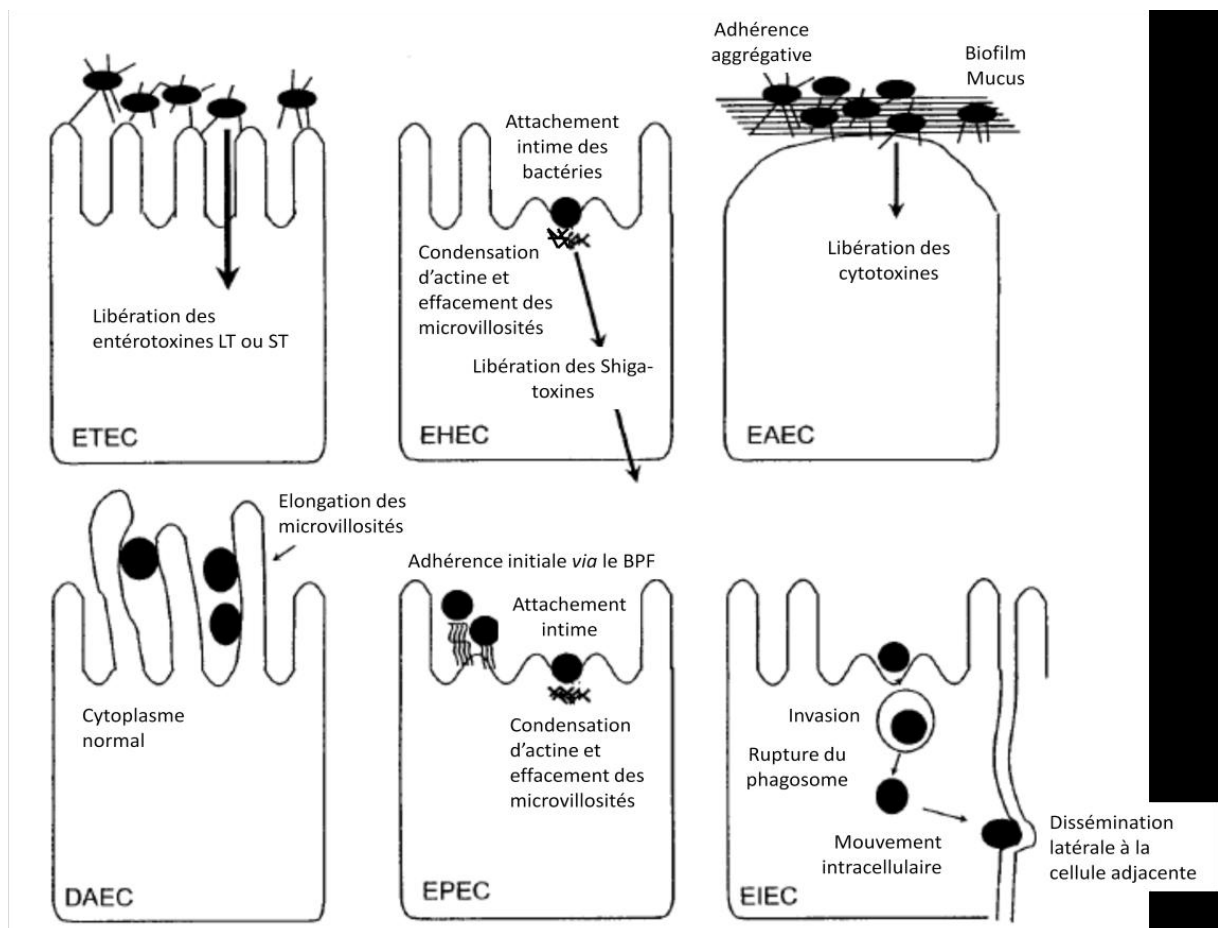


Figure 28 :Pathogénies associées aux 6 classes d'E. coli responsables de diarrhées d'après Nataro & Kaper (1998).

Tableau 3: Principaux pathovars d'*Escherichia coli* impliqués dans les syndromes diarrhéiques chez l'Homme (116).

GROUPE	PROPRIETES CARACTERISTIQUES DES SOUCHES	SIGNES CLINIQUES ASSOCIES
ETEC ENTERO TOXIGENIC	• Adhésion aux entérocytes par <i>fimbriae</i> • Production d'entérotoxines ST et/ou LT • Sérovars humains typiques : O6 :H16, O8 :H9, O15 :H11...	• Diarrhées aqueuses peu fébriles
EIEC ENTERO INVASIVE	• Plasmide de virulence • Invasion et prolifération dans les cellules épithéliales et en culture	• Dysenterie • Syndrome fébrile • Ténésme
EPEC ENTERO PATHOGENIC	• Pas de production d'entérotoxines LT et ST • Pas d'invasivité de type <i>Shigella</i> • Attachement-effacement des microvillosités intestinales et destruction entérocytaire • Pas de production de toxines Shiga-like	• Diarrhées aqueuses prolongées • Fièvre • Vomissements
EHEC ENTERO HAEMORRHAGIC	• Forte production de toxine Shiga-like • Attachement-effacement des microvillosités intestinales • Sérovars typiques : O157 :H7, O26 :H11, O103 :H2, O172 :H ? • Plasmide de virulence d'environ 60 MDa	• Diarrhées aqueuses profuses puis hémorragiques • Risque de SHU
EAgGEC ENTERO AGGREGATIVE	• Adhésines • Toxine thermosensible non hémolytique • Toxine thermorésistante EAST	• Diarrhées de plus de 15 jours
DAEC DIFFUSE ADHERENT	• Adhésines • Agrégation diffuse, œdème et nécrose de la sous - muqueuse	• Diarrhées de 8 à 15 jours

L'ensemble des souches d'*E. coli* possédant au moins un gène *stx* représente le groupe des **Shigatoxin-producing *E. coli* (STEC)** ou VTEC selon l'ancienne dénomination internationale (pour verotoxin-producing *E. coli*). Il est important de souligner que les STEC ne sont néanmoins pas tous pathogènes pour l'homme (Figure 28)

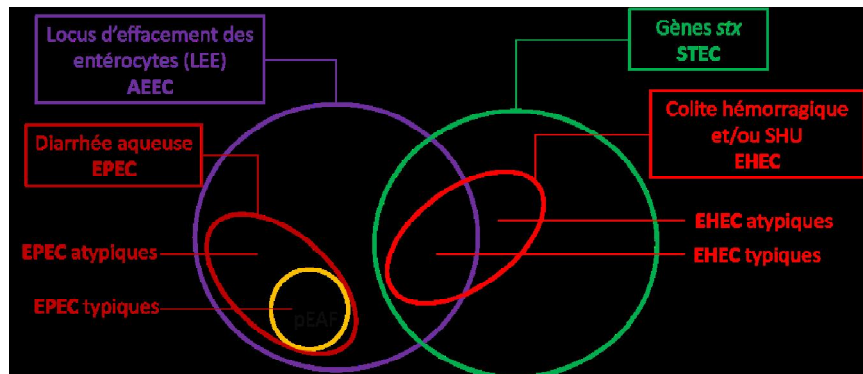


Figure 29 : Diagramme de Venn illustrant le système de classification actuel des AEEC/EPEC/STEC/EHEC à partir des signes cliniques et des facteurs de virulence associés aux souches d'*E. coli*. Les surfaces des disques et intersections ne sont pas proportionnelles à la prévalence des différents types d'*E. coli*.(117)

Le phénotype d'attachement/effacement est codé par un îlot de pathogénie chromosomique, le LEE. Les toxines Stx sont codées par des bactériophages. Toutes les souches possédant le LEE, quels que soient les signes cliniques associés, appartiennent au groupe des AEEC. Toutes les souches possédant les gènes codants pour les toxines Stx, quels que soient les signes cliniques associés, sont des STEC.

Les souches EPEC sont associées à des diarrhées aqueuses chez l'homme et sont définies comme des souches possédant le LEE et ne produisant pas de toxine Stx. Sur la base de la présence du plasmide pEAF, on distingue les souches EPEC typiques des souches dites atypiques.

Les EHEC sont associées chez l'homme à une colite hémorragique et/ou à un syndrome hémolytique et Urémique et produisent des toxines Stx. La grande majorité des EHEC possèdent le LEE et les souches EHEC LEE+Stx+ sont parfois qualifiées d'EHEC typiques. Ainsi, toutes les EHEC sont des STEC mais toutes les souches STEC, même celles qui possèdent le LEE, ne sont pas forcément associées à la maladie chez l'homme (118)

B. Structure des STEC

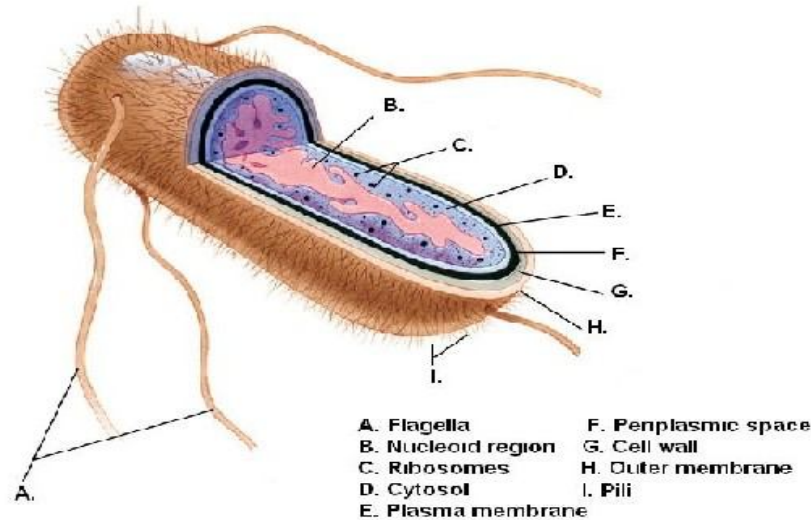


Figure 30. Schéma de la morphologie d'une EHEC sérotype O157:H7 selon(30),modifié.

1. Génome et acquisition des facteurs de virulence par les EHEC :

Les *E. coli* pathogènes ont une taille plus grande que celle des *E. coli* commensaux : 5500 kb pour les souches O157 contre 4600 kb pour les souches de laboratoire non pathogène *E. coli* K12 (31)

Le génome des souches pathogènes diffère de celui des souches commensales par la suppression de certains gènes, et l'addition de régions supplémentaires (pouvant atteindre 20% du génome). La comparaison des génomes d'*E. coli* K12 et d'*EHEC* O157:H7 (Sakai et EDL 933) montre que la taille du génome des souches O157 est supérieure de 20% à celle de la souche K12 (119)(Tableau 4).

Tableau 4 : comparaison des génomes d'*E. coli* K12 et d' *EHEC* O157:H7 (Sakai et EDL 933)

Souche	Pathotype	Taille (pb)	Nb. d'éléments IS/IS-like	Nb. de prophages/éléments prophage-like	Plasmides
<i>E. coli</i> MG1655	non pathogène K-12	4 639 221	42	10	—
<i>E. coli</i> EDL933	EHEC (O157:H7)	5 528 445	60	16	pO157
<i>E. coli</i> Sakai	EHEC (O157:H7)	5 594 477	80	24	pO157, pOSAK1

Avec :

EHEC : *E. coli* entérohémorragique ; IS : Séquence d'insertion ; Pb : paire de bases.

Cette comparaison montre également, qu'il existe un ensemble de séquences très conservées de 4,1Mb, constituant le « fond » génétique commun à l'ensemble des souches d'*E. coli*, et un ensemble de séquences de 1,4 Mb spécifiques des souches *EHEC* O157, dénommées îlots O (« O islands ») (83) (28). Ces îlots comprennent un grand nombre de gènes codants pour des facteurs de virulence. Ces îlots sont souvent portés par des éléments génétiques mobiles tels que des plasmides, des transposons, des séquences d'insertion, ou des prophages (120).

Ainsi, les souches *EHEC* pourraient avoir acquis la majorité de leurs facteurs de virulence par transfert horizontal de matériel génétique. L'émergence de ces souches pathogènes résulterait de l'acquisition par une souche d'*E. coli* ancestrale commensale du LEE (locus of entérocyte effacement) puis des gènes Shiga toxines (*stx*) (121) .

2. Les éléments mobiles de pathogénicité :

Les éléments génétiques ainsi échangés peuvent se regrouper en 3 catégories : les plasmides, les phages et les îlots de pathogénicité (119)

a. Les plasmides :

Les plasmides, sont définis comme étant des structures d'ADN double brin, circulaire et autonome du chromosome bactérien. Ce sont les éléments du génome les plus mobiles. La plupart des souches *EHEC* O157:H7 possèdent un plasmide de 92 kb dénommé pO157 (**Tableau 4**). Ce plasmide est de nature mosaïque : il comporte des séquences d'insertion et regroupe des gènes de « maintenance » (permettant la réplication, la maintenance et le transfert conjugatif) et des gènes « accessoires » (codant pour plusieurs facteurs de virulence tels que l'Entérohemolysine ,la sérine protéase EspP ...) (122).

D'autres plasmides de 2 à 90 kb, ont été mis en évidence chez les souches non-O157. En particulier, des plasmides de haut poids moléculaires ,proches de pO157 mais présentant des combinaisons de facteurs de virulence différentes (123)

b. Les bactériophages :

Les bactériophages jouent un rôle primordial dans l'émergence des souches *EHEC* : 24 prophages ont été dénombrés dans le génome des souches d'*EHEC* O157 (83) . Ces nombreux prophages ,sont insérés dans différents sites du chromosome ,et présentent une grande diversité structurelle. Le nombre, le site d'insertion et la structure des prophages expliquent ainsi ,en partie, la grande diversité génétique observée chez les souches *EHEC* O157 (124) . Ces prophages codent non seulement pour la toxine Shiga, principal facteur de virulence des *EHEC*, mais également pour d'autres effecteurs du système de sécrétion de type III (SSTT).

c. Les îlots de pathogénicité :

Plusieurs îlots de pathogénicité (PAI), ont été identifiés chez les souches *EHEC* (LEE, HPI, TAI...) (83) (84). Leur acquisition, et plus particulièrement celle du LEE, semble avoir joué un rôle primordial dans l'émergence des souches *EHEC*. L' îlot de pathogénicité ,se définit comme une région chromosomique de 5 à 2000 kb, absente chez les *E. coli* non pathogènes, présentant un pourcentage de G+C différent du reste du chromosome. Elle est située ,à proximité de *loci* codant pour des ARNt, au niveau de séquences d'insertion, et regroupant plusieurs gènes de virulence (125)

3. Le cytoplasme et organites intra-cytoplasmiques : (126)

Le cytoplasme, est un hydrogel colloïdal avec une phase dispersante composée de protéines et de sels minéraux, et une phase dispersée formée de ribosomes et de substances de réserves (inclusions).Les ribosomes sont de petites granulations sphériques, de 20 à 30 nm de diamètre, contenant environ 66 % d'ARN ribosomal (ARNr), 33 % de protéines , présents en grand nombre dans le cytoplasme (environ 18000 chez *Escherichia coli*).

4. Les enveloppes bactériennes :

a. La membrane cytoplasmique

Dans la membrane cytoplasmique, les molécules de phospholipides sont organisées en une double couche, dans laquelle les queues hydrophobes sont orientées vers l'intérieur et les têtes hydrophiles vers l'extérieur. La double couche phospholipidique, est traversée par des protéines, qui assurent entre autres, des échanges entre le milieu interne de la cellule et le milieu externe

.Elles donnent un aspect de mosaïque à la membrane cytoplasmique. Cette membrane est semi-perméable, laissant entrer ou sortir certaines substances de manière sélective. Elle est aussi ,le siège de processus d'importance majeure pour la cellule, comme la respiration, la photosynthèse et la synthèse de composants de la paroi cellulaire (127)

b. Parois ou membrane externe :

La paroi, est une membrane en bicouche lipidique qui contient de nombreuses protéines. Elle communique avec la membrane cytoplasmique par les « ponts de Bayer » qui représentent les zones de fusion entre les deux membranes.

Un composant distal de la paroi, est représenté par les lipopolysaccharides(LPS).

1. Le lipopolysaccharide et pathologie bactérienne :

Le lipopolysaccharide (LPS) sont ancrés dans la couche externe de la paroi bactérienne et sont composés de trois parties : le lipide A, le noyau et l'antigène O.

- Le lipide A, responsable de l'activité toxique, représente la partie la plus conservée du LPS. Il est situé à la partie proximale du LPS et à l'intérieur de la bicouche lipidique, possède un caractère hydrophobe.

- L'antigène O (pour « *Ohne Kapsel* »), responsable de la spécificité antigénique des souches d'EHEC, représente la partie la plus variable du LPS. Il est situé à la partie distale du LPS, de nature polysaccharidique, possède un caractère hydrophile.

- Le noyau (ou « *core* ») de nature polysaccharidique représente le pont entre les deux autres parties .Il est divisé en deux parties : le noyau interne plutôt hydrophobe et le noyau externe plutôt hydrophile (128) .

Le LPS complet, qui contient donc les trois parties, est connu sous le nom de « *Smooth* LPS » ou LPS lisse. Les bactéries possédant ce type de LPS, produisent sur milieux solides de culture, des colonies de type « *smooth* » ou S, rondes, brillantes à surface bombée et lisse, avec des marges bien délimitées, sans ondulations (128)

Le LPS joue un rôle dans l'induction de cytokines pro-inflammatoires par les entérocytes et les cellules épithéliales (129) .Ce rôle dans la pathogénie est dû essentiellement à deux de ses composants : le lipide A et l'antigène O.

❖ Rôle du lipide A

Le lipide A représente le point d'ancrage du LPS dans la bactérie au niveau de la membrane externe. En fait, il s'insère entre des phospholipides dans la couche externe de la paroi de la bactérie.

Le lipide A, nommé aussi l'endotoxine, est la partie responsable de l'induction de la réponse immunitaire non spécifique, ayant comme fin le choc endotoxinique. Il est toxique à partir de quantités de quelques picomoles, il se fixe sur une protéine fixatrice du LPS, la LBP (« *LPS binding protein* »). Le complexe lipide A -LBP se fixe ensuite aux macrophages sur des récepteurs spécifiques (130) .

❖ Rôle de l'antigène O

L'antigène O ou antigène somatique (*soma* = corps : antigène somatique = antigène du corps de la bactérie) est le composant spécifique du LPS. Il représente l'interface entre la bactérie et le milieu extérieur. Dans la même espèce bactérienne, l'antigène O peut montrer des variations dans la structure, des arrangements, et/ou des substitutions latérales des hydrates de carbone. Cela conduit à une très grande variabilité intraspécifique de l'antigène O. D'ailleurs, à ce jour, si de nombreuses entités antigéniques O ont été identifiées, bien d'autres n'ont pas été encore caractérisées du point de vue de leur structure moléculaire (131). La structure de l'antigène O est le facteur déterminant pour la spécificité antigénique du LPS, c'est à dire de la spécificité du sérotype somatique. Le nombre des antigènes O est différent d'une espèce bactérienne à une autre. Chez *E. coli*, plus de 170 sérotypes O ont été décrits, tandis que, chez *Salmonella enterica*, 46 sérotypes O ont été décrits (132).

Représentant la partie immunogénique spécifique du LPS, l'antigène O influence la relation hôte-bactérie, à différents niveaux, en assurant différentes fonctions comme la résistance à l'action du complément, à la phagocytose et l'adhérence aux tissus de l'hôte.

➤ La résistance à l'action du complément :

Le complexe du complément, ainsi que les anticorps, reconnaissent et se fixent sur l'antigène O.

Certains antigènes O ,particulièrement ramifiés, aident la bactérie à échapper à l'action lytique du complément (133). De ce fait, la lyse bactérienne sous l'action du complément est empêchée ou au moins diminuée. Ainsi, cette résistance est influencée par la longueur de l'antigène O, ses ramifications et aussi par sa composition biochimique.

➤ La résistance à la phagocytose

Comme *E. coli* n'est pas une espèce bactérienne intracellulaire, elle ne pourrait pas survivre après phagocytose. Néanmoins, celle-ci parvient à éviter la phagocytose, grâce aux polysaccharides de surface ,comme certains antigènes capsulaires K et les antigènes somatiques O (134).

2. Les flagelles :

La flagellation d'*Escherichia coli* O157:H7 (mobile) est péritriche : les flagelles sont disposés sur toute la surface de la bactérie (figure 31).

Ce sont des appendices filamenteux, composés entièrement de protéines (Les flagellines).

La flagelline H7 est immunogène et constitue l'Ag H de nature protéique (il n'est pas toxique). Ces antigènes H varient selon les espèces. Elle pourrait jouer un rôle dans la pathogénicité des EHEC en induisant une réponse inflammatoire (135)



Figure 31. Flagellation d'*Escherichia coli* O157 :H7

3. Les pilis :

Ce sont des appendices de surface plus courts et plus fins que les flagelles, que l'on appelle pili (de pilus = poil) ou fimbriae (frange). Ce sont des structures protéiques filamenteuses, disposés régulièrement à la surface de la bactérie. Ils sont constitués par la polymérisation d'une même sous-unité polypeptidique, la piline, assemblée à des polypeptides mineurs dont l'adhésine. L'adhésine peut avoir des interactions avec le récepteur cellulaire Gb3, présent à la surface des entérocytes. En tant que support d'une adhésine, les pili permettent la fixation de la bactérie sur les muqueuses. Les structures génétiques codantes pour les complexes pili-adhésine sont des opérons en situation plasmidique ou chromosomique.

C. Les origines de l'EHEC :

Différentes hypothèses ont été développées concernant l'origine des EHEC. La plus probable, est que ces souches seraient, un groupe de clones dérivant des *E. coli* Entéropathogènes (EPEC) hébergeant le gène d'attachement effacement (*eae*) (136)

L'émergence des *EHEC*, serait ainsi consécutive à l'acquisition par transfert horizontal de gènes de virulence (*stx1*, *stx2*, *eae* et *ehx*). Ces gènes sont en effet localisés sur des éléments mobiles :

- ✧ les gènes *stx1* et *stx2* sont situés sur des prophages
- ✧ le gène *eae* (intimine) sur un îlot de pathogénicité LEE
- ✧ le gène *ehxA* et *katP* (entérohémolysine, KatP) sur le plasmide pO157.

Ainsi l'acquisition des gènes *stx* par deux clones *EPEC* aurait conduit à l'émergence de deux lignées majeures d'*EHEC* : *EHEC*-1, constituée de souches O157, et *EHEC*-2, constituée de souches O26 et O111 (137)

1. Origine du clone O157:H7 :

Les *EHEC* O157 se distinguent des autres *E. coli*, par certaines propriétés, notamment, le fait qu'elles produisent plusieurs toxines Stx, qu'elles ne fermentent pas le sorbitol et n'expriment pas d'activité β -glucuronidase (Le gène qui code pour cette dernière activité s'intitule *uidA*)

En se basant sur ces propriétés, on a pu reconstituer le puzzle jusqu'à un ancêtre commun et déduire les différentes étapes ayant conduit à *EHEC* O157 et aux autres souches apparentées.

Un modèle concernant l'émergence du clone O157:H7 a été proposé par *Feng et ses collaborateurs*(138). Celui-ci est basé sur un ensemble d'événements génétiques, qui auraient eu lieu chez l'ancêtre génétiquement le plus proche des *EHEC* O157:H7 ; un *EPEC* de sérotype O55:H7 (β -glucuronidase positive et fermentant le sorbitol) (Figure 32).

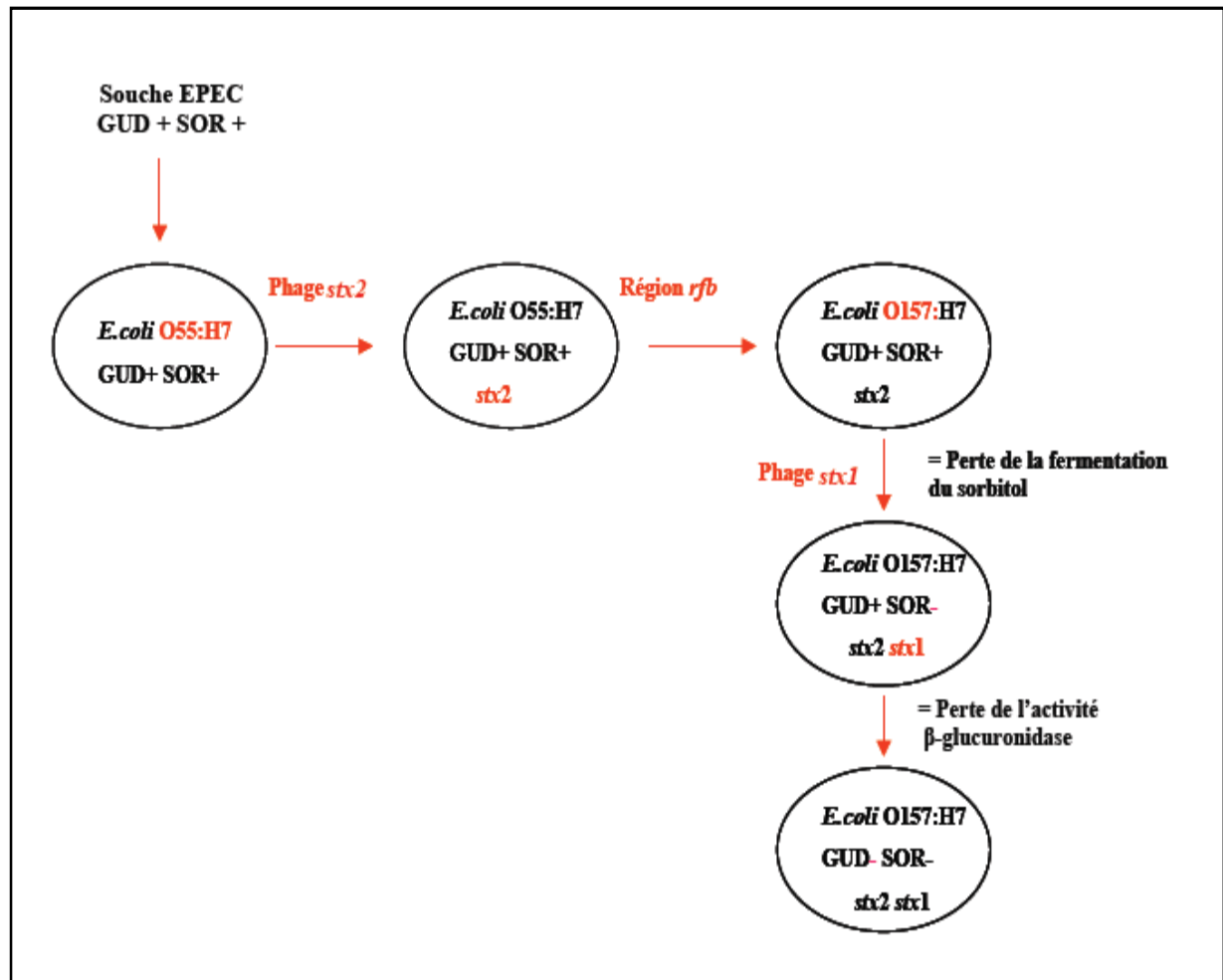


Figure 32. Modèle hypothétique de l'émergence d'*E. coli* O157:H7 à partir d'une souche *EPEC* de sérotype O55:H7 d'après Feng (138)

Avec : GUD+ : activité β -glucuronidase fonctionnelle ; SOR+ : fermentation du sorbitol.

EPEC : *E. coli* Entéropathogènes

Le modèle commence avec une souche EPEC, capable de fermenter le sorbitol (SOR+) et d'exprimer une activité β -glucuronidase (GUD+).

A partir de là, cette souche a acquis l'îlot de pathogénicité LEE, ainsi que les gènes codant l'antigène somatique O55 et l'antigène flagellaire H7 (139).

L'étape suivante, a été l'acquisition du gène *stx2* qui code pour la toxine Stx2, probablement, par transduction avec un bactériophage. Il en résulte l'émergence du clone O55:H7 *stx2* positif.

Deux changements sont ensuite apparus:

- ✧ L'acquisition d'un plasmide codant les hémolysines
- ✧ L'acquisition d'une région *rfb* nécessaire à la synthèse de l'antigène O157 modifiant l'antigène O55 en O157. Cette région code pour l'antigène somatique O157 ainsi que pour un système de sécrétion de type III (140)

C'est à cette étape que la souche acquiert une mutation silencieuse en position +93 du gène *uidA*. On a donc à ce stade, une souche *EHEC* O157 productrice de Stx2, mais SOR+, GUD+.

À partir de cette souche, deux lignées d'évolution existent. L'une va perdre sa mobilité, mais garder son activité SOR+ et GUD+ (souche O157:H-), alors que l'autre perd sa capacité à fermenter le sorbitol et acquiert le gène de *stx1* grâce à un bactériophage. L'étape finale sera la perte de l'activité β -glucuronidase (par mutation de *uidA*) (141) et engendrera le prototype *EHEC* O157 producteur de Stx1 et/ou Stx2, SOR- et GUD-.

2. Origine du clone O104:H4 :

La souche de l'épidémie de l'Allemagne est une *Escherichia coli* productrices de shigatoxines (STEC) qui appartient au sérotype O104: H4. Des informations détaillées sur les caractéristiques de la souche sont publiées par l'institut Robert Koch-Institut (RKI) (142).

Ces caractéristiques microbiologiques sont brièvement :

- ✧ Shiga toxines 1 (stx1) : absent
- ✧ Shiga toxines 2 (stx2) : present
- ✧ Intimin (gène *eae*) :absent
- ✧ Entero hémolysine (hly A):absent.
- ✧ plasmides de virulence de l'EAggEC (*E. coli entéro-aggregante*):
 - AATA présent (gène de la protéine ABC-transporteur)
 - aggR présent (gène régulateur principal des gènes de virulence du plasmide)
 - aap présent (protéine sécrétée dispersin gène)
 - Agga présent (AAF / I-fimbral sous-unité du gène)
 - AGGC présent (AAF / I-fimbral opéron des gènes)
- ✧ Le profil de résistance aux antibiotiques: résistant à l'ampicilline, amoxicilline / acide clavulanique, pipéracilline / sulbactam, pipéracilline / tazobactam, le céfuroxime, le céfuroxime-axétil, la céfoxitine, céfotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime, la streptomycine, l'acide nalidixique, à la tétracycline, triméthoprim/ sulfaméthoxazole;

La souche O104 montre une combinaison inhabituelle de facteurs de virulence des STEC et EAggEC qui n'a été signalée que pour un groupe de souches de sérotype O111: H2(143)

L'ensemble des données de séquençage du génome confirme que la souche de l'épidémie allemande est un EAggEC qui peut être distinguée de celles des autres souches O104: H4, car il contient un prophage codant pour Shiga toxine 2 et un ensemble distinct de virulence supplémentaires et des résistances aux antibiotiques ; facteurs qui ont été acquis par échange génétique horizontal(144) (figure 33)

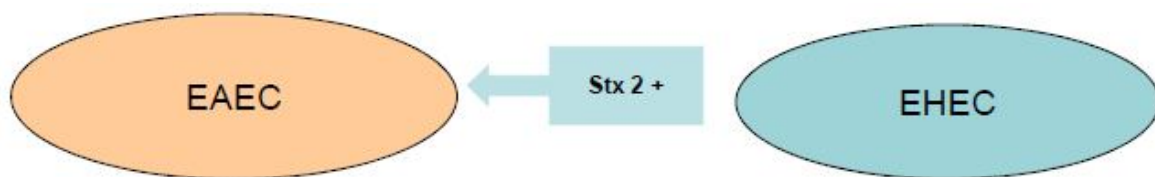


Figure 33: la souche d'EHEC O104:H4 est une EAggEC qui a acquis la propriété de sécréter des Stx2 par transfert horizontal.

Plusieurs différences se trouvent entre les deux souches d'*EHEC* O157:H7 et *EHEC* O104:H4 sur le plan épidémiologique, microbiologique et clinique. Les principales différences sont rapportées dans le tableau 5 :

Tableau 5 : principales différences épidémiologiques, microbiologiques et cliniques entre *E.Coli* O104 :H4 et *E.Coli* O157 :H7.

Characteristics	<i>E coli</i> O104:H4	<i>E coli</i> O157:H7 ^{8,10}
Areas of outbreak reported	Northern Germany, France, etc	Japan, United States, Canada, France, England, Africa, etc
Reservoirs/source of infection	Contaminated raw sprouts are suspected	Consumption of contaminated food, unpasteurized (raw) milk, water that has not been disinfected, contact with cattle, or feces of infected people
Person-to-person transmission	Minimal	Yes, in child care settings and daycare centers
Virulence genes (products)		
<i>stx1</i> (Shiga toxin 1)	—	Positive in two-thirds
<i>stx2</i> (Shiga toxin 2)	+	+
<i>eae</i> (intimin)	—	+
Sorbitol fermentation	+	—
Colony on sorbitol-MacConkey agar	Pink	Colorless
Expression of ESBL phenotype	+	—
Clinical manifestations		
Incubation period	8 d	3–4 d
Bloody diarrhea	80%	90%
Reported fever	Mostly afebrile	Mostly afebrile
Development of HUS		
Risk of infected people	25%	8–15%
Population at risk	Adult women	Children
Management	Supportive	Supportive
Antibiotic therapy	Not recommended	Not recommended
Infection control in hospitals	Contact isolation	Contact isolation
ESBL = extended-spectrum β -lactamase; HUS = hemolytic uremic syndrome.		



VII. DIAGNOSTIC POSITIF:

Les infections à EHEC dont la dose infectieuse est estimée à moins de 50 bactéries(145) sont responsables de nombreuses affections pouvant être meurtrières et atteignant plusieurs organes : l'intestin, les vaisseaux, le rein et le cerveau.

Comme c'est le cas pour la majorité des pathologies, le diagnostic des infections par les *EHEC* est clinique et paraclinique :

A. Diagnostic Clinique:

1. Colites hémorragiques: (fig33)

L'*EHEC* est pathogène par l'intermédiaire des vérotoxines responsables des signes digestifs et extra-digestifs. Cliniquement, il s'agit de colites se manifestant par un syndrome cholérique puis dysentérique, dans un contexte de toxi-infection alimentaire ou contamination par l'eau .Il peut exister des formes graves de colite pseudomembraneuse, voire de colite d'allure ischémique à l'endoscopie.(146)

L'anamnèse doit être systématiquement précisée, en particulier une prise récente d'antibiotiques, la notion de voyage à l'étranger, la consommation d'eau non potable, les comorbidités, notamment intestinales, une immunodépression et une symptomatologie similaire dans l'entourage.

La symptomatologie digestive est dominée par la diarrhée dont il faut préciser le nombre par jour et l'aspect : aqueux, sanglant, glaireux ou purulent. Il existe aussi des douleurs abdominales à type de coliques, de crampes, de ténésmes ou d'épreinte. Deux syndromes doivent être distingués :

- ✧ Le syndrome cholérique : associe diarrhée aqueuse avec des selles liquides profuses, douleurs, douleurs abdominales et fièvre modérée.
- ✧ Le syndrome dysentérique : associe des selles fréquentes, afécales, composées de sang de glaire et/ou de pus, généralement accompagnées de ténésmes, voire d'épreintes et d'une fièvre très élevée.(147)

L'intervalle entre l'ingestion de l'agent contaminé et l'apparition de la diarrhée se situe entre 2 et 12 jours(5). Dans une étude épidémiologique bien menée, la période d'incubation avant les premières pertes diarrhéiques est estimée à 3,7 jours en moyenne.(9)

L'infection par *EHEC* cause 1 à 3 jours de diarrhée non sanglante après laquelle les selles deviennent sanglantes. Ce dernier signe constitue le principal motif de consultation (148).

Le plus souvent, la diarrhée cesse en 6 à 8 jours sans séquelle. Il est exceptionnel qu'elle devienne chronique.

La majorité des patients infectés par l'*EHEC* sont apyrétiques au moment de l'examen clinique, cependant presque la moitié rapporte une notion de fièvre.(149)

Les données canadiennes et américaines indiquent un taux moyen d'hospitalisation de 20 à 30 %, un SHU ou un PTT chez 5 à 20 % des malades selon les régions et une mortalité voisine de 1 %.(150)

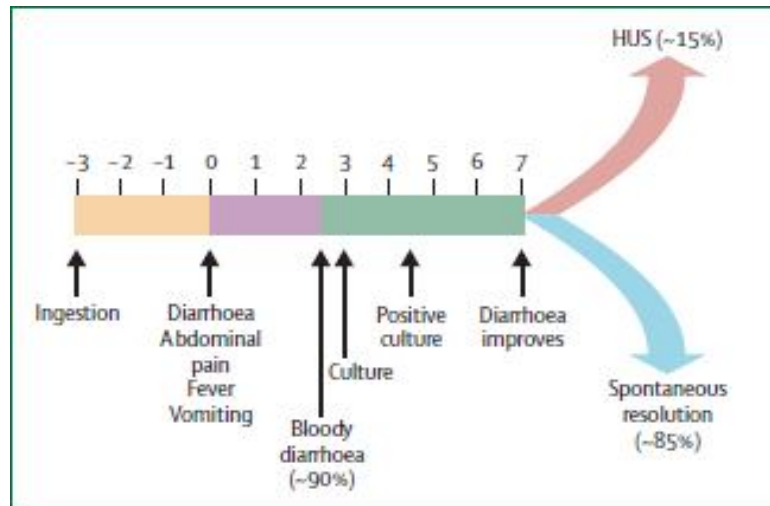


Fig.33 : Evolution clinique des infections à *E.Coli* O157 :H7
chez l'enfant (52)

2. Syndrome hémolytique et urémique (SHU):

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par la triade qui associe une anémie hémolytique intravasculaire mécanique avec schizocytose, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë (IRA). (151)

Avec le purpura thrombotique thrombocytopénique et autres affections, il constitue les microangiopathies thrombotiques (MAT) défini comme : un syndrome anatomoclinique qui consiste en l'association d'une anémie hémolytique de type microangiopathique, d'une thrombopénie périphérique et de lésions thrombotiques des microvaisseaux (152)

a. Phase prodromique :

Le SHU est précédé d'une phase prodromique avec diarrhée (90 %), sanglante dans les deux tiers des cas, vomissements, douleurs abdominales. Le SHU survient en moyenne 5-6 jours (1 à 35) après le début des signes digestifs(153). Seulement 5 % à 8 % des colites à STEC se compliquent de SHU. Ce pourcentage passe à 20 %-25 % en cas d'épidémie (52)

b. Phase aigue:

L'attention de l'entourage est attirée par la survenue brutale d'une altération de l'état général avec pâleur, fatigue, somnolence, parfois œdèmes ou absence d'urines, alors que la diarrhée, le plus souvent, a rétrocedé. La survenue de ces symptômes peu de temps après un épisode de diarrhée, a fortiori sanglante, doit faire penser au diagnostic, contrôler la tension artérielle et l'état d'hydratation et prescrire une numération-formule sanguine, un dosage de créatinine et un ionogramme sanguin. Le diagnostic est porté sur l'association de :

- ✧ une anémie (hémoglobine < 10g/dl, pouvant atteindre 3 ou 4g/dl), avec schizocytes (2 % à 10 %) ; lactico-déshydrogénase (LDH) supérieure à la normale, haptoglobine basse.
- ✧ une thrombopénie (< 150 000/mm³), généralement autour de 50 000-70 000/mm³, rarement inférieure à 30 000/mm³ et ne constituant en règle pas un risque de saignement
- ✧ une IRA avec créatininémie supérieure à la normale

Cinquante à 60 % des enfants sont oliguriques ou anuriques et doivent être dialysés. Si le diagnostic a tardé, des désordres hydroélectrolytiques dangereux peuvent être présents (hyperkaliémie > 6mmol/l, hyponatrémie < 130mmol/l, acidose [bicarbonates < 12 mmol/l]).(151)

Quelques Complications du syndrome hémolytique et urémique :

désordres neurologiques, signes d'hépatite ou de pancréatite, oedème pulmonaire, troubles du rythme cardiaque, mégacôlon toxique, perforation ou nécrose intestinale. Ces observations ont été établies pour les souches O157:H7. Elles sont similaires pour d'autres sérotypes (O26:H11, O111:H⁻) exprimant les principaux facteurs de virulence.

Le syndrome hémolytique et urémique touche surtout l'enfant de moins de 15 ans, cependant la souche O104 :H4 a touché essentiellement l'adulte jeune. (26)

3. Purpura thrombotique thrombocytopénique :

Les cinq signes cliniques essentiels rapportés dans les descriptions historiques, la fièvre, les manifestations neurologiques, l'atteinte rénale, l'anémie et la thrombopénie ne sont présents que chez 40% des patients .Ainsi la fièvre, modérée, est peu fréquente lors du diagnostic .Hormis les conséquences cliniques de l'anémie et de la thrombopénie, les manifestations initiales sont peu spécifiques associant une asthénie, des douleurs abdominales, des nausées, voire des vomissements. Les signes neurologiques sont un élément essentiel au diagnostic et sont à rechercher systématiquement à l'interrogatoire du fait de leur caractère fugace. Ils sont présents chez 60% des patients, à type de céphalées, convulsions, troubles déficitaires focaux (hémiparésie, aphasie, dysarthrie, amaurose), confusion et parfois coma.

L'atteinte rénale est peu fréquente (18%) et se traduit par une élévation modérée de la créatininémie (152)

B. Diagnostic paracliniques:

La confirmation de l'infection à STEC repose sur :

- ✧ recueil des selles ou écouvillonnage rectal (indispensable en l'absence de selles) pour culture des STEC et détection par *polymerase chain reaction* (PCR) de gènes de virulence ;
- ✧ prélèvement sanguin pour mise en évidence d'anticorps anticorps anti-LPS des huit sérotypes les plus fréquents en France par exemple : 026, 055, 091, 0103, 0111, 0128, 0145, 0157 .

Tableau 6 : éléments nécessaires pour le diagnostic de SHU à STEC.(154)

Examens nécessaires pour le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli* producteur de shigatoxines (STEC) et la prise en charge du patient.

Prélèvement	Examen	Précisions
Selles ou frottis rectal	Stx libre	Elisa et/ou culture sur <i>Vero cells</i>
	Gènes des Stx (<i>Stx1</i> et <i>Stx2</i>)	PCR (technique utilisée en France), résultat rapide (< 12 h)
	Kits de diagnostic rapide pour Stx libre, gènes des Stx ou antigène de 0157	Méthodes immunologiques après enrichissement des selles (pendant 18 h) Faux positifs non exceptionnels
	<i>E. coli</i> 0157:H7 Gènes de virulence (<i>Stx1</i> , <i>Stx2</i> , <i>eae</i> , <i>hlyA</i>)	Culture sur gélose Mac Conkey au sorbitol (0157:H7 ne fermente généralement pas le sorbitol) PCR
Sérum/sang	STEC autres que 0157:H7 Gènes de virulence Typage des souches isolées	Culture sur milieu pour entérobactéries PCR Sérologique (agglutination) ou moléculaire (PCR)
	Anticorps (IgM, IgG, IgA) anti-LPS	Elisa, immunoblot Recherche d'anticorps contre les sérotypes de STEC les plus fréquents en France
	NFS avec recherche de schizocytes	Hémoglobine, schizocytes, plaquettes = marqueurs hématologiques de l'évolution de la MAT Polynucléaires neutrophiles > 20 000/mm ³ = marqueurs de gravité
	Créatinine et ionogramme sanguin	Degré d'insuffisance rénale, équilibre électrolytique
	LDH et haptoglobine	Évolution de l'hémolyse
	Troponine	Taux élevé = ischémie/MAT myocardique
	Lipase, amylase, glycémie	Taux élevé de lipase/amylase ± hyperglycémie = MAT
	ASAT/ALAT ± bilirubine et PA	pancréatique/pancréatite ± diabète Taux élevé d'ASAT/ALAT= hépatite cytolitique Taux élevé de bilirubine/PA = cholestase
	Groupe sanguin, agglutinines irrégulières	Pour transfusion
	Rapport protéine/créatinine ou microalbumine/créatinine	Rapport protéine/créatinine ou microalbumine/créatinine excessif = MAT évolutive ou séquelles rénales (réduction néphronique)
Imagerie	Échocardiogramme, ECG	Si troponine élevée: dysfonction du ventricule gauche de type ischémique
	Radiographie du thorax	Taille du cœur (si HTA, surcharge)
	IRM cérébrale	Si symptômes neurologiques : recherche d'anomalies évocatrices de MAT cérébrale

Stx : shigatoxine ; *eae* : gène d'attachement et effacement, code l'intimine ; *hlyA* : gène de l'entérohémolysine ; PCR : *polymerase chain reaction* ; Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; MAT : microangiopathie thrombotique ; HTA : hypertension artérielle ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; LDH : lactodéshydrogénase ; NFS : numération-formule sanguine ; LPS : lipopolysaccharides ; Ig : immunoglobuline.

Le diagnostic des infections à *E. coli* producteurs de toxines Shiga est difficile, en raison de l'élimination rapide de ce pathovar du tube digestif. Au cours d'un SHU, leur concentration dans les selles décroît très rapidement entre le début du prodrome digestif et le moment du SHU ($< 10^2$ /g de selles) (181). Leur diagnostic requiert d'analyser les selles sur au moins 6 jours après le début des signes de colite hémorragique (182). L'enrichissement des selles est fortement recommandé (eau peptonée tamponnée avec vancomycine et céfixime).

Contrairement aux souches d'EHEC O157:H7, les autres *E. coli* producteurs de toxines de la famille Shiga ne possèdent pas de propriétés biochimiques communes pour les isoler sélectivement. Leur diagnostic implique de mettre en évidence d'une part les toxines produites (l'idéal) ou les gènes contrôlant leur production (à ce jour, le plus simple est la PCR utilisant des amorces spécifiques des gènes *Stx* codant pour la production des toxines Shiga), d'autre part les gènes *eae*, enfin sur l'augmentation du titre sérique anti LPS O157.

Plusieurs méthodes sont disponibles pour la détection des *E. coli* O157 après enrichissement. La séparation immunomagnétique grâce à des billes sensibilisées par des anticorps anti-LPS O157 est efficace (183).

La méthode de référence pour la recherche des toxines libres (surnageant de culture ou filtrats de selles) de la famille Shiga est la cytotoxicité sur cellules Véro ou HeLa (5, 184), suivie d'une séroneutralisation par un antisérum anti-Stx (185). Diverses épreuves immunologiques (Elisa, immunoérythrodosages, tests au latex, Elek test...) plus simples à mettre en oeuvre sont décrites (186) ; certaines sont commercialisées : Premier EHEC test[®] (187), VTEC RPLA[®] (188), VTEC-Screen RPLA[®] (189). Dans les nouvelles techniques, celles dont le principe

repose sur l'immunochromatographie (support plastique avec une membrane de cellulose imprégnée d'anticorps marqués à l'or) sont d'un grand intérêt en raison de leur simplicité, de leur robustesse, et de la possibilité de tester directement l'échantillon. Cette technique est disponible pour les *E. coli* O157:H7 (anticorps dirigés contre le LPS O157 et H7). Elle donne un résultat en 15 minutes (190). Sur ce principe, la recherche des toxines Shiga est en cours de mise au point (191).

De nombreuses épreuves pour la mise en évidence des gènes de pathogénicité des EHEC ont été développées. En raison de la faible concentration fécale des EHEC, l'amplification génique directement sur les selles est préconisée. Un enrichissement des selles sur 3 heures en eau peptonée est conseillé avant la PCR. Plusieurs systèmes sont décrits pour détecter et typer les gènes *Stx* et *eae*, et leurs variants (192), et des multiplex permettent la recherche simultanée de l'ensemble des gènes (principalement *Stx*, *eaeA*, *ehxA*) utiles au diagnostic (172,193, 194, 195, 196). Le dépistage génique direct ne dispense pas de l'isolement des souches, nécessaire aux études épidémiologiques. À partir des isollements bactériens, l'hybridation sur colonies est recommandée pour le repérage des colonies suspectes.

Plusieurs systèmes de PCR quantitatives en temps réel (1 à 3 heures) permettent d'amplifier et d'identifier simultanément le produit amplifié (suivi en temps réel de la réaction). Quel que soit le format de réaction (SYBRGreen, «molecular beacons», sondes d'hybridation, sondes de type Taqman) les mesures des réactions d'amplification reposent sur l'utilisation de sondes marquées avec des fluorophores : identification des STEC O157:H7 par amplification de l'extrémité 5' du gène *eae* (197), détection simultanée de *Stx1*,

Stx 2, *eae* (198), système avec sonde type « beacon » pour *Stx2* (199) du sérotype O157:H7. Différents systèmes pour l'amplification et la mesure simultanée de la fluorescence sur des appareils commercialisés (LightCycler, ABIprism 7700...) sont décrits pour : *Stx 1* et *Stx 2* (200) en multiplex avec deux sondes « beacon » couvrant tous leurs variants, et *rfb* codant pour une enzyme de biosynthèse de l'antigène O (201) détectant *E. coli* O157.

Le diagnostic sérologique repose sur le dosage dans un sérum précoce et un sérum tardif des anticorps dirigés contre les toxines Shiga et le LPS des principaux sérotypes (O26, O91, O103, O111, O128, et O145) d'EHEC. Le titre en anticorps est directement lié à la gravité de la maladie. Il est déterminé par différentes techniques (Elisa, immunoblot, hémagglutination) qui détectent IgM, IgG et IgA (202, 203).

➤ **Cas particulier des EHEC O157:H7**

Environ 95 % des souches de *E. coli* d'origine humaine fermentent le sorbitol en 24 heures ; à l'inverse *E. coli* O157:H7 ne le fermente habituellement pas (204). Quelques exceptions sont cependant rapportées (205). D'autre part, si environ 95 % des *E. coli* sont β -glucuronidase positive, la plupart des souches d'*E.coli* O157 ne produisent pas cette enzyme (206). Ces deux particularités facilitent l'isolement des EHEC O157:H7. Ainsi, **la gélose MacConkey** au sorbitol (SMAC) augmente le caractère sélectif vis-à-vis de O157:H7 et l'ajout (0,1 g/l) de 5 bromo-4 chloro-indoxy- β -D-glucuronide (BCIG) réduit significativement le risque de faux positif par rapport à la seule utilisation du SMAC.

Le test rapide fluorescent détectant *E. coli* O157 utilise le 4-méthylumbelliféryl β -D-glucuronide (MUG) comme indicateur hydrolysé en un composé fluorescent par l'enzyme β -glucuronidase (207). Les concentrations minimales inhibitrices des *E. coli* O157 pour la céfixime et le tellurite étant plus élevées que pour les autres *E. coli* et certains genres sorbitol négatif comme *Aeromonas sp.* ou *Plesiomonas sp.*, Zadik et al. (208) proposent un SMAC avec tellurite et céfixime qui améliore son caractère sélectif. Cependant, des souches *E. coli* O157:H7- fermentant le sorbitol et sensibles aux concentrations élevées de tellurite ont été décrites (209). Deux milieux chromogènes spécifiques du sérotype O157:H7 sont commercialisés : CHROMagar *E. coli* O157:H7 (CHROMagar) et O157:H7 ID (BioMérieux) (99).

Une proportion importante d'EHEC O157:H7 a la propriété de produire une entérohémolysine décelable sur gélose contenant des érythrocytes de moutons lavés, additionnés d'ions Ca^{2+} (210), mais les colonies hémolytiques doivent être confirmées par la mise en évidence du gène *Stx* car des EHEC non-O157 et d'autres O157 qui fermentent le sorbitol, ne produisent pas l'entérohémolysine (211).

Toute colonie suspecte d'être un *E. coli* O157:H7 doit être confirmée :

- ✧ au niveau phénotypique par une galerie d'identification classique suivie d'un test d'agglutination pour vérifier l'antigène somatique O157 et l'antigène flagellaire H7 si la souche est mobile, et la production de vérotoxines (Elisa, culture cellulaire avec séroneutralisation) ;

- ✧ au niveau génétique, outre la recherche des gènes *Stx* , plusieurs confirmations spécifiques du sérotype O157:H7 sont possibles :
- Détection du gène *uidA* codant la β -glucuronidase présent même chez les souches n'exprimant pas l'activité enzymatique. La mutation en position 92 (remplacement d'une thymine par une guanine) de la séquence de ce gène est retrouvée chez toutes les souches d'*E. coli* O157:H7 et représente un marqueur épidémiologique efficace (212) et est utilisée comme sonde oligonucléotidique spécifique (y compris du variant immobile).
 - Détection du gène *fliC* codant le flagelle H7. Pour caractériser les souches non mobiles (NM), Fields et al. (213) ont développé une PCR couplée au profil de restriction. Un profil de restriction unique (profil A avec 3 bandes) existe pour les O157:H7, les O157:NM producteurs de toxine Shiga ;
 - Détection d'un gène *rfb* codant l'une des enzymes de la biosynthèse du LPS, qui se situe sur un locus chromosomique. Un couple d'amorces permet d'amplifier le gène *rfb* E de 497 pb présent uniquement chez les EHEC O157:H7 et O157:NM (193).



VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des infections intestinales à *E. coli* O157:H7 comprend des causes infectieuses et non infectieuses (tableau). Parmi les causes infectieuses, il faut aussi considérer les souches d'*E. coli* de sérotypes autres que O157:H7 associées au syndrome hémolytique urémique(SHU).

Par exemple, l'absence de fièvre, une diarrhée sanglante et la présence de douleurs abdominales importantes peuvent mener à un diagnostic d'invagination intestinale chez l'enfant ou de colite ischémique chez la personne âgée.

Tableau 7 : diagnostic différentiel des colites infectieuses causées
par *E. Coli* O157 :H7

Le diagnostic différentiel des colites infectieuses causées par *E. Coli* O157:H7

Causes infectieuses

Shigella species sp.
Salmonella sp.
Campylobacter sp.
Yersinia enterocolitica
Clostridium difficile
Vibrio sp.
Entamoeba histolytica
Cryptosporidium sp.
Isospora belli
Giardia lamblia

Causes non infectieuses connues

Colite ulcéreuse
Maladie de Crohn
Intussusception
Colite ischémique
Diverticulose
Appendicite

Autres diagnostic différentiel : (154)

- ✧ Maladie de système : LUPUS, Sclérodermie.
- ✧ SHU post-chimiothérapie.
- ✧ SHU de cause médicamenteuse : la ciclosporine A, l'interféron α , le clopidogrel et la quinine.
- ✧ La néphroangiosclérose.
- ✧ Déficit en vitamine B12.
- ✧ HELLP syndrome.
- ✧ HTA maligne.



IX. TRAITEMENT:

L'association d'*Escherichia coli* producteur de vérotoxines (VTEC) avec la maladie humaine remonte à plus de 30 ans (5-155). La survenue de flambées dues à VTEC aux Etats-Unis en 1982 (156) a attiré l'attention du monde sur ces agents pathogènes. Un vaste corpus de connaissances ont été accumulées, malgré ces informations, le succès du traitement de ces infections est resté encore inaccessible.

La production de Vero / Shiga toxines ont été considéré comme le fondement du pouvoir pathogène des ECEH, cependant, d'autres toxines telles que cytotoxine subtilase (SubAB) (157) et entérotoxine cytolétale et distendante (158) et la protéase inhibiteur de la C1 estérase de EHEC (STEC) jouent probablement un rôle.

Les différents mécanismes physiopathologiques et Les interactions cellules microbiennes / hôte pourrait représenter de nouvelles cibles thérapeutiques.

Stratégies de traitement actuelles : une approche multi-cible.

SHU comprend une insuffisance rénale aiguë et ses Perturbations indirectes de l'équilibre hydro-électrolytique, une hémolyse ,une interruption de la cascade de la coagulation et une thrombopénie avec le risque d'accident vasculaire cérébral. Ce syndrome, ainsi que les autres effets de la toxine, doivent être gérés et attaqués de toute urgence à l'aide d'une approche multi-cible.

Il s'agit de l'institution de mesures générales de soutien, antiplaquettaires et des agents thrombolytiques et inhibiteurs de la thrombine, l'utilisation sélective d'antibiotiques, les probiotiques, les neutralisants des toxines (Liants synthétiques et naturels, des anticorps), et des anticorps contre la voie pathogénique constituent des éléments clé pour interrompre les processus pathologiques (Par exemple, l'inhibition de la formation du complexe terminale du complément).

Le tableau 8 résume l'approche de la gestion des listes de traitements mises à l'essai et à l'expérimentation:

Tableau 8: tableau résumant les différents moyens
de prise en charge d'une affection par *EHEC*

Problem	Traitement	Details
Déséquilibre hydro-électrolytique	Perfusion de liquides en intra_veineuse	L'équilibration hydroélectrolytique précoce réduit le risque de SHU avec IR après les infections à <i>EHEC</i> . Liquide isotoniques en intraveineuse pendant les quatre premiers jours suivant une diarrhée hémorragique.
Insuffisance rénale aiguë.	Thérapie de remplacement rénal. Aphérèse antihypertenseurs	Dialyse péritonéale (sans danger si thrombopénie) ;hémodialyse ;transfusion de Plasma ;Echange plasmatique. Bénéfice incertain
Anémie hémolytique		Transfusion par CGR
Thrombopénie		Transfusion plaquettaire
Prévention des effets des toxines	Antibiotiques Neutralisants liminaux des toxines	Généralement à éviter en raison de VT / Stx / libération d'endotoxine létales après lyse bactérienne . b-lactames à évite. Sans benefice
Bloqueurs de l'interaction bactérie-cellule hôte	probiotiques	Bactéries expriment des molécules inoffensifs de surface qui imitent les récepteurs de la cellule hôte, trompant le pathogène et empêchant la fixation à la cellule hôte. Peu efficaces chez les patients symptomatiques mais pourrait être bénéfique comme prophylactique pour la famille et les personnes contacts étroits / exposés . Surnageant des cultures de Bifidobacterium longum est HY8001 destiné à inhiber l'effet de VT / Stx par interférence de la sous-unité B de TT en se liant à Gb3.
inhibiteur de la formation du complexe terminale du complément	Eculizumab	Anticorps monoclonal qui bloque l'activation du complément par la voie alterne Dans les bons résultats obtenus, il est donné en intra veineuse. 2 à 4 cures avec une intervalle de 7 jour.

A. Mesures générales de soutien :

La thérapie Aiguë de remplacement rénal (ARRT), par exemple, La dialyse péritonéale (DP) ou hémodialyse a montré son efficacité pour améliorer les résultats. La dialyse péritonéale chez Les enfants atteints du SHU et d'insuffisance rénale aiguë survenue au début peut-être utile sans risque de saignement chez les patients ayant un faible thrombopénie surtout si il y'a pas d'épisodes hémorragiques enregistrées (159) Alternativement, l'hémodialyse est souvent nécessaire. Un traitement antihypertenseur pour l'hypertension dans le cas échéant est également nécessaire. La perfusion de plasma frais semble avoir un rôle bénéfique (160), toutefois, bénéficier d'aphérèse reste incertaine (161).

B. La gestion des problèmes hématologiques et de coagulopathie :

La Surveillance de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des plaquettes est essentielle. Un bilan d'Hémolyse avec du lactate déshydrogénase (LDH) et de l'haptoglobine est également utile.

L'Anémie résultant d'une hémolyse peut demander la correction avec des transfusions de sang total ou de globules rouges.

La transfusion plaquettaire est rarement nécessaire et le plus souvent éviter (52,162).

C. Prévenir les effets néfastes des toxines :

Antbiotiques /pas d'antibiotiques ??!!!

En raison de la possibilité de libération indésirable de vérotoxine(VT) / Stx par morts des cellules bactériennes, les antibiotiques sont généralement évités (149) En outre, le risque de libération d'endotoxines pourrait ajouter au patient une potentielle évolution mortel. Des Concentrations in vitro subinhibitrices d'antibiotiques peut augmenter la production et la libération de VT / Stx (163) via l'induction des bactériophages (164). Une étude sur les souris(165) et les porcs (166) a justifié des essais de la fosfomycine sur l'Homme. Cependant, des données prospectives regroupées n'ont montré aucun avantage des antibiotiques (167). Seul les essais sur la fosfomycine ont été rapportée (168). Cependant, ils ont été mis en doute (169).

Alors que de nombreux médecins au Japon continuent d'utiliser les antibiotiques, y compris la fosfomycine chez les patients atteints ou probablement atteints d'Infections entériques à STEC ,le consensus indique que les antibiotiques doivent être évitée (52). Plus des données récentes confirment cela en particulier pour les β -lactamines et d'autres antibiotiques bactéricides (170).

D. Neutralisants luminaux des toxines :

Les stratégies faisant appel à un ligand qui imite le récepteur des Stx, globotriaosylcéramide (Gb3), la liaison à Stx dans le tractus gastro-intestinal des voies digestives a pour but d'empêcher la diffusion de la toxine à des sites extra-intestinales.

Toutefois, en pratique clinique, le dommage doit déjà être fait avant que ces ligands peuvent agir. Un seul essai clinique a été mené (sans succès) avec un agent, Synsorb PK (171).

Les Neutralisants intraluminaux pourraient être efficace dans la réduction de l'absorption systémique de la toxine, mais parce que la toxine est soi-disant pas trouvé dans le sérum, des études visant à examiner l'effet des neutralisants sur les effets toxiques de leucocytes polynucléaires comme une première étape.

E. Les Anticorps :

Les anticorps spécifiques de Shiga toxine sont potentiellement utiles en tant qu'agents thérapeutiques. Les Anticorps monoclonaux ciblant une sous-unité de Stx1 ont été montrés très protecteurs lorsqu'ils sont administrés aux animaux traités. Les Immunoglobulines administrés par voie orale ont été utilisé en thérapeutique pour un certain nombre d'infections gastro-intestinales (par exemple, le rotavirus; GASTROGARD-R) (172)

F. Autres neutralisateurs de toxine:

La plupart de ces agents se lient à la toxine directement et inhibe la liaison à son récepteur présent sur les cellules cibles. Ces nouvelles neutralisants Stx peut offrir une nouvelle thérapeutique contre les infections par *STEC* / *EHEC* (173)

Récemment, il a été montré que le manganèse métallique (Mn^{2+}) bloque la mobilité de l'endosome-à-Golgi de STx. (174) Ceci offre une approche thérapeutique peu cher.

Lapeyraque et al. ont rapporté récemment, chez trois enfants atteints de SHU à *STEC* sévère, avec atteinte du SNC (trois sur trois), défaillance cardiaque ischémique et diabète (un sur trois), une amélioration spectaculaire dès la première injection d'éculizumab, bloqueur du complément (fig 33). Un grand nombre de patients ont été traités par l'éculizumab au cours de l'épidémie allemande et française, avec des résultats semble-t-il positifs (congrès de l'American Society of Nephrology, 10 novembre 2011, non publié). À ce jour, ce traitement paraît justifié en cas d'atteintes du SNC, cardiaque ou multiviscérale, bien que son efficacité dans ces situations reste à confirmer. Dans les cas sans atteinte extrarénale, seule une étude prospective randomisée permettrait de savoir si l'éculizumab administré à la phase aiguë est bénéfique sur le pronostic rénal à long terme. (175)

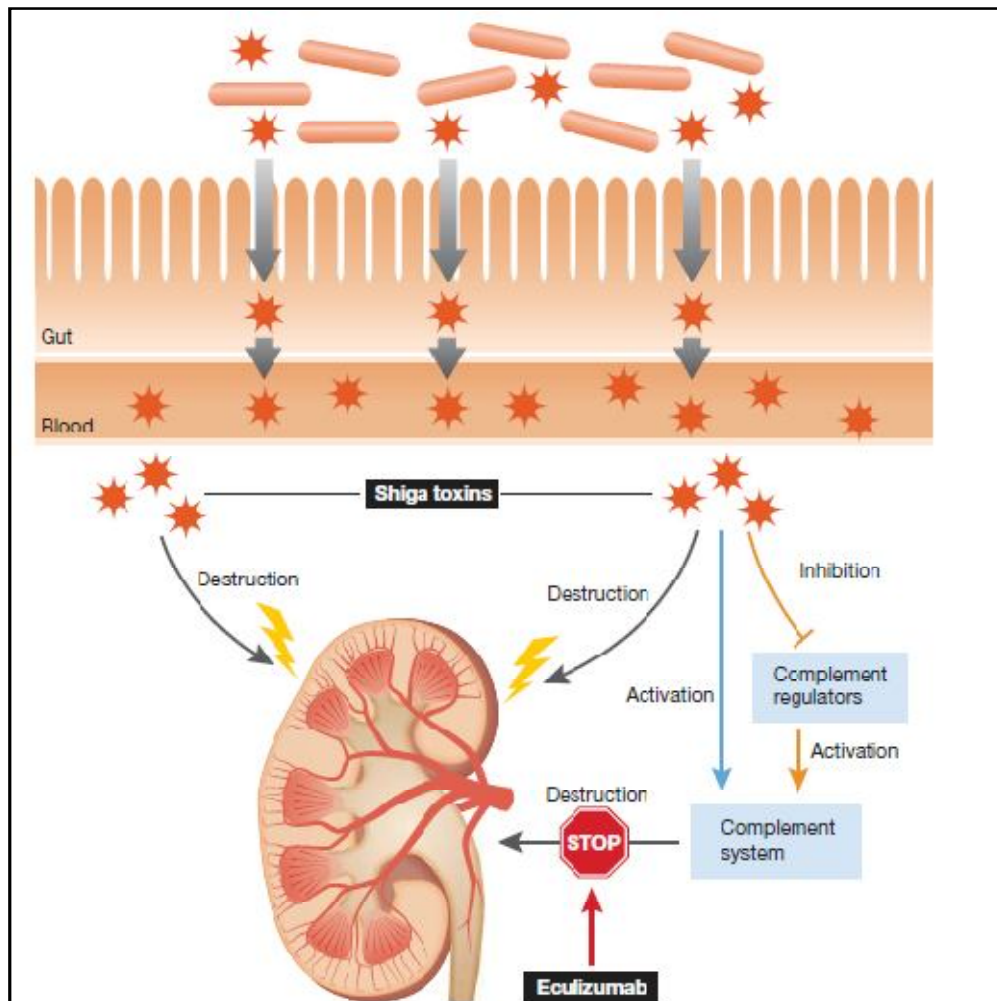


Figure 34 : schéma montrant l'action de l'Eculizumab (215):

Après l'infection, l'EHEC reste au niveau de l'intestin, mais les shiga toxines rejoignent la circulation générale affectant plusieurs organes notamment les reins. Ces toxines activent aussi la cascade du complément par la voie alterne (flèche en bleu), cette activation est renforcée par l'inactivation par ces mêmes toxines des régulateurs inhibiteurs du système de complément (voie en orange). L'activation du complément peut être bloquée par l'Eculizumab en empêchant le clivage du fragment C5 du complément.(215)



X. PREVENTION:

Des recommandations ciblées, auprès des consommateurs sont essentielles pour prévenir le risque de contamination. Ainsi, la transmission des infections à *EHEC* peut être prévenue par des gestes simples:

A. 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).
- ✧ 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'OFSP (166) 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.

B. 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.

C. Les vaccins

Plusieurs stratégies vaccinales ont été utilisées avec succès variables dans un certain nombre de modèles animaux. Les stratégies ont impliqué l'utilisation de protéines de virulence comme Escherichia Stx, intimine et Une protéine sécrétée(ESPA) (176) ou des peptides (177) ou des protéines de fusion de Sous-unités A et B de Stx2 et Stx1 comme Stx2Am-Stx1B ou des cellules fantômes avirulentes de EHEC O157: H7(178).

Les anticorps produits chez les humains atteints du SHU et chez les lapins immunisés avec des protéines de type III (T3SPs) sécrétées par quatre sérotypes de STEC, et inoculées expérimentalement au bétail, a révélé des protéines communes à plusieurs sérotypes causant le SHU(179). Celles-ci étaient très immunogènes chez les sujets vaccinés ou naturellement infectés et représentent les futurs candidats pour un vaccin contre STEC.

Ainsi que les vaccins à base de protéines, les vaccins à ADN sont en développement récent dans la prévention de l'EHEC, ils fournissent des résultats encourageants dans un modèle murin (180).

Le mode d'administration (par voie intramusculaire, intranasale, par voie orale, intra-gastrique, etc.) d'un certain nombre de ces vaccins affecte non seulement l'immunogénicité, mais aussi la protection.



L'*Escherichia coli* est un locataire habituel du tube digestif, pourtant, elle a acquis avec le temps un pouvoir pathogène grâce à plusieurs mécanismes. L'EHEC est responsable, depuis plus de trente ans, de nombreuses affections sporadiques ainsi qu'épidémiques par ses multiples souches dont les plus importants : l'*E.Coli* O157 :H7 et actuellement l'*E.Coli* O104 :H4.

Par ses nombreux mécanismes de virulence l'EHEC peut causer des maladies pouvant être létales comme la colite hémorragique et le syndrome hémolytique et urémique. Le traitement est principalement symptomatique avec des essais prometteurs en cours.

Les foyers de plus en plus nombreux et les fréquentes Maladie à EHEC nous rappellent constamment le besoin urgent pour protéger la population contre ces bactéries émergentes. La prévention reste le moyen le plus efficace en se basant sur l'hygiène alimentaire et personnelle, des essais pour un vaccin sont attendus avec optimisme.

Manifestement, les infections par l'EHEC ne sont pas encore maîtrisées, dans cette thèse, on a essayé d'actualiser les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur cette bactérie perfide et meurtrière.



Résumé

-Titre : L'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique : actualités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

-Auteur : FADILI Mohamed Aziz

-Rapporteur : Professeur Sakina EL HAMZAOU

-Mots clés : *Escherichia coli* entérohémorragique, shigatoxines, syndrome hémolytique et urémique, *Escherichia coli* O157:H7, traitement

L'*Escherichia coli* entéro-hémorragique est une bactérie du groupe *E. coli* qui peut causer de graves maladies : colites hémorragique, syndrome hémolytique et urémique. Leur pouvoir pathogène provient de facteurs de virulence qui permettent aux bactéries de coloniser l'intestin et de livrer des toxines extrêmement puissantes, connues sous le nom de vérotoxines (VT) ou des Shiga toxines (Stx), à la circulation systémique

Le réservoir naturel est représenté majoritairement par le tube digestif des bovins, accessoirement : les légumes, l'eau, grains germés. La transmission à l'homme se fait par les aliments et les eaux contaminées mais aussi inter humaine et des animaux.

Le processus infectieux implique des facteurs bactériens et de l'hôte, le diagnostic repose sur l'isolement et l'identification de l'organisme à partir des selles par des méthodes sérologiques et immunologiques.

L'émergence de nouvelles souches hautement pathogènes par transfert horizontal à partir d'un type d'ECEP a créé un problème thérapeutique en l'absence de traitement curatif, des solutions encourageantes sont attendues avec optimisme.

Les mesures d'hygiène générale notamment alimentaire et individuelle restent le meilleur moyen de prévention, des recherches prometteuses pour un vaccin sont en cours.

Summary

-Title: Infection with enterohemorrhagic Escherichia coli: current epidemiological, diagnostic and therapeutic.

-Author: Mohamed Aziz FADILI

-Raporter: Professor Sakina EL HAMZAOU

-Keywords: Enterohaemorrhagic Escherichia coli, Shiga toxin hemolytic uremic syndrome and Escherichia coli O157: H7, treatment

The enterohemorrhagic Escherichia coli is a bacterium of the group E. coli that can cause serious disease: ulcerative colitis, hemolytic uremic syndrome. Their pathogenicity derived from their virulence factors that allow bacteria to colonize the colon and deliver extremely pathogenic toxins known as verotoxin (VT) or Shiga toxin (Stx) in the systemic circulation

The natural reservoir is represented mainly by the digestive tract of cattle, also: vegetables, water, grains germs. Transmission to humans is through food and contaminated water but also from humans and animals infected.

The infectious process involves bacterial factors and the host, the diagnosis is based on isolation and identification of the organism from stool by serological and immunological methods.

The emergence of new highly pathogenic strains by horizontal transfer from one type of EPEC has created a therapeutic problem in the absence of a cure, promising solutions are awaited with optimism

General hygiene measures including food and personal remain the best means of prevention, encouraging researches for a vaccine are underway.

الملخص

اللقب: العدوى بالبكتيريا القولونية المنزفة للأمعاء :مستجدات الحالة الوبائية، التشخيص والعلاج.

المؤلف: محمد عزيز فاضلي

المقرر: الأستاذة سكيمة حمزاوي

كلمات البحث : البكتيريا القولونية المنزفة للأمعاء ،متلازمة انحلال الدم اليوريمي، سموم الشيغا العلاج

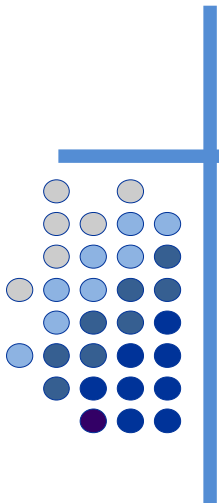
تنتمي البكتيريا القولونية المنزفة للأمعاء لمجموعة البكتيريا القولونية التي يمكن أن تسبب أمراضا خطيرة:إلتهاب القولون النزيفي،متلازمة انحلال الدم اليوريمي.القدرة الإمرضية لهذه البكتيريا مستمدة من عوامل الفوعة التي تمكنها من استعمار القولون ونشر سموم قوية للغاية تعرف باسم سموم فير أو سموم شيغا في الجهاز الدوراني الدموي

ويمثل الجهاز الهضمي للماشية بدرجة أولى المستودع الطبيعي تليه:الخضروات،المياه،والبذور.أما طرق انتقال العدوى للبشر فتتم من خلال الغذاء والمياه الملوثة ولكن أيضا عن طريق الإنسان والحيوانات

تتدخل عدة عوامل متعلقة بالبكتيريا نفسها وبالكائن المضيف في عملية العدوى.ويستند التشخيص على عزل الكائن الحي من البراز والتعرف عليه بالطرق المصلية والمناعية

لقد خلق ظهور سلالات جديدة شديدة العدوى ،عن طريق التحويل الأفقي انطلاقا من أحد أنواع البكتيرية القولونية المرضية، مشكلة علاجية.وفي ظل عدم وجود علاج تُنتظر حلول واعدة بتفاؤل

و تظل تدابير النظافة العامة بما في ذلك الشخصية و الغذائية أفضل وسيلة للوقاية، كما أن بحوثا واعدة جارية من أجل صنع لقاح



Références

- [1] **Euzéby JP.** Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. 12 Juin 2007 posting date
- [2] **Ghebru H.** Contribution à l'étude du pouvoir pathogène des Escherichia coli. Mémoire de maîtrise et Sciences Vétérinaires en Microbiologie Immunologie, Nantes.1988.
- [3] **Forestier C, Livrelli V, Joly B.** Actualités sur l'épidémiologie et les facteurs de pathogénicité des Escherichia coli entéro-virulents. Lettre Infectiologie. 1998;13:9-14
- [4] **Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL.** Pathogenic Escherichia coli. Nat Rev Microbiol.2004; 2:123-40.
- [5] **Konowalchuk J., Speirs J.I., Stavric S.** Vero response to a cytotoxin of Escherichia coli *Infect Immun* 1977 ; 18 : 775-779
- [6] **Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR.** Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. N Engl J Med.1983; 308:681-5.
- [7] **Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C.** Sporadic cases of haemolytic-uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. Lancet. 1983;1:619-20
- [8] **Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H.** The association between idiopathic hemolytic-uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli. J Infect Dis.1985;151: 775-82.
- [9] **Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI.** A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7- associated bloody diarrhea and hemolytic-uremic syndrome from hamburgers. JAMA. 1994;272:1349-53

- [10] **Izumiya H, Terajima J, Wada A, Inagaki Y, Itoh K, Tamura K, et al.** Molecular typing of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O 157: H7 isolates in Japan by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.* 1997;3:1675-80.
- [11] **Cowden JM.** Scottish outbreak of *Escherichia coli* O157, November-December 1996. *Eurosurveillance.* 1997; 2:1-2
- [12] **Frank C., Werber D., Cramer J.P., Askar M., Faber M., Heiden M.A. , et al.** The HUS Investigation Team. Epidemic profile of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany - preliminary report *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1771-1780
- [13] **Kemper M.J.** Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 161-164
- [14] **K.L. Moore, A.F. Dalley , A.Dhem (Traduction), J.Milaire (Traduction).** anatomie médicale. De Boeck. 2007
- [15] **F.H.NETTER, MACHADO,** Atlas d'anatomie humaine 4^{ème} édition, masson, 2009
- [16] **Martin E, Pointreau Y, Roche-forestier S, Barillot I.** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle. Elsevier Masson. 2010.
- [17] **Ulrich Welsh.** Sobotta précis d'histologie. : Cytologie histologie anatomie microscopique, chapitre : organes de la digestion. Edition médicales internationales Lavoisier .2004 : 334-346
- [18] **Robert Leloup et ses collaborateurs.** Atlas d'histologie humaine et animale, Coupes histologiques et leur description : chapitre 14 système digestif, 5: intestin grêle. 2007

- [19] **Alain Stevens, Jean Lowe.** Histologie humaine, chapitre 11 : le tube digestif. 3^{eme} édition Elsevier Masson. 2006 : 228-237
- [20] **Turnbull GK, Vanner SJ, Burnstein M .**L'intestin grêle :In Principes fondamentaux de gastro-entérologie. Edmonton, Association canadienne de gastro-entérologie. 1997 : 200-202.
- [21] **Nicole Menche .**Anatomie physiologie biologie, chapitre : système digestif, nutrition et métabolisme. 3^{eme} édition française . 2006 : 338-35
- [22] **Martin Catala, Jean-Michel André, Jacques Poirier .**Histologie : organes, systèmes et appareils : chapitre appareil digestif. 2007-2008:26-27
- [23] **REIN ET VOIES URINAIRE,** Université de Fribourg, département d'histologie. [www.unifr.ch /histologie](http://www.unifr.ch/histologie) 2006
- [24] **Leclerc V.1, Le Querrec F.2, Andral B.3, Vernozy-Rozand C** ÉPIDÉMIOLOGIE DES ESCHERICHIA COLI VÉROCYTOTOXIQUES ET ALIMENTATION 2001.
- [25] **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
- [26] **Chi-Jung Wu, Po-Ren Hsueh, Wen-Chien Ko** A new health threat in Europe: Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 infections Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2011) 44, 390-393
- [27] **Espié E, Leclerc V.** Epidémiologie humaine des STEC, In AFSSA : Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC). AFSSA, Maisons-Alfort. 2003: 61-80)

- [28] **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
- [29] **Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjan P, Filliol I, Vaillant V.** Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2006. Dossiers thématiques. Institut de Veille Sanitaire. 2006
- [30] **Nathanson S.** Savoir penser à un syndrome hémolytique et urémique (SHU), *archives de pédiatrie Elsevier Masson* .2007; 14 :501-503
- [31] **Casenave C , Desenclos JC , 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; 48: 222-224
- [32] **Allerberger F ,Wagner M,Schweiger P,Rammer HP , Resch A ,Dierich MP et al.** *Escherichia coli* O157 infections and unpasteurised milk. *Euro Surveill* .2001;6: 147-151
- [33] **Heuvelink AE, Van H C ,Zwartkruis -Nahuis J T , van O R , Edink K, van Duynhoven Y.** *Escherichia coli* O157 infection associated with a petting zoo. *Epidemiol Infect.*2002; 129:295-302
- [34] **Crump JA ,Sulka AC ,Langer AJ , Schaben C ,Crielly AS , 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
- [35] **Strachan NJ, Dunn GM, Locking ME, Reid TM, Ogden ID.** *Escherichia coli* O157: burger bug or environmental pathogen?. *Int J Food Microbiol.*2006;112: 129-137

- [36] Center for disease control outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 infections among children associated with farms visits. Pennsylvania and Washington 2001. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50:293-297
- [37] **A. BRISABOIS, F. GAUCHARD, B. ANDRAL, H. BRUGÈRE, E. ESPIÉ, V. LECLERC, S. ROZE, C. VERNOZY-ROZAND,** ÉPIDÉMIOLOGIE DES *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE SHIGA-TOXINES, *Bulletin Épidémiologique* n°12,2003
- [38] **Chahed A , China B , Daube G.** Les *Escherichia coli* producteurs de Shigatoxines dans les toxi-infections d'origine alimentaire . *Ann Méd Vét.* 2007 ; 151 : 215-246
- [39] **F .R.J MOMMEJA ,** contamination des effluents d'abattoir par des *Escherichia coli* producteurs de shiga toxines, dissémination environnementale et conséquences en santé publique. Thèse 2004.TOU 3-4038
- [40] **Espie E, Tran Mirth NN, Vaillant V, Cloarec S, Novo R, Mariani-Kurkdjian P et al.** Evaluation de la surveillance du syndrome hémolytique et urémique typique ou post-diarrhéique en France, 1996-2003. *Institut de veille sanitaire.* 2006:29.
- [41] **Karch H , Tarr PI , Bielaszewska M.** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int J Med Microbiol.* 2005; 295:405-418
- [42] **Gerber A , Karch H , Ailerberger E, Verweyen HM ,Zimmerhackl LB.** Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis.* 2002; 186(4):493-500.
- [43] **Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T et al.** Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(4) :590-596.

- [44] **ESCHERICHIA COLI ENTERROHEMORRAGIQUE.**Office vétérinaire federal.département fédéral de l'économie 04/2011 Confédération suisse.
- [45] **Tozzi AE , Caprioli A , Minelli E, Gianviti A, Edefonti A et al.**Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988-2000.*Emerg Infect Dis.*2003; 9(1):106-108.
- [46] **H.VALLY,G.HALL,A.DYDA,J.RAUPACH,K.KNOPE,B.COMBS AND P.DESMARCHELIER.** Epidemiology of Shiga toxin producing *Escherichia coli* in Australia,2000-2010.*BMC public health* 2012,12:63
- [47] **Scheutz E, Olesen B , Engberg J , Petersen AM , Molbak 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,Dublin, Ireland. 2001.
- [48] **Effler E., Isaäcson M., Arntzen L. et al.:**Factors contributing to the emergence of *Escherichia coli* O157:H7 in Africa *Emerging Infectious Disease – 2001 - 7* : 812-819
- [49] **Center for disease control.**(2010).investigating update: multistate outbreak of human *E.Coli* O157:H7 infections.www.cdc.gov/ncezid/dfwed/pdfs/national-stec-surveillance-overiew-508c.pdf.
- [50] **Large TM, Walk ST, Whittam TS.** Variation in acid resistance among shiga toxin producing clones of pathogenic *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2493-2500.
- [51] **Thorpe CM, Hurley BP, Acheson DW.** Shiga toxin interactions with the intestinal epithelium. *Methods Mol Med.* 2003;73:263-73

- [52] **Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL.** Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1073-86
- [53] **Price SB, Cheng CM, Kaspar CW, Wright JC, DeGraves FJ, Penfound TA, et al.** Role of *rpoS* in Acid Resistance and Fecal Shedding of *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:632-7.
- [54] **Mates AK, Sayed AK, Foster JW.** Products of the *Escherichia coli* Acid Fitness Island Attenuate Metabolite Stress at Extremely Low PH and Mediate a Cell Density-Dependent Acid Resistance. *J Bacteriol*. 2007;189:2759-68.
- [55] **Phillips AD, Navabpour S, Hicks S, Dougan G, Wallis T, Frankel G.** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 target Peyer's patches in humans and cause attaching/effacing lesions in both human and bovine intestine. *Gut*. 2000;47:377-81.
- [56] **Adrienne WP, Potjanee S, Ursula MT, Hui W, James CP.** A new family of potent AB5 cytotoxins produced by Shiga toxigenic *Escherichia coli*. *J Exp Med*. 2004;200:35-46
- [57] **Wales AD, Pearson GR, Skuse AM, Roe JM, Hayes CM, Cookson AL, et al.** Attaching and Effacing Lesions Caused by *Escherichia coli* O157:H7 in Experimentally Inoculated Neonatal Lambs. *J Med Microbiol*. 2001;50:752-8.
- [58] **Jerse AE, Gicquelais KG, Kaper JB.** Plasmid and chromosomal elements involved in the pathogenesis of attaching and effacing *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1991;59:3869-75
- [59] **Kenny B, DeVinney R, Stein M, Reinscheid DJ, Frey EA, Finlay BB.** Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) transfers its receptor for intimate adherence into mammalian cells. *Cell*. 1997;91:511-20.

- [60] **Luo Y, Frey EA, Pfuetzner RA, Creagh AL, Knoechel DG, Haynes CA, et al.** Crystal Structure of Enteropathogenic Escherichia coli Intimin-Receptor Complex. *Nature*. 2000; 405:1073-7
- [61] **Ghosh P.** Process of protein transport by the type III secretion system. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004; 68:771-95
- [62] **He SY, Nomura K, Whitam TS.** Type III protein secretion mechanism in mammalian and plant pathogens. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1694:181-206
- [63] **Garmendia J, Frankel G, Crepin VF.** Enteropathogenic and Enterohemorrhagic Escherichia coli Infections: Translocation, Translocation, Translocation. *Infect Immun*. 2005; 73:2573-85
- [64] **Decludt B, Bouvet P, Mariani-Kurkdjian P, Grimont F, Grimont PA, Hubert B, et al.** Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in children in France. *Société de Néphrologie Pédiatrique Epidemiol Infect*. 2000;124:215-20.
- [65] **Rodrigue DC, Mast EE, Greene KD, Davis JP, Hutchinson MA, Wells JG, et al.** A university outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J Infect Dis*. 1995;172:1122-5.
- [66] **Pollock KG, Young D, Beattie TJ, Todd WT.** Clinical surveillance of thrombotic microangiopathies in Scotland, 2003-2005. *Epidemiol Infect*. 2007:1-7
- [67] **Carney E, O'Brien SB, Sheridan JJ, McDowell DA, Blair IS, Duffy G.** Prevalence and level of Escherichia coli O157 on beef trimmings, carcasses and boned head meat at a beef slaughter plant. *Food Microbiol*. 2006; 23:52-9.

- [68] **Strockbine NA, Jackson MP, Sung LM, Holmes RK, O'Brien AD.** Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* type 1. *J Bacteriol.* 1988; 170:1116-22.
- [69] **O'Brien AD, Holmes RK.** Shiga and Shiga-Like Toxins. *Microbiol Rev.* 1987;51:206-20.
- [70] **Calderwood SB, Akeson DWK, Keusch GT, Barrett TJ, Griffin PM.** Proposed New nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News.* 1996;62:118-9.
- [71] **Ghosh P.** Process of protein transport by the type III secretion system. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004; 68:771-95.
- [72] **Hurley BP, Jacewicz M, Thorpe CM, Lincicome LL, King AJ, Keusch GT, et al.** Shiga toxins 1 and 2 translocate differently across polarized intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 1999; 67:6670-7.
- [73] **Beutin L, Steinruck H, Krause G, Steege K, Haby S, Hultsch G, et al.** Comparative evaluation of the Ridascreen Verotoxin enzyme immunoassay for detection of Shigatoxin producing strains of *Escherichia coli* (STEC) from food and other sources. *J Appl Microbiol.* 2007;102:630-9.
- [74] **Zhang W, Bielaszewska M, Kuczius T, Karch H.** Identification, Characterization, and Distribution of a Shiga Toxin 1 Gene Variant (Stx1c) in *Escherichia coli* Strains Isolated From Humans. *J Clin Microbiol.* 2002;40:14416.
- [75] **Beutin L, Miko A, Krause G, Pries K, Haby S, Steege K, et al.** Identification of Human-Pathogenic Strains of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* From Food by a Combination of Serotyping and Molecular Typing of Shiga Toxin Genes. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:4769-75

- [76] **Brett KN, Hornitzky MA, Bettelheim KA, Walker MJ, Djordjevic SP.** Bovine non-O157 Shiga toxin 2-containing *Escherichia coli* isolates commonly possess stx2-EDL933 and/or stx2vhb subtypes. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2716-22.
- [77] **Louise CB, Obrig TG.** Specific Interaction of *Escherichia coli* O157:H7-Derived Shiga-Like Toxin II With Human Renal Endothelial Cells. *J Infect Dis.* 1995; 172:1397-401.
- [78] **Lindgren S, Melton AR, O'Brien AD.** Virulence of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O91:H21 Clinical Isolates in an Orally Infected Mouse Model. *Infect Immun.* 1993;61:3832-42
- [79] **Boerlin P.** Evolution of Virulence Factors in Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS).* 1999;56:735-41
- [80] **Herold S, Karch H, Schmidt H.** Shiga toxin-encoding bacteriophages--genomes in motion. *Int J Med Microbiol.* 2004;294:115-21.
- [81] **Schmidt H.** Shiga-toxin-converting bacteriophages. *Res Microbiol.* 2001;152:687-95
- [82] **Serra-Moreno R, Jofre J, Muniesa M.** Insertion site occupancy by stx2-bacteriophages depends on the locus availability of the host strain chromosome. *J Bacteriol.* 2007;In press
- [83] **Hayashi TK, Makino M, Ohnishi K, Kurokawa K, Ishii K, Yokoyama CG, 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

- [84] **Perna NT, Plunkett G, Burland V, Mau B, Glasner JD, Rose DJ, et al.** Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature*. 2001;409:529-33
- [85] **O'Loughlin E, Robins-Browne RM.** Effect of Shiga Toxin and Shiga-Like Toxins on Eukaryotic Cells. *Microbes Infect*. 2001;3:493-507
- [86] **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. *Cellular Microbiology*. 2004;6:289-301
- [87] **Fernandez GC, Lopez MF, Gomez SA, Ramos MV, Bentancor LV, Fernandez-Brando RJ.** 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.
- [88] **Lingwood CA, Law H, Richardson S, Petric M, Brunton JL, De Grandis S, et al.** Glycolipid binding of purified and recombinant *Escherichia coli* produced verotoxin in vitro. *J Biol Chem*. 1987;262:8834-9
- [89] **Paton AW, Paton JC.** 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
- [90] **Fiorito P, Burgos JM, Miyakawa MF, Rivas M, Chillemi G, Berkowski D.** Effect of Shiga toxin 2 on water and ion transport in human colon in vitro. *Dig Dis Sci*. 2000;45:480-6
- [91] **Heyderman RS, Soriani M, Hirst TR.** Is immune cell activation the missing link in the pathogenesis of post-diarrhoeal HUS? *Trends Microbiol*. 2001;9:262-6.

- [92] **Blackburn BG, Craun GF, Yoder JS, Hill V, Calderon RL, Chen N.** Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water--United States, 2001-2002. *MMWR Surveill Summ.* 2004;53:23-45
- [93] **Foster GH, Armstrong CS, Sakiri R, Tesh VL.** 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;68:5183-9.
- [94] **Bielaszewska M, Sinha B, Kuczius T, Karch H.** Cytolethal Distending Toxin From Shiga Toxin- Producing *Escherichia coli* O157 Causes Irreversible G2/M Arrest, Inhibition of Proliferation, and Death of Human Endothelial Cells. *Infect Immun.* 2005;73:552-62.
- [95] **Bast DJ, Banerjee L, Clark C, Read RJ, Brunton JL.** The Identification of Three Biologically Relevant Globotriaosyl Ceramide Receptor Binding Sites on the Verotoxin 1 B Subunit. *Mol Microbiol.* 1999;32:953-60
- [96] **Garred O, Dubinina E, Holm PK, Olsnes S, Van Deurs B, Kozlov JV, et al.** Role of Processing and Intracellular Transport for Optimal Toxicity of Shiga Toxin and Toxin Mutants. *Experimental Cell Research.* 1995;218:39-49.
- [97] **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 (Pt 5):999-1004
- [98] **Fujii J, Matsui T, Heatherly DP, Schlegel KH, Lobo PI, Yutsudo T,et al.** Rapid Apoptosis Induced by Shiga Toxin in HeLa Cells. *Infect Immun.* 2003;71: 2724-35
- [99] **Vernozy-Rozand C, Montet MP.** *Escherichia coli* O157:H7. Londres, Paris, New York. 2001

- [100] Pradel N.** Escherichia coli producteurs de Shiga toxines: étude épidémiologique, recherche des caractéristiques des souches pathogènes par comparaison moléculaire et hybridation soustractive. Thèse d'université Université d'Auvergne. 2001
- [101] Schmidt H, Maier E, Karch H, Benz R.** Pore-Forming Properties of the Plasmid-Encoded Hemolysin of Enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. Euro J Biochem. 1996;241:594-601
- [102] Pellett S, Welch RA.** Escherichia coli Hemolysin Mutants With Altered Target Cell Specificity. Infect Immun. 1996;64:3081-7
- [103] Soloaga A, Veiga MP, Garcia-Segura LM, Ostolaza H, Brasseur R, Goni FM.** Insertion of Escherichia coli alpha-haemolysin in lipid bilayers as a non-transmembrane integral protein: prediction and experiment. Mol Microbiol. 1999;31:1013-24
- [104] Schmidt H, Karch H, Beutin L.** The Large-Sized Plasmids of Enterohemorrhagic Escherichia coli O157 Strains Encode Hemolysins Which Are Presumably Members of the E.coli Alpha-Hemolysin Family. FEMS Microbiol Lett. 1994;117:189-96
- [105] Aldick T, Bielaszewska M, Zhang W, Brockmeyer J, Schmidt H, Friedrich AW, et al.** Hemolysin From Shiga Toxin-Negative Escherichia coli O26 Strains Injures Microvascular Endothelium. Microbes and Infection. 2007;9:282-90
- [106] Brunder W, Schmidt H, Karch H.** EspP, a Novel Extracellular Serine Protease of Enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 Cleaves Human Coagulation Factor V. Mol Microbiol. 1997;24:767-78

- [107] **Janka A, Bielaszewska M, Dobrindt U, Greune L, Schmidt MA, Karch H.** Cytolethal Distending Toxin Gene Cluster in Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H- and O157:H7: Characterization and Evolutionary Considerations. *Infect Immun.* 2003;71:3634-8
- [108] **Quantrell RJO, Naylor SW, Roe AJ, Spears K, Gally DL.** EHEC O157:H7 getting to the bottom of the burger bug. *Microbiology today.* 2004;31:126-8
- [109] **Morinaga N, Yahiro K, Matsuura G, Watanabe M, Nomura F, Moss J, et al.** Two Distinct Cytotoxic Activities of Subtilase Cytotoxin Produced by Shiga-Toxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2007;75:488-96
- [110] **Priest, F.G. & Barker, M.,** 2010. Gram-negative bacteria associated with brewery yeasts: reclassification of *Obesumbacterium proteus* biogroup 2 as *Shimwellia pseudoproteus* gen.nov., sp. nov., and transfer of *Escherichia blattae* to *Shimwellia blattae* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 60(4), p.828 -833.
- [111] **Nataro, J P & Kaper, J B.** 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), p.142-201.
- [112] **Stenutz, R., Weintraub, A. & Widmalm, G.,** 2006. The structures of *Escherichia coli* Opolysaccharide antigens. *FEMS Microbiology Reviews*, 30(3), p.382-403
- [113] **Gyles, C.L.,** 2007. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *Journal of Animal Science*, 85(13 Suppl), p.E45-62.
- [114] **Levine, M.M.,** 1987. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *The Journal of Infectious Diseases*, 155(3), p.377-389.

- [115] **Russo, T.A. & Johnson, J.R.**, 2000. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(5),p.1753-1754
- [116] **Loukiadis E.** Importance du danger lié à l'existence d'*Escherichia coli* vérocytotoxiques dans l'environnement. Synthèse bibliographique et Étude expérimentale Th. Med. Vet : Lyon, 2002 – Lyon – 202
- [117] **Naylor, S.W., Gally, D.L. & Low, J Christopher**, 2005. Enterohaemorrhagic *E. coli* in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 295(6-7), p.419-441.
- [118] AFSSA, 2010. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la pertinence d'une révision de la définition des STEC pathogènes, précisée par l'avis AFSSA du 15 juillet 2008., France: *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*. Available at: <http://www.anses.fr/Documents/MIC2010sa0031.pdf>.
- [119] **MAINIL J.** Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'*E. Coli* . Les adhésines et facteurs de colonisation. *Ann Med Vet Revue*. 2003; 147(2):105-26
- [120] **Dobrindt U.** Genomics of *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol*. 2005; 295:357-71
- [121] **Reid SD, Herbelin CJ, Bumbaugh AC, Selander RK, Whittam TS.** Parallel evolution of virulence in pathogenic *Escherichia coli*. *Nature*. 2000;406:64-7
- [122] **Burland V, Shao Y, Perna NT, Plunkett G, Sofia HJ, Blattner FR.** The complete DNA sequence and analysis of the large virulence plasmid of *Escherichia coli* O157:H7. *Nucleic Acids Res*. 1998;26:4196-204

- [123] **Brunder W, Schmidt H, Frosch M, Karch H.** The large plasmids of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) are highly variable genetic elements. *Microbiology*.1999; 145:1005-14
- [124] **Ohnishi M, Terajima J, Kurokawa K, Nakayama K, Murata T, Tamura K.** Genomic diversity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 revealed by whole genome PCR scanning. *Proc Natl Acad Sci USA*.2002; 99:17043-8
- [125] **Hacker J, Blum-Oehler G, Muhldorfer I, Tschape H.** Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol*. 1997;23:1089-97
- [126] **Euzéby JP.** Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale. Morphologie et structure générale des bactéries (procaryotes). 2007
- [127] **Prescott LM, Harley JP, Klein DA.** Microbiologie. De Boeck Université : Bruxelles. 2003 :1136
- [128] **Neidhardt FC, Curtiss R, Ingraham JL, Low KB, Magasanik B, Schaechter M, et al.** *Escherichia coli* and *Salmonella Typhimurium* : cellular and molecular biology. American Society for Microbiology : Washington. 1987:648-62
- [129] **Elizabeth H, White MS.** *Escherichia coli* O157:H7, cell with flagella, transmission electron microscopy, pseudoreplica technique. Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library .2010.
- [130] **Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC.** CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*.1990;249:1431-3.
- [131] **Erridge C, Bennett-Guerrero E, Poxton IR.** Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect*. 2002; 4:837-51

- [132] **Neidhardt FC, Ingraham JL, Low KB, Magasanik B, Umberger HE.** Escherichia coli and Salmonella Typhimurium :cellular and molecular biology. American Society for Microbiology: Washington.1994:29-47
- [133] **Salyers AA, Whitt DD.** Bacterial pathogenesis : a molecular approach. Washington: ASM Press. 2002:539
- [134] **Roth JA.** Virulence mechanisms of bacterial pathogens.Washington: ASM Press.1998:141-60
- [135] **Rogers TJ, Paton JC, Wang H, Talbot UM, Paton AW.** Reduced virulence of an fliC mutant of Shiga-toxigenic Escherichia coli O113:H21. Infect Immun. 2006 ; 74:1962-6
- [136] **Whittam TS , Wolfe ML , Wachsmuth IK , Orskov F , Orskov I,Wilson RA.** Clonal relationships among Escherichia coli strains that cause hemorrhagic colitis and infantile diarrhea. Infect Immun. 1993;61: 1619-**1629**
- [137] 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.
- [138] **Feng P, Lampel KA, Karch H,Whittam TS.** Genotypic and phenotypic changes in the emergence of Escherichia coli O157:H7. J Infect Dis.1998; 177: 1750-3
- [139] **MCDaniel TK, jarvis KG, Sonnenberg MS, Kaper JB.** A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens.Proc Natl Acad Sci USA.1995; 92:1664-8
- [140] **Tarr PI, Bilge JC, Jelacic S, Habeeb RL, Ward TR, Baylo MR et al.** A novel Escherichia coli O157:H7 adherence conferring molecule encoded on a recently acquired chromosomal island of conserved structure. Infect Immun. 2000;68: 1400-7.

- [141] Monday SR, Whittam TS, Feng PC.** Genetic and evolutionary analysis of mutations in the *gusA* gene that cause the absence of beta-glucuronidase activity in *Escherichia coli* O157: H7. *J Infect Dis.* 2001; 184: 918-921
- [142] Robert Koch Institute (RKI),** 2011. Progress report. EHEC/HUS O104:H4 outbreak Germany, May/June 2011, as of 30 June 2011
- [143] Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Minelli F, Bingen E and Caprioli A,** 1998. Enterohaggregative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:H2 associated with an outbreak of haemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol.* 36, 840-842
- [144] Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheutz F, et al.,** 2011. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *New Engl J Med.*, 365, 709-717.
- [145] Tilden J Jr, Young W, McNamara A M, Custer C, Boesel B, Lambert-Fair M A, Majkowski J, Vugia D, Werner S B, Hollingsworth J and Morris J G Jr** (1996) A New Route of Transmission for *Escherichia coli*: Infection From Dry Fermented Salami. *Am J Public Health* **86**: pp 1142-5.
- [146] BELLAICHE G ,BEAUGERIE L .** Nouvelle colites infectieuses. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ;26 :B40-7
- [147] P.GOUIN ,B.VEBER** colites aiguës infectieuses graves .*réanimation* 2008 17,197-205
- [148] Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH.** Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State: the first year of state wide disease surveillance. *JAMA* 1989; **262**: 355–59.

- [149] **Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI.** The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1930–36.
- [150] **Y. Germani, C. Le Bouguénec, P. Sansonett.** *Escherichia coli* en pathologie digestive 2008 Elsevier Masson.
- [151] **C.Loirat.** syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant. **EMC-pédiatrie** octobre 2012
- [152] **Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, et al.** Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-020-D-10, 2005.
- [153] **spié E., Grimont F., Mariani-Kurkdjian P., Bouvet P., Haeghebaert S., Filliol I. , et al.** Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996-2006 *Pediatr Infect Dis J* 2008 ; 27 : 595-601
- [154] **A.HERTIG ,C.Ridel,E.Rondeau.** syndrome hémolytique et urémique chez l'adulte. *Néphrologie et thérapeutique* 6(2010) 258-271
- [155] **Wade WG, Bettelheim KA,** Cytotoxic escherichia coli serotypes. *Lancet* 1980, 1 :201
- [156] **Riley LW,Remis RS,Helgerson SD, McGee HB, Wells GJ,Hebert RJ,Olcott ES,Johnson LM, Hargrett NT,Blake PA ,Cohen ML:** Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *New Engl J Med* 1983, 308:682-685.

- [157] **Wang H, Paton CA, McColl SR, Paton JC:** In Vivo Leukocyte Changes Induced By Escherichia coli Subtilase Cytotoxin. *Infect Immun* 2011, 79:1671-1679.
- [158] **Janka A et al.** Cytolethal distending toxin gene cluster in enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7: characterization and evolutionary considerations. *Infect Immun* 2003, 71:3634-3638.
- [159] **Grisu S et al.** Acute renal replacement therapy in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center 16 years of experience. *Int J Nephrol* 2011, 2011:930539.
- [160] **Rizzoni et al.** plasma infusion for haemolytic uraemic syndrome in children: Results of a multicenter controlled trial. *J pediatr* 1988, 122:284-290.
- [161] **McLeod BC:** Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J clin Apheresis* 2000, 15:1-5
- [162] Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003, 120:556-573.
- [163] **Grif K, Dierich MP, Allerberger F:** Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic Escherichia coli O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J clin microbial infect Dis* 1998, 17:761- 766
- [164] **Zhang X et al.** Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000 181:761-766.
- [165] **Kurioka et al.** Efficacy of antibiotic therapy for infection with Shiga like toxin producing Escherichia coli O157:H7 in mice with protein-calorie malnutrition. *Eur J clin Microbiol infect Dis* 2009, 199:486-493

- [166] **Zhang et al.** Gnobiotic piglet infection model for evaluating the safe use of antibiotics against *Escherichia coli* O157:H7 infection. *J Infect Dis* 2009, 199:486-493.
- [167] **Safdar N et al.** Risk of haemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:996-1001.
- [168] **Ikeda K et al.** Effect of early fosfomycin treatment on prevention of haemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999, 52:357-362.
- [169] **Lijima K et al.** management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol* 2008, 12:16-19.
- [170] **Smith KE et al.** Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and risk of HUS, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012, 31:37-41.
- [171] **Trachtman H et al.** investigators of the HUS-SYNORB Pk Multicenter clinical trial. Effect of oral Shiga toxin-binding agent on randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290:1337-1344.
- [172] **Davidson E et al.** Passive immunisation of children with bovine colostrums containing antibodies to human rotavirus. *Lancet* 1989, 2:709-712.
- [173] **Watanabe TM et al.** an orally applicable Shiga toxin neutralizer functions in the intestine to inhibit the intracellular transport of the toxin. *Infect Immun* 2010, 78:177-183.
- [174] **Mukhopadhyay S, Linstedt AD.** Manganese Blocks Intracellular trafficking of Shiga toxin and protects against Shiga toxicosis. *Science* 2012, 335:332-335.

- [175] **Lapeyraque A.L., Malina M., Fremeaux-Bacchi V., Boppel T., Kirschfink M., Oualha M. , et al.** Complement blockade in severe shiga-toxin-associated HUS *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2561-2563
- [176] **Gu J et al.** Enterohemorrhagic *Escherichia coli* trivalent recombinant vaccine containing EspA, intimin and Stx2 induces humoral immune response and confers protection in mice. *Microbs Infect* 2009, 11:835-841.
- [177] **Wan CS et al.** B-celle epitope KT-12 of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 a novel peptide vaccine candidate. *Microbiol Immunol* 2011,55: 247-253
- [178] **Cai K et al.** Enhanced immunogenicity of novel Stx2Am-Stx 1B fusion protein in a mice model of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Vaccine* 2011, 29:946-952
- [179] **Asper DJ et al.** Serological response of Shiga toxin producing *Escherichia coli* type iii secreted proteins in sera from vaccinated rabbits, naturally infected cattle, and humans. *Clin Vaccine Immunol* 2011,18: 1052 -1057.
- [180] **Bentancor LV et al.** A DNA vaccine encoding the enterohemorrhagic *Escherichia coli* Shiga like toxin 2 A2 and B subunits confers protective immunity to Shiga challenge in the murine model. *Clin Vaccine Immunol* 2009,16:712-718
- [181] **Milford D.V., Taylor C.M., Guttridge B., Hall S.M., Rowe B., Kleanthous H.** Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli* . Part 1: Clinical and epidemiological aspects *Arch. Dis. Child.* 1990 ; 65 : 716-721

- [182] **Tarr P.I., Neill M.A., Clausen C.R., Watkins S.L., Christie D.L., Hickman R.O.** *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome: importance of early cultures in establishing the etiology *J. Infect. Dis.* 1990 ; 162 : 553-556
- [183] **Safarikova M., Safarik I.** Immunomagnetic separation of *Escherichia coli* O26, O111 and O157 from vegetables *Lett. Appl. Microbiol.* 2001 ; 33 : 36-39
- [184] **Richardsdon S.E., Karmali M.A., Becker L.E., Smith C.R.** The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections *Hum. Pathol.* 1988 ; 19 : 1102-1108
- [185] **Scotland S.M., Rowe B., Smith H.R., Willshaw G.A., Gross R.J.** Vero cytotoxin producing strains of *Escherichia coli* from children with haemolytic uraemic syndrome and their detection by specific DNA probes *J. Med. Microbiol.* 1988 ; 25 : 237-243
- [186] **Germani Y.** Pouvoir entéropathogénique des bactéries (*Escherichia coli* agents d'entérites) : Commission des laboratoires de référence et d'experts de l'Institut Pasteur (1995).
- [187] **Mackenzie A.M., Lebel P., Orrbine E., Rowe P.C., Hyde L., Chan F., et al.** Sensitivities and specificities of premier *Escherichia coli* O157 and premier EHEC enzyme immunoassays for diagnosis of infection with verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* . The SYNSORB Pk Study investigators *J. Clin. Microbiol.* 1998 ; 36 : 1608-1611
- [188] **Beutin L., Zimmermann S., Gleier K.** Rapid detection and isolation of Shiga-like toxin (verocytotoxin)-producing *Escherichia coli* by direct testing of individual enterohemolytic colonies from washed sheep blood agar plates in the VTEC-RPLA assay *J. Clin. Microbiol.* 1996 ; 34 : 2812-2814

- [189] **Beutin L., Zimmermann S., Gleier K.** Evaluation of the VTEC-Screen "Seiken" test for detection of different types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* (STEC) in human stool samples *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002 ; 42 : 1-8
- [190] **Mackenzie A., Orrbine E., Hyde L., Benoit M., Chan F., Park C., et al.** Performance of the ImmunoCard STATEscherichia coli O157:H7 test for detection of *Escherichia coli* O157:H7 in stools *J. Clin. Microbiol.* 2000 ; 38 : 1866-1868
- [191] **Mathewson J.J., Johnson P.C., Dupont H.L.** Pathogenicity of enteroadherent *Escherichia coli* in adult volunteers *J. Infect. Dis.* 1986 ; 154 : 524-527
- [192] **Lin Z., Kurazono H., Yamasaki S., Takeda Y.** Detection of various variant verotoxin genes in *Escherichia coli* by polymerase chain reaction *Microbiol. Immunol.* 1993 ; 37 : 543-548
- [193] **Desmarchelier P.M., Bilge S.S., Fegan N., Mills L., Vary J.C., Tarr P.I.A.** PCR specific for *Escherichia coli* O157 based on the rfb locus encoding O157 lipopolysaccharide *J. Clin. Microbiol.* 1998 ; 36 : 1801-1804
- [194] **Louie M., Read S., Simor A.E., Holland J., Louie L., Ziebell K., et al.** Application of multiplex PCR for detection of non-O157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in bloody stools: identification of serogroups O26 and O111 *J. Clin. Microbiol.* 1998 ; 36 : 3375-3377
- [195] **Maurer J.J., Schmidt D., Petrosko P., Sanchez S., Bolton L., Lee M.D.** Development of primers to O-antigen biosynthesis genes for specific detection of *Escherichia coli* O157 by PCR *Appl. Environ. Microbiol.* 1999 ; 65 : 2954-2960

- [196] **Paton A.W., Paton J.C.** Direct detection of Shiga toxigenic *Escherichia coli* strains belonging to serogroups O111, O157, and O113 by multiplex PCR *J. Clin. Microbiol.* 1999 ; 37 : 3362-3365
- [197] **Oberst R.D., Hays M.P., Bohra L.K., Phebus R.K., Yamashiro C.T., Paszko-Kolva C., et al.** PCR-based DNA amplification and presumptive detection of *Escherichia coli* O157:H7 with an internal fluorogenic probe and the 5' nuclease (TaqMan) assay *Appl. Environ. Microbiol.* 1998 ; 64 : 3389-3396
- [198] **Sharma V.K., Dean-Nystrom E.A., Casey T.A.** Semi-automated fluorogenic PCR assays (TaqMan) for rapid detection of *Escherichia coli* O157:H7 and other shiga toxigenic *Escherichia coli* *Mol. Cell. Probes* 1999 ; 13 : 291-302
- [199] **McKillip J.L., Drake M.** Molecular beacon polymerase chain reaction detection of *Escherichia coli* O157:H7 in milk *J. Food Prot.* 2000 ; 63 : 855-859
- [200] **Belanger S.D., Boissinot M., Menard C., Picard F.J., Bergeron M.G.** Rapid detection of Shiga toxin-producing bacteria in feces by multiplex PCR with molecular beaconson the smart cycler *J. Clin. Microbiol.* 2002 ; 40 : 1436-1440
- [201] **Fortin N.Y., Mulchandani A., Chen W.** Use of real-time polymerase chain reaction and molecular beacons for the detection of *Escherichia coli* O157:H7 *Anal. Biochem.* 2001 ; 289 : 281-288
- [202] **Bitzan M., Karch H.** Indirect hemagglutination assay for diagnosis of *Escherichia coli* O157 infection in patients with hemolytic-uremic syndrome *J. Clin. Microbiol.* 1992 ; 30 : 1174-1178
- [203] **Chart H.** Serodiagnosis of infection caused by *Escherichia coli* O157:H7 and other Verotoxin producing *Escherichia coli* *Serodiagn. Immunother. Infect. Dis.* 1993 ; 1 : 8-12

- [204] **Neaves P., Deacon J., Bell C.** A survey of the incidence of *Escherichia coli* O157 in the UK Dairy Industry *Int. Dairy J.* 1994 ; 4 : 679-696
- [205] **Morgan D., Newman C.P., Hutchinson D.N., Walker A.M., Rowe B., Majid F.** Verotoxin producing *Escherichia coli* O 157 infections associated with the consumption of yoghurt *Epidemiol. Infect.* 1993 ; 111 : 181-187
- [206] **Tesh V.L., Samuel J.E., Perera L.P., Sharefkin J.B., O'Brien A.D.** Evaluation of the role of Shiga and Shiga-like toxins in mediating direct damage to human vascular endothelial cells *J. Infect. Dis.* 1991 ; 164 : 344-352
- [207] **Thomson J.S., Hodge D.S., Borczyk A.A.** Rapid biochemical test to identify verocytotoxin-producing *Escherichia coli* serotype O157 *J. Clin. Microbiol.* 1990 ; 28 : 2165-2168
- [208] **Zadik P.M., Chapman P.A., Siddons C.A.** Use of tellurite for the selection of verocytotoxigenic *Escherichia coli* O157 *J. Med. Microbiol.* 1993 ; 39 : 155-158
- [209] **Karch H., Janetzki-Mittmann C., Aleksic S., Datz M.** Isolation of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 strains from patients with hemolytic-uremic syndrome by using immunomagnetic separation, DNA-based methods, and direct culture *J. Clin. Microbiol.* 1996 ; 34 : 516-519
- [210] **Beutin L., Montenegro M.A., Orskov I., Orskov F., Prada J., Zimmermann S., et al.** Close association of verotoxin (Shiga-like toxin) production with enterohemolysin production in strains of *Escherichia coli* *J. Clin. Microbiol.* 1989 ; 27 : 2559-2564
- [211] **Bielaszewska M., Schmidt H., Karmali M.A., Khakhria R., Janda J., Blahova K., et al.** Isolation and characterization of sorbitol-fermenting Shiga toxin (Verocytotoxin)-producing *Escherichia coli* O157:H- strains in the Czech Republic *J. Clin. Microbiol.* 1998 ; 36 : 2135-2137

- [212] **Feng P.** Identification of *Escherichia coli* serotype O157:H7 by DNA probe specific for an allele of uid A gene *Mol. Cell. Probes* 1993 ; 7 : 151-154
- [213] **Fields P.I., Blom K., Hughes H.J., Helsel L.O., Feng P., Swaminathan B.** Molecular characterization of the gene encoding H antigen in *Escherichia coli* and development of a PCR restriction fragment length polymorphism test for identification of *Escherichia coli* O157:H7 and O157:NM *J. Clin. Microbiol.* 1997 ; 35 : 1066-1070
- [214] **ZHAR H.** l'infection à *Escherichia enterohemorragique*. Thèse de doctorat en pharmacie. FMPR 2011
- [215] **D.Orth-Höller , M.Riedl, R.Würzner :** *Inhibition of terminal complement activation in severe Shiga toxine associated HUS-perfect example for a fast track from bench to bedside.* EMBO molecular medicine.2012

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

**العدوى بالبكتيريا القولونية المنزفة للأمعاء:
مستجدات الحالة الوبائية التشخيص والعلاج
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : 28 دجنبر 2012

من طرفه

السيد : محمد عزيز فاضلي

المزاد في: 12 أكتوبر 1987 بأفوارار

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البكتيرية القولونية المنزفة للأمعاء - متلازمة انحلال الدم اليوريمي -
البكتيرية القولونية: H7 : 0157 - سموم الشيغا - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكيانة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة: وفاء السمري

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي