



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Etude bibliographique sur les *Escherichia Coli* enterohémorragique

Présenté par

HADJEMI FAIZA

IRZOUNI ABDELAZIZ

Devant le jury :

Président(e) :	BESBACI. M	MAA	ISVBLIDA 1
Examineur :	SALHI. O	MAA	ISVBLIDA 1
Promoteur :	SADI. M	MAA	ISVBLIDA 1

Année : 2018/2019

Remerciements :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, la patience et le courage durant ces longues années pour accomplir ce modeste travail

A notre cher promoteur Docteur : Sadi Madjid

Qui nous a encadré et soutenu dans la réalisation de notre travail. Pour sa grande confiance dont il a fait preuve. Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A tous les membres de jury : pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Et enfin :

A Mr MENOUARI NABIL directeur de l'institut des science vétérinaire et maitre de conférences et a tous les enseignants qui nous ont formés et nous ont enrichis par leur savoir.

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

A ma très Chère mère ; quoi que je fasse ou quoi que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit

A mon très cher père ; tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager

A mes très chères frères et sœurs : Ouassila | Hanane | Assalas | Mohand et beau-frère Smail et belle-sœur Kamilia a mes neveux : Hana -Imane- Axel

*A tous mes amis surtout ; les agents * Fatma | Samra | Celia et Djedji *
* Yamina * Nesrine mon chers amis * Amine * Anis * Aziz*

*A mon cher promoteur * Sadi Madjid * et sa famille.*

A tous les collègues de ma promotion et tout le personnel universitaire.

faiza

Dédicace :

En ce moment particulier de ma vie, je dédie ce travail à :

A ma chère mère,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices. Puisse Allah, le Très Haut, t'accorde santé, bonheur et longue vie.

A mon cher père

Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le bout du chemin. Sois fier de moi aujourd'hui et vois à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude profonde. Que Dieu te donne longue vie et te protège.

A la mémoire de mes grands parents

Que dieu les accueille dans son vaste paradis.

A mes chères sœurs Katia et ses trois merveilleuses fille Fadila, Meriem et Nesrine, et son mari Tarik, Samia et mes frères Nadjib et Yacine pour leurs encouragements permanant et leurs soutien moral.

A mon cher promoteur **Dr SADI** et sa famille.

A tous mes amis (es) Aziz Mhd, Amine, Anis, Remdane, Said, Bouzid, Hmimi, Yanis, Fatma, Faiza, Mhenna, sadj, Sahbi, Mekhlouf, Abdou.

A tous mes collègues de ma promotion et tout le personnel universitaire.

Aziz

Résumé :

Les bactéries *Escherichia coli entérohémorragiques (EHEC)* sont actuellement reconnues parmi les plus importants pathogènes émergents en santé publique.

Ils sont ainsi à l'origine de manifestations cliniques variées, pouvant aller d'une simple diarrhée à une colite hémorragique ; un syndrome hémolytique et urémique parfois mortel ou un purpura thrombocytopenique thrombotique. Ces manifestations sont dues principalement à des protéines codées par un îlot de pathogénicité « Locus of Entérocyte Effacement », impliquées dans la formation de la lésion d'attachement et d'effacement et les Shiga toxines.

Le tube digestif des bovins constitue le principal réservoir de ces bactéries. Les principaux modes de transmission à l'homme sont : la consommation d'aliments et d'eaux contaminés, la transmission interhumaine et le contact avec des animaux et leur environnement.

Le sérotype le plus virulent pour l'homme et le plus retrouvé lors d'épidémies mondiales est le O157:H7 qui cause des milliers de malades et des dizaines de morts. L'émergence de ce sérotype serait consécutive à l'acquisition par transfert horizontal par une souche d'*Escherichia coli entéro-pathogène* des gènes de virulence.

Le diagnostic de l'infection à EHEC repose sur des méthodes de bactériologie classique, immunologiques et moléculaires.

Il n'existe pas à ce jour un traitement spécifique des infections à *EHEC* .seule une prise en charge symptomatique est possible (diurèse, hémodialyse, transfert de plasma frais).

Cependant la prévention reste le meilleur moyen pour lutter contre l'infection à *EHEC* .Ceci, par le respect des mesures d'hygiène personnelle et lors de la manipulation d'aliments.

=Mots clés : *Escherichia coli entérohémorragiques, Shigatoxine, syndrome hémolytique et urémique, Escherichia coli O157:H7.*

Abstract :

The bacteria called *Escherichia coli enterohemorrhagic (EHEC)* are considered as the most important emerging pathogens in the public health.

They are responsible for a various clinical manifestations, ranging from a simple diarrhea to a hemorrhagic colitis, a hemolytic uremic syndrome sometimes mortal or a thrombocytopenic purpura thrombotique. These manifestations are principally coming out of proteins of proteins encoded by a small island of pathogenicity "Locus of Enterocyte Effacement", implied in formation of the lesion of attaching and effacing Shiga toxin.

The digestive tract of the bovines constitutes the principal reservoir of these bacteria. The main modes of transmission to humans are consumption of contaminated food, person transmission, the hydrous transmission and the contact with animals and their environment.

The most virulent sérotype for the human and the most found during different world epidemics world is O157:H7 causing thousands of diseases and dozens of deaths. The emergence of serotype would be resulting from a horizontal transfer from a strain of *enteropathogenic Escherichia coli* of genes of virulence.

The diagnosis of *EHEC* infection is based on classical methods of bacteriology, immunological and molecular.

Nowadays, there is no specified treatment of the *EHEC* infections treatment; Only a symptomatic coverage can be available (diuresis, hemodialysis, transfer of fresh plasma). However, the prevention of contamination with respect for personal hygiene and during foods manipulation is the best way to fight against infection with *EHEC*.

Key words: *enterohaemorrhagic Escherichia coli, Shiga toxin, hemolytic uremic syndrome, Escherichia coli O157: H7*

ملخص

تعتبر البكتيريا القولونية المنزفة للامعاء في الوقت الراهن واحدة من اهم مسببات الامراض المستجدة في مجال الصحة العامة, فهي مسؤولة عن حالات سريرية متنوعة تتراوح بين اسهال بسيط و التهاب القولون النزيفي و متلازمة انحلال الدم اليوريمي القاتلة في بعض الاحيان .

يرجع سبب هاته الحالات اساسا الى البروتينات المشفرة بواسطة جزييرة امراضية ﴿موضع الطمس بالخلية المعوية﴾ و المسؤولة عن تكون اصابات مرفقة و مطمسة و مجموعة من سموم الشيغا .

يعتبر الانبوب الهضمي الخزان الرئيسي لهاته البكتيريا, اما فيما يخص الطرق الرئيسية لانتقالها للانسان فهي كالتالي :

استهلاك الاغذية الملوثة, انتقال من انسان الى اخر, انتقال عبر المياه و عن طريق الاتصال المباشر بالحيوانات و بيئتهم المصل الاكثر خبثا بالنسبة بالنسبة للانسان و المتواجدة بكثرة في الاوبئة العالمية هو O:7H157 و المتسبب في الالاف من المرضى العشرات من القتلى, ان ظهور المصل الخبيث يكون بعد اكتساب جينات خبيثة عن طريق نقل افقي من سلالة البكتيريا القولونية الممرضة للامعاء .

يعتمد تشخيص العدوى بالبكتيريا القولونية المنزفة للامعاء على الطرق التقليدية لعلم الجراثيم و المناعة البيولوجيا الحزئية .لا يوجد في الوقت الحالي علاج خاص في حالة العدوى بالبكتيريا القولونية المنزفة للامعاء و لكن هناك امكانية علاج و متابعة الاعراض المصاحبة للمرض (ادرار البول, غسيل الكلى .نقل البلازما) و لذلك فافضل وسيلة لمكافحة العدوى بالبكتيريا القولونية المنزفة للامعاء هي الوقاية من التلوث باحترام النظافة الشخصية و التعامل الجيد مع المواد الغذائية .

الكلمات الرئيسية: البكتيريا القولونية المنزفة للامعاء, متلازمة انحلال الدم البوريمي, سموم الشيغا, البكتيريا القولونية-

O157 :0H7

Sommaire :

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION :	1
I.1.CARACTERES GENERAUX :	3
I.2.L'ESPECE <i>ESCHERICHIA COLI</i> :	3
I.3.CLASSIFICATION :	4
I.4.HABITAT ET STRATEGIE DE L'INFECTION :	4
I.5.CARACTERES MORPHOLOGIQUES :	5
I.6.CARACTERES CULTURAUX :	5
I.7. CARACTERES BIOCHIMIQUES :	6
I.8.CARACTERES ANTIGENIQUES :	7
CHAPITRE II : LES SOUCHES PATHOGENES D' <i>ESCHERICHIA COLI</i>	8
II.1. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> A L'ORIGINE DES INFECTIONS EXTRA-INTESTINALES (EXPEC) :	8
II.1.1. LES CARACTERISTIQUES DES PATHOTYPES A L'ORIGINE DES INFECTIONS (EXPEC) :	8
II.2. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> A L'ORIGINE DES INFECTIONS INTESTINALES :	9
II.2.1. LES CARACTERISTIQUES DES PATHOTYPES A L'ORIGINE DES INFECTIONS INTESTINALES :	9
II.2.1.1. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROTOXINOGENES (ETEC) :	9
II.2.1.2. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROPATHOGENES (EPEC) :	9
II.2.1.3. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROHEMORRAGIQUES (EHEC) :	11
II.2.1.4. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTERO-INVASIFS (EIEC) :	12
II.2.1.5. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROAGREGATIFS EAGGEC (AAEC) :	12
II.2.1.6. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> A ADHESION DIFFUSE OU (DAEC) :	12
II.2.1.7. LES <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROINVASIFS (EIEC) :	13
III.1.DEFINITIONS ET NOMENCLATURE :	15
III.2.FACTEURS DE VIRULENCE, POUVOIR PATHOGENE DES STEC :	17
III.2.1.FACTEURS DE VIRULENCES DES EHEC :	17
III.2.1.1. LES SHIGA-LIKE TOXINES (STX):.....	17
III.2.1.2. LES FACTEURS D'ADHESION :	17
III.2.1.3. LES ENTEROHEMOLYSINES :	19
III.2.2. LES ELEMENTS MOBILES DE PATHOGENICITE :	19
III.2.2.1. ILOTS DE PATHOGENICITES :	19

III.2.2.2. <i>PLASMIDES</i> :	20
III.2.2.3. <i>BACTERIOPHAGES</i> :	20
III.3. PATHOLOGIES DES INFECTIONS HUMAINES LIEES AUX EHEC :	20
III.3.1. FORME ASYMPTOMATIQUE ET DIARRHEE NON HEMORRAGIQUE :	20
III.3.2. COLITE HEMORRAGIQUE :	21
III.3.3. SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE (SHU) :	21
III.3.4. PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE (PTT) :	22
III.3.5. AUTRES ASPECTS CLINIQUES :	22
III.3.6. LES PATHOLOGIES ANIMALES A STEC :	22
III.4. EPIDEMIOLOGIE HUMAINE DES INFECTIONS A <i>E. COLI ENTEROHEMORRAGIQUES</i> (EHEC):	23
❖ RESERVOIRS:	23
❖ TRANSMISSIBILITE :	23
❖ TRANSMISSION ALIMENTAIRE :	23
❖ TRANSMISSION HYDRIQUE :	26
❖ TRANSMISSION PAR CONTACT AVEC LES ANIMAUX ET LEUR ENVIRONNEMENT :	26
III.5. INCIDENCE DES INFECTIONS HUMAINES AUX STEC:	27
❖ CONTEXTE CLINIQUE POUR LA DETECTION D' <i>EHEC</i> :	37
❖ LA DEMARCHE DU DIAGNOSTIC :	38
III.7. TRAITEMENTS DES INFECTIONS A <i>EHEC</i> :	39
III.7.1. TRAITEMENT DE LA COLITE HEMORRAGIQUE :	39
III.7.2. TRAITEMENT DU SHU :	40
III.7.3. TRAITEMENT DU PTT :	41
III.7.4. PERSPECTIVES D'AVENIR :	42
III.8. PREVENTION DES INFECTIONS A <i>EHEC</i> :	43
❖ LORS DE LA MANIPULATION D'ALIMENTS:	43
❖ HYGIENE PERSONNELLE:	43
BIBLIOGRAPHIE	46

Conclusion

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: <i>ESCHERICHIA COLI</i> SOUS MICROSCOPE ELECTRONIQUE	5
FIGURE 2: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES ETAPES D'INFECTION D' <i>ESCHERICHIA COLI</i> ENTEROPATHOGENES EPEC	11
FIGURE 3: PATHOVAR D' <i>ESCHERICHIA COLI</i>	14
FIGURE 4: MICROGRAPHIE ELECTRONIQUE DE LA LESION D'ATTACHEMENT ET D'EFFACEMENT. LES <i>E. COLI</i> ATTACHANTES ET EFFACANTES S'ATTACHENT INTIMEMENT A L'ENTEROCYTES ET EFFACENT LES MICROVILLOSITES (MV) CONDUISANT A L'ACCUMULATION D'ACTINE ET A LA FORMATION DU PIEDESTAL. .	15
FIGURE 5: LESIONS D'ATTACHEMENT-EFFACEMENT INDUITES PAR UNE SOUCHE <i>E. COLI</i> O157 :H7 SUR CELLULES DE MOUTON	18
FIGURE 6: PRINCIPALES ETAPES DU PROCESSUS INFECTIEUX DES EHEC	21
FIGURE 7: INCIDENCE DES INFECTIONS A STEC O157 DANS DIVERS PAYS EUROPEENS EN NOMBRE DE CAS PAR MILLION D'HABITANTS.	36
FIGURE 8: INCIDENCE ANNUELLE DU SHU CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 15ANS, FRANCE 1996-2006.....	37
FIGURE 9: ÉTAPES DU DIAGNOSTIC DES INFECTIONS HUMAINES A EHEC	39

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: CLASSIFICATION D' <i>ESCHERICHIA COLI</i>	4
TABLEAU 2: LES CARACTERES BIOCHIMIQUES D' <i>ESCHERICHIA COLI</i>	6
TABLEAU 3: EXEMPLES DE PREVALENCES DE STEC O157 AU NIVEAU DE DENREES ALIMENTAIRES.....	24
TABLEAU 4: EXEMPLES D'EPIDEMIES A STEC O157 DANS LE MONDE.....	29
TABLEAU 5: INCIDENCE DES INFECTIONS A STEC O157 EN EUROPE	34

Liste des abréviations :

Ag : Antigène

Ag O : Antigène somatique

Ag H : Antigène flagellaire

Ag K : Antigène de surface ou d'enveloppe

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AA: plasmide d'EaggEC

AEEC ou (A/E): Attaching and Effacing E. coli

CNF: Toxine Nécrosante (cytotoxic necrotizing factor)

DAEC : *Escherichia. Coli* à adhérence diffuse

E .coli: *Escherichia coli*

ETEC: *Escherichia. Coli* entérotoxinogènes

EPEC : *Escherichia. Coli* entérotoxinogènes

EHEC: *Escherichia. Coli* entérohémorragiques

EIEC : *Escherichia. Coli* entéroinvasifs

EaggEC : *Escherichia. Coli* entéroagrégatifs

ExPEC : *Escherichia. Coli* à l'origine de l'infection Extra-Intestinales

EsPA : la surface d'*Escherichia. Coli*

ESC : Esculine

GEI : gastro-entérites infantiles

GLU : Glucose

LAC : Lactose

LDC : Lysine décarboxylase

Les formes R : Rough forms =colonies rugueuses

Les formes S: Smooth forms

LPS: Lipopolysaccharides

LT : thermolabiles

MAT : micro-angiopathie thrombotique

NMEC : méningites néonatales d'*Escherichia coli*

ONPG: Orthonitrophényl-B-lactamases

ODC : Ornithine décarboxylase

PDA : Phénylalanine désaminase

PTT : purpura thrombotique et thrombocytopénique

PINV : plasmide d'EIEC

PH : potentiel Hydrogène

RM: Rouge de Methyl

StI: Shiga like Toxine

Stx: Shigatoxine

STEC: Shiga-toxin producing *E. coli*

ST : thermostables

SHU : syndrome hémolytique et urémique

Tir : les protéines d'adhésions

TDA : Tryptophane désaminase

µm : micromètre

URE : Uréase

UPEC : *Escherichia coli* uropathogènes

VT : verotoxine=vérocytotoxine

VP: Réaction de Voges Proskauer

INTRODUCTION

Introduction :

Escherichia coli est l'espèce prédominante de la flore aérobie-anaérobie facultative du tube digestif chez l'homme et chez de nombreuses espèces animales. La combinaison des antigènes de surface, flagellaires et capsulaires déterminent en théorie environ 700 000 *E. coli* différents. La grande majorité des *E. coli* appartiennent à la flore commensale digestive et certains peuvent acquérir des facteurs de virulence particuliers et donner soit des pathologies extra-intestinales (méningites, infections urinaires) soit des pathologies intestinales.

Parmi les *E. coli* intestinaux, six pathovar intestinaux ont été décrits en fonction principalement des signes cliniques engendrés et des facteurs de pathogénicité exprimés : *E. coli* entéropathogènes (EPEC), *E. coli* entéroinvasifs (EIEC), *E. coli* entéroagrégatifs (EAgg ou EAEC), *E. coli* entérotoxigènes (ETEC), *E. coli* à adhésion diffuse (DAEC) et *E. coli* entérohémorragiques (EHEC).

Le pathovar EHEC également appelé STEC (*E. coli* producteurs de Shigatoxine) ou VTEC (*E. coli* producteurs de verotoxine) est responsable de troubles variés allant de la diarrhée aqueuse bénigne à la colite hémorragique pouvant évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant ou une micro-angiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte.

Les EHEC sont considérés comme des pathogènes émergents importants en santé publique. En effet, depuis 1982, les EHEC dont le sérotype majeur sont représentés par le sérotype O157:H7, sont à l'origine de nombreuses épidémies de colites hémorragiques sévères consécutives à la consommation d'aliments contaminés par STEC.

Le présent travail est une recherche bibliographique portant sur *Escherichia coli* entérohémorragiques.

Ce mémoire est structuré de la manière suivante:

- Premier chapitre : portant sur la présentation de l'espèce, ses caractéristiques...
- Deuxième chapitre : En parlant sur la pathogénicité d'*Escherichia coli*, d'une part *E. coli* à l'origine de pathologies extra-intestinales, d'autre part *E. coli* à l'origine de pathologies intestinales.

- Troisième chapitre : A pour objectif de connaître l'épidémiologie d'*Escherichia coli* entérohémorragiques, mettre en place les mesures adéquates pour la prévention et la lutte contre les épidémies liées à cette bactérie.
- Une conclusion

Chapitre I : Généralités sur *Escherichia coli*

I.1. Caractères généraux :

C'est en 1885 que la bactérie *Escherichia coli* est décrite pour la première fois dans des selles de nourrissons, par l'Allemand *Theodor Escherich* toutefois, son nom actuel lui est donné en 1919 par *Castellani et Chambers* (Grimont, 1987)

Le genre *Escherichia* appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, qui doit son nom à leur isolement fréquent de tube digestif et / ou des fèces des mammifères (Greatorex J., et Thorne GM., 1994). Les entérobactéries sont une vaste famille de bactéries qui sont rencontrées tous les jours en bactériologie médicale.

La famille des entérobactéries se définit par les caractères suivants (Le Minor L., Popoff MY., et Bockemuhl J., 1990) :

- Bacilles à gram négatif
- Immobiles ou mobiles grâce à des flagelles disposés de manière péritriche

Poussent sur milieu ordinaire

- Aérobie-anaérobie facultatif
- Réduisent le nitrate en nitrite
- Ont une réaction d'oxydase négative
- Utilisent le glucose par voie fermentative

Le genre *Escherichia* comporte actuellement 5 espèces (*E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris*, *E. blattae*, *E. coli* qui est l'espèce type du genre (BARKA., 2011/2012)

I.2. L'espèce *Escherichia coli* :

Selon le *Bergey's Manual of systematic bacteriology* l'espèce *Escherichia Coli* appartient à l'ordre des *Entérobactériales* ; famille des *Entérobactériaceae* ; et au genre *Escherichia*. Elle est considérée comme un hôte normal de la microflore bactérienne du tractus digestif de l'homme ainsi que de celles de nombreux animaux à sang chaud. Il représente près de 80% de la microflore aérobie (Ghebru H., 1988).

A ce titre *E. Coli*, est plus largement les coliformes thermotolérants, sont recherchés dans les aliments comme indicateurs de contamination fécale ; leur présence fournit ainsi une

indication sur une éventuelle contamination de l'aliment par des bactéries pathogènes d'origines digestives (*E. Coli* O157 :H7...).

En outre, bien que la majorité des souches de *E. Coli* soient commensales banales, certaines d'entre elles sont pathogènes et connues des médecins comme étant à l'origine de pathologie intestinale (Levine M., 1988).

I.3.Classification :

L'espèce *Escherichia Coli* fait partie de la famille des *Enterobacteriaceae*. Elle a été caractérisée sur les plans phénotypiques, biochimiques et physiologiques. Aujourd'hui, ce sont des techniques basées sur l'utilisation de l'ADN qui permettent une étude génétique des populations et la caractérisation des différentes souches d'*Escherichia Coli* (Stewart et al., 2015).

Tableau 1: Classification d'*Escherichia coli* (Stewart et al., 2015)

Domaine	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gamma proteobacteria</i>
Ordre	<i>Enterobacteriales</i>
Famille	<i>Enterobacteriaceae</i>
Genre	<i>Escherichia</i>
Espèce	<i>Escherichia coli</i>

I.4.Habitat et stratégie de l'infection :

Les entérobactéries sont présentes dans de nombreux écosystèmes .elles peuvent être saprophytes, commensales, pathogènes. Le cas d'*E. Coli* est typique. Cette bactérie est retrouvée dans les eaux souvent en provenance d'une contamination fécale, dans l'intestin. (Greatorex J., et Thorne GM., 1994) Cependant, bien que la majorité des souches d'*E. Coli* soient commensales, certaines d'entre elles sont associées à des pathologies intestinales (Montet M., 2009) ou extra-intestinales très diverses chez l'homme.

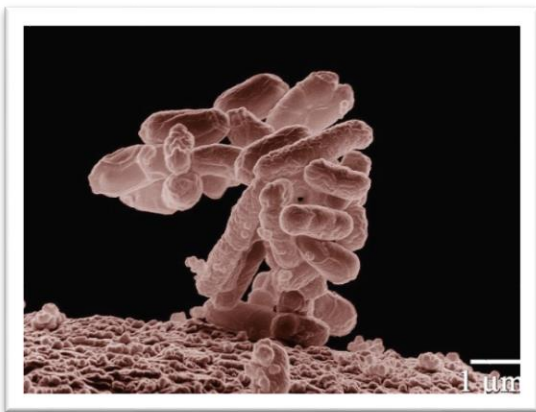
Comme la plupart des pathogènes des muqueuses, les souches d'*E. Coli* pathogènes utilisent une stratégie d'infection dont les points clés sont la colonisation de muqueuses,

éventuellement l'invasion des cellules, la multiplication, l'évasion des défenses de l'hôte et les dommages à l'hôte (Bergey's., 2001). La détermination des combinaisons de propriétés particulières associées à la virulence d'une souche, les modes d'infection et les signes cliniques de l'infection, constituent un moyen de typage d'E coli que l'on désigne sous le néologisme de pathotype ou pathovar (Levine M., 1988).

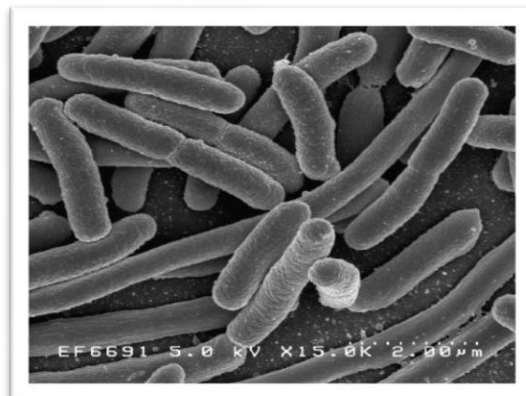
I.5.Caractères morphologiques :

E. coli est un coccobacille à Gram négatif, avec une taille de 2 à 6 µm de longueur et de 1 à 1,5 µm de largeur, ses extrémités sont arrondies. Il se présente généralement isolé, groupé par deux ou plus rarement en amas. Dans les cultures âgées, la bactérie peut apparaître sous forme de filaments de 6 à 8 µm de longueur.

E. coli est mobile grâce aux flagelles répartis sur toute la surface de la bactérie, asporulée, parfois capsulé, à coloration souvent bipolaire. (Khaled.H, 2016/2017)



Escherichia coli Grossissement x 1000



Escherichia coli Grossissement x 1500

Figure 1: *Escherichia coli* sous microscope électronique (Thoren G., 1994)

I.6.Caractères cultureux :

E. coli est aéro-anaérobie facultatif qui se développe facilement sur des milieux ordinaires. La température optimale de croissance est de 37°C en 24heures, mais la culture est possible entre 20 et 40°C. Ce sont des germes mésophiles et neutrophiles (ph optimum voisin de 5.5-8).

➤ Sur bouillon nutritif : le trouble est homogène et intense avec formation des ondes moirées à l'agitation.

➤ Sur gélose ordinaire : les colonies sont rondes de 2 à 3 mm de diamètre, laiteuses ou légèrement jaunâtre et lisses.

Les milieux sélectifs couramment utilisés sont : Hektoen, Endo, Mac Conkey et Drygalski.

➤ Sur le milieu Hektoen : les colonies apparaissent de couleur saumon.

➤ Sur milieu Endo : *E. coli* fermente est lactose(+) donne des colonies rouges à éclat métallique doré. Les colonies lactose(-) apparaissent transparentes.

➤ Sur le milieu Mac Conkey : les colonies lactose(+) donne une couleur rouge brique et entouré d'un halo opaque de précipitation des sels biliaries. Les colonies lactose(-) sont incolores.

➤ Sur milieu Drygalski : les colonies lactose (+) donnent une couleur jaune. Les colonies lactose (-) donnent une couleur bleu-verdâtre ou bleu roi. (Khaled.H, 2016/2017)

I.7. caractères biochimiques :

E. coli possède une catalase mais elle est dépourvue d'oxydase. L'étude d'activités enzymatiques et de la fermentation des sucres est réalisée à l'aide de micro-méthodes validées disponibles dans le commerce sous forme de galeries. Ces dernières permettent l'identification de cette bactérie ainsi que le diagnostic différentiel avec les autres bactéries de la même famille. (Benabdallah-Khodja Akram., 2016)

Ces caractères sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 2: les caractères biochimiques d'*Escherichia coli*

Test	GLU	LAC	H2S	GAZ	CS	ONPG	GEL	MAL	NIT	LDC	ODC	ADH	URE	TDA	IND	RM	VP	ESC
Résultat	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	+	+	-	-

+ : caractère positif - : caractère négatif +/- : caractère inconstant

I.8. Caractères antigéniques :

En plus de l'antigène commun de tous les *Enterobacteriaceae*, il existe trois structures antigéniques différentes chez *E. Coli* :

➤ **Antigène O (somatique)** : de nature glucido-lipido-polypeptidique, il est thermostable, sensible au formol mais non à l'alcool. Il existe plus de 165 types différents, qui sont décelables par agglutination face aux antisérums de référence. Cet antigène conditionne le pouvoir pathogène des souches, ainsi que l'immunité conférée.

La technique de sérotypage est limitée par le nombre élevé de sérums à fabriquer ; par la présence d'agglutinations croisées entre l'antigène O de *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella*, et par le passage de la phase lisse des colonies à la phase rugueuse ayant pour conséquence l'absence de synthèse de l'antigène O qui, sera remplacé par un antigène R. (Khaled.H, 2016/2017)

➤ **Antigène H (flagellaire)** : de nature protéique, thermolabile, inconstant, détruit par l'alcool mais résistant au formol, dont on connaît plus de 50 spécificités. Cet antigène ne sert pas à l'identification des souches pathogènes de *E. coli*, mais présente un grand intérêt au point de vue épidémiologique. Il est toujours monophasique à l'inverse de l'antigène H des salmonella. (Khaled.H, 2016/2017)

➤ **Antigène K (capsulaire)** : de nature polysaccharidique, il inhibe l'agglutination O lorsqu'il est présent, il existe plus de 100 spécificités. On distingue 3 types d'antigènes K en fonction de leurs propriétés :

- **Types L** : thermolabiles, il perd son agglutinabilité après chauffage à 100°C pendant 1 heure.
- **Types B** : de thermolabilité intermédiaire.
- **Types A** : thermostable, n'est détruit qu'après un chauffage à 120°C pendant 2 heures et 30min. 3 (Khaled.H, 2016/2017)

Chapitre II : les souches pathogènes d'*Escherichia coli*

Escherichia coli peut devenir pathogène lors de l'affaiblissement des défenses de l'hôte et/ou suite à l'acquisition d'attributs de virulence. Les souches d'*Escherichia coli* pathogènes sont responsables d'atteintes et d'infections intestinales ou extra-intestinales et sont classées en pathotypes selon les manifestations cliniques engendrées, les facteurs de virulence hébergés et les interactions cellulaires. Il existe deux catégories de pathovar, en se basant sur leurs pathogénicités :

- Les *Escherichia coli* à l'origine de pathologies extra- intestinales
- Les *Escherichia coli* à l'origine de pathologies intestinales (Molback K., et Scheutz F., 2006)

II.1. Les *Escherichia coli* à l'origine des infections extra-intestinales (ExPEC) :

Ils peuvent impliquer chez leurs hôtes, lors d'infections du tractus urinaire (ITU) des méningites néonatales (NMEC) ; ou des septicémies. Ils posent problème autant en médecine humaine, notamment à cause des multiples résistances acquises portées le plus souvent par des plasmides. Les ExPEC forment un groupe hétérogène d'*Escherichia coli*, pouvant se disséminer partout dans l'organisme. Parmi ces facteurs de virulence comme les adhésines jouent un rôle central, permettant la colonisation de milieux extra-digestifs, l'internalisation des souches et l'échappement aux réactions immunitaires de leurs hôtes (Mokady D., Gophna U., et Ron EZ., 2005)

II.1.1. Les caractéristiques des pathotypes à l'origine des infections (EXPEC) :

❖ *Escherichia coli* uropathogènes, UPEC :

Ils sont responsables de la majorité (90%) des infections survenant sur un arbre urinaire normal : cystites, pyélonéphrites. Leur pouvoir pathogène est caractérisé par une adhésion aux cellules uro-épithéliales grâce à plusieurs types d'adhésines, et à d'autres facteurs comme l'hémolysine alpha et les sidérophores (Soderstrom A., Osterberg P., Lindqvist A., Reid TM., et Ogden ID., 2008).

❖ **Autres *Escherichia coli* pathogènes non responsables de diarrhée :**

Les *Escherichia coli* sont responsables de 50% des septicémies dues à des bactéries à Gram négatif et de 4% des méningites bactériennes touchant principalement les nouveaux nés et les patients de neurochirurgie

Les souches possédant l'antigène K1 sont en cause dans 80% des méningites néonatales et 40% des septicémies à *Escherichia coli*. L'antigène K1, homopolymère d'acide sialique, est considéré comme le facteur de pathogénicité le plus important parmi les *Escherichia coli* causant les méningites néonatales. Il a une activité anti phagocytaire importante et présente une communauté antigénique avec le polysaccharide B du méningocoque. Les sidérophores jouent un rôle dans la septicémie.

Les *Escherichia coli* sont également isolés dans des péritonites, cholécystites, prostates, infections puerpérales, infections nosocomiales, de plaies chirurgicales, bactériémies... (Kaper JB., Nataro J., et Mobley L., 2004)

II.2. Les *Escherichia coli* à l'origine des infections intestinales :

II.2.1. Les caractéristiques des pathotypes à l'origine des infections intestinales :

Les souches pathogènes d'*Escherichia coli* sont reconnues comme des agents responsables de syndromes diarrhéiques d'origine alimentaire ou hydrique.

Six principaux pathotypes ou pathovar intestinaux sont décrits en fonction des signes cliniques (Anderade JR., Da Veiga VF., De Santmare., et Suassuna I., 1989)

II.2.1.1. Les *Escherichia coli* entérotoxinogènes (ETEC) :

Responsables des diarrhées du voyageur, fréquents dans les pays chauds et humides et seulement rencontrés en France lors de cas importés par des voyageurs venant de ces pays d'où le nom de «turista » donné à ces diarrhées. Ils sont liés à la présence des deux types d'entérotoxines, les unes thermostables (ST), les autres thermolabiles (LT), et d'adhésines permettant aux bactéries d'adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse de l'intestin grêle et de s'y multiplier. Les gènes de ces deux types de facteurs de pathogénicité ont un support plasmidique (Anderade JR., Da Veiga VF., De Santmare., et Suassuna I., 1989)

II.2.1.2. Les *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) :

A l'origine d'entérites épidémiques antérieurement aussi appelés gastro-entérites infantiles (GEI), et historiquement classés selon leur appartenance à des sérotypes. Ces *Escherichia coli*

étaient une cause majeure de diarrhée chez les nourrissons qui sévissaient dans les maternités, les crèches...Ils ont pratiquement disparus dans les pays industrialisés, mais continuent d'être responsables de diarrhée dans les pays en voie de développement. Les EPEC colonisent la muqueuse intestinale en adhérant très fortement aux entérocytes intestinaux, produisent des lésions d'attachement et d'effacement caractérisées par la destruction localisée des microvillosités de la bordure en brosse et en induisant des altérations au niveau du cytosquelette des cellules épithéliales (Riley L., et al., 1983).

Cette infection par les *Escherichia coli* entéropathogènes, (EPEC) se fait selon les étapes suivantes (Clarke SC., Haigh RD., Freestone PP., et al., 2003)

-Etape1: Dans des conditions environnementales propices, les lésions (A/E) d'attachement/effacement expriment le groupe qui permet l'adhésion : les protéines d'adhésions (Tir), associés à la surface d'*Escherichia coli* EspA (Riley L., et al., 1983).

-Etape 2: L'adhésion des protéines à l'épithélium se fait par système de sécrétion qui injecte le récepteur membranaire et d'autres effecteurs dans le cytoplasme de la cellule hôte. Il en aboutit l'activation des signaux cellulaires qui entraînent l'altération du cytosquelette, avec dépolymérisation de l'actine et perte des microvillosités (Riley L., et al., 1983).

-Etape 3: entraînant la lésion d'attachement / effacement dans la bactérie par la membrane cellulaire. Donc l'actine s'accumule en dessous du site d'adhérence des bactéries (Riley L., et al., 1983).

-Etape 4: Il y a une accumulation massive d'éléments du cytosquelette, formant un piédestal caractéristique. Les effecteurs injectés par le système de translocation perturbent les processus cellulaires, aboutissant à la perte de l'intégrité des jonctions serrées, et des fonctions mitochondriales ; il en résulte des pertes électrolytiques, parfois suivies de la mort de la cellule (Clarke SC., Haigh RD., Freestone PP., et al., 2003).

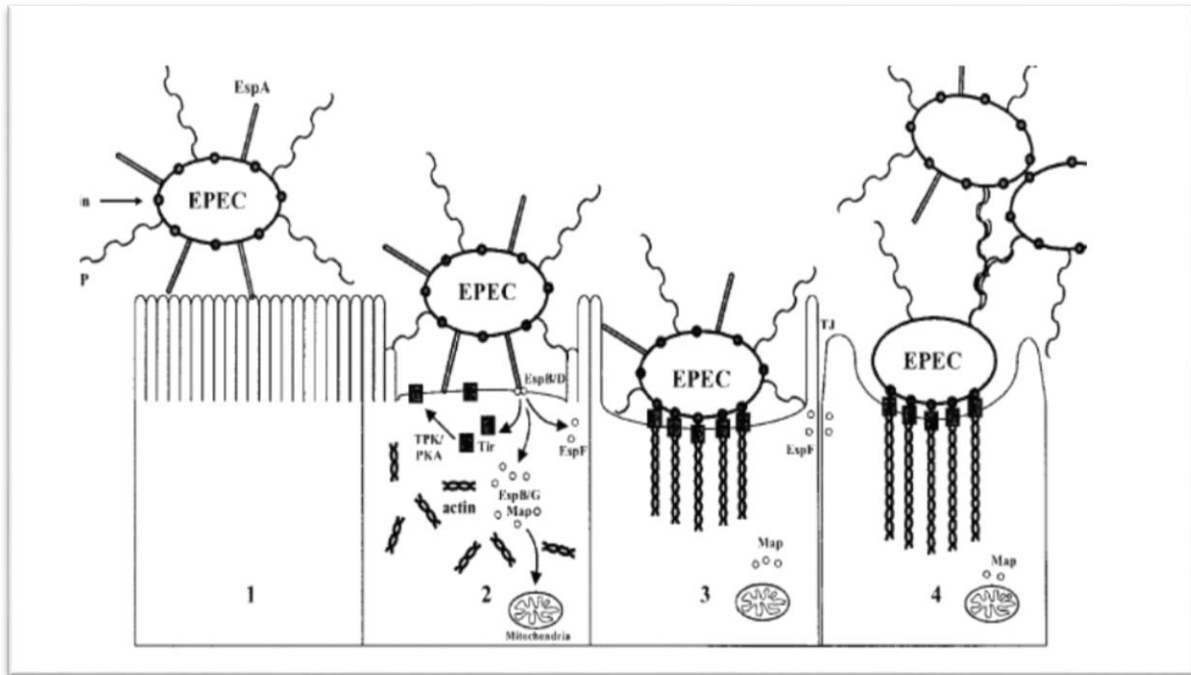


Figure 2: Représentation schématique des étapes d'infection d'*Escherichia coli* entéro-pathogènes EPEC

Etape 1: l'adhésion.

Etape 2: l'injection des récepteurs et les effecteurs.

Etape 3: pénétration des lésions.

Etape 4: perturbation du processus cellulaire.

II.2.1.3. Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) :

Les ECEH sont responsables de colites hémorragiques. Le principal réservoir de ces bactéries est le tube digestif des bovins ; la contamination humaine se fait par l'intermédiaire d'aliments, principalement la viande de bœuf hachée et le lait cru.

Les ECEH produisent une vérotoxine ou (Shiga-toxine) qui peut entraîner un syndrome hémolytique et urémique (SHU. Les intoxications à ECEH se sont déclarées suite à l'ingestion de viande contaminée et insuffisamment cuite (hamburger). Une intoxication a eu lieu en France en 2005. Les cytotoxines (vérotoxine) sont à l'origine de la destruction des cellules intestinales. Les symptômes peuvent aller de diarrhée simple à une diarrhée sanglante et abondante. Les manifestations sont plus graves chez les enfants de moins de 8 ans et chez les personnes de plus de 65 ans. Le SHU se manifeste entre autres par une anémie hémolytique, une thrombopénie (PTT) (purpura thrombotique et thrombocytopenique) et une insuffisance rénale aiguë (insuffisance rénale sévère pouvant nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale), induisent des colites hémorragiques, ces affections peuvent être mortelles (Bernner D., Fanning G., Miklos G. et Steigerwalt A., 1973)

II.2.1.4. Les *Escherichia coli* entéro-invasifs (EIEC) :

L'origine de syndromes dysentériques intermédiaires entre les *Escherichia coli* et les *Shigella* dont ils possèdent le pouvoir pathogène, ils provoquent des ulcérations de la muqueuse du gros intestin, d'où la présence de pus et parfois de sang dans les selles et sont caractérisés par le caractère invasif des cellules due à l'acquisition d'un plasmide.

La capacité de la bactérie à envahir les cellules épithéliales peut être démontrée par le test de Sérény in vivo, en provoquant une Kératoconjonctivite purulente à la suite du dépôt de la bactérie sur la cornée du cobaye (Vial D., Robins-Browne R., Lior H., Prado V., Kaper J B., Nataro JP., Maneval D., Elsayed A., Levine MM., 1988).

La pathogénicité des EIEC repose à la fois sur leur la puissance invasive et sur la production des toxines.

Les mécanismes de pathogénicité chez les EIEC sont :

- Pénétration dans une cellule épithéliale.
- Lyse de la vacuole d'endocytose, multiplication intracellulaire.
- Mouvements directionnels à travers le cytoplasme.
- Extension dans les cellules adjacentes (Vial D., Robins-Browne R., Lior H., Prado V., Kaper J B., Nataro JP., Maneval D., Elsayed A., Levine MM., 1988).

Si l'infection est sévère, elle induit une réaction inflammatoire qui se manifeste par des ulcérations. Les gènes impliqués dans l'invasion d'*Escherichia coli* sont portés par le plasmide Pinv.

II.2.1.5. Les *Escherichia coli* entéroagrégatifs EaggEC (AAEC) :

Ce pathotype, reconnu depuis quelques années, est associé plus particulièrement à des diarrhées aqueuses persistantes chez les jeunes enfants dans les pays en développement ou développés mais aussi à des diarrhées sanglantes occasionnelles.

Les souches EaggEC se caractérisent par un type d'adhésion agrégative en " briques empilées" à l'origine de nécroses au pôle apical des villosités avec œdème inflammatoire et hémorragique de muqueuse. Elle élabore une entérotoxine thermostable et une thermolabile. Rappelons que les principaux facteurs de virulence des EaggEC sont portés par un plasmide de 65MDa, le plasmide AA (Benz I et Schmidt MA., 1992)

II.2.1.6. Les *Escherichia coli* à adhésion diffuse ou (DAEC) :

Ils ont été récemment associés à des diarrhées aiguës et persistantes chez les nourrissons et les jeunes enfants dans les pays développés ou en développement. Les diarrhées peuvent être aqueuses et contenir du mucus. La durée moyenne est de 8 jours. Les DAEC adhèrent

seulement aux cellules HEP-2 et paraissent uniformément dispersés sur toute la surface des cellules épithéliales en un profil diffus. Elles possèdent des propriétés d'adhésion particulières aux structures cellulaires : formation d'agrégats (Nataro JP, 1998).

II.2.1.7. Les *Escherichia coli* entéroinvasifs (EIEC) :

Les EIEC et les shigelles sont souvent classés dans le même groupe de pathovar avec des caractères biochimiques, antigéniques, génétiques et fonctionnels très proches, et possèdent une stratégie d'infection similaire.

Les EIEC sont responsables de syndrome dysentérique caractérisé par une forte fièvre, des crampes abdominales et des nausées, accompagnés d'une diarrhée aqueuse évoluant rapidement vers une dysenterie (diarrhée contenant du sang et du mucus). Cependant, *Shigella* est une bactérie à localisation intracellulaire qui n'a ni flagelles ni des facteurs d'adhésion. Elle est fortement infectieuse et est responsable de la dysenterie bacillaire avec diarrhée sanglante (DIALLO, 2013)

Les *Escherichia coli* à l'origine de pathologies intestinales ont en commun de se multiplier dans l'intestin de leurs hôtes. Ils se retrouveront donc dans les fèces et par la suite dans les effluents qui drainent ces fèces, à savoir :

A- en élevage :

- les litières, les fumiers et les lisiers
- les eaux de ruissellement des locaux d'élevage, les eaux de ruissellement des pâtures, les eaux de lavage (Johnson J, 2005).

B- à l'abattoir :

- les litières, fumiers et lisiers des parcs de stockage des locaux ante-mortem
- les matières stercoraires, définies comme le contenu du tube digestif des animaux abattus et toutes les eaux de lavage des viscères digestifs
- les eaux de lavage (Johnson J, 2005).

C- pour les effluents d'origine humaine :

- les eaux usées rejetées au tout-à-l'égout en vue d'être traitées en station d'épuration
- les eaux des fosses septiques initialement étanches
- les eaux souillées qui s'écoulent librement (rare dans les pays développés, mais monnaie courante dans les pays en voie de développement) (Johnson J, 2005)

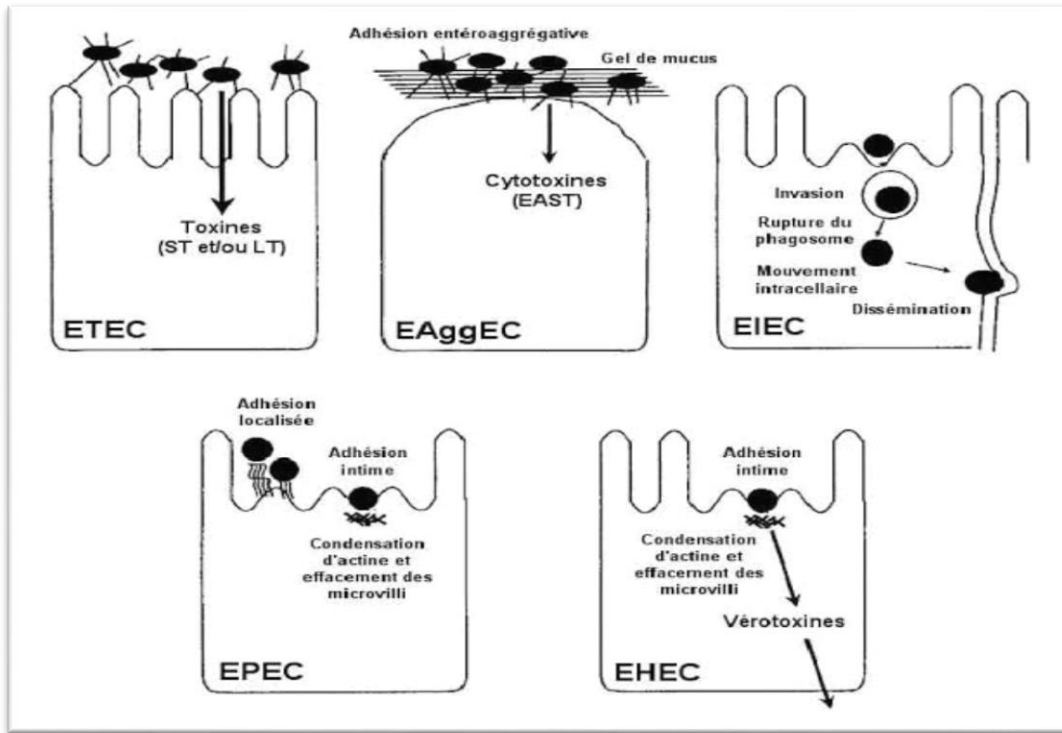


Figure 3: pathovar d'*Escherichia coli* (Jean-Philippe Nougrayréde).

Chapitre III : *E. coli* entérohémorragiques

III.1. Définitions et nomenclature :

Pour commencer, il est important de pouvoir bien se situer par rapport à la nomenclature quelque peu rébarbative qui concerne les *E. coli* responsables de toxi-infections d'origine alimentaire (Mainil JR., 2005).

Parmi les *E. coli* pathogènes, on distingue notamment les *E. coli* attachantes et effaçantes (AEEC pour Attaching and effacing *E. coli*) se caractérisant par un attachement intime des bactéries aux entérocytes suivi d'un effacement des microvillosités (MOON H.W., 1983) (figure 4). Il s'agit d'une définition liée à la lésion anatomo-pathologique produite.

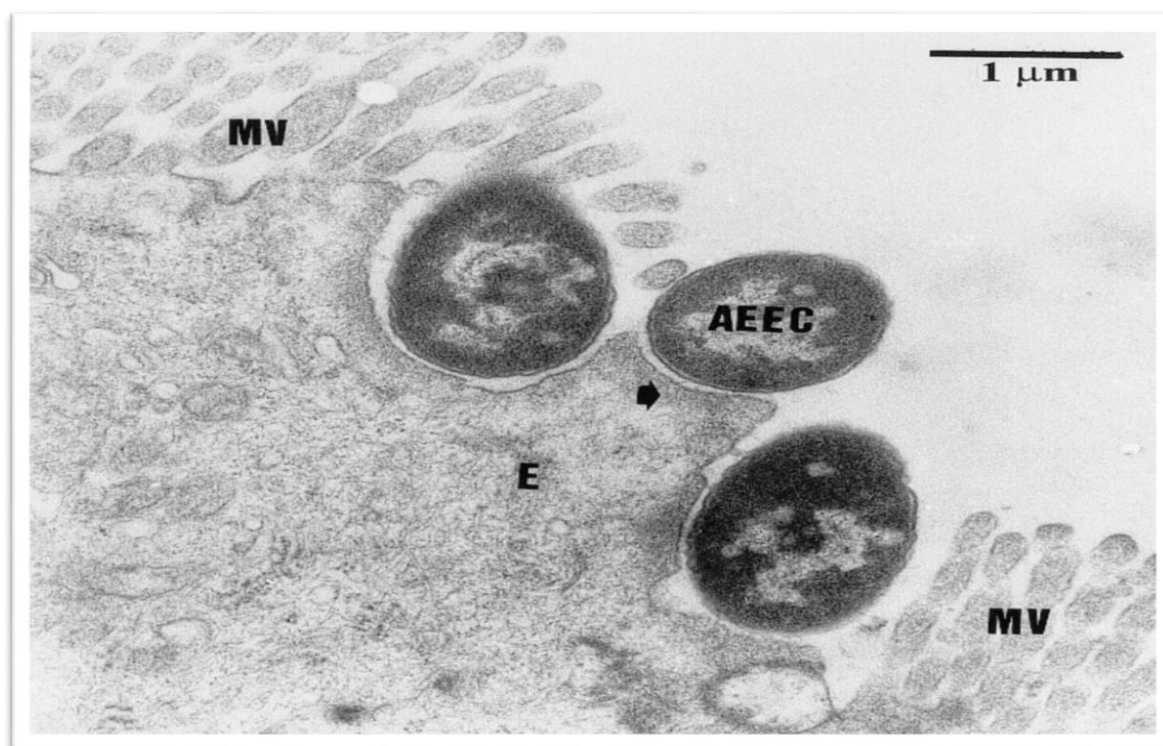


Figure 4: Micrographie électronique de la lésion d'attachement et d'effacement. Les *E. coli* attachantes et effaçantes s'attachent intimement à l'entérocytes et effacent les microvillosités (MV) conduisant à l'accumulation d'actine et à la formation du piédestal.

Les AEEC regroupent les EPEC responsables de diarrhées chez l'homme et les animaux et les *E. coli* entérohémorragiques EHEC responsables de diarrhées, de dysenterie et de pathologies extra-intestinales comme le syndrome hémolytique (SHU) ou le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez l'homme.

Les souches similaires trouvées chez les animaux où seuls les symptômes entériques peuvent exister sont appelées EHEC-like.

Les souches EHEC en plus de produire la lésion d'attachement et d'effacement (AE) produisent aussi des toxines dont l'archétype est la toxine Stx de *Shigella dysenteriae*. Les EHEC font donc partie aussi de la famille des STEC ou Shiga-toxin producing *E. coli* qui comprend aussi des souches non AEEC.

L'acronyme EHEC est basé sur une caractéristique clinique alors que STEC est une définition phénotypique voire génotypique selon la méthode de caractérisation utilisée. Par conséquent, si la souche est isolée d'un aliment, on parlera de STEC alors que si elle est isolée d'un patient, on parlera plutôt d'EHEC.

Les STEC sont aussi appelés VTEC, pour « verocytotoxin-producing *E. coli* », car les toxines Stx sont toxiques pour les cellules Vero en culture. Pour rappel, le terme VTEC est utilisé par les autorités européennes (European Food Safety Authority, EFSA, 2006) alors que le terme STEC (Karmali, 1989) est utilisé par les autorités américaines (Mainil JR., 2005).

Pour être complet, il faut aussi signaler que les toxines Stx, autrefois Slt «Shiga-like toxins », sont aussi appelées VT pour « Verocytotoxins ». Notons enfin que les *E. coli* O157:H7 responsables d'épidémie font partie des EHEC produisant les lésions d'attachement et d'effacement et des toxines de type Stx.

Il faut cependant indiquer que d'autres sérotypes d'EHEC sont aussi impliqués dans des pathologies semblables à celles qui sont provoquées par les EHEC O157:H7. Citons notamment les sérotypes : O26, O91, O103, O118, O128 et O145 (Mainil JR., 2005). Mais la plupart de ces souches sont associées à des cas sporadiques plutôt qu'à de réelles épidémies. (Chahed, 2006/2007)

III.2.Facteurs de virulence, pouvoir pathogène des STEC :

III.2.1.facteurs de virulences des EHEC :

III.2.1.1. les shiga-like toxines (stx):

Actuellement les principaux facteurs de virulences des EHEC sont les stx qui sont des cytotoxines inhibant in vitro les cellules Vero (cellule rénale de singe vert d'Afrique) en stoppant de façon irréversible leur multiplication.

Les Stxs regroupent deux principaux types (Strockbine N., 1986) : les Stxs de type 1 les toxines Stx1, qui sont neutralisables par des anticorps anti-Shiga-toxine de *Shigella dysenteriae 1*, (Takao T., 1988) et les Stxs de type 2 qui présentent moins de 60% d'homologie avec la séquence en acides aminés des Stxs1.

Elles se distinguent par leurs propriétés immunologiques, mais leur mécanisme d'action et leurs propriétés biochimiques sont similaires. Cependant, les toxines Stxs1 et Stx2 ne semblent pas par traverser de la même façon la barrière de l'épithélium intestinal (Hurley B., 1999).

Certaines études, ont montré que Stxs2 serait 1000 fois plus cytotoxiques sur les endothéliales rénales humaines que la toxine Stx1 (Louise CB., 1995)

A l'heure actuelle, un nombre conséquent de variantes génétiques des toxines Stx1 et Stx2 ont été décrits (Beutin L., 2007). Au sein de la classe des toxines Stx2, 11 variantes (Brett K., 2003) sont à l'heure actuelle différenciés, dont les variantes Stx2 NV206 et Stx2g qui ont été récemment décrits (Leung P., 2003). Concernant la classe des toxines Stx1, les variantes sont moins divers puisqu'ils sont au nombre de 6, les plus fréquents étant Stx1, Stx1c, Stx1d. (Montet M., 2009)

III.2.1.2. les facteurs d'adhésion :

❖ Lésion d'attachement-effacement :

La colonisation du tube digestif par certaines souches STEC s'accompagne du développement de lésion spécifique des entérocytes dites d'attachement-effacement (A/E), qui se limitent au côlon et au caecum (figure5).

Les lésions A/E provoquées par le mécanisme de résorption des microvillosités intestinales, en diminuant la surface d'absorption, pourraient entraîner les symptômes diarrhéiques observés lors des infections (Donnenberg M., 1992).

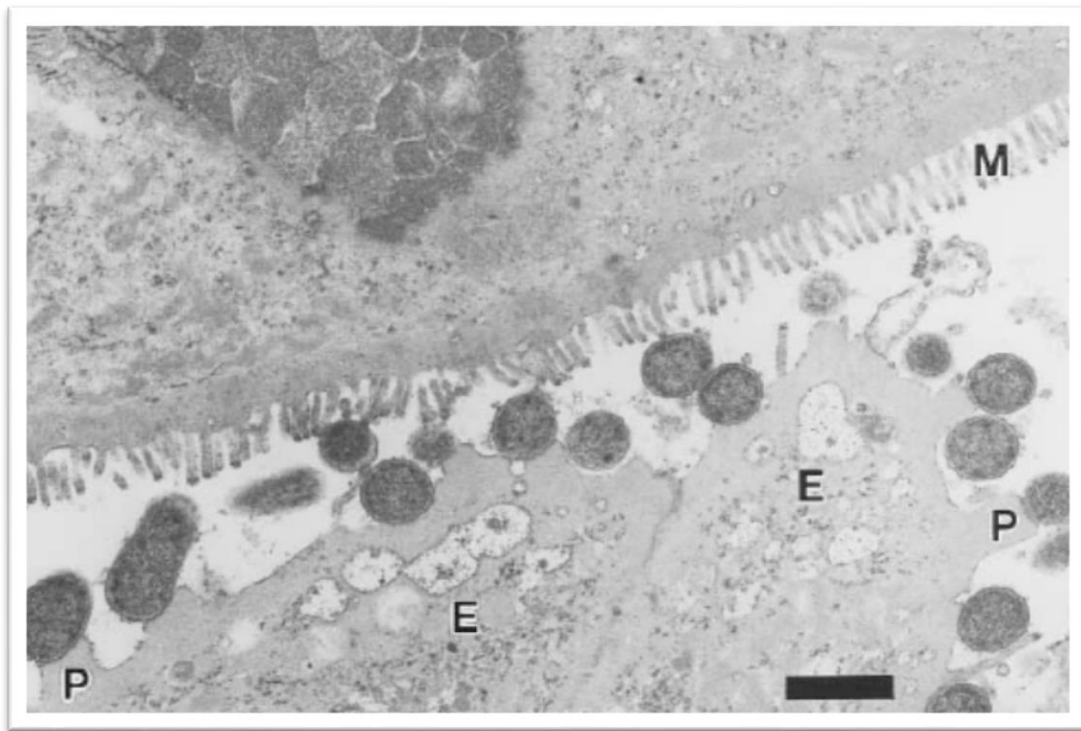


Figure 5: Lésions d'attachement-effacement induites par une souche *E. Coli* O157 :H7 sur des cellules de mouton (Wales A., 2001).

Les bactéries adhérentes 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 (Wales A., 2001).

Les gènes responsables des lésions A/E sont portés par le locus chromosomique LEE, codant un système de sécrétion particulier, le système de type III, et trois classes de protéines sécrétées par l'intermédiaires de celui-ci :

- Le gène *eae* (*E. Coli* attaching and effacing) code une protéine de membrane externe de 94KDa appelée intimine (Jerse A., 1991).
- Le gène *tir* code le co-recepteur spécifique de l'intimine, Tir (Translocated Intimin Receptor), une protéine de 78KDa injectée dans le cytoplasme de la cellule eucaryotes grâce à un système de sécrétion de type III (Kenny B., 1997).
- Les gènes *esp* (EPEC-secreted protein) codent pour une seringue moléculaire (*espA*, *espB*, *espD*) impliquée dans la translocation des effecteurs dans la cellule hôte.
- Le système de sécrétion de type III : les protéines Esp ne comportant pas de séquence signal, leur sécrétion a été attribuée au système de type III dont les gènes sont également portés par le LEE (Montet M., 2009) (Jarvis K., et kapper J., 1996).

III.2.1.3. les entérohémolysines :

Différentes hémolysines (a, b ...ect) sont produites par des souches d'*E. Coli* pathogènes (Kaper JB., Nataro J., et Mobley L., 2004) et sont actifs sur différents types cellulaires tels que les lymphocytes, les granulocytes, les érythrocytes et les cellules épithéliales rénales.

Certaines sont actives seulement sur des érythrocytes lavés, elles ont été retrouvées chez des souches EHEC et sont dénommées entérohémolysines (Ehly). La protéine E-hlyA est codée par le gène ehxA de l'opéron plasmidique ehxCABD (Schmidt H., 1995). Différents types d'Ehly ont été décrits mais seules l'EHEC-Ehly (ou Ehx) est spécifique des souches EHEC (Mainil J. e. D., 2005).

III.2.2. les éléments mobiles de pathogénicité :

Les données récentes de la génomique soulignent extrême plasticité du génome des *E. Coli* et en particulier des souches EHEC (Dobrindt U., 2005). Ainsi, les souches EHEC pourraient avoir acquis la majorité de leurs facteurs de virulences par transfert horizontal de matériel génétique.

III.2.2.1. Ilots de pathogénicités :

Un ilot de pathogénicité (PAI) se définit comme un bloc indissociable de gènes portés par le chromosome bactérien, ayant pour propriétés (Mainil J., 2003):

- D'être généralement absent des bactéries non pathogènes appartenant à la même espèce.
- D'être constitué d'un groupe de gène de virulence, dont les gènes codant pour des toxines, des adhésines, des invasines, des systèmes chélateurs du fer, et des systèmes d'export de protéines de virulence.
- D'avoir un pourcentage de G+C différent de celui de la bactérie hôte, attestant d'une origine étrangère.
- D'occuper généralement une région chromosomique de plus de 30Kb, avec des tailles allant de 5 à 20 Kb.
- D'être souvent encadré par de courtes séquences répétées.
- De se situer à proximité de loci codant pour des ARNt, et au niveau de séquences d'insertion.
- De contenir également des gènes cryptiques ou exprimés, codant pour des fonctions d'intégrases ou de transposases, et des séquences d'insertion entières ou partielles.

- D'être souvent instable et de s'exciser à des fréquences variables selon les PAI.

Lorsqu'ils s'excisent, toutes les fonctions pour lesquelles ils codent sont perdues.

Plus que de véritables éléments mobiles du génome, les PAI se présentent plutôt comme le fruit de l'intégration de plasmides ou de prophages au cœur du chromosome bactérien, avec perte des gènes requis pour la transmission horizontale, au profit d'une association plus stable et d'une possibilité de transmission verticale (Beutin L., 2007). Le fait que l'on retrouve des gènes codés dans les PAI sur des plasmides conforte cette hypothèse.

Les îlots de pathogénicité codent pour tout le spectre des facteurs de virulence : adhésines, toxines, système de séquestration du fer, système de sécrétion, stratégies pour échapper aux défenses immunitaires de l'hôte (Dobrindt U., 2005). Ils jouent un rôle important dans l'évolution des différents pathovar : des fractions importantes du génome sont représentées par des PAI.

III.2.2.2. Plasmides :

La plupart des souches EHEC O157:H7 possèdent un plasmide de 92 Kb dénommé pO157. 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 (Brunner W., 1999).

III.2.2.3. Bactériophages :

Le matériel génétique de bactériophages, incorporés au chromosome ou au plasmide, apportent de l'information génétique supplémentaire à leur bactérie hôte (Guiraud J., 1993).

Chez les EHEC O157 ils portent plus de la moitié des séquences spécifiques aux souches (Ohnishi M., 2001).

En plus, plusieurs études ont montré que les gènes stx pouvaient être transmis horizontalement au sein de la population des *E. Coli*. (BARKA., 2011/2012)

III.3. Pathologies des infections humaines liées aux EHEC :

III.3.1. Forme asymptomatique et diarrhée non hémorragique :

Lors d'une épidémie récente survenue en octobre 2005 en Irlande, des souches O157 semblables à celles impliquées dans les cas de SHU ont été isolées chez des personnes ne présentant aucun symptôme (Mannix M., 2007). La fréquence des formes asymptomatiques

ou bénignes pourrait ainsi être sous-évaluée puisque ces formes sont difficilement décelables (les personnes ne présentant pas ou peu de symptômes cliniques ne consultent pas de médecin) et ce n'est qu'au cours d'enquêtes épidémiologiques dans l'entourage des patients atteints qu'elles peuvent être identifiées (figure 6) (BARKA., 2011/2012)

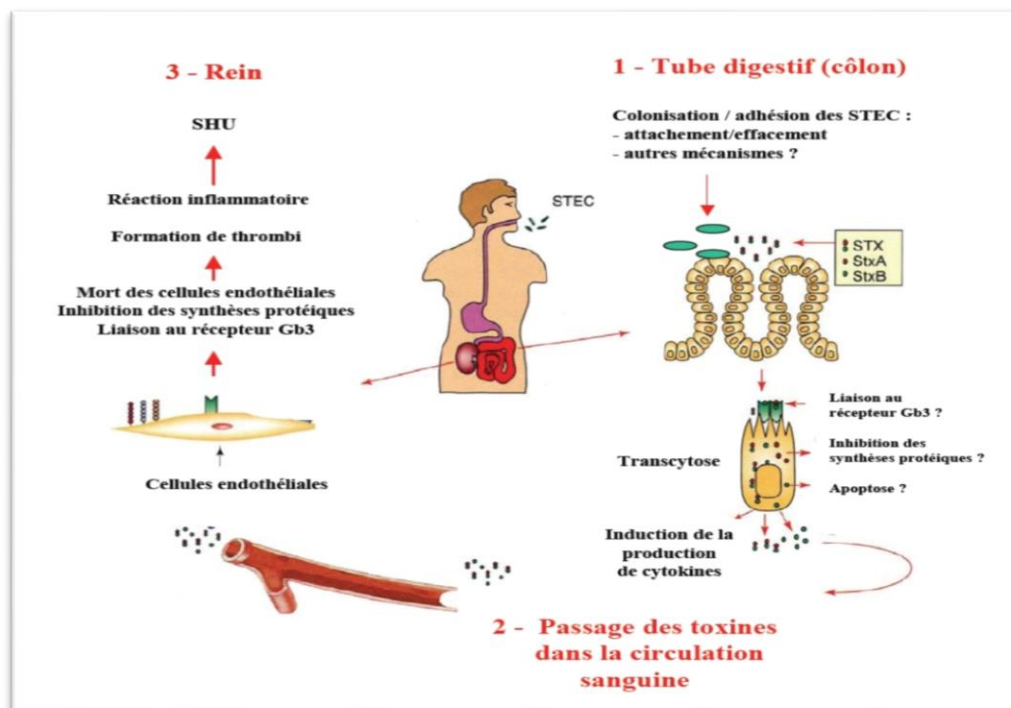


Figure 6: Principales étapes du processus infectieux des EHEC (Grimont P., 1987)

III.3.2. Colite hémorragique :

Principales manifestation clinique de l'infection à *Escherichia coli* O157:H7. La colite hémorragique est caractérisée par des crampes abdominales, une diarrhée initialement aqueuse puis sanglante chez un patient généralement apyrétique ou subfébrile (Griffin P., 1991). La diarrhée sanglante est retrouvée dans 90% des cas diagnostiqués (Tarr P., 1995). Des nausées, des vomissements, des céphalées et des frissons ont également été rapportés, mais leur fréquence est plus faible (AFSSA, 2003).

III.3.3. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) :

Décrit pour la première fois en 1955 par Gasser, le SHU typique touche surtout l'enfant de moins de 3 ans et survient brutalement après une diarrhée prodromique sanglante dans la majorité des cas.

Ce n'est qu'en 1983 que Karmali et collaborateurs établissent la relation entre une infection intestinale à EHEC et la survenue d'un SHU. L'apparition du SHU se fait en moyenne une

semaine après le début des symptômes digestifs. Deux à 7% des patients atteints d'une infection intestinale à *E. Coli* O157:H7 développeront un SHU. Cette incidence est supérieure chez l'enfant et les personnes âgées : 10% chez les enfants de moins de 10 ans et 10 à 20 % chez les sujets âgés (Griffin P., 1991).

A l'heure actuelle deux types de SHU ont été décrits :

- Le SHU dit typique apparaît classiquement après un épisode de diarrhée aiguë prodromique, souvent sanglante.
- Le SHU atypique, quant à lui, survient sans prodrome diarrhéique et sans prédominance saisonnière. Il apparaît après des symptômes respiratoires, de la fièvre ou des vomissements (Amirlak I., et Amirlak B., 2006).

III.3.4. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :

Le PTT est une entité clinique décrite pour la première fois par Moschcowitz en 1925. Comme pour le SHU, l'étiologie du PTT peut être de diverses origines (toxique, auto-immune...), et la relation entre l'infection par *E. coli* O157:H7 et l'apparition de ce syndrome est récente (Kovacs MJ., 1990).

Le PTT touche essentiellement l'adulte. C'est un syndrome caractérisé par une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie, une fièvre, des troubles neurologiques avec une insuffisance rénale aiguë. La diarrhée prodromique généralement absente (Hofmann S., 1993).

La durée du PTT est habituellement de quelques jours à quelques semaines, mais il peut parfois se prolonger pendant des mois. Quand la maladie progresse, elle peut toucher le système nerveux central et les reins, et leur atteinte est dans la plupart des cas, la cause principale de la mort. (BARKA., 2011/2012)

III.3.5. Autres aspects cliniques :

Des souches EHEC ont été incriminées dans certaines infections urinaires ayant évolué vers un SHU.

III.3.6. Les pathologies animales à STEC :

Les STEC sont responsables de diarrhées chez le veau mais la production des toxines Stx ne semble pas intervenir dans la pathologie due aux STEC chez les ruminants (Dean-Nystrom E.,

1997). L'absence de récepteurs pour les toxines Stx expliquerait que les ruminants ne développent pas de toxémie ou de dommage vasculaire systémique.

III.4.Épidémiologie humaine des infections à *E. Coli entérohémorragiques(EHEC)*:

❖ Réservoirs:

Le réservoir principal des *Escherichia coli producteurs de shiga toxines* est animal, et 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. (Hadjer, 2011)

❖ Transmissibilité :

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. (Hadjer, 2011)

❖ Modes de transmission :

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% (Espie E. e. L., 2003).

❖ 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 (Caprioli A., 2005) dont, par exemple, l'épidémie française de SHU de 2005 (Espié E., Grimont F., Mariani-Kurkdjan P., Filliol I., et Vaillant V., 2006). 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 (Nathanson S., 2007).

-Le lait et les produits laitiers de vache ou de chèvre, pasteurisés ou non, ont également été à l'origine d'épidémies (Casenave C., 1993).

-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 (Caprioli A., 2005). 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*. (Hadjer, 2011)

Tableau 3: Exemples de prévalences de STEC O157 au niveau de denrées alimentaires. (Chahed, 2006/2007)

Pays	Année	Denrée alimentaire	STEC O157
Suède	1996	Carcasse bovine	0,21%
Suède	1997	Carcasse bovine	0,31%
Danemark	1997	Viande bovine	0,10%
Allemagne	2004	Viande bovine	2,90%
Irlande	2004	Viande bovine	0,2 et 0,3%
Italie	2004	Viande bovine	38,20%
Pologne	2004	Viande bovine	8,30%
Espagne	2004	Viande bovine	4%
Italie	2004	Lait de vache	0,20%
Irlande	2004	Viande de porc	1,80%
Italie	2004	Viande de porc	0,80%

Espagne	2004	Viande de porc	0,70%
Irlande	2004	Viande de mouton	0,80%
Danemark	2001	Carcasse bovine	0,70%
Danemark	2002	Carcasse bovine	4,60%
Norvège	2003	Carcasse bovine	0,04%
Norvège	2003	Carcasse de mouton	0,08%
Usa	2000	Carcasse bovine	17,80%
Italie	2001	Carcasse bovine	12%
Irlande	2003	Carcasse bovine	11%
Turquie	2003	Carcasse bovine	3,60%
Royaume Uni	2001	Carcasse bovine	1,40%
Belgique	2003	Carcasse bovine	1,02%
Tchèque	2004	Carcasse bovine	1%
Espagne	2004	Lait de brebis	0,30%
Corée du Sud	2000-2002	Viande de bœuf	2%
Corée du Sud	2000-2002	Viande de porc	2,50%
Irlande	2003	Viande de bœuf	2,40%
Irlande	2003	Carcasse bovine	3%
Irlande	2003	Tête de bœuf	3%
Usa	2005	Viande hachée	1,10%
Kenya	1999	Lait de brebis	0,30%
Irlande	2004	Cuir de bovin	7,30%
Australie	2004	Carcasse bovine	6%
Maroc	2003	Produits laitiers	9,10%
Maroc	2003	Viande bovine	11,10%
Usa	2003	Carcasse bovine	1,20%
Espagne	1995-1998	Viande bovine	1%
Pays-Bas	1999	Viande hachée de bœuf	1%
Royaume Uni	2000	Viande bovine	1%
Canada	1987	Viande bovine	31%
France	2001	Viande hachée de bœuf	0,12%

Ecosse	2001	Viande bovine	0,20%
Australie	2001	Carcasse de mouton	0,70%
Australie	2001	Viande de mouton	1,30%
Irlande	1997-1999	Carcasse bovine	3,20%

❖ **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 (Emmanuelle Espié., Patricia Mariani-Kurkdjian., Ingrid Filliol., Veronique Vaillant., Henriette de Valk., 2008)

❖ **Transmission interhumaine :**

La transmission interhumaine dans la famille ou dans la collectivité est considérée comme un facteur de risque de survenue des infections à STEC notamment chez les enfants de moins de 15 ans. Des cas de transmission de personne à personne, par contact rapproché avec une ou des personnes ayant eu de la diarrhée ont été observés en milieu familial (Vaillant V., 2003). Cette transmission est d'autant plus importante que l'hygiène générale et plus particulièrement celle des mains est insuffisante et que les contacts sont étroits. De ce fait, la contamination féco-orale est une réelle préoccupation dans les crèches ou les divers centres de soins (hôpitaux, maisons de retraites) (Belongia E., 1993).

❖ **Transmission par contact avec les animaux et leur environnement :**

La transmission d'infections à *E. coli* O157 à l'homme, par contact direct ou indirect avec des animaux de ferme ou leurs déjections, a été décrite lors d'investigations de cas isolés (Heuvelink A., 2002) et lors d'épidémies (Crumpj A., 2002).

Durant l'été 2000, 56 personnes malades et 19 hospitalisées ont été contaminées après contact avec des animaux porteurs lors de sorties dans les fermes pédagogiques en Pennsylvanie et à Washington.

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. Des guides et des recommandations ont été publiés pour prévenir

les cas d'infections dans ces pays. Cependant des cas de portage sain ont été décrits chez des personnes en contact avec un réservoir animal excréteur de STEC. Une étude portant sur des familles vivant dans des fermes produisant du lait a montré que 6,3 % des membres des différentes familles excrétaient des STEC dans leurs matières fécales et 12 % des personnes avaient des anticorps dirigés contre le LPS d'*E. Coli* O157. Aucune maladie ne s'est déclarée chez les résidents des différentes fermes, ce qui pourrait témoigner d'une protection induite par une immunité digestive. (Chahed, 2006/2007)

❖ **Autres modes de transmission :**

Des cas de contaminations de laboratoire ont été décrits dans la littérature (Burnens A., 1993).

Actuellement, il est recommandé de manipuler les STEC O157 en laboratoire d'un niveau de sécurité suffisant (P3) afin d'éviter toute contamination du personnel ou de l'environnement. (Chahed, 2006/2007)

III.5. Incidence des infections humaines aux STEC:

L'incidence des cas d'infections humaines à STEC varie considérablement d'un continent à un autre et d'une région à une autre. Dans les pays les plus touchés (Etats-Unis, Canada, Ecosse, Angleterre, Allemagne, Suède et Japon) l'incidence annuelle de ces infections peut être supérieure à 8 pour 100 000 habitants. (Mead P., 1998)

Aux USA, de 1982 à 2002, 350 épidémies responsables de 8.598 cas, 1.493 hospitalisations (17 %),

354 cas de SHU (4 %) et 40 décès (0,5 %) furent rapportés dans 49 Etats. Les aliments ont été impliqués dans 52 % des épidémies, l'eau dans 9 %, la contamination interhumaine dans 14 %. Le contact avec un animal contaminé dans 3 % et 0,3 % ont eu pour cause une contamination de laboratoire. La viande hachée de bœuf a été responsable de 41 % des épidémies d'origine alimentaire. (Rangel J., 2005)

Les plus importantes épidémies remontent à la fin de l'année 1992 et en début de 1993 lorsque quatre Etats de l'Ouest firent l'expérience d'une sévère épidémie liée à des hamburgers mal cuits contaminés provenant d'une même chaîne de restauration rapide. Plus de 700 personnes dans quatre Etats différents (Washington, Idaho, Californie, Nevada)

furent infectées. Il y eut 51 cas de SHU et quatre morts. Depuis cette vague épidémique, l'incidence des infections à EHEC O157 n'a pas cessé d'augmenter jusqu'en 2000 (626 cas d'infections à STEC O157 et 57 cas à STEC non O157). A partir de cette année-là, une légère diminution du nombre de cas a pu être observée : en 2001 (560 cas à STEC O157 et 61 à STEC non O157), en 2002 (638 cas à STEC O157 et 35 cas de STEC non O157) et en 2003 (444 cas à STEC O157 et 4 à STEC non O157).

Aux Etats-Unis, la fréquence estimée des infections liées aux EHEC non-O157 est aussi importante que celles dues au sérotype O157. Les STEC non-O157 causent environ 37.000 cas d'infections annuellement. Les sérotypes O26, O111 et O103 sont prédominants. O26 est le plus fréquemment rencontré lors d'infections à STEC non O157 et STEC O111 est considéré comme le deuxième agent responsable des cas de SHU après STEC O157:H7. (Brooks J., 2005)

Une forte prévalence d'infections à STEC O157 (5 fois plus élevée qu'en Amérique du Nord) est enregistrée dans les régions de l'Amérique du Sud et spécialement en Argentine où le SHU est endémique (Mead P., 1998). En moyenne, 300 nouveaux cas et une incidence de 9,2 pour 100.000 habitant (enfants de moins de cinq ans) sont reportés annuellement en Argentine.

Dans les deux hémisphères, les infections surviennent plus fréquemment en été qu'en hiver.

Tableau 4: Exemples d'épidémies à STEC O157 dans le monde (Chahed, 2006/2007)

Année	Pays	Etat/Région	Sérogroupe	Cas	SHU	Décès	Source
1982	Usa	Oregon-Michigan	O157 :H7	46			V/H
1984	Usa	Nebraska	O157 :H7	34			Hamburger
1985	Royaume uni	Angleterre	O157 :H7	24	1		Légumes
1986	Usa	Washington	O157 :H7	37			V/H de bœuf
1987	Usa	Utah	O157 :H7	51	8		V/H de bœuf
1988	Usa	Wisconsin	O157 :H7	61			Roti de bœuf
1988	Usa	Minnesota	O157 :H7	32			Pâté de bœuf
1989	Usa	Missouri	O157 :H7	243	2	4	Eau de distribution
1990	Japon		O157 :H7	42	14		Eau de distribution
1990	Royaume uni		O157 :H7	4			Eau de distribution
1990	Usa	Dakota du nord	O157 :H7	70	2		Roti de bœuf
1991	Canada		O157 :H7	152	22	2	V/H de bœuf
1991	Royaume uni		O157:H7	16	5		Yaourt
1991	Usa	Massachussetts	O157 :H7	23	5		Jus de pomme
1992	Suisse		O157 : NM	>2500			Eau de distribution
1992-93	Usa	Washington	O157 :H7	501	45	3	Hamburger
1992-93	Usa	4 états	O157 :H7	583	41	3	Hamburger
1993	Royaume uni	Angleterre et Pays de Galles	O157	17			hamburger
1994	Usa	Washington/Californie	O157 :H7	23			Salami sec
1994	Usa	Montana	O104 :H21	18			Lait cru

1995	Australie		O111 : H-	23	23	1	Saucisse sèche
1995	Canada	Ontario	O157 :H7	21			Salade
1995	Suède		O157	110	29		Inconnue
1995	Usa	Oregon	O157 :H7	11			Viande de cerf
1995	Usa	Montana	O157 :H7	>70	1		Laitue
1996	Canada		O157 :H7	70	14	1	Jus de pomme
1996	Japon		O157 :H7	9451		12	Radis blanc
1996	Royaume Uni	Ecosse	O157 :H7	512	34	17	Viande de bœuf
1996	Usa	Connecticut	O157 :H7	61			Laitue
1996	Usa	Connecticut	O157 :H7	14			Jus de pomme
1997	Espagne	Iles Canaries		39	1		Eau de distribution
1997	Japon		O157	20	2		Repas d'école
1997	Japon	Okayama	O157	58			Repas d'hôpital
1997	Royaume Uni	Ecosse	O157 : H-	37			Gâteau à la crème
1997	Usa	Colorado	O157 :H7	15			Hamburger
1997	Usa	Mich-Virg	O157	108	4		Luzerne
1998	Canada	Ontario	O157 :H7	39			Salami
1998	Canada	Manitoba	O157 :H7	9			Hamburger
1998	Japon			36		3	Salade
1998	Usa	Indiana	O157 :H7	33			Coleslaw
1998	Usa	Wyoming	O157 :H7	157	4		Eau de distribution
1999	Canada	Manitoba	O157 :H7	10			V/H de bœuf
1999	Canada		O157 :H7	143			Salami
1999	Texas		O111	8	2		Salade
2000	Canada	Ontario	O157 :H7	>2000	26	14	Eau de distribution
2000	Usa	Minnesota	O157 :H7	55	4		V/H de bœuf
2000	Usa	Ohio	O157 :H7	29			Eau de surface

2000	Usa	Washington	O157 :H7	56	16		Ferme pédagogique
2001	Autriche		O157 :H-	2	1		Lait de chèvre cru
2001	Canada	Colombie britannique	O157 :H7				Lait de chèvre cru
2001	Japon		O157	264			
2002	Usa	Colorado	O157 :H7	18	2		Viande de bœuf
2002	Usa	Colorado	O157 :H7	9	1		V/H de bœuf
2002	Usa	7 Etats	O157 :H7	28	5		V/H de bœuf
2003	France		O157	2			Concombre
2003	Irlande		O157	5			Restauration
2003	Irlande		O157	3			Restauration
2003- 04	Danemark	Copenhague	O157 :H-	25	0	0	lait
2004	Japon	Okinawa	O157 :H7	3			V/H de bœuf
2004	Usa	Caroline du nord	O157 :H7	108	105		Zoo
2005	Canada		O157	3			Lait cru
2005	Pays-Bas		O157	21			Steak tartae
2005	Suède		O157	110	7		Laitue
2005	Suisse	Freiburg	O157	7	2		Eau de distribution
2006	Norvège		O103	7			Viande hachée
2006	Usa	26 Etats	O157 :H7	192	30	1	Epinards

Deux mille trois cent vingt-neuf cas d'infections à STEC ont été enregistrés dans 18 pays d'Europe en 2004 au lieu de 2.026 en 2000 soit une augmentation d'environ 15 % de cas enregistrés. Une prédominance du sérotype O157 a été constatée dans la majorité des pays d'Europe non continentale (Irlande, Royaume Uni) tandis que dans certains pays d'Europe continentale comme le Danemark, l'Italie, l'Allemagne, le Luxembourg et la Slovénie, les STEC non O157 sont plus importants. Les systèmes de surveillance n'étant pas les mêmes dans tous les pays, il est difficile de comparer les différentes données néanmoins

le nombre de cas d'infections enregistrés en 2004 est élevé en Ecosse, en Suède, en Angleterre et au Danemark, (tableau 4, figure 6).

L'Ecosse est le pays européen qui a connu les deux plus grandes épidémies à STEC O157. Plus de 100 personnes dont 69 cas confirmés par le laboratoire et un décès ont été rapportées suite à une contamination à partir de lait cru en 1994.

Lors de la deuxième épidémie, survenue en 1996, 500 personnes ont été malades, 272 cas ont été confirmés par le laboratoire et 20 personnes sont décédées. La consommation de viande contaminée provenant d'une même boucherie a été la cause de l'épidémie. (Cowden J., 1997)

En 2000, l'Ecosse a enregistré 5 épidémies (deux d'origine alimentaire) affectant plus de 31 personnes en 2000, 10 épidémies en 2001 et plus de 44 personnes atteintes.

En Suède, le nombre de cas d'infections à STEC a varié entre 69 et 96 cas entre 1998 et 2001. La Suède a enregistré trois épidémies à STEC O157, une en 2000 affectant trois personnes qui ont été exposées aux animaux dans une ferme, deux autres en 2002 impliquant pour l'une l'eau de mer et pour l'autre des saucisses fumées de fabrication artisanale. (EUROPEAN COMMISSION - HEALTH AND CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE., 2002)

En Allemagne, L'incidence des cas d'infections à STEC est importante : 795 cas STEC ont été enregistrés en 2004. L'Allemagne a connu deux épidémies en 2002 impliquant particulièrement des STEC O157 non mobiles, fermentant le sorbitol. (EUROPEAN COMMISSION - HEALTH AND CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE., 2002).

En France, aucune épidémie à STEC n'a été identifiée jusqu'en 1992, date à laquelle des cas SHU ont été décrits chez quatre personnes ayant consommé du lait cru de vache et de chèvre. L'agent causal n'a pas été identifié. Depuis, plusieurs épidémies à STEC ont été rapportées dont une à STEC O157.

En 2001 à partir de couscous avec merguez (10 cas, 1 SHU et 0 décès), une en 2002 à STEC O148:H8 à partir de viande de mouton (11 cas; deux SHU et 0 décès) (AFSSA, 2003) et une épidémie à STECO157 :H7 en 2004 à partir de fromage de chèvre contaminé (European Food Safety Authority, EFSA, 2006). Deux importantes épidémies ont été signalées en France en 2005. Au cours de la première, 69 personnes dont 57 enfants ont été victimes d'une contamination à STEC O157 à partir de steak haché surgelé. Seize enfants ont présenté un SHU, 7 ont été dialysés, aucun décès n'a été enregistré. La deuxième épidémie a impliqué un fromage "type camembert" au lait cru contaminé par STEC de sérotype O26. L'Institut de

Veille Sanitaire a fait état de cas de SHU chez 6 enfants dans le Nord de la France. Les fromages furent très vite retirés du commerce.

En France, du fait de l'absence de surveillance épidémiologique des infections gastro-intestinales à STEC intégrant ou non des colites hémorragiques, la répartition des sérogroupes n'est connue que dans le cadre de SHU d'enfants de moins de 15 ans. Il apparaît une forte proportion (45 %) du sérogroupes O157 sur la période 1996-2003 (Espié E. B. P., 2004). Les autres sérogroupes impliqués dans des cas de SHU depuis 2002 sont les sérotypes O145, O91, O17, O26, O103, O128, O111. (Espié E. B. P., 2004).

En Belgique, deux petites épidémies à STEC O157 ont été signalées. La première en 2001 due à l'ingestion de filet américain provenant du même boucher et impliquant au moins 5 personnes (Ducoffre G., 2005). La seconde en 2004, dans une institution psychiatrique a donné lieu à 4 cas de SHU et à l'identification d'un porteur au sein du personnel de cuisine (Ducoffre G., 2005).

Le Danemark a enregistré les premières épidémies en 2004. Le sérotype STEC O157 a été impliqué dans la plus importante, affectant plus de 25 personnes contaminées à partir de produits laitiers. Le contact d'enfants avec des animaux de ferme excréteurs a été également une des causes des épidémies (European Food Safety Authority, EFSA, 2006).

En Italie, le nombre de cas d'infections à STEC a été de 24 cas en 2004. Les STEC non O157 et particulièrement le séro groupe O26 a été responsable de la majorité des cas (40 %) des infections. En 2004, une épidémie a été enregistrée suite à la consommation de saucisse fabriquée à partir de viande de porc (European Food Safety Authority, EFSA, 2006).

Tableau 5: Incidence des infections à STEC O157 en Europe

Année	Pays	Cas	O157	Non O157	SHU	O157	Non O157	Epidémies
2001	Autriche	35	20	15	10	5	5	
	Allemagne	1018	156	478	60	32	9	
	Angleterre	768	768	-2	17	17	0	16
	Belgique	46	30	16	6	5	1	1
	Danemark	90	24	65	7	2	4	1
	Espagne	13	13	0	13	13	0	
	Ecosse	236	236	0				10
	France	42	33	8	42	33	8	
	Finlande	17	8	7	2	1	1	
	Irlande	56	52	4	3	3	0	
	Italie	23	4	15	16	1	11	
	Portugal	17	5	12				
	Suède	99	96	3	9	6	3	
	Norvège	15	6	9				
	Pays-Bas	41	35	6				1
2002	Autriche	42	28	14	12	7	5	
	Allemagne	1253	-	-	144	-	-	20
	Angleterre	596	595	1	17			
	Belgique	39	26	13	1	0	1	
	Danemark	137	23	114	1	0	1	2
	Espagne	9	-	-	0	-	-	-
	Ecosse	229			0			
	France	43	27	16	43	27	16	
	Finlande	16	8	7	2	2	0	
	Irlande	71	70	1	5	5	0	
	Italie	27	7	20	0		9	
	Suède	110	110	0	14	1	0	2
	Norvège	16	11	5	2	0	2	

	Pays-Bas	49	49	0	37	37	0	
2003	Autriche	39	28	11	11	10	1	
	Allemagne	1161	163	436	61	44	6	3 décès
	Angleterre	677	675	2	665	663	2	
	Belgique	47	21	26	8	7	1	
	Danemark	131	30	96	3	3	0	
	Ecosse	174	165	9	20	19	1	
	France	51	42	18	51	42	18	
	Finlande	15	6	9	1	0	1	
	Irlande	95	88	7	5	4	1	
	Italie	18	3	15	13	1	12	
	Portugal	12	0	12	3	0	3	
	Suède	58	6	52	6	6	0	
	Norvège	17	13	4	2	1	1	
	Pays-Bas	58	57	1	7	7		1
2004	Autriche	45	13	32	10	9	1	
	Allemagne	903	90	813	42	67		
	Royaume	898	889	9	37	35	2	
	Uni	36	16	20	9	9	0	
	Belgique	163	44	119	5	3	2	
	Danemark	61	50	11	61	50	11	
	France	10	40	60				
	Finlande	57	88	12	4	50	0	
	Irlande	20	7	13	17	4	13	
	Italie	25	3	22	1	1	0	
	Portugal	149			5	5	0	
	Suède	12	7	5				
	Norvège	30	30	0	5	5		
	Pays-Bas	16	0	16				
	Slovaquie	1743	314	-				
	Tchèque	81	80	1				
	Pologne	7	5	2			2	

Hongrie	84	2	0
Grèce		4	

Les données sont reprises des rapports annuels « trends and sources of zoonosis, agents and antimicrobial resistance in EU » de l'EFSA.

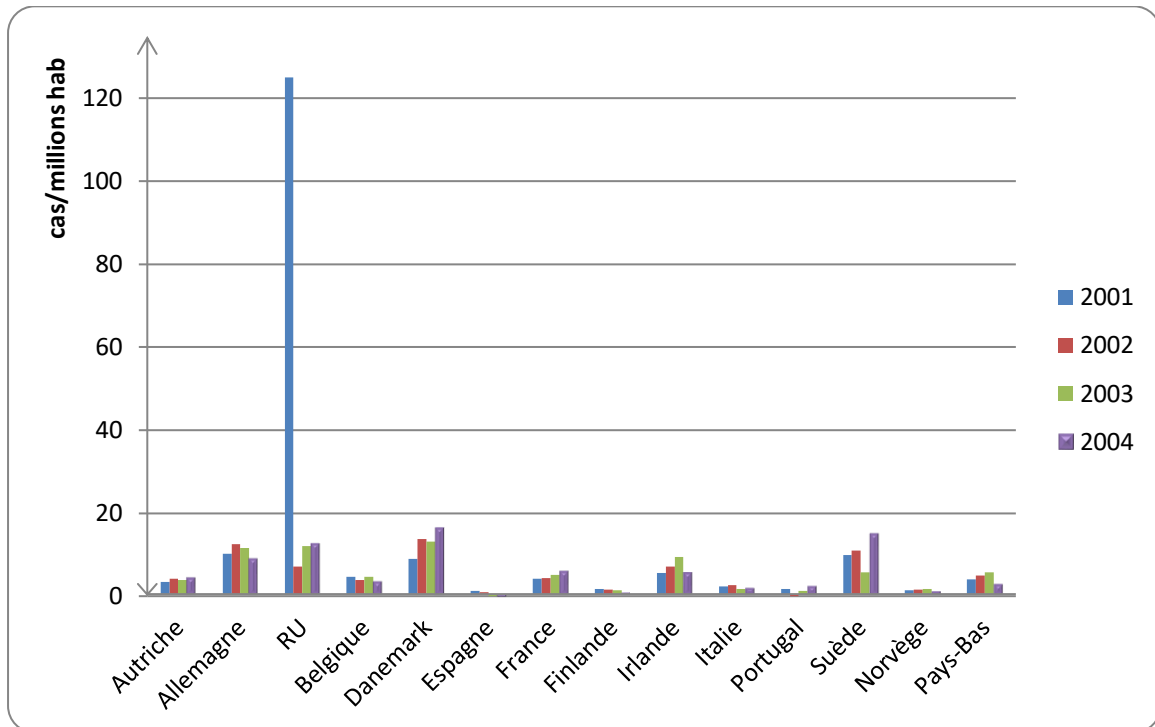


Figure 7: Incidence des infections à STEC O157 dans divers pays européens en nombre de cas par million d'habitants.

En Australie, la première épidémie date de 1995 suite à la contamination de saucisses sèches fermentées par des STEC O111:H-. Vingt-trois cas de SHU et un décès ont été signalés lors de cette épidémie (Center for Disease Control, 1995).

Au Japon, une importante épidémie est survenue en juillet 1996 dans la ville de Sakai où 5.727 personnes furent contaminées par des germes de radis blancs dans une cantine scolaire. Dans ce pays, le nombre de cas a varié de 100 à 1250 entre 1994 et 2000, puis s'est élevé à 2771 cas en 2004 (Michino H., 1999).

En Irak, une étude rapporte une prévalence de 11,5 % d'EHEC O157:H7 dans les selles de 200 enfants atteints de diarrhées hémorragiques. (Shehibz A., 2003)

En Afrique, très peu de données sont disponibles. La première épidémie de diarrhée hémorragique est survenue en Afrique du Sud en novembre 1992. STEC O157 non mobile a été retrouvé dans l'eau et dans la viande de bœuf (probablement à l'origine de la contamination). (Effler E., 2001)

Entre novembre 1997 et le 20 avril 1998, 298 personnes ont été atteintes de diarrhées sanglantes au Cameroun. Les analyses de laboratoire réalisées pendant l'épidémie (taux de létalité de 16,4 %) ont montré une amibiase chez un patient sur trois et trois types de bactéries pathogènes : *Shigella dysenteriae* multi résistante de type 1, *Sh. boydii* et *Escherichia coli* entéro-hémorragique (Cunin P., 1999).

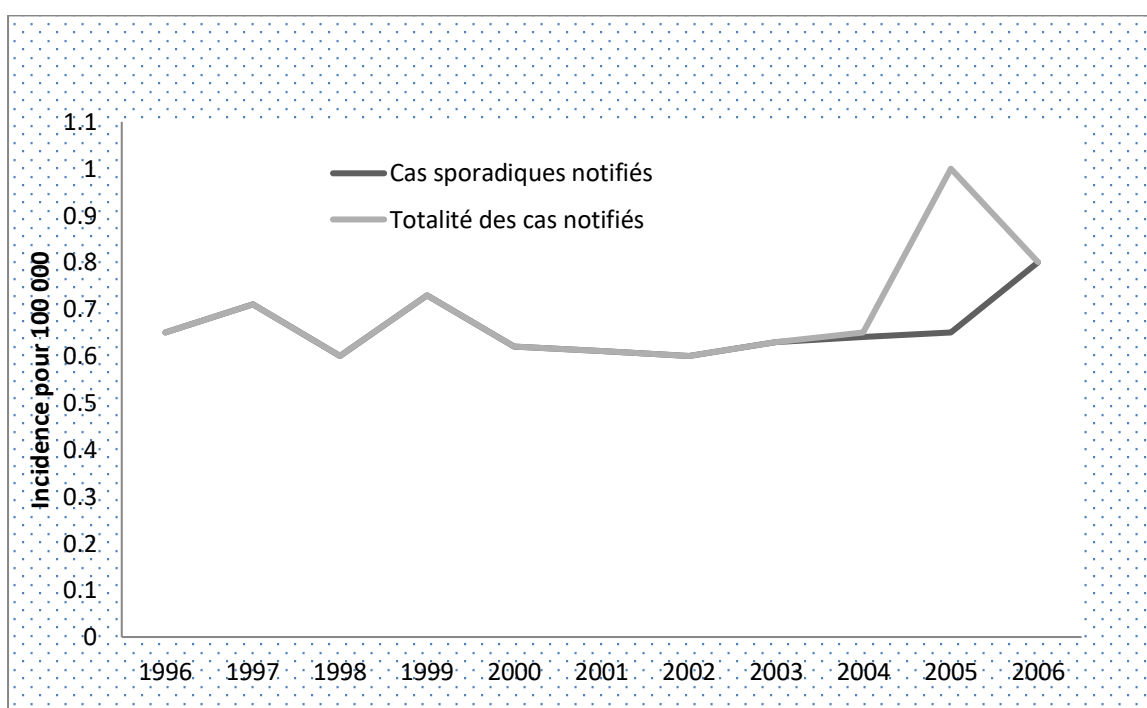


Figure 8: Incidence annuelle du SHU chez l'enfant de moins de 15ans, France 1996-2006.

❖ **Contexte clinique pour la détection d'EHEC :**

- En cas de SHU et PTT (et en cas de suspicion)
- Chez l'enfant jusqu'à 6ans en cas d'hospitalisation pour diarrhée aiguë ou chronique.
- En cas de selles hémorragique et aqueuses.
- En cas de colite hémorragique déterminée par endoscopie.
- En cas d'entérocolite nécrotique.

- En cas d'anémie hémolytique ou d'insuffisance rénale aiguë associées à une diarrhée au cours de la semaine passée.
- En cas de contact avec des individus d'établissements publics, touchés par une diarrhée aqueuse, un SHU ou par une infection à *EHEC* dans les organisations municipales.
- Après un foyer infectieux dans la restauration collective. (Hadjer, 2011)

❖ **La démarche du diagnostic :**

-Le diagnostic microbiologique classique, repose sur l'isolement et l'identification des *EHEC* dans les selles des patients .Il est souvent limitée à la recherche d'*E. Coli* O157:H7, qui possède des caractéristiques biochimiques (absence de fermentation du sorbitol en 24 heures, absence de bêta-glucuronidase) à la base de nombreuses techniques de détection .Ainsi, le milieu le plus utilisé est la gélose Mac Conkey sorbitol. Des étapes d'enrichissement par culture, ou par capture à l'aide d'anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène O157, ont été développées afin d'améliorer la sensibilité. Cependant, ces méthodes ne permettent pas de détecter les souches O157:H7 atypiques (fermentant le sorbitol) ou les souches appartenant aux sérogroupes autres que O157. De plus, il est indispensable de confirmer le diagnostic par identification biochimique et par agglutination sur lame avec des sérums spécifiques anti-O et anti-H (Pradell N., De Champs C., Palcoux JB., Sirot J., Forestier C., Joly B., et Al., 2000).

-Le diagnostic, peut également être basé sur la détection des gènes codant les Shiga toxines et les facteurs d'adhésion, par hybridation sur colonies avec des sondes nucléiques spécifiques, ou par la technique d'amplification génique (PCR). Cette dernière méthode est rapide, sensible et spécifique, mais uniquement réalisée dans des centres de référence. Elle a pour avantage de permettre la détection des souches possédant les gènes stx, indépendamment de leurs sérotypes ou de leurs propriétés biochimiques.

-La mise en évidence des toxines dans les selles, par recherche de l'activité sur cellules Véro est un test sensible et spécifique, mais laborieux et coûteux. (Petric M., Bielaszewska M., 1999)

Enfin, le diagnostic peut être confirmé par la sérologie, qui recherche la présence d'anticorps anti-lipopolysaccharides spécifiques de 26 sérogroupes d'*E. Coli*. (Haeghebaert S., Vaillant V., Bouvet P., et al., 2001). (Hadjer, 2011)

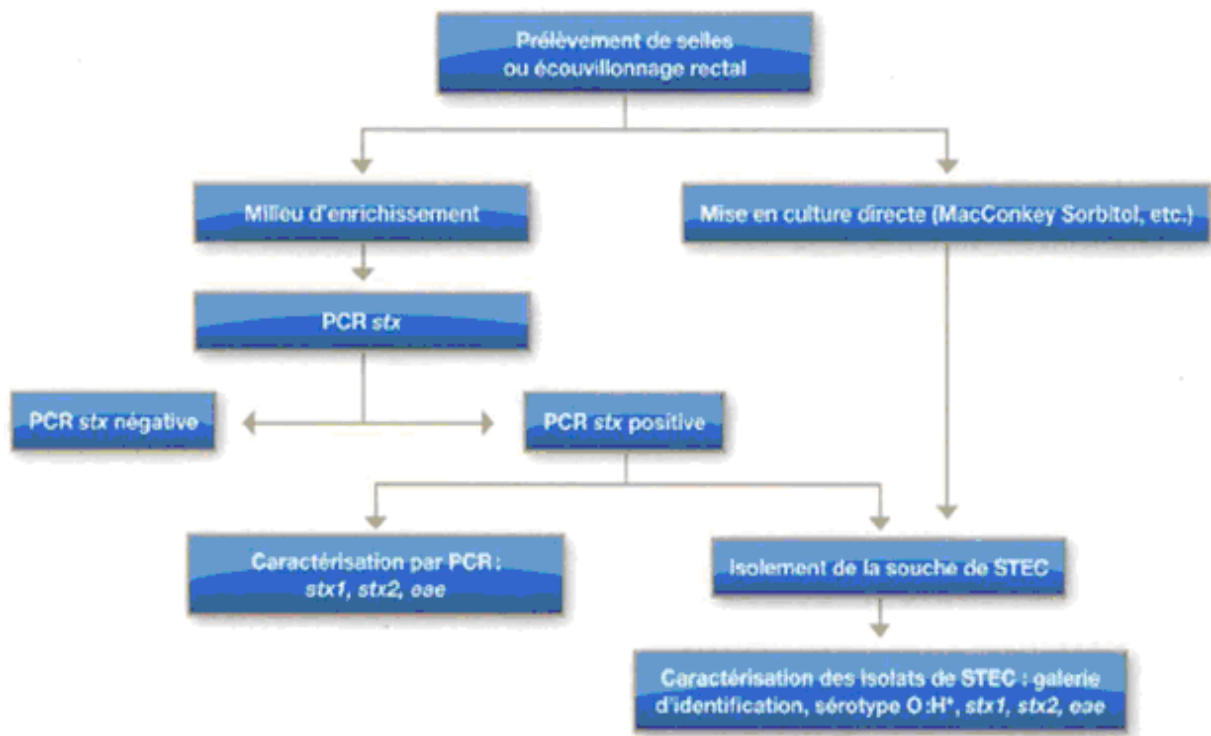


Figure 9: Étapes du diagnostic des infections humaines à EHEC (Emmanuelle Espié., Patricia Mariani-Kurkdjian., Ingrid Filliol., Veronique Vaillant., Henriette de Valk., 2008)

III.7. Traitements des infections à EHEC :

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique des infections à EHEC. Les traitements mis en place, sont essentiellement symptomatiques (diurèse, hémodialyse, transfert de plasma frais) (Andreoli SP., Trachtman H., Acheson DW., Siegler RL., et Obrig TG., 2002)

III.7.1. traitement de la colite hémorragique :

Il n'existe pas de traitement spécifique des colites hémorragiques, dues aux EHEC, seul un traitement symptomatique est possible (Tarr PI., Gordon CA., Chandler WL., 2005). Il consiste principalement en une réhydratation par voie intraveineuse, qui permet à la fois de compenser les pertes hydriques dues à la diarrhée, et de soutenir la fonction rénale. En plus, d'une suppression des apports alimentaires, par la mise en route d'une nutrition entérale avec une sonde gastrique ou parentérale, aussi longtemps que nécessaire (si les vomissements, la diarrhée et les symptômes de la colite persistent).

-Le recours à l'utilisation des ralentisseurs du transit chez les sujets atteints de diarrhées à *EHEC* est déconseillé .il a pour effet d'augmenter le risque de développer un SHU voire de complications neurologiques associées. En effet, ces agents augmenteraient le temps de disponibilité des toxines dans le tube digestif et donc leur absorption. (Germani Y., Le Bouguéneq C., et Sansonetti P., 2008)

-L'utilisation d'antibiotiques comme traitement à l'infection à *EHEC* est contre indiquée. Ainsi, malgré la sensibilité de la majorité des souches d'*EHEC*, à de nombreuses classes d'antibiotiques, L'utilisation de ces derniers comme traitement, pourrait conduire à l'aggravation de l'infection par destruction de la bactérie. Celle-ci, induisant des concentrations en toxines libres plus élevées, et de ce fait, plus disponibles à l'absorption systémique, augmentant le risque de survenue du SHU. (Mariani-Kurkdjian E., Bingen E., 2001)

III.7.2.traitement du SHU :

A ce jour, le seul moyen d'éviter la survenue d'un SHU est d'éviter d'ingérer des souches *EHEC*. En effet, Il n'existe pas de traitement spécifique préventif ou non, modifiant l'évolution du SHU.

Bien que certains essais thérapeutiques, tels que l'utilisation d'anticorps anti-Shiga toxines, soient prometteurs, du moins lors de SHU typique (Trachtman H., Cnaan A., Christen E., Gibbs K., Zhao S., Acheson DW et al., 2003). Le traitement actuellement recommandé reste uniquement symptomatique. (Amirlak I., Amirlak B., 2006)

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

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

En pratique, une surveillance (tension artérielle, protéinurie, μ albuminurie, créatinémie tous les 6 mois) n'est requise qu'en cas d'anurie d'au moins une semaine, car ces patients ont en général des lésions histologiques majeurs. (Germani Y., Le Bouguéneq C., et Sansonetti P., 2008)

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

La transfusion de culots globulaires est indiquée dans 80% des cas d'anémie sévère si le taux d'hémoglobine est inférieure 60g/l. (Nathanson S., 2007)

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

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

Le taux de mortalité en phase aiguë de SHU est actuellement inférieur à 5%, en particulier grâce à la mise en place précoce d'un traitement symptomatique efficace (Bouvet J., Livrelli V., Mariani-Kurkdjan P., Oswald E., 2003). Néanmoins, 5 à 10% des enfants évoluent vers une insuffisance rénale terminale, le plus souvent après avoir souffert d'insuffisance rénale chronique pendant plusieurs années.

Dans près de 2/3 des cas de SHU typique, le pronostic rénal est favorable à court terme.

L'analyse des données cliniques recueillies sur 15 ans montre que 20 à 40% de patients ayant souffert d'un SHU présentent une protéinurie et/ou une hypertension artérielle (Bouvet J., Livrelli V., Mariani-Kurkdjan P., Oswald E., 2003)

Le pronostic à long terme, est d'autant plus réservé chez l'enfant que la durée initiale de l'anurie a été importante. Malgré une guérison apparente, la plupart des patients sont susceptibles de développer des complications tardives. Ainsi, les patients ayant présenté un SHU avec une anurie de plus d'une semaine, doivent faire l'objet d'une surveillance à très long terme. (Nangaku M., Nishi H., Fujita T., 2007)

III.7.3. Traitement du PTT :

Le traitement actuel du PTT en phase aiguë repose sur l'utilisation d'exsanguino-transfusions (extraction répétée de petites quantités de sang et remplacement par le sang d'un donneur jusqu'à ce qu'une grande proportion du volume sanguin soit échangée), ou de

plasmaphérèses (extraction du seul plasma sanguin : les érythrocytes et les thrombocytes sont conservés et les anticorps circulants sont éliminés), associées à la perfusion de plasma frais congelé. Cette approche thérapeutique, a permis de diminuer globalement la mortalité associée au PTT et l'évolution est favorable dans plus de la moitié des cas. En général, lorsque le malade surmonte le cap de la phase aigüe, il guéri sans séquelles rénale ou neurologique. Cependant parfois, le PTT évolue vers une forme chronique qui nécessite un traitement d'entretien par plasmaphérèse et perfusion de plasma. (Nangaku M., Nishi H., Fujita T., 2007)

III.7.4. Perspectives d'avenir :

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

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

Les anticorps antitoxines, sont inefficaces pour prévenir l'apparition du syndrome hémolytique et urémique (Carré D., 2004).

L'efficacité de l'administration per os d'agents capables de neutraliser les effets des toxines stx, en les piégeant reste à démontrer. Mais les résultats des études précliniques relatives à l'utilisation d'anticorps dirigés contre ces toxines semblent prometteurs. (Tzipori S., Sheoran A., Akiyoshi D., Donohue-Rolfe A., Trachtman H., 2004)

-Parmi les nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement, une résine composée de silice porteuse de récepteurs saccharidiques, fixant les toxines Shiga, peut être administrée par voie orale (SYNSORB Pk®), et qui permet de séquestrer la toxine dans la lumière intestinale et donc d'empêcher l'absorption systémique (Trachtman H., Christen E., 1999). Les essais canadiens et japonais, indiquent que son administration dans les 48 heures après le début de la diarrhée, diminue le risque de SHU. Cependant, elle n'empêche pas les formes graves, notamment l'atteinte du système nerveux central. (Igarashi T., 2002)

III.8. Prévention des infections à *EHEC* :

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

❖ Lors de la manipulation d'aliments:

- Cuire suffisamment la viande, et surtout la viande hachée de bœuf (il ne doit pas y avoir de parties roses).
- Pour préparer le steak tartare : n'utiliser que la viande prévue à cet effet et non pas la viande hachée ordinaire du commerce ; consommer aussitôt ou conserver au froid.
- Observer les principales règles de manipulation de la viande crue (hygiène des personnes, des produits et de l'environnement), qui figurent dans une fiche d'information publiée par l'OFSP (Gut-Sjöberg C., et Baumgartner A., 2002) en 2002.
- Ne pas boire de lait cru non pasteuriser.
- 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 pressé 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. (Hadjer, 2011)

❖ 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.

Conclusion :

Ce travail ne peut prétendre être exhaustif, vu la rareté de la documentation scientifique actuelle, liée certainement à la découverte récente d'*EHEC*, qui ne date que des années 80. Néanmoins, il ressort, au terme de cette revue de littérature, que l'infection à *Escherichia coli entérohémorragiques*, quoique mortelle, n'est pas encore maîtrisée. Aucun traitement médical n'existe à ce jour. Ceci, malgré l'énorme arsenal sanitaire, dont disposent les pays les plus développés comme l'Allemagne, ou les USA, et où l'on enregistre encore des décès, chaque année dus à ce germe pathogène. De ce fait, *Escherichia coli entérohémorragiques* constitue un problème majeur de santé publique, et interpelle l'ensemble de la communauté scientifique. Enfin, il ressort surtout, de cette étude, le paradoxe frappant, entre les dégâts gravissimes causés par cette bactérie, et les simples mesures d'hygiène qu'il suffit d'observer pour les prévenir. L'hygiène, n'est certes pas la panacée, mais elle reste actuellement le seul moyen de prévention.

Bibliographie

- AFSSA. (2003).** 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, 220 p.
- Amirlak I., et Amirlak B., (2006).** Hemolytic uremic syndrome: an overview. *Nephrology(carlton)*. 11:213-218.
- Anderade JR., Da Veiga VF., De Santmare., et Suassuna I. (1989).** An endocytic process in Hep-2 cells induced by enteropathogenic Escherichia coli. *J Med Microbiol*. 28: 49-57.
- Andreoli SP., Trachtman H., Acheson DW., Siegler RL., et Obrig TG. (2002).** *Hemolytic Uremic Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapy. Pediatr Nephrol*.
- BARKA., MOHAMMED. S. (2011/2012).** Recherche et caractérisation d'Escherichia coli Entérohémorragique O157:H7 dans les viandes bovines importées en Algérie. faculté des sciences departement de biologie laboratoire de microbiologie appliquee, Oran .
- Belongia E., Osterholm M., Soler J., Ammend D., Braunn J., et MacDonald K. (1993).** Transmission of Escherichia coli O157:H7 infection in Minnesota child day care facilities. *J.AM. Med. Assoc.* 269: 883-888.
- Benabdallah-Khodja Akram., Hamalaoui Yahia. (2016, juin 19).** Etude phénotypique de quelques souches d'Escherichia coli productrices des carbapénémases. Université des freres Mentouri Constantine., faculte des sciences de la nature et de la vie., departement microiologie.
- Benz I et Schmidt MA., Aida-I. (1992).** The adhesin involved in diffuse adherence of diarrhoeagenic Escherichia coli, strain 2787 (O126:H27), is synthesized via a precursor molecule. *Mol Microbiol*. 6: 1539-1546.
- Bergey's. (2001).** *Bergey's Manual of systematic Bacteriology. 2éme Edition. vol 1.*
- Bernner D., Fanning G., Miklos G et Steigerwalt A. (1973).** Polynucleotide sequence relatedness among Shigella species. *Int J Syst Bacteriol*. 23: 1-7.
- Beutin L., Steinruck H., Krause G., Steege K., Haby s., Huksch G., et Appel B.. (2007).** Comparative evaluation of the Ridascreen verotoxin enzyme immunoassay for detection of shigatoxin producing strains of Escherichia coli (STEC) from food and others sources. *J. Appl. Microbiol*. 102:630-639.
- Bouvet J., Livrelli V., Mariani-Kurkdjan P., Oswald E. (2003).** *Pathologie humaine et animale liée aux STEC. in AFSSA, Maisons-Alfort Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC).*
- Brett K., Hornitzky M., Bettelheim K., Walker M., et Djordjevic S. (2003).** Bovine non-O157 Shiga toxin 2-containing Escherichia coli isolates commonly possess stx2-EDL933 and/or stx2vhb subtypes. *J Clin. Microbiol*. 41:2716-2722.

- Brooks J., Sowers E., Wells J., Greene K., Griffin P., Hoekstra R., et Strockbine N. (2005).** Non-O157:H7 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. *J. Infect. Dis.* 192:1488-1429.
- Brunder W., Schmidt H., Frosch M et Karch H. (1999).** The large plasmids of Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157:H7 infections linked to highly variable genetic element. *Microbiology.* 145:1005-1014.
- Burnens A., Zbinden R., Kaemp L., Heinzer I., et Nicolet J. (1993).** A case of laboratory acquired infection with *Escherichia coli* O157:H7. *Zentralbl. Bakteriol.* 279:512-517.
- Caprioli A., Morabito S., Brugere H., et Oswald E. (2005).** Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and of transmission. *VetRes.* 36:289-311.
- Carré D. (2004).** *Conduite à tenir devant une diarrhée aigue. Etiologie, Elsevier Mason Chirurgie 1.*
- Casenave C., Desenclos JC., Maillot E., Benoit S., Deschenes G., Nivet H., et al., (1993).** Ecllosion de syndrome hémolytique et urémique dans une commune rurale du Cher. *Bull Epidimiol Hebdomadaire.* 48:398-400.
- Center for Disease Control, C. (1995).** *Community outbreak of hemolytic uremic syndrome attributable to Escherichia coli O111:NM-South Australia 1995. MNWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*
- Chahed, A. (2006/2007).** Prevalence et caractérisation de souched d'*Escherichia coli* O157 productrices de shigatoxines isolees de denrées alimentaires d'origine animale en Belgique et en Algerie. departement des sciences des denrées alimentaires., faculté de medecine vétérinaire, Liège.
- Clarke SC., Haigh RD., Freestone PP., et al.,. (2003).** Virulence of enteropathogenic *E.coli* a global pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 16: 365-378.
- Cowden J., Ahmed S., Donaghy M., et Riley A. (1997).** The epidemiological investigation of the Central Scotland outbreak of *Escherichia coli* O157 infection, Novembre to Decembre. *Epidemiol. Infect.* 126:335-341.
- Crumpj A., Sulkaa C., Langer A., Schaben C., Crielly A., Gage R., Baysinger M., Mol M., Withers G., Toneyd M., Hunter S., Hoekstra R., Wong S., Griffin P., et Van Gilder T (2002).** An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy fram. *N. Engl. J. Med.* 347:555-560.
- Cunin P., Tedjouka E., Germani Y., Ncharre C., Bericon R., Morvan J., Martin P. (1999).** *An epidemic of bloody diarrhea Escherichia coli O157 emerging in Cameroon. Emerg. Infect. Dis.*
- Dean-Nystrom E., Bosworth B., Cray WC Jr., et Moon H. (1997).** Pathogenicity of *Escherichia coli* O157:H7 in the intestines of neonatal calves. *Infect. Immun.* 65: 1842-1848.

- DIALLO, A. Alpha Amadou. (2013, décembre 06).** Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaines et animale: prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire. Université Toulouse III- Paul Sabatier.
- Dobrindt U. (2005).** (Patho)-Genomics of E-coli. Int J. Med. Microbiol. 295(6-7):357-371.
- Donnenberg M., Kapper J. (1992).** Enteropathogenic Escherichia coli. Infec. Immun. 60:3953-3961.
- Ducoffre G. (2005).** Surveillance des maladies infectieuses par un réseau de laboratoires de microbiologie, 2004: tendances épidémiologiques 1983-2003. [en ligne] Adresse URL: <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epiffr/plabfr/plabanfr/index04.htm>.
- Effler E., Isaacson M., Arntzen L., Heenan R., Canter P., Barrett T., Lee L., Mambo C., Levine W., Zaidi A., Griffin PM., (2001).** *Factors contributing to the emergence of Escherichia coli O157 in Africa. Emerg. Infect. Dis.*
- Emmanuelle Espié., Patricia Mariani-Kurkdjian., Ingrid Filliol., Veronique Vaillant., Henriette de Valk. (2008, Mars).** *Infections humaines à E.coli producteurs de Shiga-toxines en France: aspects clinique, diagnostiques et épidémiologiques. Revue francophone des laboratoires.*
- Espié E., Bouvet P., Grimont F., Mariani P., Haeghebaert S., et Vaillant V. (2004).** Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants moins de 15 ans en France, 2002 et 2003. Bull. Epidemiol. Hebd. 42:203-204.
- Espié E., Bouvet P., Grimont F., Mariani P., Haeghebaert S., et Vaillant V. (2003).** Epidémiologie humaine des STEC, in AFSSA: Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs des Shiga-toxines (STEC). AFSSA Maisons-Alfort. 61-80.
- Espié E., Grimont F., Mariani-Kurkdjian P., Filliol I., et Vaillant V., (2006).** Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2006. Dossier thématiques. Institut de Veille sanitaire.
- EUROPEAN COMMISSION - HEALTH AND CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE. (2002).** Trends and sources of zoonotic agents in animals, feedingstuffs, food and man in the European Union and Norway in 2002. [en ligne] (2002) Adresse URL: http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/salmonella/001_cover_2002.pdf.
- European Food Safety Authority, EFSA. (2006).** *Manual for Reporting on Zoonoses. Zoonotic Agents. Antimicrobial Resistance and Food-borne Outbreaks in the framework of Directive 2003/99/EC.*
- Germani Y., Le Bouguéneq C., et Sansonetti P. (2008).** *Escherichia coli en pathologie digestive. Elsevier Masson, maladies infectieuses.*

- Ghebru H. (1988).** Contribution à l'étude du pouvoir pathogène des Escherichia coli.
Mémoire de maitrise des sciences vétérinaires en microbiologie immunologie. Nantes.
- Greatorex J., et Thorne GM. (1994).** *Humoral immune responses to Shiga-like toxins and Escherichia coli O159 lipopolysaccharide in hemolytic-uremic syndrome patients and healthy subjects.*
- Griffin P., et Tauxe R., (1991).** The epidemiology of infections caused by Escherichia coli O157:H7, other enterohemorrhagic E.coli and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev.* 13: 60-98.
- Grimont P. (1987).** Taxonomie des Escherichia. *Mèd. Mal. Infec. Numéro spécial.*
- Guiraud J. (1993).** Génétique microbienne, Bases théoriques et introduction aux applications pratiques: Technique et documentation-Lavoisier.Chap2 et 3. 83-151.
- Gut-Sjöberg C.,et Baumgartner A. (2002).** *Conservation et préparation de la viande. Bulletin OFSP.*
- Hadjer., Z. (2011).** l'infection a Escherichia coli enterohémorragique. universite Mohamed V ., faculte de medecine et de pharmacie-Rabat.
- Haeghebaert S., Vaillant V., Bouvet P., et al. (2001).** *Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 1999.*
- Heuvelink A., Van Heerwaarden C., Zwartkruis-Nahuis J., Van Oosterom R., Edink K., Van Duynhoveny T., et De Boer E., (2002).** Escherichia coli O157:H7 infection associated with a petting zoo. *Epidemiol. Infect.* 129:295-302.
- Hofmann S. (1993).** Southwestern internal medicine conference: Shiga-like toxins in hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J. Med Sci.* 306: 398-406.
- Hurley B., Jacewicz M., Thorp C., Licicome LL., King AJ., Keusch G., et Acheson D. (1999).** Shiga toxins1 and 2 translocate differently across polarized intestinal epithelial cells. *Immun.* 67:6670-6677.
- Igarashi T. (2002).** *Treatment in initial stage of VTEC infection. Nippon Rinsho.*
- Jarvis K., et kapper J. (1996).** Secretion of extracellular proteins by enterohemorrhagic Escherichia coli via a putative type III secretion system. *Infect. Immun.* 64:4826-4829.
- Jean-Philippe Nougayrède.,** institut national de la recherche agronomique (s.d.). Récupéré sur wikipedia.
- Jerse A., Gicquelais K., et Kaper J., (1991).** Plasmid and chromosomal elements involved in the pathogenesis of attaching and effacing Escherichia coli. *Infct. Immun.* 59:3869-3875.

- Johnson J., Russo T., (2005, octobre).** Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) E.coli. *Int J Med Microbiol.* (6-7):383-404.
- Kaper JB., Nataro J., et Mobley L. (2004).** Pathogenic Escherichia coli. *Nat Rev Microbiol.* 2: 123-140.
- Karmal.MA. (1989).** Infection by verocytotoxin-producing Escherichia coli. *Clin. Microbiol. Rev(2).* 15-38.
- Kenny B., DeVinney R., Stein M., Reinscheid D., Frey E., et Finlay B., (1997).** Enteropathogenic E.coli (EPEC) transfers its receptors for intimate adherence into mammalian cells. *Cell.* 91:511-520.
- Khaled.H. (2016/2017).** cours de microbiologie spéciale destiné aux étudiants de 3eme année docteur vétérinaire. *Genre:Escherichia.* Sciences veterinaires de l'université SAAD Dahleb BLIDA1, BLIDA.
- Kovacs MJ., DeVinney R., Stein M., Reinscheid D., Frey E., et Finlay B., (1990).** Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to Escherichia coli O157:H7. *Am J. Med.* 88: 177-179.
- Le Minor L., Popoff MY., et Bockemuhl J. (1990).** Supplement 1989 to the Kauffmann- White scheme. *Res Microbiol,* 141: 1173-1177.
- Leung P., Peiris J., Robins-Browne R., Bettelheim K., et Yam W., (2003).** A newly discovered verotoxin variant, VT2g, produced by bovine verocytotoxigenic Escherichia coli. *Appl Environ. Microbiol.* 69: 7549-7553.
- Levine M. (1988).** Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, enteroadherent. *J. Infect. Dis.,* 155: 377-389.
- Louise CB., Obrig TG., (1995).** Specific interaction of Escherichia coli O157:H7 derived Shiga-like toxin II with human endothelial cells. *J. Infect Dis.* 172:1397-1401.
- Mainil J. (2003).** Facteurs de virulences et propriétés spécifiques des souches invasives d'E coli (I). les adhésines et facteurs de colonisation. *Ann. Med. Vet. .* 147(2):105-126.
- Mainil J., et Daube G., (2005).** Verotoxigenic Escherichia coli from animals, humans and food: who's who? *Appl. Microbiol.* 98:1332-1344.
- Mannix M., Whyte D., McNamara E., O'Connell N., Fitzgerald R., Malony M., Prendiville T., Norris T., Curtin A., Carroll A., Whelan E., Buckley J., McCarthy J., Murphy M., et Greally T., (2007).** Large outbreak of E.coli O157 in 2005, Ireland. *Eur. Surveill.*12(2): article3.
- Mariani-Kurkdjian E., Bingen E. (2001).** *Syndrome hémolytique et urémique: aspects microbiologiques,* Arch Pédiatr. Editions scientifiques et médicales Elsevier.
- Mead P., et Griffin P.,(1998).** Escherichia coli O157:H7. *Lancet.* 35:1207-1212.

- Michino H., Araki K., Minami S., Takaya S., Sakai N., Miyazaki M., Ono A., Yanagawa H., (1999).** *Massive outbreak of Escherichia coli O157:H7 infection in school children in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts.* *Am. J. Epidemiol.*
- Mokady D., Gophna U., et Ron EZ. (2005, octobre).** Virulence factors of septecemie E.coli strains. *Int J Med Microbiol.* 455-462.
- Molback K., et Scheutz F. (2006).** Verocytotoxin-producing E.coli and other diarrhoeagenic E.coli in World health Organisation. *Waterborne Zoonoses.* 213-237.
- Montet M. (2009).** *Contamination des aliments par Escherchia coli producteurs de schiga-toxines (stec) en France, et importance de l'acide de résistance de la souche.*
- MOON H., WHIPP S.C., ARGENZIO R.A., LEVINE M.M., GIANNELLA R.A., (1983).** Attaching and effacing activities of rabbit and human enteropathogenic Escherichia coli in pig and rabbit intestines. *Infect. Immun.,* 1340-1351.
- Moualkia Hadjer., Ansar Kenza., (2015, juin 1).** pathogénécité chez Escherichia coli . université des frères Mentouri Constantine., faculté des sciences de la natures et de la vie., dépaertement de biologie animale.
- Nangaku M., Nishi H., Fujita T.,(2007).** *Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy.* *Clin Exp Nephrol.*
- Nataro JP., Kaper JB. (1998, janvier).** Diarrheagenic E.coli. *Clin Microbiol Rev* 11(1):142-201. Revue Erratumin: *Clin Microbiol Rev:*11(2):403.
- Nathanson S. (2007).** Savoir penser a un syndrome hémolytique et urémique (SHU), archives de pédiatrie Elsevier Masson. 14:501-503.
- Ohnishi M., Kurokawa K., Hayashi T., (2001).** Diversification of Escherichia coli genomes: are baacteriophages the major contibuterors. *Trends Microbiol.* 9:481-485.
- Petric M., Bielaszewska M. (1999).** *Evaluation of a microplate latex agglutination method (Verotox-F Assay) for detecting characterizing verotoxins (Shigatoxins) in Escherichia coli.* *J. Clin Microbial.*
- Pradell N., De Champs C., Palcoux JB., Sirot J., Forestier C., Joly B., et Al. (2000).** *Les infections à Escherichia coli producteurs de vérotoxines: Etude de la prévalence chez l'enfant dans la région Auvergne.* *Archives de Pédiatrie. Editions scientifiques et médicales. Elsevier. 7 Suppl.*
- Rangel J., Sparling P., Crowe C., Griffin P., et Swerdlowd L., (2005).** Epidemiology of Escherichia coli O157:H7 outbreaks United States, 1982-2002. *Emerge. Inf. Dis.* 11:603-609.

- Riley L., et al. (1983).** Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. N Eng. J Med. 308: 681-685.
- Schmidt H., Beutin L., et Karch H. (1995).** Molecular analysis of the plasmid-encoded hemolysin of Escherichia coli O157:H7 strain EDL 933. Infect. Immun. 63:1055-1061.
- Shehibz A., AbdulGhaniz G., Mahdi L., (2003).** *First report of EScherichia coli O157 among Irag children. East. Mediterr. Health J.*
- Soderstrom A., Osterberg P., Lindqvist A., Reid TM., et Ogden ID. (2008).** A large Escherichia coli O157 outbreak in Sweden association with local produced lettuce. *Foodborne Pathog Dis*, 5 :339-349.
- Strockbine N., Marques L., Newland J., Smith H., Holmes R., et O'Brien A. (1986).** Two toxin-converting phages from Escherichia coli O157:H7 antigenically distinct toxins with similar biologic activities. *Infct Immun.* 53: 135-140.
- Takao T., Tanabe T., Hong Y., Shimonishi Y., Kurazono H., Yutsodo T., Sasakawa C., Yoshikawa M., et Takeda Y. (1988).** Identity of molecular structure of Shiga-toxin I (VT1) from Escherichia coli O157:H7 with that of Shiga toxin. *Microbiol Pathog.* 5:57-69.
- Tarr P. (1995).** Escherichia coli O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of humans infection. *Clin. Infect Dis.* 20(1): 1-8; quiz 9-10.
- Tarr PI., Gordon CA., Chandler WL. (2005).** *Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolyticuraemic syndrome. Lancet.*
- Thoren G. (1994).** Humoral immune responses to shiga-like toxins and Escherichia coli ; p43.
- Trachtman H., Cnaan A., Christen E., Gibbs K., Zhao S., Acheson DW et al. (2003).** *Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. Jama.*
- Trachtman H., Christen E. (1999).** *Pathogenesis, treatment, and therapeutic Trials in Hemolytic Uremic Syndrome. Curr Opin Pediatr.*
- Tzipori S., Sheoran A., Akiyoshi D., Donohue-Rolfe A., Trachtman H. (2004).** *Antibody therapy in the management of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. Clin Microbiol Rev.*
- Vaillant V., et Espié E., (2003).** Facteurs de risque de survenue des syndromes hémolytiques et urémiques liés à une infection à Escherichia coli producteurs de shigatoxines chez les enfants âgés de moins de 15ans: étude cas-témoins 2000-2001. Institut de Veille sanitaire: saint maurice.

Vial D., Robins-Browne R., Lior H., Prado V., Kaper J B., Nataro JP., Maneval D., Elsayed A., Levine MM.,. (1988). *Characterization of enteroadherentaggregative Escherichia coli a putative agent of diarrheal disease. J Infect Dis.*

Wales A., Pearson G., Skuse A., Roe J., Hayes C., Cookson A., et Woodward M. (2001). Attaching and Effacing Lesions Caused by Escherichia colo O157:H7 in Experimentally Inoculated Neonatal Lambs. *J. Med. Microbiol.* 50:752-758.