

DATE DE PUBLICATION : FÉVRIER 2026
DONNÉES DE SURVEILLANCE

**Épidémie d'infections à *Escherichia Coli*
producteurs de Shiga-toxines O26:H11
et O103:H2 liée à la consommation
de pizzas surgelées**

France, janvier-avril 2022

Résumé

Épidémie d'infections à *Escherichia Coli* producteurs de Shiga-toxines O26:H11 et O103:H2 liée à la consommation de pizzas surgelées. France, janvier-avril 2022

Les *Escherichia coli* (*E. coli*) producteurs de Shiga-toxines (STEC) présentent un potentiel épidémique important et un risque de complication grave, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez les enfants et les personnes âgées. Les épidémies à STEC documentées en France sont principalement associées à la consommation de fromages au lait cru et de viande hachée de bœuf crue ou insuffisamment cuite. La surveillance des infections à STEC en France repose en partie sur la surveillance du SHU chez les enfants de moins de 15 ans. Le 10 février 2022, un excès de notifications de SHU pédiatriques depuis début février a été identifié par Santé publique France et le Centre national de référence des *E. coli*. Les enfants concernés étaient plus âgés que ceux habituellement affectés et résidaient pour la majorité dans la moitié nord de la France. Des investigations épidémiologiques ont été initiées le 11 février 2022 par Santé publique France en lien avec les Cellules régionales pour identifier une possible source commune de contamination afin de guider les mesures de gestion adaptées.

Un cas confirmé a été défini comme une personne ayant présenté, à partir du 1^{er} janvier 2022, une infection à STEC avec une des souches épidémiques de STEC O26:H11 ou O103:H2 identifiées par le séquençage du génome complet (WGS). Un cas probable a été défini comme une personne ayant présenté, depuis le 1^{er} janvier 2022, un SHU, et ayant un lien épidémiologique avec un cas confirmé, mais sans isolement d'une souche de STEC. Les investigations épidémiologiques ont été réalisées à l'aide d'un questionnaire exploratoire recensant les expositions alimentaires et environnementales des personnes malades. Les données des cartes de fidélité des enseignes fréquentées par les familles des malades ont été recensées afin d'identifier les achats alimentaires et guider les investigations de traçabilité. Les souches de STEC isolées chez les malades ont été caractérisées et comparées par techniques de « *multi-locus variable-number tandem repeat analysis* » (MLVA) et WGS. Une étude cas-témoin a été réalisée pour tester les hypothèses d'une association entre la maladie et les aliments suspects ; les témoins ont été recrutés parmi les membres des foyers des participants de GrippeNet/COVIDNet.fr.

Cinquante-sept cas confirmés (55 infectés par une souche STEC O26:H11, deux infectés par une souche STEC O103:H2) et deux cas probables ont été identifiés. Les dates de début des signes s'étaient entre le 18 janvier et le 5 avril 2022. L'âge médian était de six ans (étendu : <1 - 40 ans). Parmi les 58 cas pédiatriques, 50 (86 %) ont présentés un SHU dont deux sont décédés. Les investigations initiales ont identifié plusieurs aliments suspects consommés par une majorité de cas dont des steaks hachés de bœuf et des aliments provenant d'une même chaîne de fast-food, mais les investigations de traçabilité ont permis d'écarter ces pistes.

L'analyse des données des cartes de fidélité a identifié l'achat fréquent de pizzas surgelées de marque A-gamme B et un deuxième questionnaire passé auprès des familles a permis de confirmer la consommation fréquente de ces pizzas par les personnes malades. L'étude cas-témoin a conforté cette hypothèse, compte-tenu d'une association très significative entre la maladie et la consommation de pizza surgelée de marque A (Odds Ratio : 116 [95 % CI : 27-502]). Les investigations de traçabilité ont identifié que les pizzas de marque A-gamme B étaient fabriquées en France sur une unique ligne de production. Cette gamme de pizzas était produite à partir d'une pâte levée non pré-cuite avant commercialisation. Des prélèvements de pâte de pizza de marque A-gamme B disponibles au domicile d'un cas confirmé et dans l'échantillonnage du fabricant se sont révélés positifs pour les souches épidémiques de STEC O26:H11 et O103:H2. Un échantillon de farine utilisée par l'entreprise A pour fabriquer les pizzas incriminées a également été positif pour la souche épidémique de STEC O26:H11. Le 18 mars, l'entreprise A a procédé à un retrait-rappel national de l'ensemble des pizzas de gamme B. Au total, 41 des 55 cas (75 %) ayant rapporté la consommation de pizzas ont cité la marque A-gamme B. Parmi les 46 cas pour lesquels une preuve d'achat de pizzas a été documentée, 44 (96 %) ont acheté la marque A-gamme B.

Dans la littérature scientifique, le risque d'infection à STEC lié à la consommation de farine insuffisamment cuite est connu, et plusieurs aliments à base de farine ont été incriminés au cours de différentes épidémies, notamment aux États-Unis et au Canada. Toutefois, les pizzas surgelées sont un véhicule de contamination inhabituel pour les STEC car les temps et températures de cuisson attendus devraient suffire pour éliminer ces bactéries. Ce véhicule, et la consommation par les malades de plusieurs aliments à risque de contamination par STEC, ont rendu les investigations particulièrement complexes. L'exploitation des données des cartes de fidélité s'est révélée essentielle pour orienter les investigations vers les pizzas de marque A-gamme B. A la suite de cette épidémie, celle-ci apparaît illustrer de nouveau le risque d'infection à STEC lié à la farine et aux produits à base de farine, une analyse de risque est attendue pour mieux comprendre la diversité des sources de contamination et documenter la persistance des STEC dans les aliments destinés à être cuits par les consommateurs, comme la pâte à pizza crue. Ces éléments sont essentiels, tant aux opérateurs du secteur alimentaire qu'aux autorités de santé alimentaire, pour assurer la maîtrise du risque et adapter les recommandations aux consommateurs.

MOTS CLÉS : *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE SHIGA-TOXINES, STEC, SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE, SHU, PIZZAS SURGELÉES, PÂTE CRUE, FARINE, ÉPIDÉMIE

Abstract

Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 and O103:H2 infections linked to the consumption of frozen pizzas. France, January–April 2022

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) are a public health concern, with a risk of hemolytic uremic syndrome (HUS) particularly in children and the elderly. STEC outbreaks in France are mainly associated with consumption of raw milk cheeses and ground beef. French STEC surveillance relies on voluntary notification of pediatric HUS. On February 10, 2022, Santé publique France and the National Reference Center for *E. coli* identified an excess of pediatric HUS cases notified since the beginning of February among children older than usual and residing in Northern France. On February 11, Santé publique France initiated outbreak investigations in collaboration with the Regional offices of Santé publique France to identify a common source and implement control measures. We defined confirmed cases as STEC infection occurring after Jan 1, 2022, with O26:H11 or O103:H2 outbreak strains identified by whole genome sequencing (WGS). Probable cases were individuals with HUS occurring after Jan 1, 2022 and having an epidemiological link with a confirmed case. Epidemiological investigations included a trawling questionnaire detailing food and environmental exposures. Supermarket loyalty card data was collected to identify purchases and guide traceback investigations. STEC isolates were characterized and underwent strain comparison by multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA) and WGS. A case-control study tested food vehicle hypotheses, with controls recruited from an existing population-based Internet cohort (GrippeNet/COVIDNet.fr).

Fifty-seven confirmed (55 O26:H11, two O103:H2) and two probable cases were identified nationwide with symptom onset from January 18 to April 5, 2022. Median age was six years [range: <1-40]. Of the 58 pediatric cases, 50 (86%) developed HUS and two died. Initial investigations identified several suspected food vehicles including ground beef burgers and fast food from a single chain, but traceback investigations excluded these hypotheses. Analysis of supermarket loyalty card data identified numerous purchases of Brand A-Type B frozen pizzas and secondary interviews confirmed frequent consumption by cases. The case-control study confirmed a strong association between Brand A frozen pizza and disease (Odds Ratio: 116 [95%CI 27-502]). Traceback identified a single production line in France dedicated to Brand A-Type B pizzas with use of leavened, but not pre-baked dough. Samples of Brand A-Type B pizza dough from a case home and from the manufacturer tested positive for both STEC outbreak strains. Flour used by Brand A to manufacture the incriminated pizzas also tested positive for the outbreak strain of STEC O26:H11. On 18 March, Company A voluntarily recalled and withdrew the incriminated pizzas. In total, 41 of 55 (75%) cases reporting pizza consumption identified Brand A-Type B pizzas. Of 46 cases with documented pizza purchase, 44 (96%) purchased Brand A-Type B pizzas.

Flour presents a known STEC risk that has been documented in the literature, but frozen pizzas are a surprising vehicle as cooking times and temperatures should be sufficient to eliminate STEC. This unusual vehicle, combined with frequent reported consumption of several food items at-risk for STEC contamination, made investigations particularly challenging. Supermarket loyalty card data was essential in identifying pizzas as a suspected vehicle. This outbreak is significant for public health and food safety authorities as it illustrates the extent of potential STEC risk in flour and flour-based foods. Investigations, including an expert risk assessment, are ongoing to understand sources of contamination and persistence of STEC in home-cooked matrices such as raw pizza dough. Such data are essential for informing food regulatory agencies and manufacturers, and tailoring risk control measures and consumer recommendations.

KEY WORDS: SHIGA TOXIN-PRODUCING *ESCHERICHIA COLI*, STEC, HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, HUS, FROZEN PIZZAS, RAW DOUGH, FLOUR OUTBREAK

Contribution aux investigations

- Santé publique France, Direction des maladies infectieuses et Direction d'Appui, traitements et analyses de données, Saint-Maurice
- Santé publique France, Direction des régions, Cellules régionales : Auvergne Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Centre-Val-de-Loire, Grand Est, Hauts-de-France, Ile-de-France, Normandie, Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse
- Centre national de référence (CNR) des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris
- CNR associé des *E. coli*, CHU Robert-Debré, AP-HP, Paris
- Mission des urgences sanitaires, Direction générale de l'alimentation (MUS-DGAI), Paris
- Unité d'alerte, Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (UA-DGCCRF), Paris
- Laboratoire National de Référence (LNR) des *E. coli* y compris STEC, VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon, Marcy l'Etoile
- Service commun des laboratoires (SCL Oullins, DGCCRF-DGDDI)
- Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, F75012, Paris
- Direction Générale de la Santé (DGS), Paris

Rédaction du rapport

Coordination

Gabrielle Jones et Catarina Krug, Santé publique France, Direction des maladies infectieuses

Contributions

Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, CNR et CNR associé des *E. coli*, LNR des *E. coli*, SCL, MUS-DGAI, UA-DGCCRF

Remerciements

- Aux patients et aux familles des patients pour leur aide lors des investigations
- Aux services ayant pris en charge les patients et participant à la surveillance du SHU pédiatrique
- Aux participants de GrippeNet.fr/COVIDNet.fr ayant répondu au questionnaire pour l'enquête cas-témoin

Abréviations

CHU	Centre hospitalier universitaire
CNR-ESS	Centre national de référence des <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> et <i>Salmonella</i> , Institut Pasteur
cgMLST	<i>Core genome multi-locus sequence typing</i>
DDPP	Direction départementale de la protection des populations
UA-DGCCRF	Unité d'alerte - Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DGS	Direction générale de la Santé
DMI	Direction des maladies infectieuses
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
Epis	<i>Epidemic Intelligence Information System</i>
HC	<i>Hierarchical clustering</i>
CNR-RD	CNR associé des <i>E. coli</i> – CHU Robert Debré, AP-HP, Paris
LNR	Laboratoire National de Référence des <i>E. coli</i>
MUS-DGAI	Mission des urgences sanitaires - Direction générale de l'Alimentation
RASFF	<i>Rapid Alert System for Food and Feed</i>
SCL	Service commun des laboratoires
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
ST	<i>Sequence type</i>
STEC	<i>E. coli</i> producteur de Shiga-toxines
WGS	<i>Whole genome sequencing</i>

Sommaire

Résumé.....	1
Abstract.....	3
Contribution aux investigations.....	4
Rédaction du rapport.....	4
<i>Coordination</i>	4
<i>Contributions</i>	4
Remerciements.....	4
Abréviations.....	5
CONTEXTE.....	7
ALERTE.....	8
MÉTHODES.....	9
Investigations épidémiologiques.....	9
<i>Définitions de cas</i>	9
<i>Recensement et investigation des cas</i>	9
<i>Enquête cas-témoins</i>	10
Investigations microbiologiques.....	11
<i>Prélèvements humains</i>	11
<i>Prélèvements d'origine alimentaire</i>	11
Enquêtes de traçabilité.....	12
RÉSULTATS.....	13
Caractéristiques épidémiologiques des cas.....	13
Analyses microbiologiques des souches.....	14
Investigations alimentaires.....	15
<i>Questionnaire exploratoire et hypothèses initiales</i>	15
<i>Questionnaire complémentaire et validation des hypothèses</i>	15
Enquêtes sur les produits alimentaires et mesures de gestion.....	18
<i>Bref résumé sur les pistes initiales investiguées, puis écartées</i>	18
<i>Enquête sur pizzas</i>	19
<i>Communication</i>	22
Alerte internationale.....	23
DISCUSSION.....	24
Références.....	26

CONTEXTE

La surveillance des infections à *Escherichia coli* (*E. coli*) producteurs de Shiga-toxines (STEC) en France est basée sur la surveillance du syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant de moins de 15 ans (1). Cette surveillance, initiée en 1996, est coordonnée par Santé publique France et repose sur la notification volontaire des cas de SHU chez des enfants âgés de moins de 15 ans par un réseau national de 32 services hospitaliers de néphrologie pédiatrique et de pédiatrie. Tout autre service ayant pris en charge un cas de SHU peut également le notifier à Santé publique France.

La surveillance microbiologique des STEC est assurée par le Centre National de Référence (CNR) des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CNR-ESS, Institut Pasteur, Paris) (2) et son CNR associé (CNR-RD, laboratoire de microbiologie du CHU Robert-Debré, AP-HP, Paris) (3). Les infections à STEC sont confirmées sur le plan microbiologique au CNR-RD. Toutes les souches de STEC isolées au CNR-RD sont ensuite transmises au CNR-ESS pour séquençage du génome complet (WGS) afin d'identifier des souches génétiquement liées.

ALERTE

Le 10 février 2022, Santé publique France en lien avec le CNR-RD a identifié un excès de cas de SHU pédiatriques notifiés depuis début février par des services hospitaliers participant à la surveillance. Il s'agissait de huit enfants, la moitié âgée de plus de cinq ans et résidant dans la moitié nord de la France. Pour sept enfants, la notion de consommation de steaks hachés était rapportée au moment du signalement. Pour trois enfants, les résultats d'analyses de selles étaient connus, tous avec une souche de STEC O26 *stx2 eae ehxA*. L'âge plus élevé des enfants et la répartition géographique dans le nord étaient inhabituels. Des investigations épidémiologiques ont été initiées dès le 11 février 2022, sans attendre les résultats de typage des souches, auprès des parents des enfants, par la Direction des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France en lien avec les Cellules de Santé publique France des régions concernées.

Les investigations épidémiologiques ont été menées à partir du 11 février 2022 à l'aide du questionnaire exploratoire STEC et du questionnaire spécifique aux steaks hachés de bœuf et avaient pour objectifs de :

- valider le signal ;
- identifier des expositions communes entre les cas afin de faire des hypothèses sur une possible source commune de contamination ;
- recenser les informations nécessaires aux investigations de traçabilité des produits suspectés (lieux d'achat, marques et conditionnements des produits, cartes de fidélité, périodes d'achat, etc.) ;
- estimer l'étendue de l'épidémie ;
- évaluer l'efficacité des mesures de contrôle.

En parallèle, Santé publique France a, le 11 février 2022, alerté de ces investigations en cours la Mission des urgences sanitaires de la Direction générale de l'Alimentation (MUS-DGAI) et la Direction générale de la santé (DGS) du ministère de la Santé. Les membres du réseau de surveillance du SHU pédiatrique ont également été informés des investigations le 11 février 2022, et il leur a été demandé de signaler sans délai tout nouveau cas de SHU hospitalisé.

MÉTHODES

Investigations épidémiologiques

Définitions de cas

Au cours des investigations initiales, en attendant les premiers résultats d'analyses microbiologiques permettant d'affiner la définition de cas (*multiple-locus variable number tandem repeat analysis*, MLVA) et séquençage ; cf. Méthodes – Investigations microbiologiques), la définition suivant de cas suspect a été utilisée : tout cas de SHU pédiatrique survenu depuis le 1^{er} janvier 2022 ET tout cas d'infection à STEC O26 *stx2 eae ehxA* confirmée par le CNR-RD.

La date du 1^{er} janvier a été retenue car il n'y avait pas d'excès de cas par rapport aux années précédentes avant le mois de février. Par ailleurs, les résultats de génotypage des souches des cas survenus avant le 1^{er} janvier ne montraient pas d'existence de clusters de cas pouvant être liés.

Cette définition de cas opérationnelle a évolué après identification d'un profil prédominant dit « épidémique » par typage MLVA et séquençage.

Un cas confirmé a été défini comme une personne ayant présenté depuis le 1^{er} janvier 2022 une infection à STEC, avec mise en évidence d'une des deux souches épidémiques suivantes : O26:H11, ST21, porteur des gènes *stx2a*, *eaeβ* et *ehxA* et de caractéristiques core genome MLST (cgMLST) HC5|190514, OU O103:H2, ST17, porteur de gènes *stx1a*, *eaeε* et *ehxA* et de caractéristique cgMLST HC5|192142.

Un cas probable a été défini comme une personne ayant présenté depuis le 1^{er} janvier 2022 un SHU, sans isolement d'une souche de STEC, mais ayant un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Un cas possible a été défini comme une personne ayant présenté depuis le 1^{er} janvier 2022 un SHU, avec ou sans détection de Shiga-toxines dans les selles, OU des diarrhées avec détection de Shiga-toxines dans les selles, mais sans isolement d'une souche de STEC possible.

Recensement et investigation des cas

Dans le cadre de la surveillance du SHU pédiatrique, les cliniciens prenant en charge les enfants atteint de SHU notifient chaque cas à Santé publique France. Cette notification est accompagnée de l'envoi d'un prélèvement de selles au CNR-RD. Ce système permet de collecter des informations cliniques, épidémiologiques et microbiologiques pour chaque enfant notifié à Santé publique France.

En complément de ce système pérenne de surveillance, un renforcement de la recherche de cas pouvant être en lien avec cette épidémie a été effectuée à partir du 11 février de 2022 :

- via les données de surveillance du SHU pédiatrique : les pédiatres du réseau de surveillance du SHU pédiatrique ont été alertés par email le 11 février des investigations en cours et de la nécessité de déclarer sans délai à Santé publique France tout nouveau cas de SHU pédiatrique diagnostiqué ;
- via le CNR-RD, par un signalement en temps réel à Santé publique France de (1) tout prélèvement de selles reçu pour les cas de SHU pédiatrique ET (2) toute suspicion de STEC O26 ou STEC O103 dans les prélèvements humains reçus au CNR-RD.

Tout nouveau cas suspect a fait l'objet d'une investigation immédiate (interrogatoire de la famille par téléphone) avec le « questionnaire exploratoire STEC » et le « questionnaire steak haché de bœuf », sans attendre les résultats du sérotype.

Le questionnaire exploratoire recensait les expositions à risque dans les sept jours précédant les symptômes¹ dont :

- alimentation et boissons,
- contacts avec des animaux de ferme,
- voyages et expositions environnementales (baignades),
- contacts avec des personnes ayant présenté une diarrhée.

Le questionnaire steaks haché de bœuf recensait des précisions sur les steaks hachés consommés dont :

- date de consommation,
- cuisson,
- quantité consommée,
- autres consommateurs et présence de symptômes,
- marque et lieu(x) d'achat,
- conditionnement,
- n° de lot,
- présence de steaks non-ouvertes de la même boîte.

Pour chaque aliment consommé, les informations suivantes ont été recueillies : lieux d'achat (enseignes, villes), dates d'achat, marques des produits, types de conditionnements (emballages, produits surgelés ou frais...).

Chaque fois que possible, les numéros des cartes de fidélité des enseignes fréquentées ont été recueillis, ainsi que l'accord des parents pour transmettre ces informations à la MUS-DGAI afin d'identifier les achats réalisés (marques, types d'aliments, dates d'achat, numéros de lots éventuels) auprès des enseignes concernées.

Début mars, un questionnaire complémentaire a été intégré aux investigations afin de détailler les consommations de plusieurs aliments identifiés comme fréquemment consommés (via les questionnaires exploratoires) ou achetés (via les cartes de fidélités). Les familles des cas confirmés et probables déjà interrogées ont été rappelées pour compléter ce questionnaire complémentaire.

Enquête cas-témoins

Afin de tester les hypothèses émises suite aux investigations conduites auprès des familles, une enquête cas-témoins a été réalisée en lien avec le réseau Sentinelles et GrippeNet.fr/COVIDnet.fr (<https://www.grippenet.fr>). GrippeNet.fr/COVID.net.fr est un projet de surveillance et de recherche ayant pour objectif de recueillir directement auprès de la population des données épidémiologiques sur la grippe et la COVID-19, à l'aide d'une collecte de données réalisée de manière anonyme auprès des participants via un questionnaire en ligne hebdomadaire. Les participants de la cohorte ont été invités par email à remplir un questionnaire en ligne explorant les consommations alimentaires d'un enfant, âgé entre 2 et 15 ans, vivant dans leur foyer (l'enfant avec le prochain anniversaire) au cours des 7 jours précédant la date de remplissage. Ce questionnaire comprenait les aliments dont au moins 50 % des cas avaient rapporté la consommation ou pour lesquels un achat avait été identifié via l'exploitation des cartes de fidélité. Nous avons calculé les odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 % en utilisant des modèles de régression logistique. Les variables associées dans l'analyse univariée (valeur-p<0.20) ont été analysées dans un modèle multivarié ajusté pour l'âge, le sexe et la région.

¹ 7 jours précédant le début de la diarrhée ou 15 jours avant la date de diagnostic de SHU en absence de diarrhée prodromique

Investigations microbiologiques

Prélèvements humains

Les prélèvements biologiques des cas de SHU pédiatrique signalés ont été envoyés au CNR-RD pour confirmation.

Les infections à STEC ont été confirmées sur le plan microbiologique au CNR-RD à l'aide des techniques suivantes, sur selles ou écouvillonnage rectal :

- amplification génique directement sur les selles par *polymerase chain reaction* (PCR) des gènes des facteurs de virulence *stx* (*stx1*, *stx2*), *eae* et *ehxA*, et des gènes codant 10 sérogroupes de STEC fréquemment observés en France chez les cas de SHU pédiatrique (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 sérotype (PCR).

La comparaison par MLVA des souches isolées a été réalisée au CNR-RD. Cette méthode, plus rapide, mais moins discriminante que le WGS, a permis d'identifier rapidement les souches potentiellement liées.

En parallèle, les souches isolées ont été transmises au CNR-ESS pour caractérisation par WGS. Un séquençage *paired end* (2x150 pb) des échantillons a été réalisé au sein de la plateforme P2M (PIBnet, Institut Pasteur) selon la technologie Illumina (NextSeq500®). La préparation des bibliothèques a été effectuée à l'aide du kit Nextera XT DNA Library Prep. Les reads ont été filtrés selon un phred score minimum de 28 sur une longueur minimale de 70pb à l'aide du logiciel Alien Trimmer (4).

L'analyse des génomes permet :

- la détermination du sérotype moléculaire (antigènes O et H) (5) et du multi-locus sequence typing (MLST) (6).
- 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*, *g*, *i*...), et *eae* (*eae* β , ϵ , γ , ζ , θ , ξ ...) (7).
- la recherche de gènes de résistance et de plasmides (8, 9).

La comparaison génomique des souches a été réalisée par la méthode du cgMLST et par une analyse phylogénétique basée sur les *single nucleotide polymorphisms* (SNP) intégrées dans la plateforme web Enterobase (10). La comparaison a été réalisée à partir de la base de données génomiques du CNR-ESS. Cette base de données comprend des génomes issus de souches humaines et non-humaines de STEC isolées en France dès 2015. Depuis le 1^{er} avril 2017, toutes les souches humaines de STEC isolées par le CNR-RD sont transmises au CNR-ESS pour être séquencées et leurs génomes sont intégrés dans cette base de données. Les souches non-humaines correspondent à des souches transmises par le Laboratoire National de Référence (LNR) des *E. coli* (VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon) dans le cadre d'investigations épidémiologiques.

Prélèvements d'origine alimentaire

Une fois qu'une hypothèse sur une source potentielle de contamination a été émise, les informations sur la disponibilité de restes de produits consommés pour analyse microbiologique étaient recueillies pour les cas rapportant une consommation du produit. En cas de restes disponibles, les agents de

la Direction départementale de la protection des populations (DDPP) concernées ont collecté ces restes pour analyse.

La recherche de STEC dans les prélèvements alimentaires a été réalisée par le LNR des *E. coli* (11) et le Laboratoire Service Commun des Laboratoires (SCL Oullins, DGCCRF-DGDDI). Le LNR et le SCL ont d'abord détecté les marqueurs de présence de souches STEC dans les bouillons d'enrichissement des échantillons analysés (gènes de virulence *eae* et *stx*, et marqueurs des antigènes somatiques O). Le LNR a ensuite procédé à l'étape de confirmation des échantillons suspects (gènes *eae*, *stx* et marqueurs sérogroupaux positifs) par immunoconcentration et isolement des bactéries cibles sur géloses chromogènes. Les souches de STEC isolées ont été transmises au CNR-RD pour comparaison avec les souches humaines par MLVA et au CNR-ESS pour WGS.

Enquêtes de traçabilité

La MUS-DGAI et l'Unité d'alerte de la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (UA-DGCCRF) ont, à compter du 12 février 2022 réalisé les enquêtes de traçabilité respectivement sur les produits d'origine animale (viande, produits laitiers) et sur les produits d'origine végétale (crudités, salades et produits végétaux transformés comme des plats prêts à manger).

À partir des hypothèses émises lors des investigations épidémiologiques, des investigations de traçabilité ont été réalisées par les DDPP des départements concernés et par la MUS-DGAI et l'UA-DGCCRF, en collaboration avec les sièges nationaux des enseignes de grande distribution concernées. Ces investigations se basaient sur les dates et lieux d'achat des produits suspectés précisés par les familles des cas et des informations récupérées à partir des cartes de fidélité des familles.

RÉSULTATS

Au total, 101 cas suspects ont fait l'objet d'investigations par Santé publique France. Ces investigations ont permis d'identifier 57 cas confirmés (55 cas d'infection par O26:H11 et deux cas d'infection par O103:H2), deux cas probables et 21 cas possibles.

Caractéristiques épidémiologiques des cas

Parmi les cas confirmés et probables :

L'âge médian des cas pédiatriques était de six ans (min-max : neuf mois-17 ans). Un seul cas confirmé a été identifié chez une personne adulte, asymptomatique, dans l'entourage d'un cas pédiatrique. Vingt-six (44 %) cas étaient de sexe féminin. Six ont présenté des symptômes digestifs sans SHU : colite sévère (un cas), diarrhées glairo-sanglantes (deux cas), diarrhées simples (trois cas) ; trois cas étaient asymptomatiques (dépistage de l'entourage d'un cas de SHU).

Cinquante (85 %) cas ont présenté un SHU, dont 45 (90 %) avec diarrhées prodromiques. Tous les enfants atteints de SHU ont été hospitalisés. Pour 31 cas avec l'information disponible, 10 (32 %) ont présenté une atteinte neurologique. Deux enfants sont décédés et un enfant a présenté des séquelles neurologiques graves.

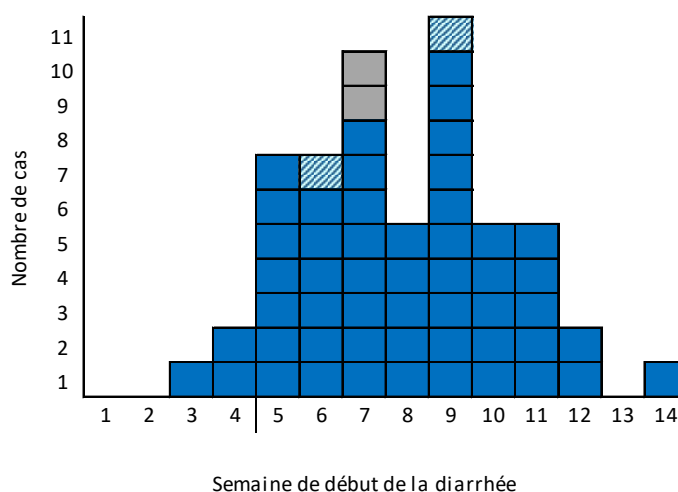
Les dates de début des signes s'étaient du 18 janvier au 5 avril 2022 (Figure 1). Pour les trois cas asymptomatiques, il n'a pas été possible de préciser une date de début des signes.

Plusieurs cas de SHU ou d'infections à STEC ont été identifiés au sein de sept familles (correspondant à 18 cas (31 %)). Pour neuf (15 %) autres cas, des cas de diarrhées, sans étiologie confirmée, ont été rapportés dans l'entourage familial.

Les cas résidaient dans 12 régions de France métropolitaine, et la majorité des cas identifiés résidaient dans le nord et l'ouest de la France (Figure 2).

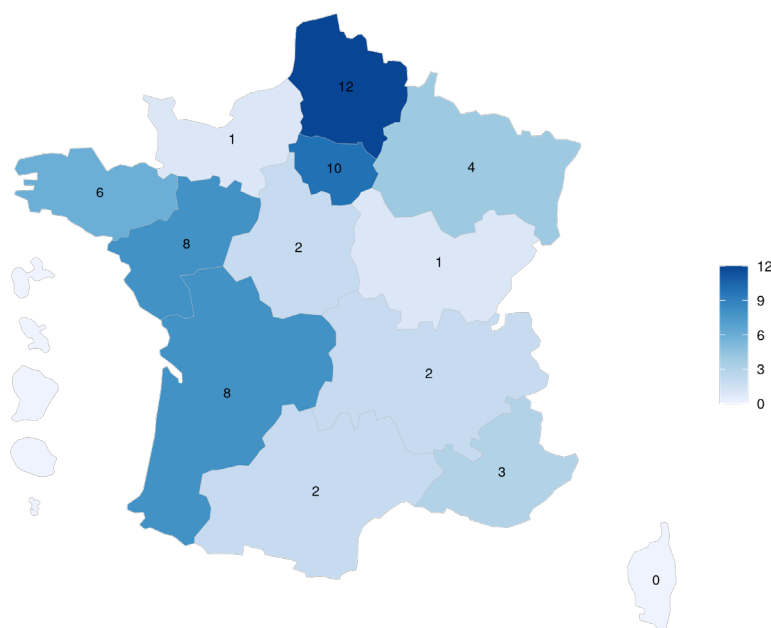
Figure 1. Distribution hebdomadaire des cas selon la date de début de la diarrhée ou semaine de diagnostic de SHU en absence de diarrhées (N=59)*. Épidémie d'infections à STEC O26:H11 (bleu) et O103:H2 (gris). France, janvier-avril 2022

Hachuré : cas probables



* Pour trois cas confirmés le SHU n'a pas été précédé par des diarrhées. Pour trois cas confirmés asymptomatiques, la date de début des diarrhées n'est pas précisée.

Figure 2. Répartition géographique du nombre de cas selon la région de résidence (N=59). Épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2. France, janvier-avril 2022



Analyses microbiologiques des souches

Parmi les 80 cas confirmés, probables et possibles investigués, un prélèvement biologique a été reçu au CNR-RD pour 74. Une souche STEC O26 *stx2 eae ehxA* a été isolée dans les prélèvements de 55 cas et une souche de STEC O103 *stx1 eae ehxA* a été isolée dans les prélèvements de deux cas. Pour deux cas possibles, aucune souche n'a pu être isolée, mais l'analyse par PCR a identifié un sérotype O26 pour un cas et un sérotype O103 pour l'autre cas. Pour 13 cas, aucune confirmation ou caractérisation de sérotype n'a été possible. Les prélèvements de six cas n'ont pas été transmis au CNR-RD pour analyse.

L'analyse par MLVA des souches de STEC O26 *stx2 eae ehxA* isolées a identifié un profil majoritaire (profil C) pour 54 cas et une souche de profil minoritaire (B) pour un cas. L'analyse par MLVA des souches de STEC O103 *stx1 eae ehxA* a identifié un profil commun pour les deux souches.

Le sous-typage effectué par le CNR-ESS a montré que les 55 souches de STEC O26 *stx2 eae ehxA* isolées au CNR-RD étaient des STEC O26:H11, ST21, *stx2a eaeβ ehxA*. Ces souches présentaient toutes le même cgMLST HC5|190 514 et étaient regroupées dans un même cluster dans l'arbre phylogénétique basé sur des SNP (Figure 3A).

Le sous-typage effectué par le CNR-ESS a également montré que les quatre souches de STEC O103 *stx1 eae ehxA* isolées au CNR-RD étaient des STEC O103:H2, ST17, *stx1a eaeε ehxA*. Deux de ces souches présentaient le même cgMLST HC5|192 142 et étaient regroupées dans un même cluster dans l'arbre phylogénétique basé sur des SNP (Figure 3B). Les deux autres souches O103 n'appartenaient pas à un même cluster génomique.

Investigations alimentaires

Questionnaire exploratoire et hypothèses initiales

Au 14 février 2022, les investigations initiales auprès de 12 familles des cas suspects ont identifié une fréquence de consommation élevée (75 %) de steaks hachés de bœuf. La MUS-DGAI a été informée pour initier des investigations de traçabilité relatives à cette piste.

Au 22 février 2022, les informations disponibles pour 26 cas suspects ayant fait l'objet d'investigations ont permis de conforter la fréquence élevée de consommation de steaks hachés de bœuf (20/26 cas ; 77 %) et d'identifier également la fréquentation d'une même chaîne de restauration rapide par 14 (63 %) des 22 cas avec l'information disponible. Des investigations ont été initiées le 22 février par la MUS-DGAI sur les aliments consommés dans la chaîne de restauration identifiée. L'analyse des cartes de fidélité a également identifié l'achat de diverses salades pour la moitié des familles (tous cas confondus) ayant fourni un numéro de carte de fidélité disponible (21 cas). L'UA-DGCCRF a initié des investigations de traçabilité à la recherche d'une origine commune aux salades achetées.

À partir des informations sur les achats réalisés par les familles des cas ainsi que les consommations rapportées, un deuxième questionnaire a été élaboré et administré par téléphone à partir du 4 mars 2022 afin de détailler des informations sur ces aliments.

Questionnaire complémentaire et validation des hypothèses

À partir du 4 mars, les familles des cas confirmés et probables ont été de nouveau contactées pour réaliser le deuxième interrogatoire détaillant la consommation de :

- viande hachée de bœuf : marques, conditionnements, types de préparations réalisées avec le produit, lieux d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- fromages les plus fréquemment cités ou achetés par les cas : marques, conditionnements, consommation crus ou cuits, lieu d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- préparations panées de volaille : marques, conditionnements, lieux d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- salades : marques, types, conditionnements, lieux d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- pâtes pâtisseries prêtes à l'emploi : marques, types, conditionnements, lieux d'achats, dates d'achats ;
- préparations à base de farine (pâtes à pizza, feuilletée, brisée, sablée... prêtes à l'emploi, crêpes, galettes, pancakes) : marques, types, conditionnements, lieux d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- pizzas : marques, types, conditionnements, lieux d'achats ou de consommation, dates d'achats ;
- fast-food : noms, lieux, aliments consommés, dates de consommation.

Afin de tester ces hypothèses émises lors des investigations auprès des familles, une enquête cas-témoins a été réalisée en lien avec le réseau Sentinelles et GrippeNet.fr. Le recueil de données a été réalisé du 16 au 18 mars 2022 et l'enquête a été clôturée avant toute communication sur des mesures de retrait et rappel mises en place. Trente-trois cas confirmés avec apparition des symptômes entre le 10 janvier et le 11 mars 2022 ont été inclus dans l'enquête, et 547 questionnaires témoins ont été réceptionnés, dont 514 étaient complets et inclus dans l'analyse. En analyse univariée, les expositions significativement associées à la maladie étaient : la

consommation de steaks hachés de bœuf, de viande hachée de bœuf, de pizzas (toutes marques confondues et de marque A), et la fréquentation de fast-food (Tableau 1). Après ajustement sur l'âge, le sexe et la région, l'analyse a montré que les malades avaient plus souvent consommés certains aliments que les témoins dont : la viande hachée (Odds ratio (OR) : 14,8), les steaks hachés de bœuf (OR : 3,8), la pizza (OR : 7,7) et plus souvent fréquentés un fast-food (OR : 9,1) (Tableau 1). L'analyse par marques n'a pas identifié une marque spécifique de viande hachée plus souvent consommée par les malades, ni une enseigne spécifique de fast-food.

En revanche, la consommation de pizza de marque A était significativement plus fréquente chez les malades que chez les témoins (OR 116,0).

Tableau 1. Aliments significativement associés à l'infection avec une souche épidémique de STEC O26:H11 ou O103:H2. Analyses univariée et multivariée, enquête cas-témoin. Épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2. France, janvier-avril 2022

Aliment	Cas % (nb exposés/total)	Témoins % (nb exposés/total)	Odds ratio (Intervalle de confiance 95 %)	Odds ratio ajusté* (Intervalle de confiance 95 %)
Steak haché de bœuf (toutes marques)				
Non consommé	22 % (7/32)	47 % (232/489)	Réf.	Réf.
Consommé	78 % (25/32)	53 % (257/489)	3,2 (1,4-7,6)	3,8 (1,5-9,6)
Viande hachée de bœuf (toutes marques)				
Non consommée	37 % (11/30)	81 % (397/489)	Réf.	Réf.
Consommée	73 % (22/30)	23 % (114/505)	9,4 (4,1-21,8)	14,8 (5,4-40,6)
Viande hachée de bœuf par marque				
Non consommées	37 % (11/30)	81 % (397/489)	Réf.	Réf.
Autre marque	20 % (6/30)	15 % (74/489)	2,9 (1,1-8,2)	4,5 (1,4-14,1)
Marque A	27 % (8/30)	2 % (10/489)	28,9 (9,6-87,3)	30,0 (7,4-121,9)
Marque B	17 % (5/30)	2 % (8/489)	22,6 (6,4-80,2)	25,3 (4,7-135,5)
Pizzas (toutes marques)				
Non consommées	25 % (7/28)	78 % (344/441)	Réf.	Réf.
Consommées	75 % (25/28)	32 % (164/508)	6,3 (2,6-15,1)	7,7 (2,9-19,9)
Pizzas par marque				
Non consommées	25 % (7/28)	78 % (344/441)	Réf.	Réf.
Autre marque	21 % (6/28)	19 % (85/441)	3,5 (1,1-10,6)	4,54 (1,41-14,65)
Marque A	50 % (14/28)	3 % (12/441)	57,3 (19,6-167,9)	116,0 (26,8-501,9)
Fast-food (toutes marques)				
Non consommé	30 % (10/33)	77 % (391/509)	Réf.	Réf.
Consommé	70 % (23/33)	23 % (118/509)	7,6 (3,5-16,5)	9,1 (3,9-21,6)
Fast-food par marque				
Non consommé	30 % (10/33)	77 % (391/509)	Réf.	Réf.
Autre chaîne	18 % (6/11)	8 % (43/509)	5,5 (1,9-15,7)	6,7 (2,0-22,5)
Chaîne C	52 % (17/33)	15 % (75/509)	8,9 (3,9-20,1)	10,4 (4,1-26,4)

*Ajusté pour âge (0-5, 6-10 et 11-17 ans), sexe et région

Au total, parmi les 57 cas confirmés et deux cas probables, les investigations auprès des familles des cas ont permis de documenter une consommation rapportée de pizzas surgelées (toutes marques confondues) pour 55 des 59 cas (93 %) (Tableau 2). Parmi ces 55 cas, 49 (89 %) ont cité la marque A. Quarante-et-un sur 49 (84 %) ont cité la marque A-gamme B. L'achat de ces pizzas a pu être documenté sur la carte de fidélité ou ticket de caisse pour 44 des 46 cas (96 %) pour lequel un achat de pizza (toutes marques confondues) était documenté.

Parmi les 21 cas possibles, 18 (86 %) ont rapporté la consommation de pizzas surgelées dont 16 (84 %) ont cité la marque A-gamme B. Parmi les cas suspects ayant fait l'objet d'investigation, la consommation de pizzas de la marque A-gamme B a été rapportée² pour trois enfants infectés par des souches de STEC O157:H7 (un enfant atteint de SHU) et O103:H2 (deux enfants dont un atteint de SHU) de profils différents de la souche épidémique identifiée.

Tableau 2. Consommation rapportée de pizzas et achats de pizzas documentés sur cartes de fidélité ou tickets de caisse. Fréquences finales des informations rapportées pour les cas confirmés, probables et possibles avant ou après les mesures de retrait-rappel. Épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2. France, janvier-avril 2022

	Cas confirmés et probables	Cas possibles	Tous cas
Cas interrogés	N=59	N=21	N=80
Consommation de pizza	55/59 (93 %)	18/21 (86 %)	73/80 (91 %)
Pizza surgelée (toutes marques)	55/55 (100 %)	18/18 (100 %)	73/73 (100 %)
Pizza de marque A	49/55 (89 %)	17/18 (94 %)	66/73 (90 %)
Pizza de marque A - gamme B	41/49 (84 %)	16/17 (94 %)	57/66 (86 %)
Cartes de fidélité/tickets de caisse	N=57	N=18	N=75
Achat de pizza (toutes marques)	46/57 (80 %)	14/18 (78 %)	60/75 (80 %)
Pizza marque A	45/46 (98 %)	12/14 (86 %)	57/60 (95 %)
Pizza marque A - gamme B	44/45 (98 %)	11/12 (92 %)	55/57 (96 %)

Enquêtes sur les produits alimentaires et mesures de gestion

Bref résumé sur les pistes initiales investiguées, puis écartées

Les pistes concernant la viande hachée, ainsi qu'une chaîne de restauration rapide, ont fait l'objet d'investigations de la part de la MUS-DGAI. La traçabilité de viande hachée a été réalisée à partir des données des cartes de fidélité en remontant les lots jusqu'aux lieux et dates d'abattage. La traçabilité de l'origine de divers aliments servis au sein de la chaîne de restauration rapide citée par les familles a également été réalisée conjointement entre la MUS-DGAI et l'UA-DGCCRF.

L'UA-DGCCRF a mené des investigations concernant des salades de 4^e gamme. En effet, les enquêtes sur les cartes de fidélité ont démontré que la moitié des familles achetaient ces produits de façon régulière.

Néanmoins, l'exploration de cette piste n'a pas permis d'aboutir à l'identification d'un produit commun aux cas compatible avec une source de contamination commune.

² Pour deux enfants, la consommation de pizza de marque A-gamme B a été rapportée après les mesures de retrait-rappel.

Enquête sur pizzas

Lors des premiers interrogatoires avec les familles, la consommation de farine, ou de pâte crue ou peu cuite à base de farine, a été recueillie, mais la consommation de pizzas ne figurait pas dans le questionnaire, car les temps et les températures de cuisson auraient dû être suffisants pour éliminer les STEC.

Les investigations épidémiologiques complémentaires menées par Santé publique France à partir du 4 mars 2022 auprès des familles des cas confirmés ont permis de documenter une fréquence de consommation particulièrement élevée de pizzas de marque A.

Le 10 mars 2022, une pizza de marque A-gamme B non-ouverte encore présente dans le congélateur d'une famille a été prélevée par la DDPP du département concerné afin d'être analysée. Le 17 mars 2022, le LNR a confirmé l'isolement d'une souche STEC O26 *stx2* et une souche STEC O103 *stx1* sur la pâte de cette pizza.

Compte-tenu de ce résultat, un retrait de vente et un rappel auprès de consommateurs de l'ensemble des pizzas de cette gamme ont été décidés le 18 mars 2022 par le fabricant, et l'usine de fabrication a arrêté toute production de pizzas (12). Cette mesure a été appliquée sur toutes les pizzas surgelées de la gamme B fabriquées et mises en vente depuis neuf mois, cette durée correspondant à la durabilité des produits.

Ce retrait-rappel a été accompagné d'un communiqué de presse de l'entreprise.

Le 18 mars 2022, un communiqué de presse interministériel DGCCRF/DGS/ Santé publique France a également été publié afin d'informer le public des mesures de retrait-rappel, de faire le point sur les enquêtes en cours et de rappeler les mesures de prévention des infections à STEC (13).

Dès les mesures de retrait-rappel mises en œuvre, les services de la DGCCRF et de la DGAI se sont fortement mobilisés pour s'assurer de leur effectivité. Plus de 10 000 contrôles ont été réalisés, sur l'ensemble du territoire et dans l'intégralité des canaux de distribution, y compris durant le week-end du 19 mars 2022. Ces contrôles avaient pour but de s'assurer du retrait des produits à la vente mais également de la bonne information des consommateurs par le biais d'affichages en magasin. Des contrôles supplémentaires ont été systématiquement diligentés lors de signalements de la part des consommateurs concernant le non-respect de la mesure de retrait des produits de la vente.

Le nombre de cas suspects signalés a diminué fortement après le retrait-rappel. Deux cas confirmés ont déclaré avoir consommé de pizza surgelées de marque A-gamme B après le retrait-rappel, mais les investigations ont permis d'identifier un achat antérieur aux mesures.

Investigations auprès du fabricant de pizzas

De premiers contacts avec le fabricant de pizzas surgelées de marque A-gamme B ont été pris le 10 mars 2022 par la DDPP territorialement compétente.

Il ressort des premiers constats que la production de l'ensemble des pizzas de marque A-gamme B se faisait dans un seul atelier et que la même pâte était utilisée pour les différents types de pizzas de la gamme B.

Le 17 mars 2022, des prélèvements ont été effectués par la DDPP du ressort territorial de l'usine dans l'échantillonnage de la société A. Le LNR a confirmé l'isolement de souches de STEC O26 *stx2* et de STEC O103 *stx1* sur la pâte de ces pizzas.

Une enquête pour « homicides involontaires », « tromperie » et « mise en danger d'autrui » a été ouverte dans cette affaire le 22 mars 2022, menée par le pôle de santé publique du parquet de Paris.

Les investigations au sein de l'usine se sont poursuivies de façon approfondie afin de trouver l'origine de la contamination de ces pizzas et de s'assurer que les risques pour les consommateurs étaient écartés. Les investigations portaient notamment sur les matières premières utilisées pour la fabrication des pizzas et les causes environnementales, et ont conduit à la réalisation de plusieurs prélèvements par les services d'enquête. La société A a mis également en place, un plan de prélèvements et d'actions en vue de la recherche de l'origine de la contamination dans les pizzas.

En parallèle, un arrêté préfectoral de cessation de toute production industrielle a été pris le 1^{er} avril 2022, en raison de nombreuses non conformités aux règles d'hygiène dans l'environnement de production détectées lors des contrôles d'hygiène approfondis des 22 et 29 mars 2022 par la DDPP territorialement compétente dans l'usine A. La cessation de production industrielle ainsi imposée concernait les deux lignes de fabrication de l'usine, dont la ligne de pizzas surgelées à pâte crue de la gamme B, la seconde ligne de fabrication étant une ligne de pizzas surgelées à pâte cuite.

La levée de cet arrêté préfectoral a été conditionnée à la remise à niveau de l'usine en ce qui concerne les travaux de nettoyage, maintenance, réparation, dans l'ensemble de l'environnement de production, mais aussi la remise à niveau subséquente du plan de maîtrise sanitaire de l'usine, qui garantit la gestion et la maîtrise des risques sanitaires notamment liés à des germes pathogènes.

Investigations auprès des fournisseurs de farine (matières premières)

La farine présente un risque connu de STEC et des épidémies liées à la consommation de pâte à gâteaux et cookies crue ou peu cuite ont été décrites dans la littérature (19). Cependant, les pizzas surgelées sont un véhicule surprenant, car les temps et les températures de cuisson attendus devraient être suffisants pour éliminer les STEC (20).

L'UA-DGCCRF a donc mené des investigations auprès de deux fournisseurs de farine de la société A. Des prélèvements sur des lots de farines ont été effectués et le LNR a confirmé la présence de STEC O26. Des lots supplémentaires ont été analysés chez cet opérateur, ils sont revenus conformes.

Synthèse des résultats des prélèvements alimentaires

Au total l'analyse au SCL (analyses de première intention) et au LNR (confirmation) des prélèvements réalisés dans des pizzas de marque A-gamme B disponibles au domicile de cas confirmés (non-ouvertes, achetées en même temps que celles consommées avant le début des diarrhées) et chez le fabricant, a identifié trois souches de STEC O26 *stx2 eae ehxA* et quatre souches de STEC O103 *stx1 eae ehxA* isolées des pâtes à pizzas.

L'analyse des prélèvements de farine issus de deux producteurs fournissant le fabricant, a identifié une souche de STEC O26 *stx2 eae ehxA*.

Au 5 avril 2022, l'ensemble des résultats du séquençage du génome complet effectué par le CNR-ESS ont confirmé que toutes les souches de STEC O26 isolées des prélèvements alimentaires présentaient le même profil cgMLST HC5|190514 et étaient regroupés dans un même cluster dans l'arbre phylogénétique basé sur des SNP, avec les 55 souches isolées des cas humains confirmés (Figure 3A).

Le séquençage du génome complet effectué par le CNR-ESS a également montré que trois des quatre souches de STEC O103 isolées des prélèvements alimentaires présentaient le même profil cgMLST HC5|192142 et étaient regroupés dans un même cluster dans l'arbre phylogénétique basé sur des SNP, avec les deux souches isolées des cas humains confirmés (Figure 3B). La quatrième souche avait un profil cgMLST unique.

Figure 3 A. Phylogénie basée sur 5 911 SNP des 321 génomes de STEC O26:H11, ST21, HC50_574, provenant de la base de données génomiques du CNR-ESS (320 génomes de source humaine et 1 génome de source alimentaire isolée de la pâte à pizza) en date du 5 mai 2022. Génome de référence utilisé pour le mapping : 202201037. Épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2. France, janvier-avril 2022

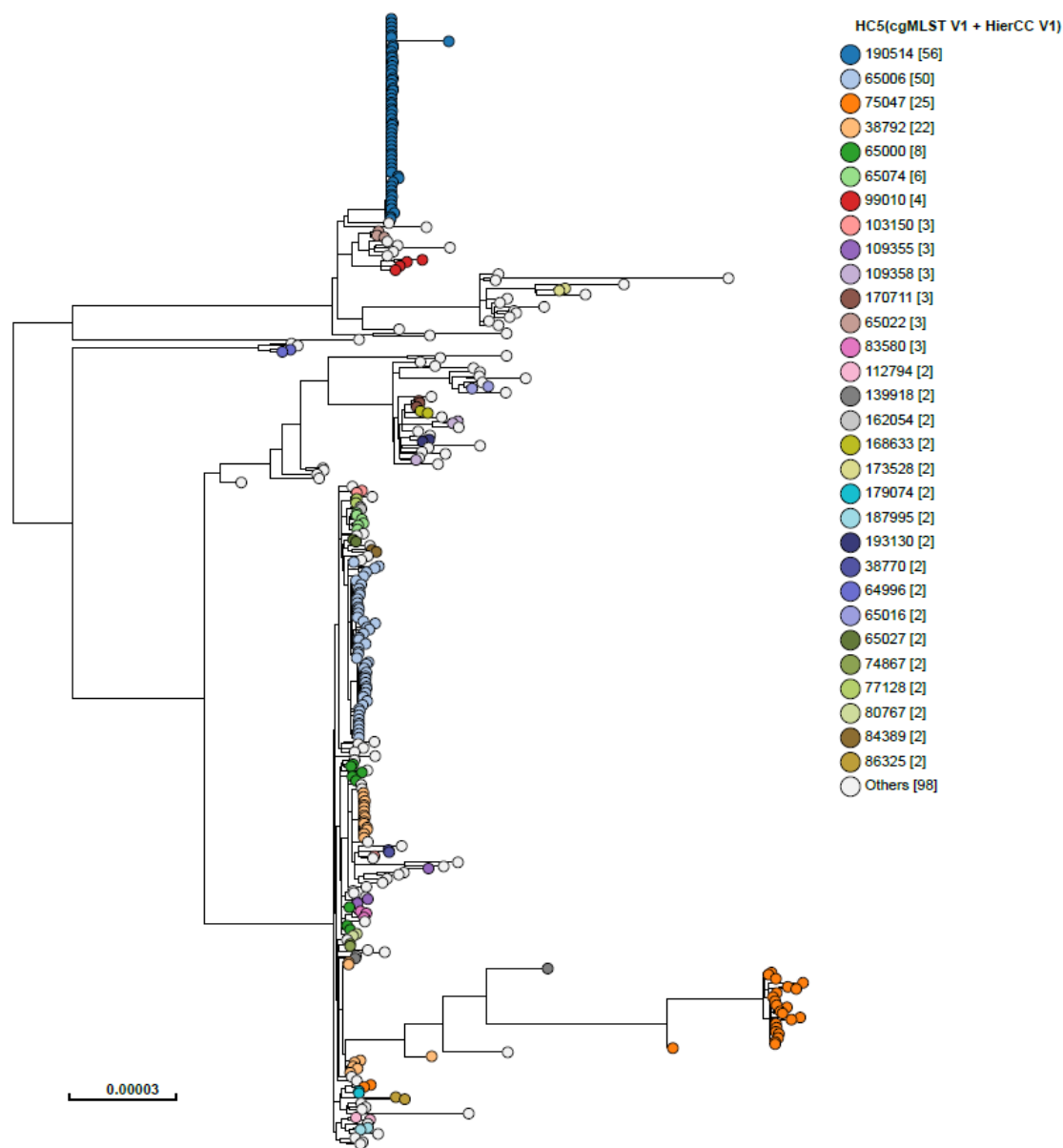
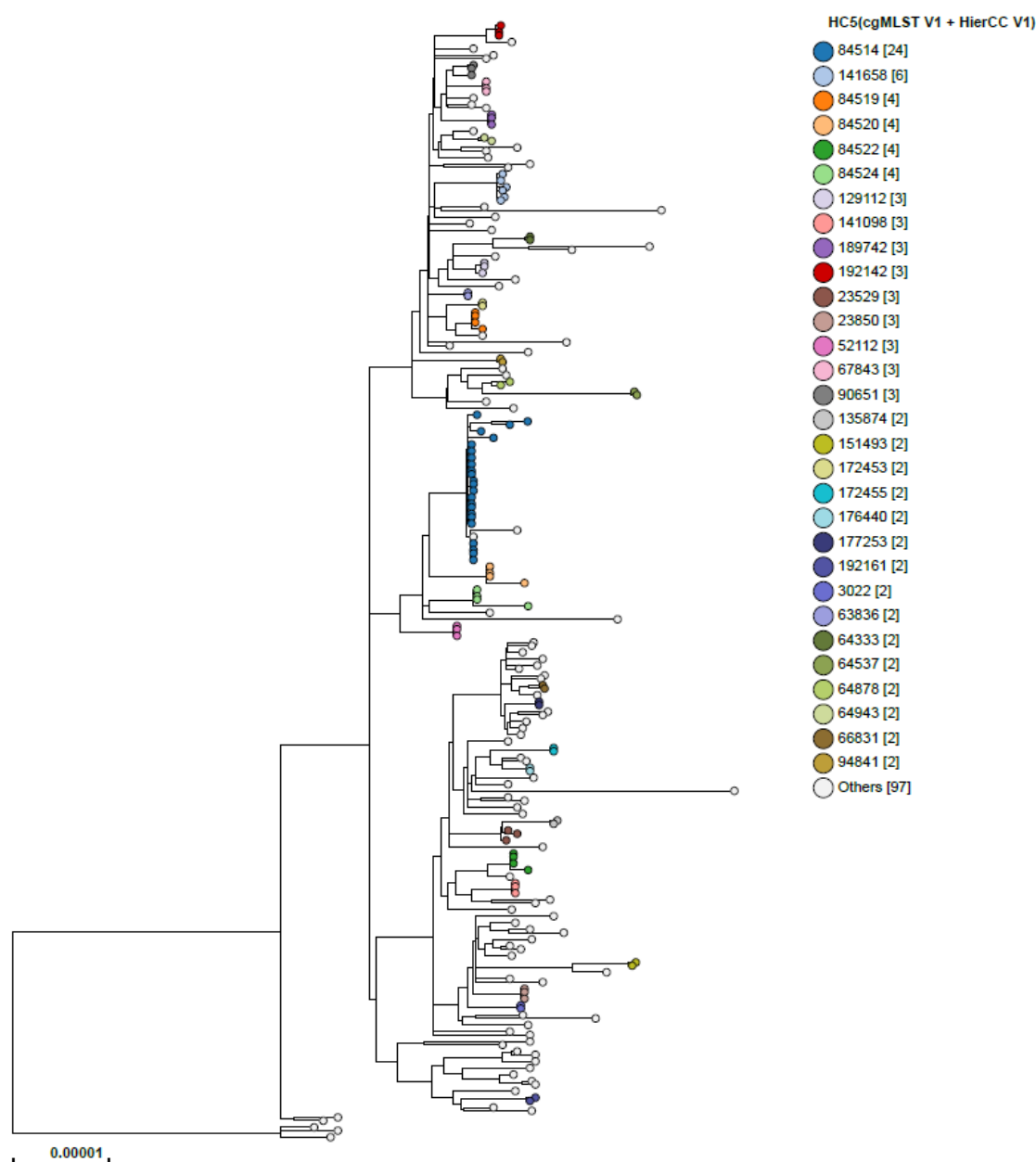


Figure 3 B. Phylogénie basée sur 4 193 SNP de 200 génomes de STEC O103:H2, ST17, HC50_1985, disponibles sur EnteroBase au 22 avril 2022 et comprenant 16 génomes de la base de données génomiques du CNR-ESS (15 génomes de source humaine et 1 génome de source alimentaire isolée de la pâte à pizza). Génome de référence utilisé pour le mapping : 202201197. Épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2. France, janvier-avril 2022



Communication

Au cours des investigations, en raison de plusieurs hypothèses en cours d'exploration et la survenue de nouveaux cas indiquant un phénomène épidémique de grande ampleur sur tout le territoire français, deux communiqués de presse ont été diffusés par Santé publique France et la DGS, le 25 février et le 11 mars 2022, pour informer la population des investigations en cours et diffuser des messages de prévention sur le SHU pédiatrique (14,15).

En parallèle du retrait-rappel mis en œuvre le 18 mars 2022 par le fabricant, un communiqué de presse interministériel DGCCRF/DGS/ Santé publique France a été diffusé (13).

Un dernier communiqué de presse interministériel DGCCRF/DGS/ Santé publique France a été émis le 30 mars 2022, accompagné d'une campagne de communication auprès de différents médias, afin de sensibiliser la population aux mesures de retrait-rappel mises en œuvre (16). S'agissant de pizzas surgelées, elles posaient un risque potentiel de conservation longue dans les congélateurs des consommateurs, parfois sans emballage d'origine permettant d'identifier la marque. Par précaution, les recommandations émises indiquaient de jeter toute pizza surgelée dont l'origine ne pouvait être identifiée avec certitude.

Alerte internationale

Le 25 février 2022, un message a été publié sur la plateforme « EpiPulse » de l'ECDC avec la séquence de la souche épidémique du sérotype O26. Une mise à jour a été réalisée le 4 avril avec la séquence génomique de la souche épidémique du sérotype O103.

Les investigations de traçabilité ont montré que les pizzas incriminées n'ont pas été exportées à l'étranger par le fabricant. Toutefois, une distribution dans trois pays européens et 17 pays hors Union européenne via des enseignes de supermarché a été identifiée. Les autorités sanitaires de ces pays, ont été informées par plusieurs biais :

- le 20 mars, une alerte a été diffusée par le « *Rapid Alert System for Food and Feed* » (RASFF 2022.1638) ;
- les 23 et 25 mars, INFOSAN a été informé par la Commission européenne via le RASFF de la vente des pizzas dans 17 pays en dehors de l'Union européenne.

Aucun autre pays n'a rapporté des cas en lien avec l'alerte.

DISCUSSION

Il s'agit de l'épidémie de SHU et d'infections à STEC de la plus grande ampleur documentée en France. Les résultats des investigations épidémiologiques, microbiologiques et de traçabilité de cette épidémie d'infections à STEC O26:H11 et O103:H2 ont mis en évidence que : la majorité des cas ont déclaré avoir consommé de la pizza surgelée de marque A ; la consommation de pizza de marque A était significativement plus fréquente chez les malades que chez les témoins ; l'achat de pizza surgelée de la marque A-gamme B était documenté par carte de fidélité ou ticket de caisse pour la majorité des cas ayant déclaré avoir consommé de la pizza surgelée de marque A ; des prélèvements de pâte de pizza de marque A-gamme B et un échantillon de farine utilisée pour fabriquer les pizzas incriminées ont été positifs pour la souche épidémique de STEC.

Le signalement en temps réel par le réseau de surveillance de SHU pédiatriques hospitalisés a permis, en lien avec le CNR-RD, de détecter un excès du nombre de cas notifiés sur une courte période en début février 2022, et d'identifier que les cas étaient regroupés géographiquement et présentaient une distribution d'âge inhabituelle. Santé publique France a pu ainsi initier rapidement les investigations épidémiologiques, avant même de disposer des résultats de caractérisation des souches en cause, et alerter les différents acteurs de la surveillance (réseau de surveillance, MUS-DGAI, DGS) des investigations en cours. Les analyses microbiologiques étaient essentielles pour l'identification de cas confirmés parmi le nombre important de cas investigués et ont permis de cibler les investigations et analyses. La coordination avec le CNR-ESS et le CNR-RD a permis de réaliser en parallèle une comparaison des souches humaines par MLVA et par séquençage. L'analyse par MLVA, bien que moins discriminante que le séquençage, a permis d'identifier rapidement un profil prédominant et de prioriser les investigations auprès des cas infectés avec les souches de ce profil MLVA prédominant. La comparaison, par ces deux mêmes méthodes, des souches humaines et alimentaires isolées, a permis d'exclure ou conforter des hypothèses en cours d'investigation.

L'exploitation des cartes de fidélité a été un élément d'investigation clé pour identifier le véhicule de contamination, inhabituel pour le risque d'infection à STEC. Bien que le risque STEC lié à la farine soit connu et que le questionnaire exploratoire STEC comprenne des questions sur des préparations pâtisseries à base de farine (crêpes, pâtes à cookies ou gâteaux...) consommées crues ou peu cuites, la consommation de pâte à pizzas n'était pas documentée lors du premier questionnaire car considéré comme peu à risque en raison de la cuisson avant consommation. La présence sur un nombre important de cartes de fidélité d'achats de pizzas surgelées d'une même marque et gamme est apparue inhabituelle et a permis d'élaborer un questionnaire complémentaire ayant pour objectif de préciser la consommation de certains aliments dont des pizzas surgelées. La réalisation d'une enquête cas-témoins a permis de quantifier le sur-risque lié à la consommation de ces pizzas, et de conforter l'hypothèse des pizzas surgelées de la marque A comme véhicule de transmission.

Le nombre de cas liés à cette épidémie est probablement sous-estimé pour plusieurs raisons. Les infections identifiées par un système de surveillance épidémiologique concernent le plus souvent les infections les plus graves ayant conduit à une consultation médicale et une recherche étiologique avec analyse au CNR-RD. L'exhaustivité de la surveillance du SHU pédiatrique est élevée (estimée à 85 % sur la période 2016-2017) en raison de la gravité de la maladie et la prise en charge dans des services spécialisés appartenant au réseau de surveillance et permettant de recenser la très grande majorité des cas. Toutefois, l'évolution d'une infection de STEC vers un SHU ne concernant qu'environ 10 % des infections chez les enfants, les personnes ayant présenté une gastro-entérite aiguë non compliquée n'ayant pas nécessité un recours aux soins avec recherche de STEC n'ont pas été identifiées par la surveillance (17).

La confirmation et la caractérisation des STEC présentent aussi certaines limites. Celles-ci ne sont en effet pas toujours possibles, pour diverses raisons (administration d'une antibiothérapie préalable, délai entre début de symptômes et prélèvement, etc.). Dans cette épidémie, il n'a pas été possible de confirmer l'infection ou de caractériser le sérotype pour certains cas (définis comme

des cas possibles), et donc de confirmer le lien microbiologique avec les cas épidémiques. Toutefois, un lien avec la consommation des pizzas de la marque A-gamme B ne peut pas être écarté pour ces cas possibles. Par ailleurs, une proportion élevée des cas possibles (>75 %) a rapporté la consommation des pizzas incriminées, dont la grande majorité avec un achat documenté.

La détection des STEC dans les aliments peut s'avérer difficile en raison de contaminations hétérogènes ou de faible niveau. Lors des investigations, une contamination multi-souches a été mise en évidence dans les prélèvements alimentaires réalisés, avec deux souches épidémiques isolées. Toutefois, l'ensemble des lots de pizzas vendus depuis le 1er janvier 2022 n'ont pu faire l'objet d'analyse. Il est donc possible que d'autres souches de STEC, non isolées dans les prélèvements alimentaires réalisés, aient pu être à l'origine d'infections isolées. Par ailleurs, pour plusieurs enfants atteints de SHU ou diarrhées glairo-sanglantes, des souches de STEC autres que les deux souches épidémiques ont été isolées et les familles ont rapporté la consommation de pizzas de marque A-gamme B dans les jours précédant le début des diarrhées. Pour ces cas, il n'est pas possible de les rattacher microbiologiquement à l'épidémie, mais un lien possible avec la consommation des pizzas la marque A-gamme B ne peut être écarté, compte tenu de ces éléments. La mise en évidence des souches épidémiques dans la pâte de pizza de marque A-gamme B a été un élément déterminant pour confirmer l'origine de cette épidémie. Le risque de contamination de la farine par les STEC a déjà été décrit dans la littérature et plusieurs épidémies liées à la consommation de farine ou de préparations à base de farine (pâte à cookies) peu ou insuffisamment cuites ont été décrites en particulier aux Etats-Unis et au Canada (18-20). Une contamination du blé au niveau des champs par des animaux sauvages, des pâturages de proximité ou lors de l'épandage sont des hypothèses de contamination déjà décrites dans la littérature (22). Les origines potentielles de contamination et de persistance dans des matières premières dont la farine, lors du stockage et lors de la fabrication continuent à faire l'objet d'investigation par les autorités compétentes.

La particularité de cette épidémie est que le risque de contamination ait persisté malgré la cuisson des pizzas. Les STEC sont tués par une cuisson $\geq 70^{\circ}\text{C}$ (23). Contrairement à la plupart des pizzas surgelées sur le marché, les pizzas de la marque A-gamme B ne subissaient pas une étape de pré-cuisson de la pâte lors de la production, mais un étuvage pour lever la pâte. La température d'étuvage, qui ressort à 35°C d'après la DGCCRF, est insuffisante pour éliminer les STEC, et reste compatible avec la croissance bactérienne (25). Pour ces pizzas ayant la caractéristique d'une pâte extra-moelleuse, les consignes de cuisson indiquées sur l'emballage comprenaient une étape de préchauffage et cuisson à une température élevée (230°C en chaleur tournante et 240°C en four traditionnel) et une durée de cuisson (entre 17 et 19 minutes) plus longue en comparaison des consignes affichées par d'autres marques de pizzas surgelées. Il est possible que ces températures élevées de cuisson n'aient pas pu être atteintes ou maintenues par tous les fours des consommateurs. Ces éléments auraient pu engendrer une montée en température insuffisante dans certaines zones de pâte. Les familles interrogées ont été questionnées sur le mode de cuisson des pizzas, mais il n'a pas été possible de conclure sur des modes de cuisson en particulier susceptibles d'expliquer la persistance d'une contamination après cuisson. Ce point doit également faire l'objet d'étude afin de mieux comprendre les facteurs potentiellement liés à une persistance de contamination lors de la cuisson.

À la suite de cette épidémie, qui illustre le risque STEC lié à la farine et aux produits à base de farine, une analyse de risque est attendue pour mieux comprendre la diversité des sources de contamination et documenter la persistance des STEC dans les aliments destinés à être cuits par les consommateurs, comme la pâte à pizza crue. La compréhension des mécanismes de contamination et de persistance des STEC dans les matières premières, et des étapes de fabrication et de stockage des produits à base de farine est essentielle pour permettre aux opérateurs du secteur alimentaire et aux autorités de santé de maîtriser le risque STEC.

Références

1. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, King LA, Van Cauteren D, Lefevre S, 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. 24(8)
2. Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CNR-ESS). Disponible : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella>
3. Centre national de référence associé *Escherichia coli* (CNR-RD). Disponible : <http://cnr-escherichiacoli-robertdebre.aphp.fr/>
4. Criscuolo A, Brisse S. AlienTrimmer removes adapter oligonucleotides with high sensitivity in short insert paired-end reads. *Front Genet*. 2014. 13;5:130
5. Joensen KG, Tetzschner AM, Iguchi A, Aarestrup FM, Scheutz F. Rapid and easy in silico serotyping of *Escherichia coli* using whole genome sequencing (WGS) data. *J Clin Microbiol*. 2015. 53(8):2410-26
6. Larsen MV, Cosentino S, Rasmussen S, Friis C, Hasman H, Marvig RL, Jelsbak L, Sicheritz-Pontén T, Ussery DW, Aarestrup FM and Lund OJ. Multilocus Sequence Typing of Total Genome Sequenced Bacteria. *J Clin Microbiol*. 2012. 50(4):1355-1361
7. Joensen KG, Scheutz F, Lund O, Hasman H, Kaas RS, Nielsen EM, Aarestrup FM. Real-time whole-genome sequencing for routine typing, surveillance, and outbreak detection of verotoxigenic *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2014. 52(5):1501-1510
8. Zankari E, Hasman H, Cosentino S, Vestergaard M, Rasmussen S, Lund O, Aarestrup FM, Larsen MV. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2012. 67(11):2640-2644
9. Carattoli A, Zankari E, García-Fernández A, Voldby Larsen M, Lund O, Villa L, Aarestrup FM, Hasman H. In Silico Detection and Typing of Plasmids using PlasmidFinder and Plasmid Multilocus Sequence Typing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58(7):3895-3903
10. Zhou Z, Alikhan NF, Mohamed K, Fan Y, the Agama study group, Achtman M. The user's guide to comparative genomics with Enterobase, including case studies on transmissions of micro-clades of *Salmonella*, the phylogeny of ancient and modern *Yersinia pestis* genomes, and the core genomic diversity of all *Escherichia*. *Genome Res*. 2020. 30:138-152
11. Laboratoire national de référence français pour les *Escherichia coli*. Disponible : <https://www.vetagro-sup.fr/recherche-expertise/laboratoires-analyse/lmap/>
12. Rappel de produit : Pizzas Fraich'up Buitoni. 18 mars 2022. Disponible : [Rappel Consommateur - Détail Pizza Fraich'Up Buitoni](#)
13. Communiqué de presse. Cas graves de syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant : retrait-rappel préventif de lots de pizzas surgelées Fraich'Up de la marque Buitoni en raison d'une possible contamination par la bactérie *Escherichia coli* O26. 18 mars 2022. Disponible : [Cas graves de syndrome hémolytique et urémique \(SHU\) chez l'enfant : retrait - rappel préventif de lots de pizzas surgelées Fraich'Up de la marque Buitoni en raison d'une possible contamination par la bactérie Escherichia coli O26](#)

14. Communiqué de presse. Investigations en cours de cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) pédiatriques et recommandations sanitaires. 25 février 2022. Disponible : [Investigations en cours de cas de syndrome hémolytique et urémique \(SHU\) pédiatriques et recommandations sanitaires](#)
15. Communiqué de presse. Point sur les investigations en cours concernant des cas graves de syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant : Rappel des recommandations de prévention des risques alimentaires. 12 mars 2022. Disponible : [Point sur les investigations en cours concernant des cas graves de syndrome hémolytique et urémique \(SHU\) chez l'enfant. Rappel des recommandations de prévention des risques alimentaires](#)
16. Communiqué de presse. Cas graves de syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant : de nouveaux cas signalés, les autorités sanitaires rappellent les conduites à tenir. 30 mars 2022. Disponible : [Cas graves de syndrome hémolytique et urémique \(SHU\) chez l'enfant : de nouveaux cas signalés, les autorités sanitaires rappellent les conduites à tenir](#)
17. Van Cauteren D, De Valk H, Vaux S, Le Strat Y, Vaillant V. Burden of acute gastroenteritis and healthcare-seeking behaviour in France: a population-based study. *Epidemiol Infect.* 2012 Apr;140(4):697-705
18. Gieraltowski, L., et al., Notes from the field: multistate outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infections linked to dough mix—United States, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2017. 66(3):88
19. Neil, K.P., et al., A novel vehicle for transmission of *Escherichia coli* O157: H7 to humans: multistate outbreak of *E. coli* O157: H7 infections associated with consumption of ready-to-bake commercial prepackaged cookie dough—United States, 2009. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(4):511-518
20. Singh, A. and L.H. Channaiah, Validation of baking as a kill-step for controlling Shiga toxin-producing *Escherichia coli* during traditional crust pizza baking process. *Frontiers in Microbiology*, 2022. 13
21. Projahn, M., et al., Genetic diversity and pathogenic potential of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) derived from German flour. *Int J Food Microbiol.* 2021. 347:109197
22. Persad, A.K. and J.T. Lejeune, Animal reservoirs of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* and Other Shiga Toxin-Producing *E. coli*. *Microbiol Spectr.* 2014. 2(4)
23. Anses. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC). Mai 2019. Disponible : [Fiche de description de danger microbiologique transmissible par les aliments - : « Escherichia coli entérohémorragiques \(EHEC\) » - Mai 2019](#)
24. Stringer, S., S. George, and M. Peck, Thermal inactivation of *Escherichia coli* O157: H7. *Journal of Applied Microbiology*, 2000. 88(S1): p. 79S-89S.

Citation suggérée : Épidémie d'infections à *Escherichia Coli* producteurs de Shiga-toxines O26:H11 et O103:H2 liée à la consommation de pizzas surgelées. France, janvier-avril 2022. Saint-Maurice : Santé publique France, 2026. 27 p.
www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 / ISBN-NET : 979-10-289-0957-4 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION,
SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DATE DE PUBLICATION : FÉVRIER 2026