



Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2018

Gabrielle Jones¹, Patricia Mariani-Kurkdjian², Sophie Lefevre³, François-Xavier Weill³, Mathias Bruyand¹,
Nathalie Jourdan-Da Silva¹, Athinna Nisavanh¹, 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).

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 (CNR-ESS) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* 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 de néphrologie pédiatrique et de pédiatrie volontaires 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, 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 thrombocytopenie (<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*₁, *stx*₂), *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 (*stx1*, *stx2*, *eae*, *ehxA*, *aggR*) et séro groupe.

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), des gènes de résistance aux antibiotiques
- 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 , etc...).
- Une comparaison génomique par la méthode de core genome MLST (cgMLST), éventuellement complétée par une analyse des single nucleotide polymorphisms (SNP), à la recherche de « clusters » épidémiques pour les sérogroupes principaux O26, O80 et O157, et d'autres sérogroupes en cas d'alerte. 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.

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 Santé publique France 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 2018, 154 cas de SHU pédiatriques autochtones ont été notifiés par 33 centres hospitaliers, dont 7 n'appartiennent pas au réseau. L'incidence annuelle¹ du SHU pédiatrique était de 1,33 cas/10⁵ personnes-années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans (tableau 1), légèrement plus faible qu'en 2017.

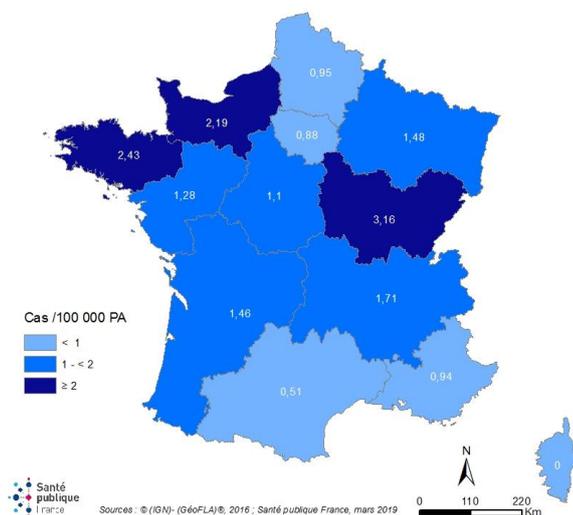
Tableau 1 : Incidence annuelle du SHU par 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2018.

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2007	74	0,62
1997	92	0,75	2008	112	0,94
1998	76	0,59	2009	109	0,91
1999	93	0,76	2010	122	0,99
2000	79	0,64	2011	162	1,32
2001	74	0,61	2012	145	1,20
2002	73	0,60	2013	152	1,22
2003	80	0,66	2014	117	0,99
2004	87	0,72	2015	111	0,94
2005	122	1,01	2016	113	0,96
2006	104	0,87	2017	164	1,40
			2018	154	1,33
			Total	2 496	

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).

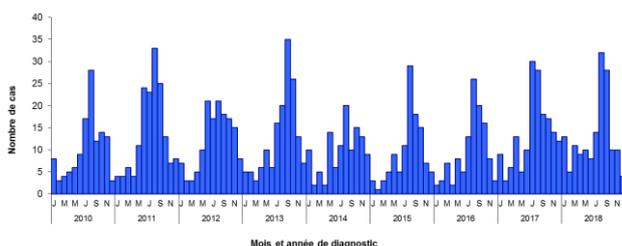
Des disparités régionales sont observées pour le taux d'incidence annuel. En 2018, les taux d'incidences régionaux les plus élevés ont été observés en Bourgogne-Franche-Comté (3,16 cas/10⁵ PA), Bretagne (2,43/10⁵ PA) et Normandie (2,19/10⁵ PA) (figure 1).

Figure 1 : Taux d'incidence annuel régional du SHU par 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans. France, 2018.



Depuis 1996, une recrudescence estivale du nombre de cas est observée. La distribution mensuelle des cas notifiés de 2010 à 2018 est présentée dans la figure 2, le pic saisonnier habituel a été observé en 2018.

Figure 2 : Distribution mensuelle des cas de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2010-2018.



Caractéristiques des cas de SHU pédiatriques

En 2018, 61 % des enfants étaient âgés de moins de trois ans (âge médian au diagnostic : 30 mois ; extrêmes : 2 mois - 14 ans). Depuis 1996, le taux d'incidence le plus élevé est observé chez les enfants de moins de 3 ans : 4,44/10⁵ PA en 2018 (tableau 2). En 2018, 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, 2018.

Classe d'âge (années)	Incidence annuelle
0-2	4,44
3-5	1,36
6-10	0,50
11-14	0,28

En 2018, pour 83 % (128/154) des enfants la notion d'une diarrhée prodromique était indiquée sur la fiche de signalement, la diarrhée était sanglante dans 50 cas.

La durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours et les extrêmes de 2 et 34 jours (information disponible pour 43 cas). Parmi les 129 enfants pour lesquels des informations étaient renseignées sur les traitements par dialyse et transfusion sanguine au moment de la notification :

- 41 % (n=53) ont été transfusés (non dialysés)
- 28 % (n=36) ont été transfusés et dialysés
- 4 % (n=5) ont été dialysés (non transfusés)

Caractéristiques microbiologiques

En 2018, des informations sur la recherche de STEC dans les selles étaient disponibles pour 133 cas notifiés. Une infection à STEC a été confirmée (présence des gènes *stx* codant les Shiga-toxines par PCR dans les selles) pour 113 (85 %) de ces 133 cas.

Sur les 113 cas avec la présence de gènes *stx*, le gène *stx2* a été mis en évidence dans les selles de 111 enfants, en association avec le gène *stx1* pour 13 enfants. Un cas a présenté le gène *stx1* seul dans les selles et pour un cas le type n'était pas précisé.

Le sérotype le plus fréquemment observé était O26 (31 % des 133 cas de SHU avec un résultat d'analyse de selles disponible), suivi par le sérotype O80 (14 % des cas) (tableau 3). L'augmentation du nombre de cas de SHU associés à un STEC O157 observés en 2017 ne s'est pas poursuivie et ce sérotype ne représente que 8 % des cas en 2018.

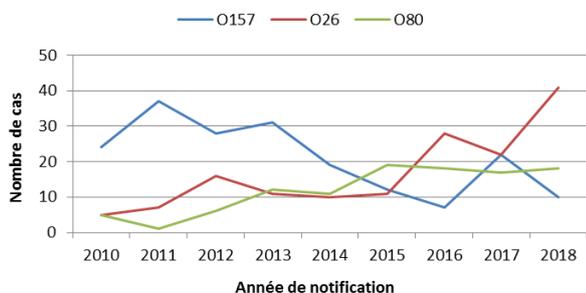
Une souche de STEC a été isolée dans les selles de 85 des 133 cas de SHU pédiatriques avec une recherche de STEC (64 %) et dans 75 % des selles avec une PCR positive pour la recherche des gènes codant *stx* (85 cas sur 113) (figure 3).

Tableau 3: Distribution des sérogroupes de STEC déterminés par PCR directement sur les selles ou après isolement d'une souche chez les 133 cas de SHU pédiatrique notifiés ayant un résultat renseigné. France, 2018.

Sérogroupe*	Total N	% des cas
O26	41	30,8
O80	18	13,5
O157	10	7,5
O145	9	6,8
O111	4	3,0
O55	3	2,3
O121	3	2,3
O103	3	2,3
O177	2	1,5
O80-O26	1	0,8
Présence de gènes <i>stx</i> dans les selles sans sérogroupe identifié	19	14,3
PCR <i>stx</i> négative	20	15,0
Total	133	100

* information non disponible pour 21 cas notifiés au système de surveillance

Figure 3 : Evolution du nombre de souches de STEC O157, O26 et O80 isolées dans les selles des cas de SHU pédiatriques. France, 2010-2018.



Cas groupés d'infection à STEC

17 investigations épidémiologiques ont été menées en 2018 suite à divers signalements :

- Dix investigations en lien avec un regroupement temporo-spatial inattendu de cas de SHU pédiatriques ;
- Cinq investigations concernant des cas de diarrhée simple ou glairo-sanglante signalés dans l'entourage d'un cas de SHU pédiatrique ;
- Deux investigations en lien avec le signalement par le CNR-ESS d'un regroupement temporo-spatial de souches de STEC ayant les mêmes caractéristiques génomiques.

Pour la grande majorité, aucune source commune de contamination n'a été identifiée. Trois investigations ont permis d'identifier comme source de contamination commune la consommation de reblochon, de producteurs différents, conduisant à des mesures de gestion.

Une investigation de sept cas de diarrhées, identifiés dans l'entourage d'un cas de SHU pédiatrique à STEC O80 *stx2 eae ehxA* signalé à la surveillance, a retrouvé la consommation de reblochon issu d'une petite production. Une analyse des restes de fromage a mis en évidence un résultat positif pour le sérogroupe O80 par PCR, mais aucune souche n'a pu être isolée et comparée aux souches issues de prélèvements humains. Des mesures de gestion ont été mises en place au sein de la production.

Un cluster de trois cas de SHU pédiatrique à STEC O26 *stx2 eae ehxA* a été identifié par le CNR-ESS en mai 2018. Les investigations ont confirmé un lien épidémiologique entre les cas et la consommation de reblochons au lait cru fabriqués sur un même site de production. Au total, 15 enfants ont été identifiés en lien avec cette épidémie dont 13 cas de SHU. Un enfant atteint de SHU est décédé. Les dates de début des signes étaient comprises entre le 26 février et le 18 mai 2018. Les investigations de traçabilité et vétérinaires menées par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et les Directions Départementales de la Protection des populations (DDPP) auprès du producteur ont conduit à un retrait-rappel de la totalité des lots de reblochon fabriqués sur le site de production pendant la période compatible avec l'achat des produits rapportés par les familles des cas [3].

En décembre 2018, deux cas de SHU infectés par un STEC O26 *stx2 eae ehxA* et résidant dans la même région ont été signalés par un service hospitalier appartenant au réseau de surveillance. Le CNR-ESS a confirmé que les souches isolées chez ces cas avaient un même profil génomique. L'investigation auprès des familles des cas a identifié comme point commun la consommation d'un même lot de reblochons au lait cru. Des analyses réalisées par le producteur sur ce lot en début du processus de fabrication n'avaient pas mis en évidence de contamination par la bactérie STEC O26. Toutefois, des analyses réalisées rétrospectivement, sur un échantillon de fromage conservé par le producteur, ont permis de confirmer une contamination par cette bactérie. Suite à ces résultats, les autorités sanitaires en lien avec le producteur ont décidé le retrait et rappel du lot de production [4].

DISCUSSION

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU pédiatriques notifiés en 2018 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. Par rapport aux sérogroupes prédominants, depuis 2016, le séro groupe O26 est identifié dans une proportion importante voir majoritaire des cas de SHU pédiatriques.

En 2018, l'incidence annuelle de SHU pédiatrique était en légère baisse par rapport à 2017. La région Bourgogne-Franche-Comté avait l'incidence la plus élevée, suivie de la Bretagne et la Normandie. Ces régions figurent parmi celles qui présentent habituellement une incidence de SHU pédiatrique plus élevée [4]

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.

Les souches de STEC isolées chez l'homme en 2018 ont été caractérisées à l'aide des techniques de séquençage du génome entier. Cette analyse, réalisée systématiquement suite à la nouvelle organisation du CNR, permet la détection de clusters potentiellement épidémiques pour trois sérogroupes majeurs (O26, O157 et O80). Ces analyses permettent également une description fine des souches de STEC adressées au CNR-ESS par le LA-RD.

En 2018, deux clusters épidémiques de STEC O26 et un foyer de cas de diarrhées autour d'un cas de SHU pédiatrique à STEC O80 liés à la consommation de reblochon au lait cru ont été investigués. Au total pour ces épidémies, 16 cas de SHU ont été identifiés chez des enfants de moins de 5 ans. Santé publique France 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 [5]. La même recommandation vaut pour les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées.

CONCLUSION

Les données de surveillance en 2018 montrent une forte incidence de SHU pédiatrique en France (1,33 cas/10⁵ PA)

avec une prédominance du séro groupe O26. Trois épisodes de cas groupés de SHU pédiatrique en lien avec la consommation de reblochons au lait cru, fabriqués par trois producteurs différents, ont été investigués et ont fait l'objet de mesures de gestion. Ces épisodes 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.

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. Epidémie de syndrome hémolytique et urémique pédiatrique à Escherichia coli O26 en France métropolitaine en lien avec la consommation de reblochon. Point au 31 mai 2018. 1 juin 2018. Disponible sur le site de [Santé publique France](#).
4. Deux cas de syndrome hémolytique et urémique en lien probable avec la consommation de reblochon contaminé. 20 décembre 2018. Disponible sur le site de [Santé publique France](#).
5. Prévention du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France. Disponible sur le site de [Santé publique France](#).