



## Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2019

Gabrielle Jones<sup>1</sup>, Patricia Mariani-Kurkdjian<sup>2</sup>, Sophie Lefevre<sup>3</sup>, François-Xavier Weill<sup>3</sup>, Nathalie Jourdan-Da Silva<sup>1</sup>, Athinna Nisavanh<sup>1</sup>, Alexandra Mailles<sup>1</sup>, Stéphane Bonacorsi<sup>2</sup>, Henriette de Valk<sup>1</sup> et le réseau des néphrologues pédiatres<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SpFrance, Direction des maladies infectieuses, Saint Maurice

<sup>2</sup> Centre National de Référence - Laboratoire Associé des *Escherichia coli*, AP-HP, Service de Microbiologie, CHU Robert-Debré, Paris

<sup>3</sup> Centre National de Référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, Unité des Bactéries pathogènes entériques, Paris

<sup>4</sup> Services de néphrologie pédiatrique et pédiatrie des Centres Hospitaliers et Universitaires de : Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Kremlin-Bicêtre, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours.

### CONTEXTE

Les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) sont responsables de manifestations cliniques variées : diarrhée simple ou sanglante, colite hémorragique, pouvant se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Le SHU induit par une infection à STEC touche particulièrement les jeunes enfants et représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans. Dans la littérature, la létalité du SHU varie de 3 à 5%, 1% selon les données françaises de surveillance. Plus d'un tiers des malades présentent des séquelles rénales à long terme.

En France, la recherche des STEC dans les selles n'est pas effectuée par tous les laboratoires d'analyses médicales, soulignant le rôle du Centre National de Référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CNR-ESS) situé à l'Institut Pasteur à Paris et de son laboratoire associé des *Escherichia coli*, situé au Service de microbiologie du CHU Robert Debré (LA-RD). La surveillance de ces infections est basée sur la surveillance du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans [1].

### METHODES

Depuis 1996, la surveillance du SHU pédiatrique repose sur un réseau hospitalier de 32 services volontaires de néphrologie pédiatrique et de pédiatrie répartis sur le territoire métropolitain. En complément de ce réseau, d'autres services hospitaliers notifient ponctuellement des cas de SHU pédiatriques [2].

Une fiche de notification standardisée permet aux centres de notifier les cas à Santé publique France (SpFrance), coordonnateur du réseau. Cette fiche comprend des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (expositions à certains facteurs de risque alimentaires ou environnementaux d'infection à STEC), ainsi que la notion d'autres cas de SHU ou de diarrhée dans l'entourage des cas notifiés.

La définition de cas inclut les enfants âgés de moins de 15 ans ayant un diagnostic de SHU posé sur la base de la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine <10g/100ml avec schizocytose ≥2%), associée à une insuffisance rénale aiguë (créatininémie >60 µmol/l jusqu'à l'âge de 2 ans, >70µmol/l à partir de 2 ans) et une thrombocytopénie (<150 000 plaquettes /µL).

Les infections à STEC sont confirmées sur le plan microbiologique au LA-RD à l'aide des techniques suivantes :

Sur selles ou écouvillonnage rectal :

- Amplification génique directement sur les selles par PCR des gènes des facteurs de virulence *stx* (*stx*<sub>1</sub>, *stx*<sub>2</sub>), *eae* et *ehxA*, et des gènes codant pour 10 sérogroupes de STEC fréquemment observés en France chez les cas de SHU pédiatriques (O157, O121, O26, O103, O91, O145, O55, O111, O104 et O80)
- Isolement des souches de STEC et caractérisation : facteurs de virulence (*stx*<sub>1</sub>, *stx*<sub>2</sub>, *eae*, *ehxA*, *aggR*) et séro groupe.

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2017, toutes les souches de STEC isolées au LA-RD sont ensuite transmises au CNR-ESS pour séquençage du génome complet. L'analyse des génomes permet :

- La détermination du sérotype moléculaire, du multi-locus sequence typing (MLST)
- La recherche étendue de tous les gènes de virulence souhaités (*stx*, *eae*, *ehx*, *saa*, *aggR*, *subA*,...) et la détermination des différents types et sous types pour certains de ces gènes tels : *stx1* (*stx1a*, *c* ou *d*), *stx2* (*stx2a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f* ou *g*), et *eae* (*eae*  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\zeta$ ,  $\vartheta$ ,  $\xi$ ,...).
- La détermination des relations de parenté entre les souches appartenant aux sérogroupes principaux O26, O80 et O157, mais aussi à d'autres sérogroupes en cas d'alerte. Cette détermination s'effectue par la méthode de core genome MLST (cgMLST), éventuellement complétée par une analyse phylogénétique basée sur les single nucleotide polymorphisms (SNP). La détection de clusters de souches présentant les mêmes caractéristiques peut faire suspecter un lien épidémiologique entre les patients infectés par ces souches. Dans le cadre d'investigations, une comparaison peut également être réalisée avec des souches alimentaires issues des alertes ou des investigations alimentaires.
- La recherche des gènes de résistance aux antibiotiques.

Les cas « importés » survenus pendant ou dans les jours suivant un séjour hors de France sont exclus des résultats du système de surveillance.

Les cas de SHU sporadiques notifiés à SpFrance ne font pas l'objet d'investigation épidémiologique systématique visant à identifier la source de contamination, en raison des multiples modes de contamination possibles.

Une investigation est mise en œuvre si des cas de SHU ou d'infection à STEC groupés dans le temps ou dans l'espace sont signalés. Elle a pour objet de décrire les cas et rechercher une source commune de contamination. Les situations suivantes sont concernées :

- Regroupement temporo-spatial inattendu de cas de SHU pédiatriques,
- cas de SHU adultes ou de diarrhées glairo-sanglantes concomitants à un diagnostic de SHU pédiatrique,
- cas de diarrhée simple ou glairo-sanglante signalés dans l'entourage d'un cas de SHU pédiatrique,
- signalement par le CNR-ESS d'un regroupement temporo-spatial de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques génomiques.

## RESULTATS

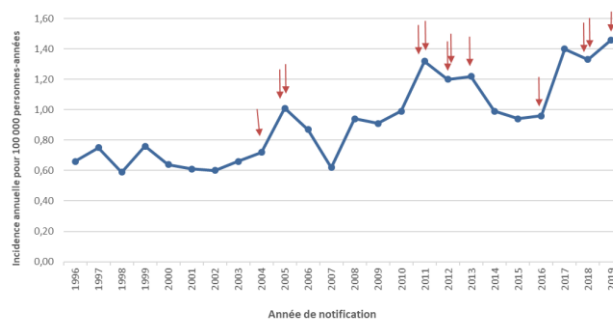
### Incidence du SHU pédiatrique et tendances spatio-temporelles

En 2019, 168 cas de SHU pédiatriques ont été notifiés par 35 centres hospitaliers, dont 8 n'appartenant pas au réseau. L'incidence annuelle<sup>1</sup> du SHU pédiatrique était de 1,46 cas/10<sup>5</sup> personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans, incidence la plus élevée observée depuis le début de la surveillance (Tableau 1). Cette incidence élevée s'explique en partie par la survenue d'une épidémie à STEC O26 survenue au printemps (Figure 1 ; cf. p4). Toutefois, l'incidence basée uniquement sur les cas non épidémiques signalés reste élevée (1,32 cas/10<sup>5</sup>).

**Tableau 1** : Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2019.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2008	112	0,94
1997	92	0,75	2009	109	0,91
1998	76	0,59	2010	122	0,99
1999	93	0,76	2011	162	1,32
2000	79	0,64	2012	145	1,20
2001	74	0,61	2013	152	1,22
2002	73	0,60	2014	117	0,99
2003	80	0,66	2015	111	0,94
2004	87	0,72	2016	113	0,96
2005	122	1,01	2017	164	1,40
2006	104	0,87	2018	154	1,33
2007	74	0,62	2019	168	1,46
<b>Total</b>				<b>2 664</b>	

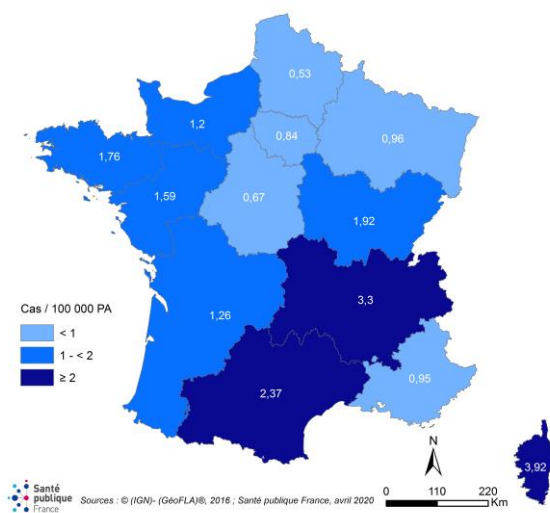
**Figure 1** : Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans (flèches : épidémies survenues). France, 1996-2019.



<sup>1</sup> Les taux d'incidence bruts sont calculés à partir des estimations annuelles de la population française de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

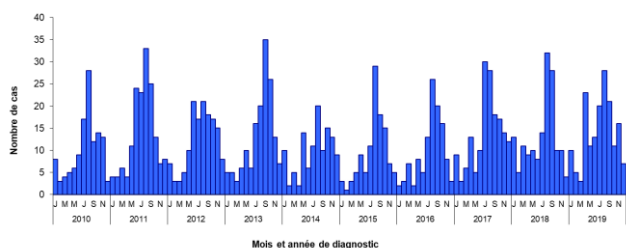
Des disparités régionales sont observées pour le taux d'incidence annuel. En 2019, les taux d'incidences régionaux les plus élevés ont été observés en Corse (3,92 cas/10<sup>5</sup> PA), Auvergne-Rhône-Alpes (3,30 cas/10<sup>5</sup> PA) et Occitanie (2,37 cas/10<sup>5</sup> PA) (Figure 2). Les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie étaient particulièrement concernées par l'épidémie du printemps.

**Figure 2 :** Taux d'incidence annuel régional du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans. France, 2019.



Depuis 1996, une recrudescence estivale du nombre de cas est observée. La distribution mensuelle des cas notifiés de 2010 à 2019 est présentée dans la Figure 3, le pic saisonnier habituel a été observé en 2019 ainsi qu'un pic en avril en lien avec l'épidémie à STEC O26.

**Figure 3 :** Distribution mensuelle des cas de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2010-2019.



### Caractéristiques des cas de SHU pédiatriques

En 2019, 71 % des enfants étaient âgés de moins de trois ans (âge médian au diagnostic : 18 mois ; extrêmes : 1,5 mois - 13 ans). La proportion de cas de moins de trois ans est plus importante qu'en 2018 (61 %) et l'âge médian est inférieur (30 mois). Le taux d'incidence le plus élevé est

observé chez les enfants de moins de 3 ans : 5,78/10<sup>5</sup> PA en 2019 (Tableau 2). Cette incidence chez les enfants de moins de 3 ans en 2019 est la plus élevée observée depuis le début de la surveillance en 1996.

En 2019, 56 % des cas notifiés étaient de sexe féminin.

**Tableau 2 :** Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans par classe d'âge. France, 2019.

Classe d'âge	Incidence annuelle
<3 ans	5,78
3-5 ans	0,80
6-10 ans	0,65
11-14 ans	0,13

En 2019, pour 86 % (145/168) des enfants la notion d'une diarrhée prodromique était indiquée sur la fiche de signalement, la diarrhée était sanglante pour 63 (43 %) cas.

La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours (étendu : 1-30j (information disponible pour 45 cas)). Parmi les 140 enfants pour lesquels des informations étaient renseignées sur les traitements par dialyse et transfusion sanguine au moment de la notification :

- 50 % (n=70) ont été transfusés (non dialysés)
- 33 % (n=46) ont été transfusés et dialysés
- 2 % (n=4) ont été dialysés (non transfusés)

### Caractéristiques microbiologiques

En 2019, des informations sur la recherche de STEC dans les selles étaient disponibles pour 138<sup>2</sup> cas notifiés. Une infection à STEC a été confirmée (présence des gènes *stx* codant les Shiga-toxines par PCR dans les selles) pour 127 (92 %) de ces 138 cas.

Sur les 127 cas avec la présence de gènes *stx*, le gène *stx2* a été mis en évidence dans les selles de 126 enfants, seul dans 122 cas et en association avec le gène *stx1* pour quatre cas. Un cas a présenté le gène *stx1* seul dans les selles.

Comme en 2018, le sérotype le plus fréquemment observé était O26 (49 % des 127 cas de SHU avec la présence de gènes *stx* confirmée), suivi par le sérotype O80 (17 % des cas) (Tableau 3). Le sérotype O157 représente seulement 8 % des cas en 2019.

<sup>2</sup> Pour 11 cas supplémentaires, la présence de gène *stx* a été indiquée sur la fiche de signalement, mais aucun prélèvement de selles n'a été adressé au LA-RD pour confirmation et caractérisation.

**Tableau 3 :** Distribution des sérogroupes de STEC déterminés par PCR directement sur les selles ou après isolement d'une souche chez les 138 cas de SHU pédiatrique notifiés ayant un résultat renseigné. France, 2019.

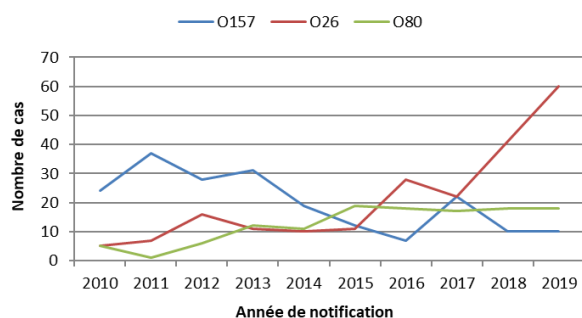
Séro groupe*	Total	% des cas
	N	confirmés†
O26	62	48,8
O80	21	16,5
O157	10	7,9
O145	6	4,7
O121	5	3,9
O55	4	3,1
O111	2	1,6
O103	2	1,6
O177	1	0,8
O104	1	0,8
O111-O145	1	0,8
O55-O104	1	0,8
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans séro groupe identifié	11	8,7
Analyse négative	11	-
<b>Total</b>	<b>138</b>	

\* information non disponible pour 30 cas notifiés au système de surveillance

†Proportion calculée sur les 127 cas de SHU avec une infection à STEC confirmée

Une souche de STEC a été isolée dans 76 % (105/138) des cas de SHU pédiatrique avec une recherche de STEC au LA-RD. Parmi les 127 cas avec la présence de gènes *stx* confirmée dans les selles, une souche a pu être isolée pour 105 (83 %). Comme en 2018, le séro groupe O26 est majoritaire parmi les 105 cas avec une souche isolée (Figure 4).

**Figure 4 :** Evolution du nombre de souches de STEC O157, O26 et O80 isolées dans les selles des cas de SHU pédiatriques. France, 2011-2019.



### Cas groupés d'infection à STEC

19 investigations épidémiologiques ont été menées en 2019 suite à divers signalements :

- Neuf investigations en lien avec un regroupement temporo-spatial inattendu de cas de SHU pédiatriques ;
- Six investigations concernant des cas de diarrhée

simple ou glairo-sanglante signalés dans l'entourage (familial ou collectivité) d'un cas de SHU pédiatrique ;

- Trois investigations en lien avec le signalement par le CNR-ESS de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques génomiques ;
- Un cas de récurrence de SHU.

Pour la grande majorité, aucune source commune de contamination n'a été identifiée. Une investigation a permis d'identifier comme source de contamination commune la consommation de fromages Saint Félicien et Saint Marcellin au lait cru, conduisant à des mesures de contrôle [3].

Au total, entre le 31 mars et le 12 mai 2019, 19 cas ont été identifiés en lien avec cette épidémie dont 17 SHU pédiatriques. L'âge médian était de 22 mois. Pour 18 cas, une souche de STEC O26 possédant les gènes *stx2* et *eae* a été isolée (cas confirmés ; analyse négative pour un cas). L'analyse phylogénique réalisée par le CNR-ESS a montré que les 18 souches appartenaient à un même cluster génomique (cgMLST HC5|75047 et analyse SNP).

La consommation de fromages saint félicien et/ou saint marcellin a été rapportée pour 15 des 18 cas confirmés soit par le cas (11 cas) soit par l'entourage familial (4 cas). La traçabilité des achats a identifié un lien possible avec un producteur commun de ces fromages dans la Drôme et l'achat de fromages issus de ce producteur a pu être documenté sur les cartes de fidélité de sept cas. Pour les autres cas, les lieux d'achat cités par les familles étaient approvisionnés par le producteur incriminé sur la période d'achat d'intérêt. Les fromages étaient exportés à l'étranger, mais aucun autre cas en dehors de France n'a été identifié en lien avec cette épidémie.

Par précaution, des mesures de retrait-rappel ont été mises en place dès le 27 avril, sans attendre les résultats de séquençage des souches humaines et les investigations microbiologiques chez le producteur. En effet, cette décision a été basée sur les éléments disponibles à cette date : le nombre élevé de SHU pédiatriques (19 cas suspects en cours d'investigation), la prédominance du séro groupe O26, la fréquence élevée de consommation de fromages saint félicien et/ou saint marcellin rapportée pour les cas, et l'identification via les cartes de fidélité d'un même producteur des fromages achetés par plusieurs familles des cas. Les investigations au sein du site de production n'ont pas permis d'identifier l'origine de la contamination ; aucune souche de STEC O26 appartenant au cluster génomique n'a été identifiée.

Cette épidémie souligne encore une fois le risque de consommation de fromages au lait cru pour les populations sensibles, notamment les jeunes enfants. Suite à cette épidémie, la Direction Générale de l'Alimentation, la Direction Générale de la Santé et SpFrance ont renforcé les messages de prévention auprès des consommateurs.

## DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2019 étaient comparables à celles observées depuis 1996 : survenue majoritairement sous forme sporadique avec recrudescence estivale, et touchant essentiellement les enfants âgés de moins de trois ans. En 2019, le sérotype O26 reste majoritaire suivi par le sérotype O80.

En 2019, l'incidence annuelle du SHU pédiatrique était la plus élevée observée depuis 1996. Une hétérogénéité régionale est observée, avec deux régions particulièrement touchées, Auvergne-Rhône-Alpes et Occitanie.

La recherche systématique et la caractérisation des souches de STEC dans les selles et/ou par écouvillonnage rectal chez les enfants atteints de SHU, effectuée par certains laboratoires hospitaliers ou le LA-RD, est un examen essentiel pour la surveillance de ces infections.

Le séquençage du génome entier, réalisé systématiquement sur toute souche isolée, permet la détection de clusters potentiellement épidémiques pour trois sérotypes majeurs (O26, O157 et O80). Ces analyses permettent également une description fine des souches de STEC adressées au CNR-ESS par le LA-RD.

## CONCLUSION

Les données de surveillance en 2019 montrent une forte incidence de SHU pédiatrique en France (1,46 cas/10<sup>5</sup> PA) avec une prédominance du sérotype O26. L'incidence est particulièrement élevée chez les enfants de moins de 3 ans (5,78/10<sup>5</sup> PA).

Une épidémie de SHU pédiatrique en lien avec la consommation de fromages au lait cru a été investiguée et a fait l'objet de mesures de gestion. Au total, 17 cas de SHU ont été identifiés chez des enfants de moins de 5 ans en lien avec cette épidémie. Cet épisode, avec les cas groupés investigués en 2018 liés à la consommation de reblochon au lait cru, soulignent le risque associé au lait cru et aux fromages au lait cru. Il est nécessaire de privilégier des messages de prévention, en particulier auprès des populations les plus sensibles dont les jeunes

enfants. SpFrance rappelle que, par précaution, la consommation de lait cru et de fromages à base de lait cru est déconseillée pour les jeunes enfants ; il faut préférer les fromages à pâte pressée cuite (type Emmental, Comté, etc.), les fromages fondus à tartiner et les fromages au lait pasteurisé [4]. La même recommandation vaut pour les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées.

## REMERCIEMENTS

- Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique qui participent à cette surveillance : Agen, Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Avranches, Besançon, Bigorre, Bordeaux, Brest, Caen, Calais, Clermont-Ferrand, Dijon, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Le Mans, Marseille, Mont de Marsan, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Nîmes, Paris (Necker-Enfants Malades, R. Debré, Trousseau), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Sallanches, Strasbourg, Toulouse, Tours, Villefranche sur Saône.

- Aux biologistes des laboratoires hospitaliers et privés.

## REFERENCES

1. LA King, E Espié, S Haeghebaert, F Grimont, P Mariani-Kurkdjian, I Filliol-Toutain, E Bingen, F-X Weill, C Loirat, H De Valk, V Vaillant et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007. BEH 2009 ; 14 : 7 avril 2009.
2. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, King LA, Van Cauteren D, et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. Euro Surveill. 2019 Feb;24(8).
3. Jones G, Lefèvre S, Donguy MP, Nisavanh A, Terpent G, Fougère E, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O26 paediatric haemolytic uraemic syndrome (HUS) cases associated with the consumption of soft raw cow's milk cheeses, France, March to May 2019. Euro Surveill. 2019 May;24(22).
4. Prévention du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France. Disponible sur le site de [SpFrance](#)