

Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2020

Gabrielle Jones¹, Patricia Mariani-Kurkdjian², Sophie Lefevre³, Athinna Nisavanh¹, François-Xavier Weill³, Aurélie Cointe², Nathalie Jourdan-Da Silva¹, Alexandra Mailles¹, Stéphane Bonacorsi², Henriette de Valk¹ et le réseau des néphrologues pédiatres⁴

¹ Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, Saint Maurice

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

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

⁴ 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). L'âge est un facteur de risque important du SHU induit par une infection à STEC. Le SHU touche particulièrement les jeunes enfants de moins de cinq ans [1]. En France, l'incidence la plus élevée est observée chez les enfants de 6 mois à deux ans, puis diminue avec l'âge [1,2]. Plus d'un tiers des malades présentent des séquelles rénales à long terme et la létalité du SHU varie de 3 à 5% dans la littérature, 1% selon les données françaises de surveillance [1,2].

Le réservoir principal des STEC est le tube digestif des ruminants. Le principal mode de transmission est l'ingestion d'aliments contaminés, consommés crus ou peu cuits (produits carnés, produits laitiers au lait cru, fruits et légumes crus non pelés, eau non-traitée). Les produits alimentaires se contaminent au contact des matières fécales des animaux contaminés. La contamination peut aussi se faire par contact avec des animaux de ferme ou leur environnement. La transmission de personne-à-personne est possible, elle est surtout décrite en milieu familial ou dans des collectivités de jeunes enfants.

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, tout service hospitalier sur le territoire métropolitain ou en Outre-mer peut notifier 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 chez qui un diagnostic de SHU a été posé devant la survenue brutale d'une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine <10g/100ml avec schizocytose $\geq 2\%$), associée à une insuffisance rénale aigüe (créatininémie >60 $\mu\text{mol/l}$ jusqu'à l'âge de 2 ans, >70 $\mu\text{mol/l}$ à partir de 2 ans) et une thrombocytopenie (<150 000 plaquettes / μL).

En France, la recherche des STEC dans les selles n'est pas effectuée par tous les laboratoires d'analyses médicales, soulignant le rôle essentiel de la surveillance microbiologique par le 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).

Les infections à STEC sont microbiologiquement confirmées 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*₁, *stx*₂), *eae* et *ehxA*, et des gènes codant pour 10

sérogroupe 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 : gènes de virulence (*stx1*, *stx2*, *eae*, *ehxA*, *aggR*) et sérogroupe.

Depuis le 1^{er} 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* β , ϵ , γ , ζ , ϑ , ξ ...).
- La détermination des relations de parenté entre les souches appartenant aux sérogroupe principaux O26, O80 et O157, mais aussi à d'autres sérogroupe 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 d'alertes ou d'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'une investigation épidémiologique systématique visant à identifier la source de contamination, en raison des multiples sources 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 de 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

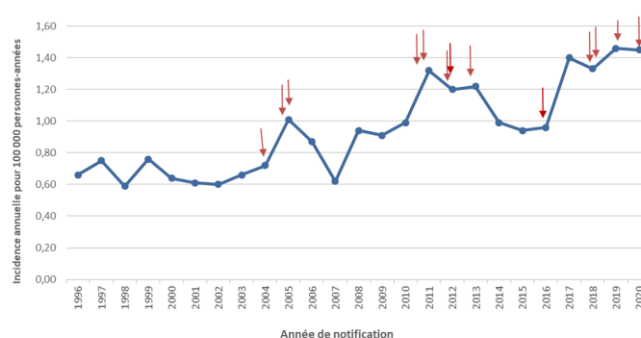
Incidence du SHU pédiatrique et tendances spatio-temporelles

En 2020, 167 cas de SHU pédiatriques ont été notifiés par 33 centres hospitaliers, dont six n'appartenant pas au réseau. L'incidence annuelle¹ du SHU pédiatrique était de 1,45 cas/10⁵ personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans, incidence comparable à l'année 2019 (Tableau 1, Figure 1).

Tableau 1 : Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2020.

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
			2020	167	1,45
			Total	2 831	

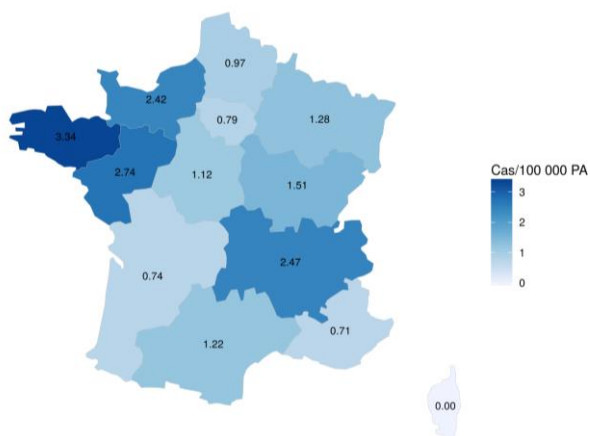
Figure 1 : Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans (flèches : épidémies survenues). France, 1996-2020.



¹ 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 2020, les taux d'incidences régionaux les plus élevés ont été observés dans l'ouest du pays : Bretagne (3,34 cas/10⁵ PA), Pays de la Loire (2,74 cas/10⁵ PA) et Normandie (2,42 cas/10⁵ PA) ainsi qu'en Auvergne-Rhône-Alpes (2,47 cas/10⁵ PA) (Figure 2).

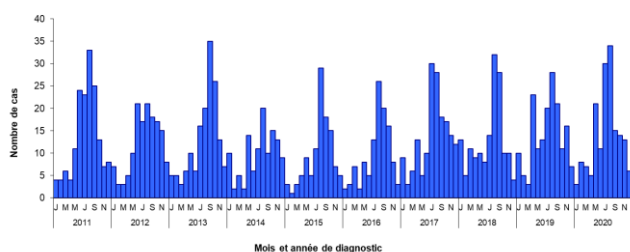
Figure 2 : Taux d'incidence annuel régional du SHU pour 100 000 personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans. France, 2020.



Source : Santé publique France, 2020

Depuis 1996, une recrudescence estivale du nombre de cas est observée. La distribution mensuelle des cas notifiés de 2011 à 2020 est présentée dans la Figure 3, le pic saisonnier habituel a été observé en 2020.

Figure 3 : Distribution mensuelle des cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans. France, 2011-2020.



Caractéristiques des cas de SHU pédiatriques

En 2020, 68 % des enfants étaient âgés de moins de trois ans (âge médian au diagnostic : 25 mois ; extrêmes : trois semaines - 14 ans). La proportion de cas de moins de trois ans est légèrement inférieure à celle observée en 2019 tout en restant élevée par rapport aux années précédentes. L'âge médian (25 mois) se situe entre ceux observés en 2018 (30 mois) et 2019 (18 mois).

Le taux d'incidence le plus élevé est observé chez les enfants de moins de 3 ans : 5,53/10⁵ PA en 2020 (Tableau

2) et il diminue avec l'âge. Bien que légèrement inférieur à celle observée en 2019 (5,78 cas/10⁵ PA), cette incidence reste très élevée en 2020.

En 2020, 49 % 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, 2020.

Classe d'âge	Incidence annuelle
<3 ans	5,53
3-5 ans	0,81
6-10 ans	0,73
11-14 ans	0,19

En 2020, pour 87 % (146/167) des enfants la notion d'une diarrhée prodromique était indiquée sur la fiche de signalement, la diarrhée était sanglante pour 61 (41 %) cas.

La durée médiane d'hospitalisation était de huit jours (étendue : 1-69j (information disponible pour 43 cas)).

Parmi les 145 enfants pour lesquels des informations étaient renseignées sur les traitements par dialyse et transfusion sanguine au moment de la notification :

- 50 % (n=73) ont été transfusés (non dialysés²),
- 29 % (n=43) ont été transfusés et dialysés,
- 5 % (n=7) ont été dialysés (non transfusés³).

Caractéristiques microbiologiques

Recherche de STEC dans les selles

En 2020, des informations sur la recherche de STEC dans les selles étaient disponibles pour 142 cas⁴ sur les 167 notifiés. Une infection à STEC a été confirmée (présence des gènes *stx* codant les Shiga-toxines par PCR dans les selles) au LA-RD pour 125 (88 %) de ces 142 cas.

Sur les 125 cas avec la présence de gènes *stx*, le gène *stx2* seul a été mis en évidence par PCR dans les selles de 114 enfants, *stx2* en association avec le gène *stx1* pour 10 cas, et le gène *stx1* seul a été détecté dans les selles d'un cas.

Depuis 2016, le sérotype le plus fréquemment observé est O26 (41 % des 125 cas de SHU avec la présence de gènes *stx* confirmée en 2020), suivi par le sérotype O80 (23 % des cas en 2020) (Tableau 3). Les sérotypes O145 et O55 représentaient 4 % et 3 % des cas respectivement

² Information sur la dialyse manquante pour 13 enfants transfusés

³ Information sur la transfusion manquante pour 5 enfants dialysés

⁴ Pour 25 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.

en 2020, supérieurs au sérotype O157 qui représentait seulement 2 % des cas.

Tableau 3 : Distribution des résultats d'analyse de selles chez les 142 cas de SHU pédiatrique notifiés ayant un résultat renseigné. France, 2020. Les sérotypes ont été déterminés au LA-RD par PCR directement sur les selles (n=14) ou après isolement d'une souche (n=94).

Sérotype*	Total	% des cas
	N	confirmés†
O26	51	40,5
O80	29	23,0
O157	2	1,6
O145	5	4,0
O111	2	1,6
O55	4	3,2
O121	2	1,6
O103	1	0,8
O177	1	0,8
O109	1	0,8
O151	1	0,8
O165	1	0,8
O182	1	0,8
O22	1	0,8
O70	1	0,8
O78	1	0,8
O91	1	0,8
O145-O111	1	0,8
O26-O91	1	0,8
O80-O55	1	0,8
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans sérotype identifié	17	13,5
Analyse négative	17	-
Total	142	

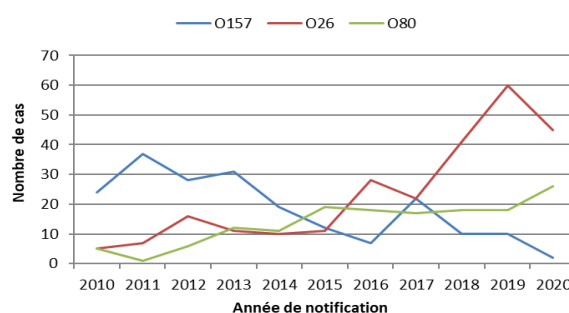
* information non disponible pour 25 cas notifiés au système de surveillance

†Proportion calculée sur les 125 cas de SHU avec une infection à STEC confirmée

Isolement et caractérisation des souches de STEC

Parmi les 142 cas avec une recherche de STEC au LA-RD, une souche a pu être isolée pour 94 (66 %). Parmi les 125 cas avec la présence de gènes *stx* confirmée dans les selles au LA-RD, une souche a pu être isolée dans 75 % de ces cas. Le Figure 4 montre l'évolution de la proportion des souches par sérotype pour les trois sérotypes historiquement prédominants en France (O26, O80 et O157). Une diminution du nombre de souches O157 isolées est observée depuis 2013.

Figure 4 : Evolution du nombre de souches de STEC O157, O26 et O80 isolées dans les selles des cas de SHU pédiatriques. France, 2010-2020.



Pour les 95 souches isolées de 94 cas de SHU pédiatriques⁵, les sous-types de gènes *stx* ont été déterminés par WGS.

Le sous-type prédominant était le *stx2a* seul (56 souches (59 %), suivi de *stx2d* (29 souches (31 %) et *stx2a* associé à *stx1a* (huit souches (8 %)). Les sous-types *stx2c* et *stx1c* seuls ont été identifiés chez une souche chacun. La présence de sous-types *stx2a* ou *stx2d* est associée à un risque plus important d'infection sévère dont le SHU [1].

Cas groupés d'infection à STEC

17 investigations épidémiologiques ont été menées en 2020 suite à divers signalements :

- 10 investigations en lien avec un regroupement temporo-spatial inattendu de SHU pédiatriques ou d'infections à STEC ;
- Quatre investigations concernant des cas de diarrhée simple ou glairo-sanglante signalés dans l'entourage (familial ou collectivité) d'un cas de SHU pédiatrique ;
- Deux investigations concernant des suspicions de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à STEC sans complication clinique ;
- Une investigation en lien avec le signalement par le CNR-ESS d'un cluster de souches de STEC O80 ayant les mêmes caractéristiques génomiques.

Pour la grande majorité, aucune source commune de contamination n'a été identifiée. Deux investigations ont permis d'émettre une hypothèse sur la source de contamination : des cas groupés de SHU en lien possible avec la consommation de fromage au lait cru et des cas groupés de SHU en lien avec la baignade dans un lac d'eau douce.

Cas groupés de SHU pédiatriques en lien possible avec la consommation de fromage au lait cru de vache

Entre le 4 mai et le 22 juin 2020, sept cas de SHU pédiatriques rapportaient la consommation d'un même type de fromage au lait cru de vache. Pour cinq cas, une souche de STEC O26:H11 possédant les gènes *stx2* et *eae* a été isolée (cas confirmés ; analyse négative pour deux cas). L'analyse phylogénique réalisée par le CNR-ESS a

⁵ Pour un cas, deux souches ont été isolées : une O111 et une O145

montré que les cinq souches appartenaient à un même cluster génomique. La traçabilité des fromages a permis d'identifier un seul établissement de fabrication. Cependant, les investigations n'ont pas identifié un lot commun de fromages consommés par les cas. L'établissement de fabrication disposait de résultats d'analyses favorables sur tous les lots de fromages identifiés par les investigations. Une inspection officielle a permis de confirmer que les procédures de gestion du risque STEC étaient conformes. Au vu des éléments de l'investigation et l'absence de nouveaux cas, il n'y a pas eu de mesures de rappel ou retrait de produit.

Cas groupés de SHU pédiatriques en lien avec la baignade en lac

Fin juillet 2020, SpFrance a identifié plusieurs cas de SHU pédiatriques pour lesquels la baignade dans un même lac était rapportée sur la fiche de signalement. Des investigations épidémiologiques ont été initiées auprès des familles de tous les cas de SHU notifiés sur cette période afin de détailler les expositions à risque (alimentaires, environnementales, contact avec des animaux...) et préciser le(s) lieu(x) de baignade. Une information au réseau de surveillance ainsi qu'au CH à proximité du lac a été réalisée afin de recenser rapidement tout nouveau cas rapportant une exposition à ce lac.

Au total, cinq cas de SHU ont été identifiés en lien avec cette alerte. Tous les enfants ont fréquenté une même plage entre le 11 et 26 juillet 2020 et toutes les familles ont rapporté une ingestion par l'enfant d'eau du lac ou de sable mouillé. Aucune autre exposition commune n'a été identifiée. Une souche de STEC O26:H11 possédant les gènes *stx2* et *eae* et appartenant à un même cluster génomique a été isolée pour les cinq cas.

Les investigations environnementales ont permis de confirmer que les prélèvements de contrôle qualité de la zone de baignade étaient satisfaisants en amont de l'alerte. Trente-huit prélèvements d'eau et de sédiments supplémentaires ont été réalisés entre le 10 août et le 2 septembre par l'Agence régionale de santé (ARS). Parmi ces prélèvements, une souche de STEC (non-O26) et quatre souches de *E. coli* O26 possédant le gène *eae*, mais sans gène *stx*, ont été isolées. Malgré l'absence de souche STEC O26 identifiées dans les prélèvements environnementaux, ces résultats témoignent d'un risque de contamination de la zone de baignade. La présence d'un cours d'eau à proximité de la plage, des fortes pluies en juillet en amont de la période d'exposition des cas, et la forte présence de pâturages dans le département où se situe le lac ont été identifiés comme facteurs de risque dans cette alerte.

Une fermeture de la plage a été actée à partir du 13 août suite aux résultats défavorables des prélèvements environnementaux. En lien avec l'ARS, la mairie a mis en place un plan de surveillance renforcée en amont de la prochaine saison de baignade. Les investigations

environnementales se poursuivent afin d'identifier l'origine potentielle de la contamination et de mettre en place des mesures de prévention complémentaires.

DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2020 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 2020, l'incidence annuelle dans cette tranche d'âge reste très élevée. Comme chaque année, une hétérogénéité régionale est observée. En 2020, le nord-ouest de la France a été particulièrement touché ainsi que la région Auvergne-Rhône-Alpes. En 2020, le sérotype O26 reste majoritaire suivi du sérotype O80. Une légère augmentation du nombre de souches du sérotype O145 est également observée depuis 2018.

La recherche systématique et la caractérisation des souches de STEC dans les selles et/ou par écouvillonnage rectal chez les enfants atteints de SHU est un examen essentiel pour la surveillance microbiologique de ces infections. Le séquençage du génome entier, réalisé systématiquement sur toute souche isolée, permet de confirmer et décrire les caractéristiques des souches de STEC isolées, notamment les sous-types des gènes de virulence. Ces résultats montrent que les Shiga-toxines produites par les souches isolées chez les cas sont pour la majorité ceux associés aux formes graves d'infection (*stx2a* et *stx2d*). Le WGS permet également la détection de clusters potentiellement épidémiques et de différencier des cas « épidémiques » faisant partie d'un même cluster génomique des cas « sporadiques » et ainsi de mieux orienter les investigations épidémiologiques.

Dix-sept investigations ont été initiées en 2020 autour de cas de SHU pédiatriques ou d'infections à STEC dont deux permettant d'émettre des hypothèses sur une origine potentielle de la contamination : une en lien avec la consommation de fromage au lait cru de vache et une en lien avec la baignade en lac d'eau douce. Pour ce dernier, il s'agit de la première description en France de cas groupés en lien avec cette exposition à risque connue.

La survenue de cas groupés de SHU pédiatrique en lien avec la consommation de fromages au lait cru montre la persistance du risque associé aux produits laitiers au lait cru. 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 ou les fromages au lait pasteurisé [4]. La même recommandation vaut pour les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées. Depuis quelques années, et en particulier depuis 2020, de plus en plus de fabricants de fromages au lait cru mettent en place ces recommandations de consommation sur l'étiquetage de leurs produits. Ces recommandations sont

également diffusées par différentes sources en ligne [5,6]. Il est nécessaire de continuer à renforcer les messages de prévention auprès des consommateurs, en particulier des populations les plus sensibles.

REMERCIEMENTS

- Aux services de pédiatrie, réanimation pédiatrique et néphrologie pédiatrique participant à la surveillance : *Agen, Alpes Leman, Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Arras, Avranches, Besançon, Bigorre, Bordeaux, Bourg en Bresse, Brest, Caen, Calais, Clermont-Ferrand, Dijon, Dole, Kremlin-Bicêtre, Grenoble, Lille, Limoges, Lisieux, Lyon, Le Mans, Marseille, Metz, 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. Joseph A, Cointe A, Mariani-Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga-Toxin associated Hemolytic Uremic Syndrome : A Narrative Review. *Toxins*. 2020 12(2), 67.
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. Santé publique France. Prévention du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France. Disponible sur internet : [SpFrance](#)
5. Ministère des solidarités et de la santé. Les bonnes habitudes alimentaires de l'été. Disponible sur internet : [Solidarités-sante.gouv.fr](#)
6. Recommandations de consommation. [Fromages au lait cru](#) - [Le site de référence des fromages au lait cru](#)