



# SHU de l'enfant - Aspects microbiologiques

**Pr. Vincent CATTOIR**

*Service de Bactériologie-Hygiène hospitalière, CHU de Rennes*

*CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé "Entérocoques")*

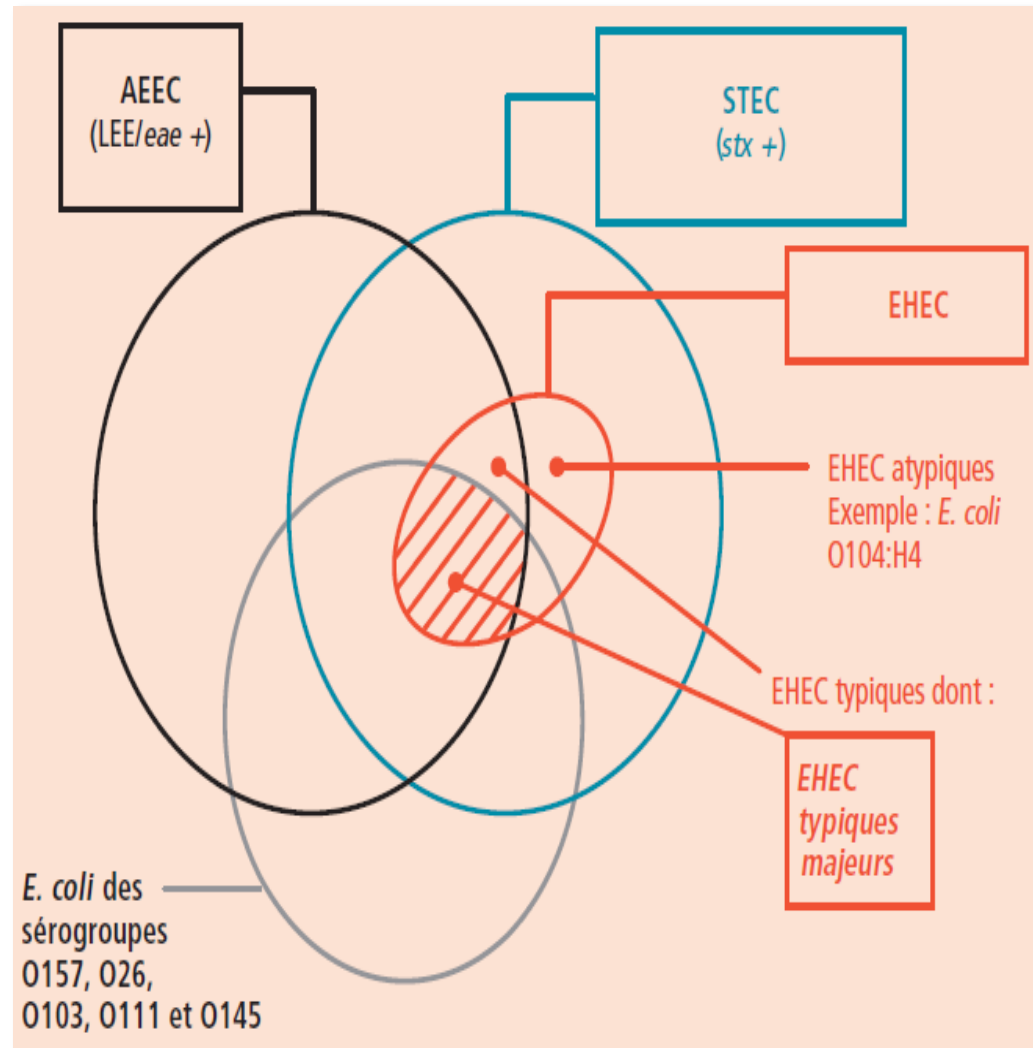
*Faculté de Médecine & Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1*

# Pathovars d'*E. coli*

| Site d'infection                                      |                                 | Pathovar                                                   | Symptômes                                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| InPEC<br>( <i>E. coli</i> pathogène intra-intestinal) | Intestin grêle                  | EPEC ( <i>E. coli</i> entéropathogène)                     | Diarrhées infantiles (<2 ans) dans PVD       |
|                                                       |                                 | ETEC ( <i>E. coli</i> entérotoxigène)                      | Diarrhées aqueuses (tourista)                |
|                                                       |                                 | DAEC ( <i>E. coli</i> à adhérence diffuse)                 | Diarrhées aiguës (enfants 2-6 ans)           |
|                                                       | Gros intestin                   | EHEC ( <i>E. coli</i> entérohémorragique)                  | Diarrhées hémorragiques, SHU                 |
|                                                       |                                 | EIEC ( <i>E. coli</i> entéroinvasif)                       | Diarrhées aqueuses, dysenterie               |
|                                                       | Intestin grêle et gros intestin | EAggEC ( <i>E. coli</i> entéroaggrégatif)                  | Diarrhées persistantes                       |
| ExPEC<br>( <i>E. coli</i> pathogène extra-intestinal) |                                 | AIEC ( <i>E. coli</i> à adhérence invasive)                | Inflammation intestinale chronique           |
|                                                       | Système urinaire                | UPEC ( <i>E. coli</i> uropathogène)                        | 80% des infections urinaires, pyélonéphrites |
|                                                       | Système nerveux central         | NMEC ( <i>E. coli</i> induisant des méningites néonatales) | Méningites, choc septique                    |

1<sup>ère</sup> description EHEC (O157:H7) en 1982 aux Etats-Unis

# Définition des EHEC



- ✓ Production d'une cytotoxine appelée Shiga toxine Stx (anc. vérotoxine), responsable de la virulence
- ✓ Ilot de pathogénicité, dénommé locus d'effacement des entérocytes (LEE), impliqué dans l'adhésion à l'épithélium intestinal

EHEC typiques majeurs : O26:H11, O103:H2, O111:H8, O145:H28, O157:H7

# Classification des STEC

Selon Karmali et al., 5 séropathotypes :

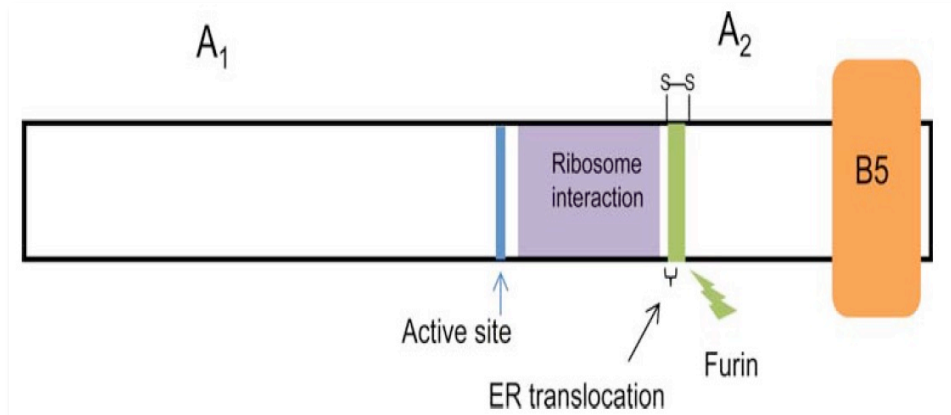
| Séropathotype | Incidence relative | Implication dans des épidémies | Association avec les SHU ou les colites hémorragiques | Sérotypes                                         |
|---------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| A             | Élevée             | Fréquente                      | Oui                                                   | O157:H7, O157:NM*                                 |
| B             | Modérée            | Non fréquente                  | Oui                                                   | O26:H11, O103:H2, O111:H8/NM, O121:H19, O145:NM   |
| C             | Faible             | Rare                           | Oui                                                   | O91:H21, O104:H21, O113:H21, et autres sérotypes. |
| D             | Faible             | Rare                           | Non                                                   | Multiples sérotypes                               |
| E             | Non humain**       | n.a.                           | n.a.                                                  | Multiples sérotypes                               |

\* NM : non mobile ; \*\* Sérotypes de STEC isolés chez les animaux mais jamais associés à des infections humaines ; n.a. : non applicable.

# Gènes de virulence

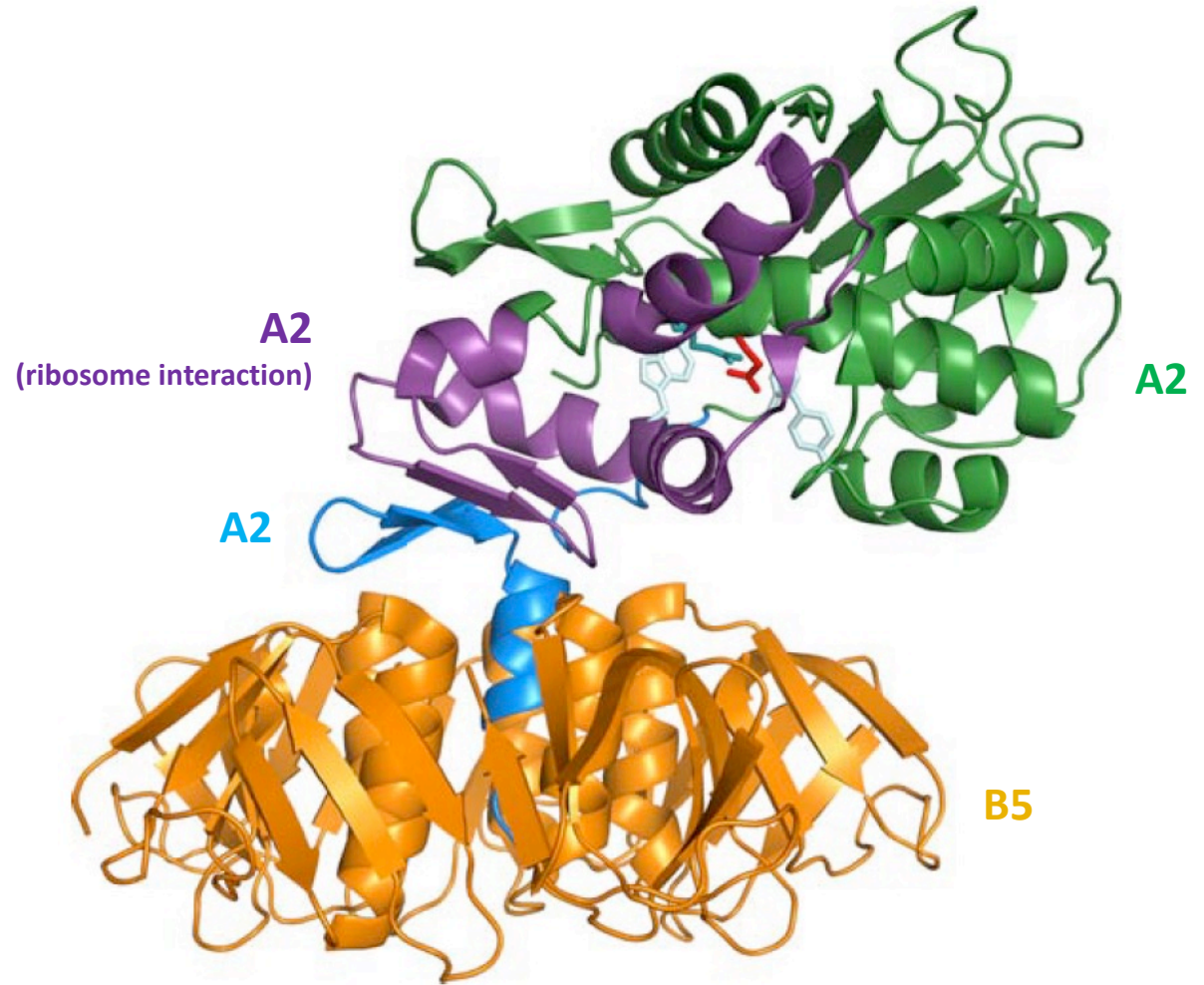
| Gene                 | Harboring                             | Virulence factors                                       |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| STEC virulence genes |                                       |                                                         |
| <i>stx1</i>          | Prophage                              | Shiga-toxin 1                                           |
| <i>stx2</i>          | Prophage                              | Shiga-toxin 2                                           |
|                      |                                       | } Phage tempéré lambdoïde<br>intégré dans le chromosome |
| <i>eae</i>           | LEE pathogenicity island (chromosome) | Intimin (adhesin)                                       |
| <i>Tir</i>           | LEE pathogenicity island (chromosome) | Intimin receptor                                        |
| <i>e-hlyA</i>        | Plasmid                               | Enterohemolysin                                         |
| <i>ehxA</i>          | Plasmid                               | Enterohemolysin                                         |
| <i>lpfA</i>          | Chromosome                            | Structural subunit of long polar fimbriae (LPF)         |
| <i>saa</i>           | Plasmid                               | Autoagglutinating adhesin                               |
| <i>Ter</i>           | Chromosome                            | Tellurite resistance                                    |
| <i>espP</i>          | Plasmid                               | Extracellular serine protease                           |
| <i>sab</i>           | Plasmid                               | Autotransporter that contributes to biofilm formation   |

# Shiga toxines (Stx)



## Structure $AB_5$ :

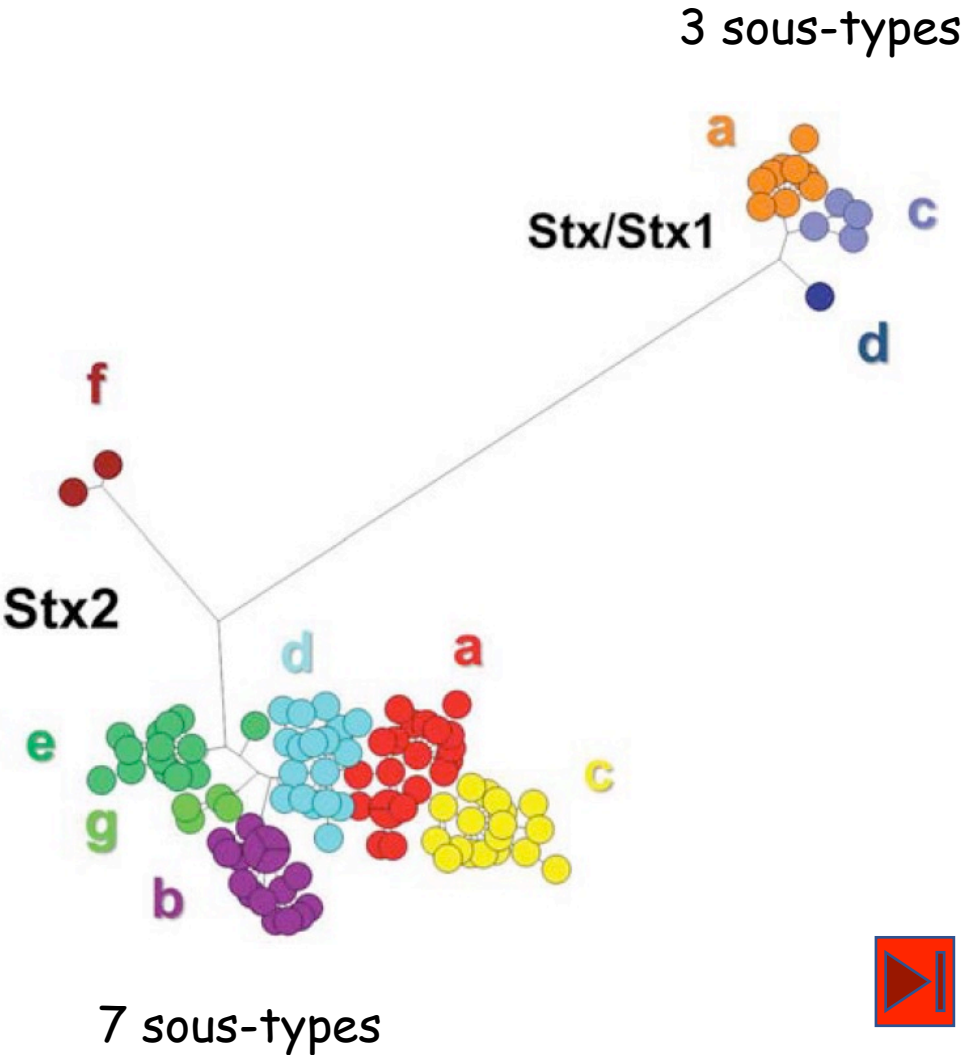
- 1 sous-unité A : activité toxique (clivé en  $A_1$  et  $A_2$ )
- 5 sous-unités B : liaison au récepteur spécifique = globotriosylcéramide (Gb3)



Structure de Stx1 (~70 kDa)



# Stx1 et Stx2

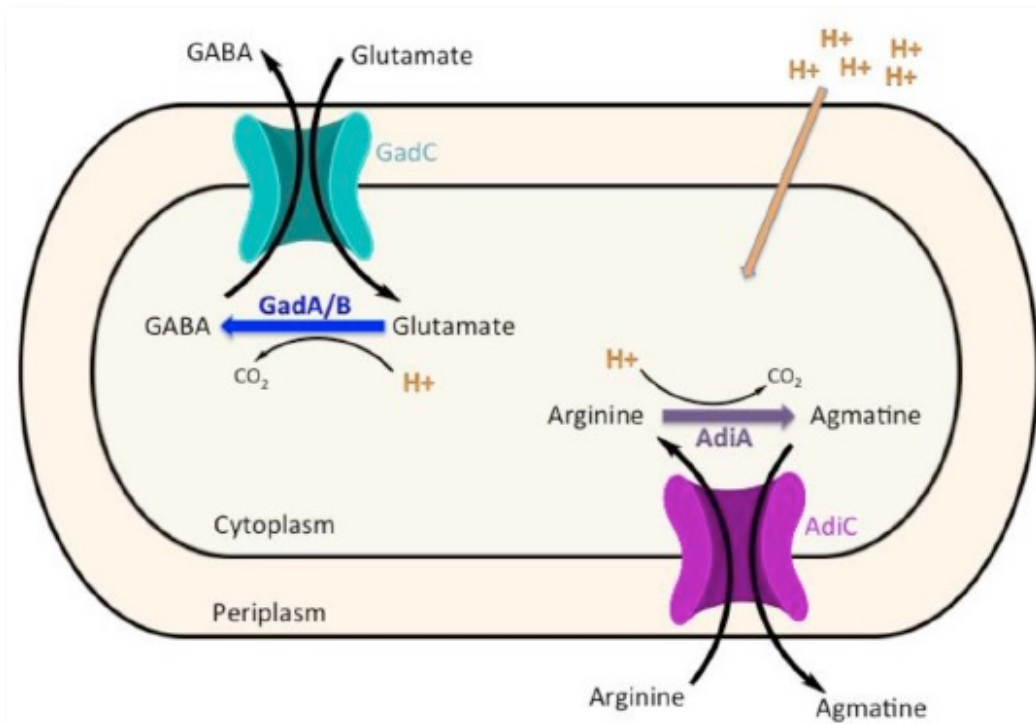


| Toxin type(s)                           | Linked with serious human disease; difference(s) from prototype toxin <sup>b</sup>                              |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stx                                     | Yes                                                                                                             |
| Stx1a                                   | Yes                                                                                                             |
| Stx1c                                   | No; immunologically distinct                                                                                    |
| Stx1d                                   | No; immunologically distinct, less potent                                                                       |
| Stx2a                                   | Yes                                                                                                             |
| Stx2b (originally named VT-2d or Stx2d) | No; the B subunit gene was not detected by methods used to detect other <i>stx</i> <sub>2</sub> B subunit genes |
| Stx2c                                   | Yes, less toxic to Vero cells and mice                                                                          |
| Stx2d (Stx2dact)                        | Yes; more toxic after incubation with elastase, less toxic to Vero cells                                        |
| Stx2e                                   | No; binds to Gb4, associated with disease in pigs                                                               |
| Stx2f                                   | No; originally isolated in STEC from pigeons; immunologically distinct                                          |
| Stx2g                                   | No; the <i>stx</i> <sub>2g</sub> gene is not amplified by primers specific for <i>stx</i> <sub>2a</sub>         |

▶ Stx2 plus virulente que Stx1 (notamment Stx2a et Stx2d)

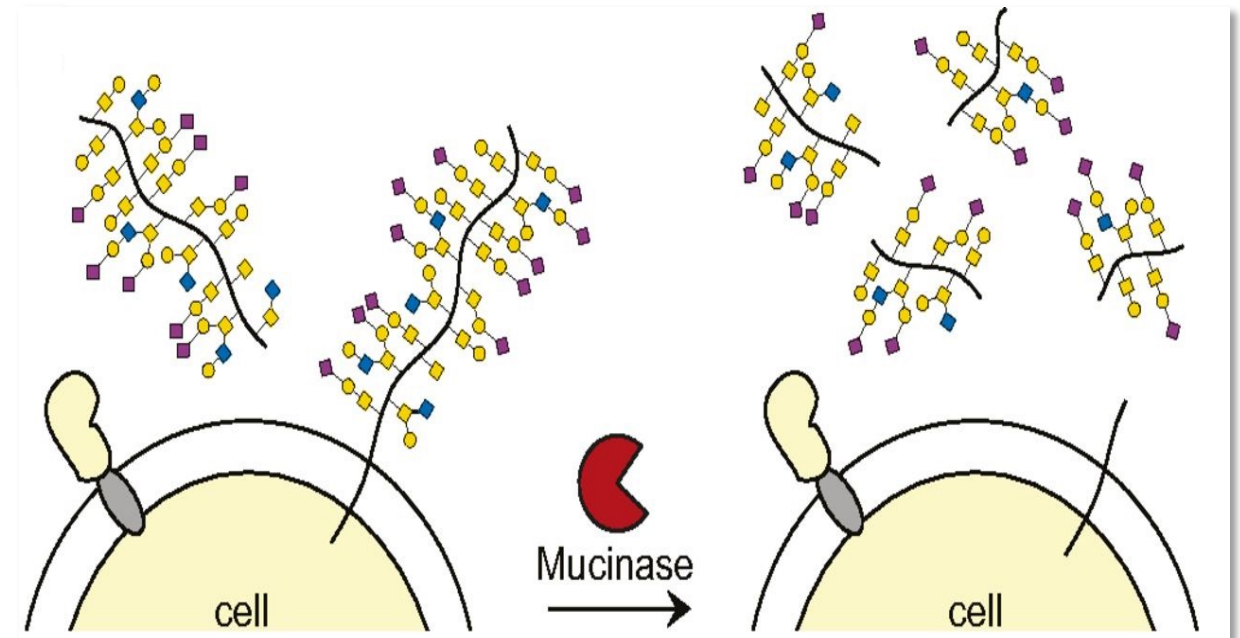
# Physiopathologie - Colonisation

## Résistance au pH acide (estomac)



3 AR systèmes dont AR1 (glucose-rep), AR2 (glutamate-dep) and AR3 (arginine-dep)

## Pénétration au sein du mucus

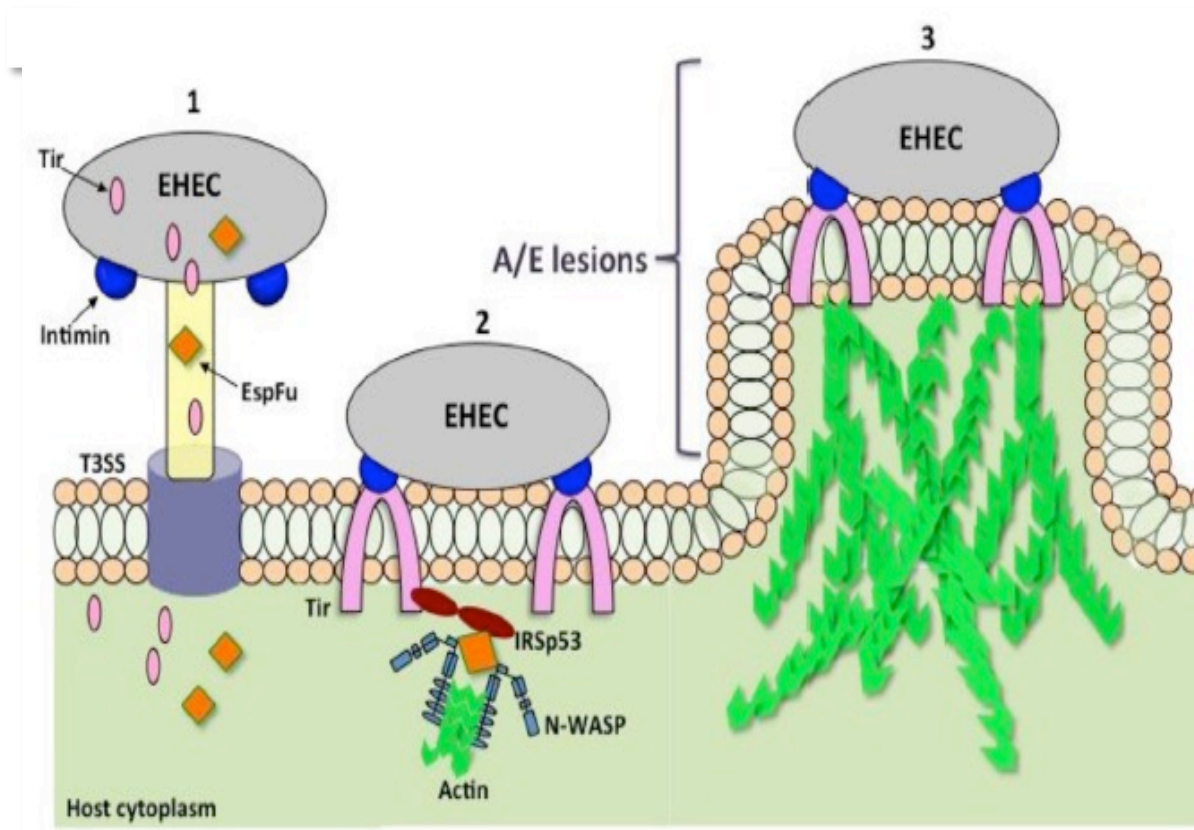


Sécrétion d'une mucinase = **métalloprotéase StcE**  
+ flagelles et pili



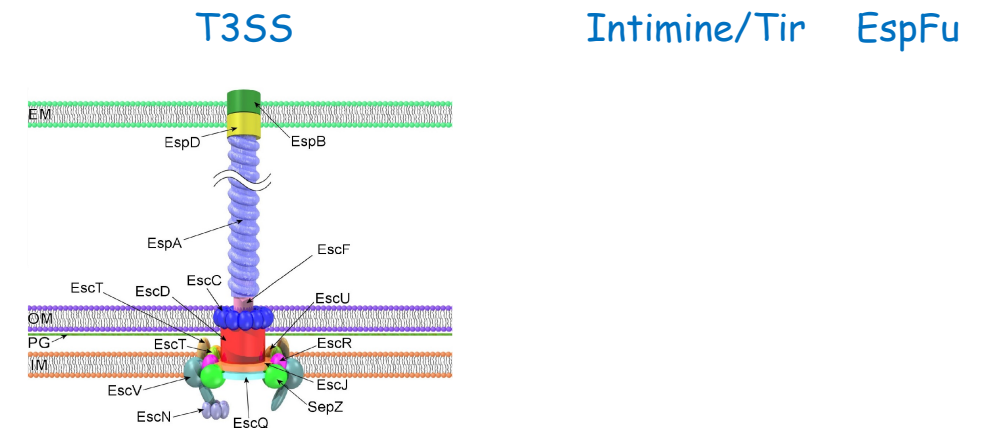
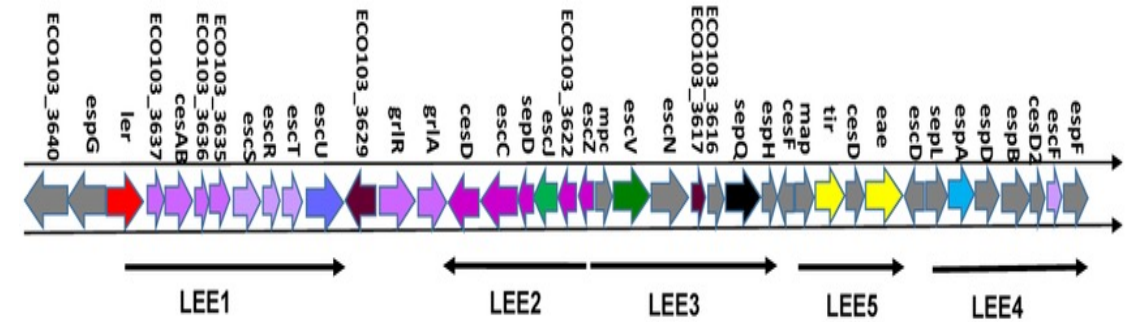
# Physiopathologie - Adhésion

## Lésions d'attachement et d'effacement (A/E) - Idem EPEC

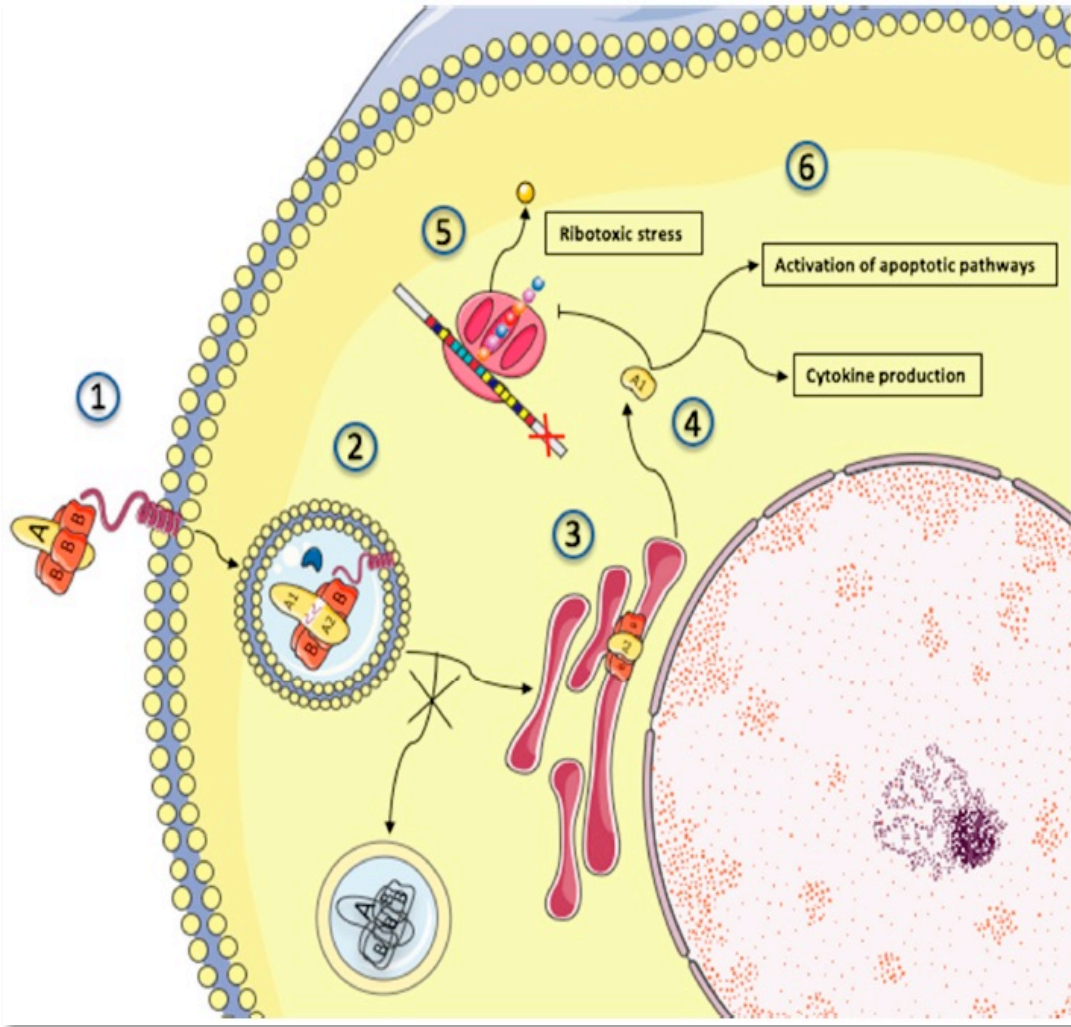


## Pedestal-like structure

Locus LEE (35,6 kb, 41 gènes, 5 opérons) :



# Physiopathologie - Cytotoxicité de Stx



|    |                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hu | Lung/epithelium<br>Kidney/glomerular endothelium/tubular epithelium proximal, distal and collecting ducts/podocytes and mesangial cells<br>Erythrocytes<br>/megakaryocytes<br>Lymphoid organs/GC/B and T cells |
|    | Lymphoid organs/tonsillar lymph node/lymphocytes<br>CNS/neurons and endothelial cells<br>CNS/astrocyte<br>PNS/DRG/sensory neurons and endothelial cells                                                        |

1. Fixation des sous-unités B au récepteur Gb3 (CD77)

2. Internalisation du complexe (endocytose) et activation par clivage de la sous-unité A par la furine en 2 fragments (A1 et A2)

3. Contournement de la voie lysosomale et transport rétrograde vers le RE

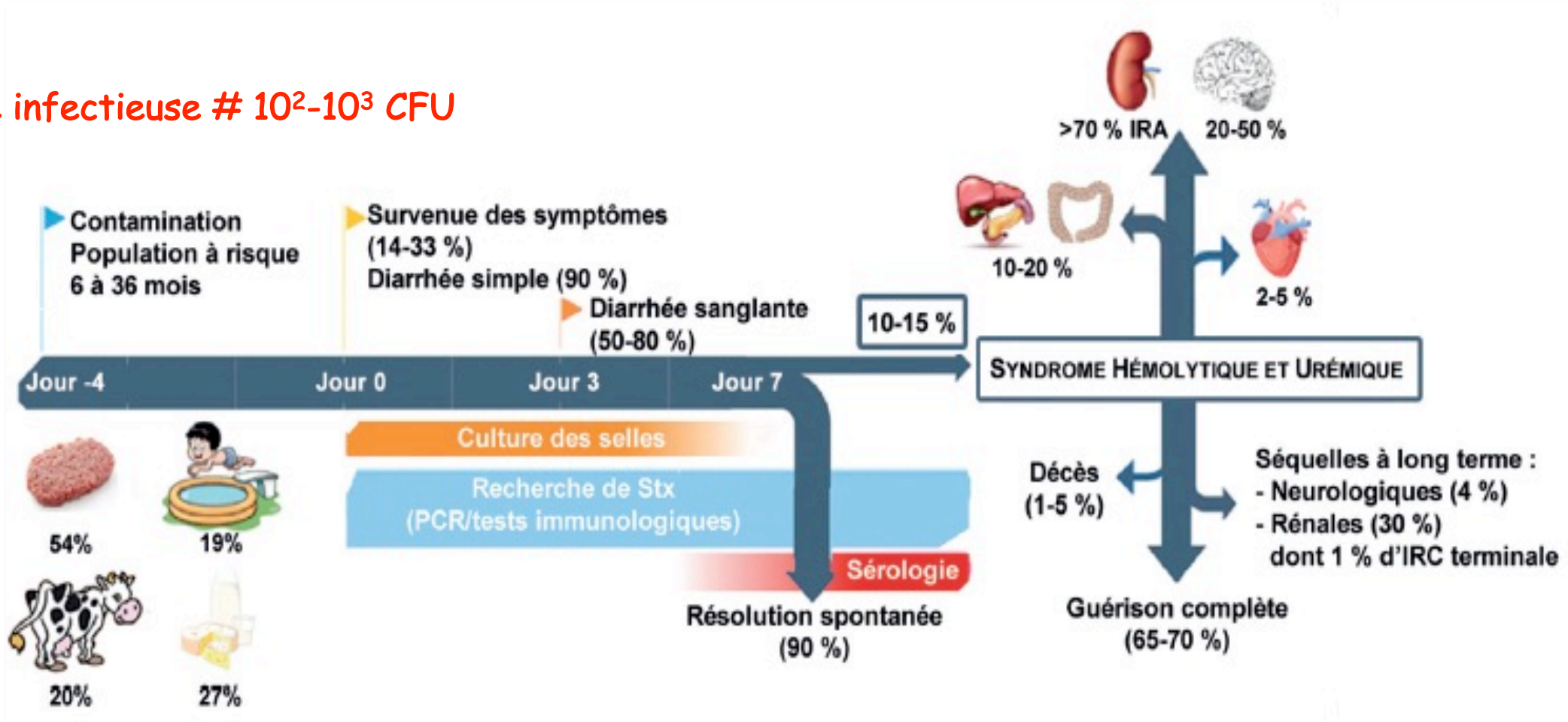
4. Translocation du fragment A1 dans le cytoplasme

5. Effet ribotoxique avec clivage d'une adénine de l'ARNr 28S (sous-unité 60S) → inhibition de la synthèse protéique + stress RE

6. Activation de nombreuses voies de stress et d'apoptose + production de cytokines pro-inflammatoires (ex. TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-8 par monocytes)

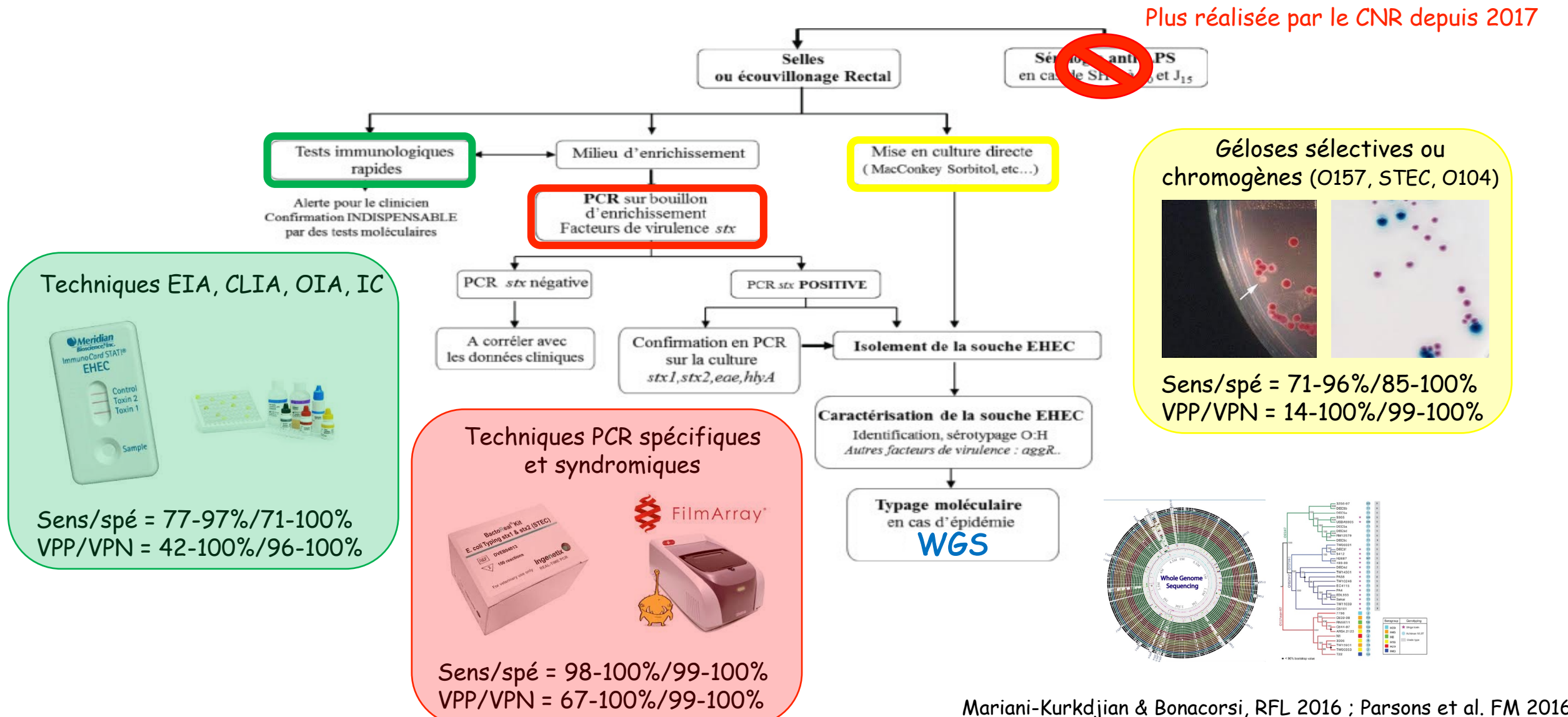
# Histoire naturelle de la maladie

Dose infectieuse #  $10^2$ - $10^3$  CFU

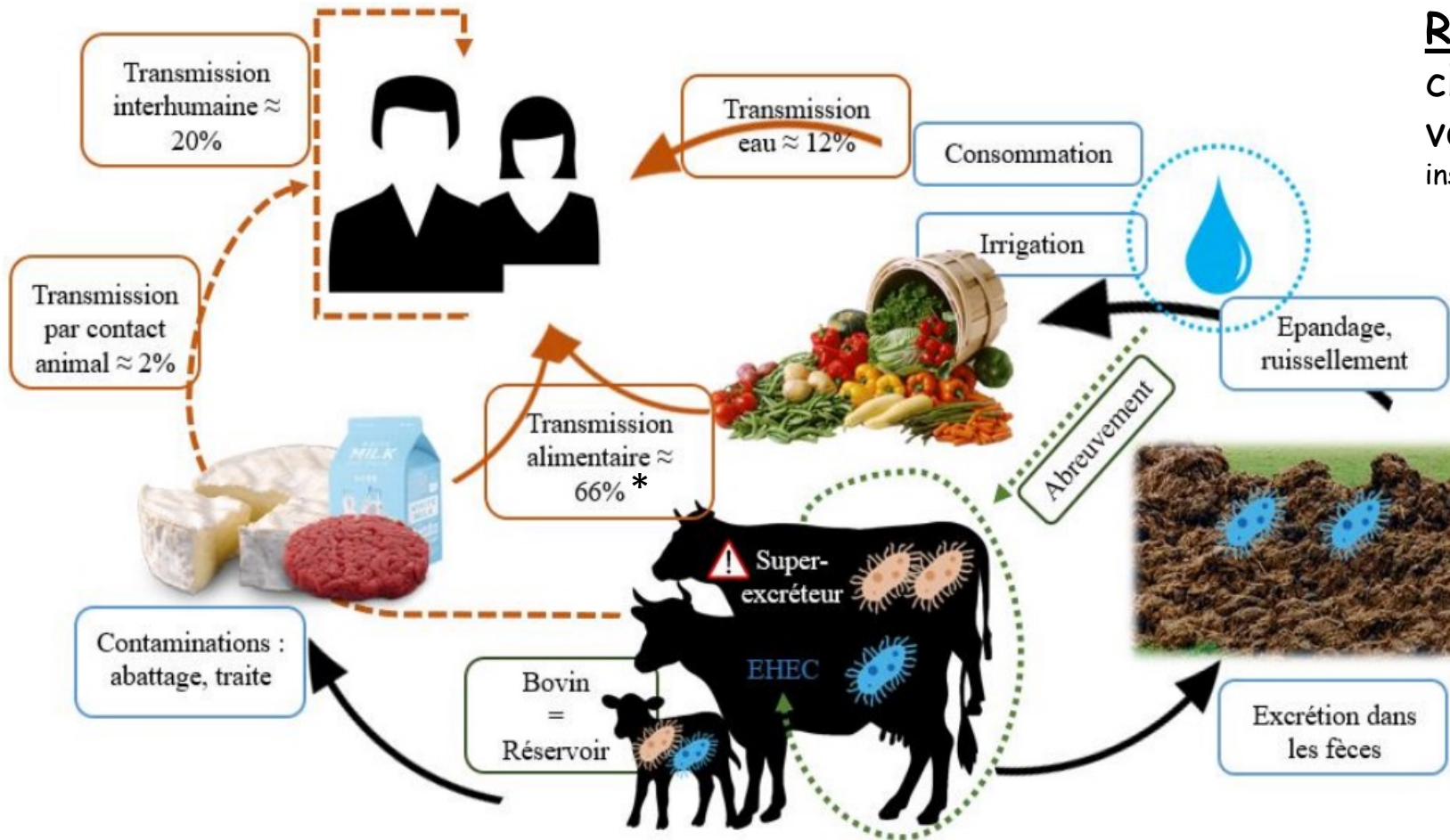




# Diagnostic bactériologique



# Voies de contamination de l'homme



**Réservoir** : **bovins+++**, moutons, chèvres, porcs, chevaux, chiens, volaille, cervidés (amphibiens, poissons, insectes, mollusques...)



Sensible à la chaleur  
(cuisson, pasteurisation)



R à la réfrigération



Survie plusieurs mois  
dans l'environ. ext.

\* Viande crue ou peu cuite, lait et produits laitiers crus, légumes crus, eau contaminée



# Epidémies à EHEC et modes de transmission

Tableau 1 Épidémies à EHEC survenues depuis 2006 et publiées dans la littérature internationale (adapté de [4]) / Table 1 EHEC and published in the international literature (based on [4])

| Sérogroupe/sérotype                        | Pays (année)              | Mode de transmission*                                 | n     | réf.          |
|--------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|-------|---------------|
| O104:H4 <i>stx2</i>                        | France (2011)             | Alimentaire (graines germées de fenu grec)            | 15    | [14]          |
| O104:H4 <i>stx2</i>                        | Allemagne (2011)          | Alimentaire (graines germées de fenu grec)            | 3 816 | [15]          |
| O145:H28 <i>stx1 eae</i>                   | Norvège (2009)            | Personne à personne (crèche)                          | 16    | [16]          |
| O157                                       | Angleterre (2009)         | Contact avec des animaux de ferme (ferme pédagogique) | 36    | Cité dans [4] |
| O157:H- <i>stx1 stx2 eae</i>               | Pays-Bas (2008-2009)      | Alimentaire (viande de bœuf crue)                     | 20    | Cité dans [4] |
| O157                                       | États-Unis (2008)         | Alimentaire (viande de bœuf)                          | 99    | [17]          |
| O111                                       | États-Unis (2008)         | Alimentaire (aliment non précisé)                     | 341   | [18]          |
| O157:H-                                    | États-Unis (2008)         | Alimentaire (lait cru)                                | 14    | [19]          |
| O157:H-                                    | États-Unis (2007)         | Contact avec des animaux de ferme (ferme pédagogique) | 7     | Cité dans [4] |
| O157:H- <i>stx1 stx2 eae</i>               | Pays-Bas ; Islande (2007) | Alimentaire (salade verte)                            | 50    | Cité dans [4] |
| O26:H11 <i>stx1 stx2 eae</i>               | Danemark (2007)           | Alimentaire (saucisse de viande bovine biologique)    | 20    | Cité dans [4] |
| O26 <i>stx2 eae</i> / O145 <i>stx1 eae</i> | Belgique (2007)           | Alimentaire (glace au lait pasteurisé)                | 12    | Cité dans [4] |
| O157 <i>stx1 stx2</i>                      | Angleterre (2007)         | Alimentaire (sandwich au poulet et herbes)            | 12    | Cité dans [4] |
| O157:H7 <i>stx2</i>                        | États-Unis (2006)         | Alimentaire (salade verte)                            | 77    | [20]          |
| O157:H7 <i>stx1 stx2</i>                   | Japon (2006)              | Contact avec des animaux de ferme (ferme laitière)    | 4     | Cité dans [4] |
| O157:H7 <i>stx2</i>                        | États-Unis (2006)         | Alimentaire (épinards)                                | 205   | Cité dans [4] |
| O103 <i>stx1</i>                           | Japon (2006)              | Personne à personne (crèche)                          | 8     | Cité dans [4] |
| O103:H25 <i>stx2</i>                       | Norvège (2006)            | Alimentaire (saucisse de viande ovine)                | 17    | Cité dans [4] |
| O26:H11 <i>stx1</i>                        | Japon (2006)              | Personne à personne (crèche)                          | 6     | Cité dans [4] |

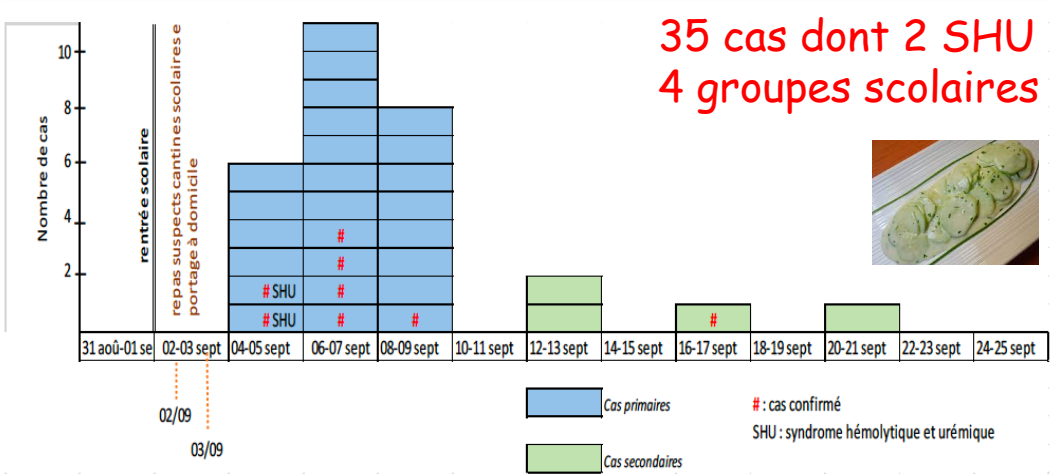
845 SHU  
et 54 décès

Souche hybride STEC-  
EAggEC O104:H4 *stx2a+*  
*eae-* (BLSE+) + autres :

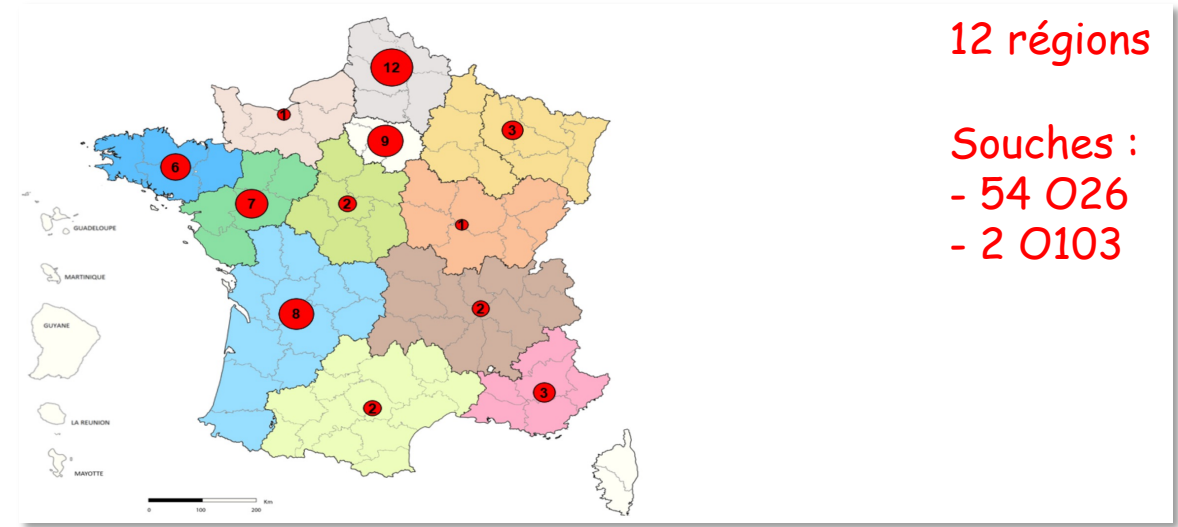
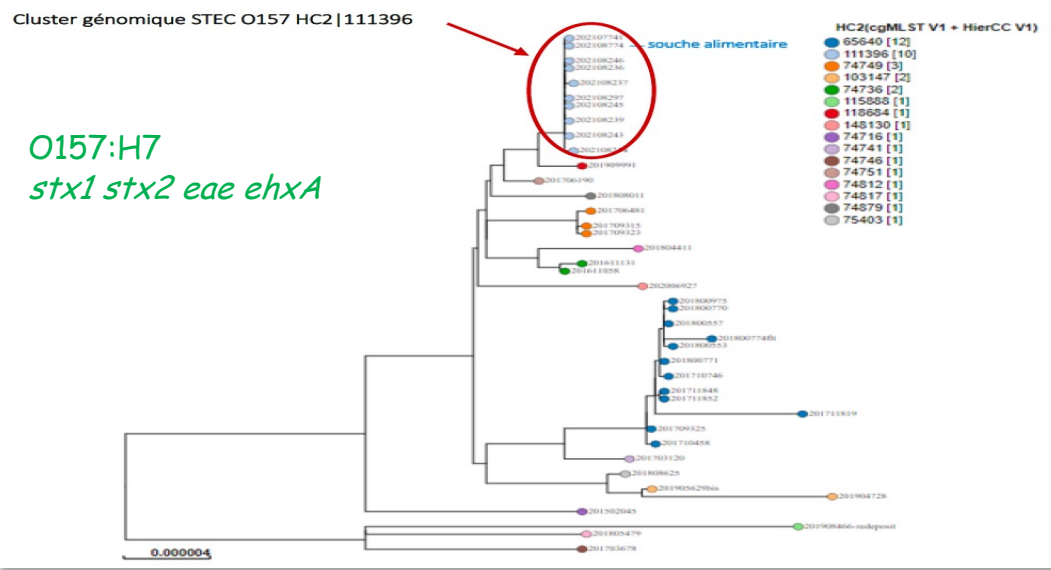
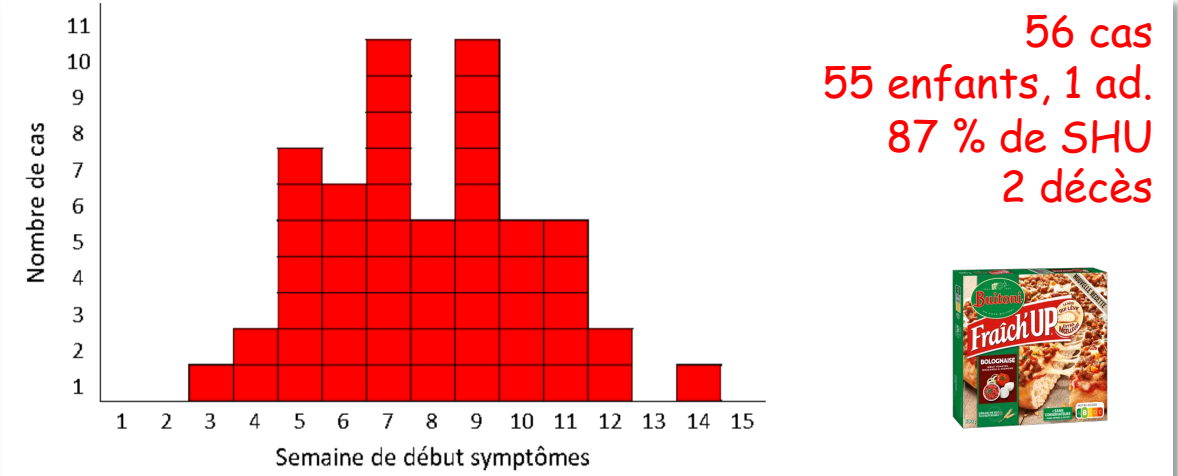
| EAEC virulence genes |               |
|----------------------|---------------|
| <i>aggA</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>aggR</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>aafA</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>agg3</i>          | Plasmid       |
| <i>aatP</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>aatA</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>aap</i>           | Plasmid (pAA) |
| <i>sepA</i>          | Plasmid (pAA) |
| <i>sigA</i>          | Chromosome    |
| <i>pic</i>           | Chromosome    |
| <i>astA</i>          | Plasmid       |
| <i>set1</i>          | Chromosome    |
| <i>pet</i>           | Plasmid (pAA) |
| <i>hlyE</i>          | Chromosome    |

# Dernières épidémies à EHEC en France

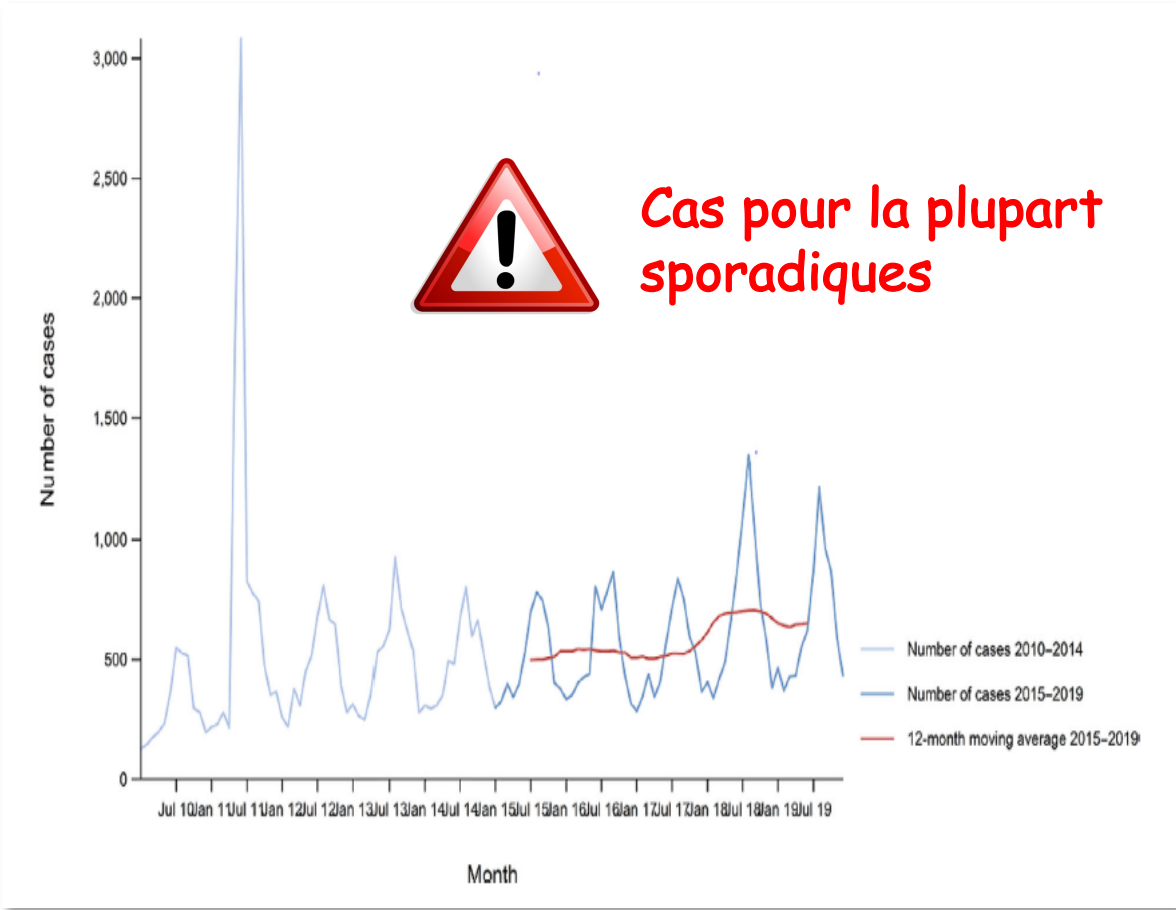
2021



2022



# Epidémiologie européenne des infections à STEC



3<sup>ème</sup> zoonose d'origine alimentaire (après *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp.)

|                                                                         | 2019  | 2018  | 2017  | 2016  | 2015  | Data source |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| <b>Humans</b>                                                           |       |       |       |       |       |             |
| Total number of confirmed cases                                         | 7,775 | 8,161 | 5,958 | 6,474 | 5,929 | ECDC        |
| Total number of confirmed cases/100,000 population (notification rates) | 2.21  | 2.28  | 1.67  | 1.79  | 1.65  | ECDC        |

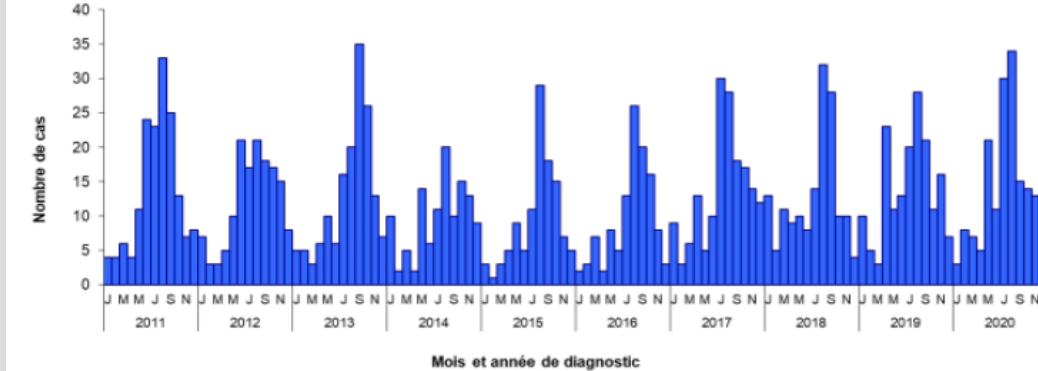
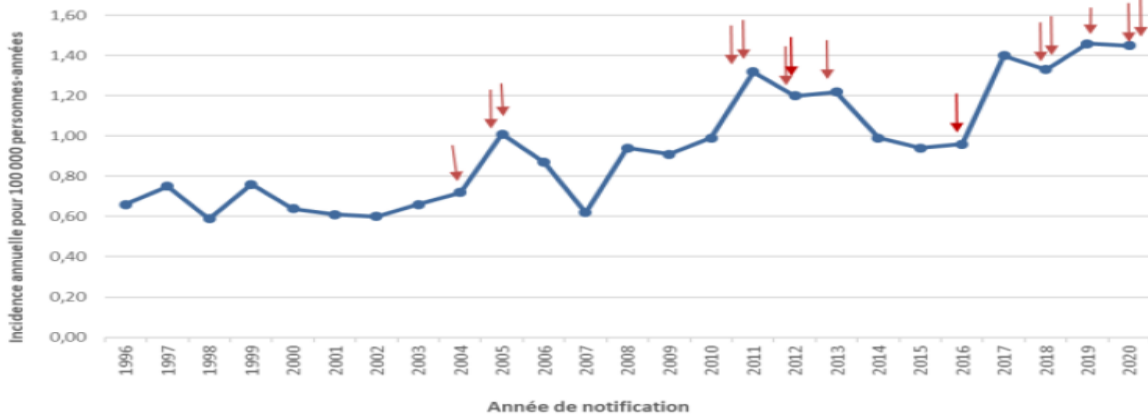
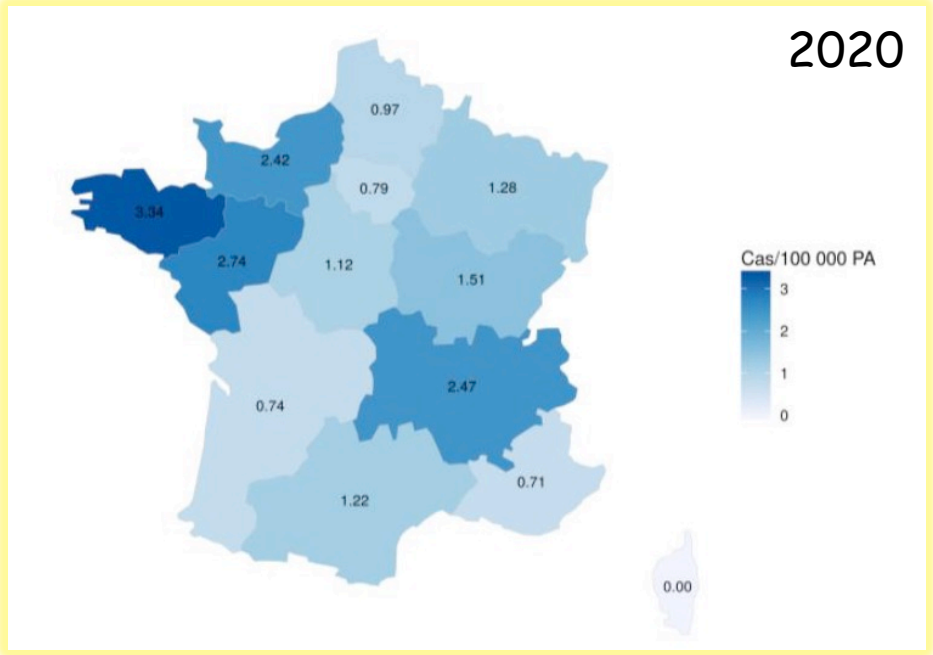
| Serogroup           | 2019  |    |      | 2018  |    |      | 2017  |    |      |
|---------------------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|
|                     | Cases | MS | %    | Cases | MS | %    | Cases | MS | %    |
| O157                | 1,195 | 22 | 26.6 | 1,735 | 21 | 34.5 | 1,299 | 22 | 31.9 |
| O26                 | 722   | 16 | 16.0 | 833   | 18 | 16.6 | 577   | 17 | 14.2 |
| NT <sup>(1)</sup>   | 572   | 11 | 12.7 | 497   | 9  | 9.9  | 493   | 10 | 12.1 |
| O146                | 220   | 11 | 4.9  | 179   | 9  | 3.6  | 139   | 8  | 3.4  |
| O103                | 213   | 13 | 4.7  | 233   | 14 | 4.6  | 245   | 13 | 6.0  |
| O91                 | 181   | 12 | 4.0  | 192   | 10 | 3.8  | 178   | 12 | 4.4  |
| O145                | 162   | 11 | 3.6  | 158   | 12 | 3.1  | 147   | 12 | 3.6  |
| O128 <sup>(2)</sup> | 113   | 12 | 2.5  | 107   | 10 | 2.1  | 79    | 11 | 1.9  |

| Virulence genes profile | No of animal isolates in 2019 <sup>^</sup> | No of food isolates in 2019 <sup>^</sup> | No of human isolates in 2019 (%) | Relative frequency of the virulotype in* |                 |                  |
|-------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-----------------|------------------|
|                         |                                            |                                          |                                  | HUS                                      | Hospitalisation | Bloody diarrhoea |
| stx2; eae+              | 8                                          | 13                                       | 399 (42.1)                       | 17.7                                     | 42.0            | 40.2             |
| stx2; stx1; eae+        | 26                                         | 3                                        | 285 (30.1)                       | 5.9                                      | 35.7            | 64.8             |
| stx2; eae-              | ND                                         | 42                                       | 90 (9.5)                         | 2.7                                      | 24.3            | 14.8             |
| stx1; eae+              | 1                                          | 25                                       | 88 (9.3)                         | 1.2                                      | 27.4            | 27.3             |
| stx1; eae-              | ND                                         | 25                                       | 44 (4.6)                         | 0.3                                      | 20.3            | 14.1             |
| stx2; stx1; eae-        | 1                                          | 30                                       | 42 (4.4)                         | 1.4                                      | 15.3            | 19.4             |
| Total                   | 36                                         | 138                                      | 948                              |                                          |                 |                  |

# SHU pédiatriques en France (1996-2020)

Réseau de surveillance national depuis 1996 (n=32 services)

| 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                |                    |

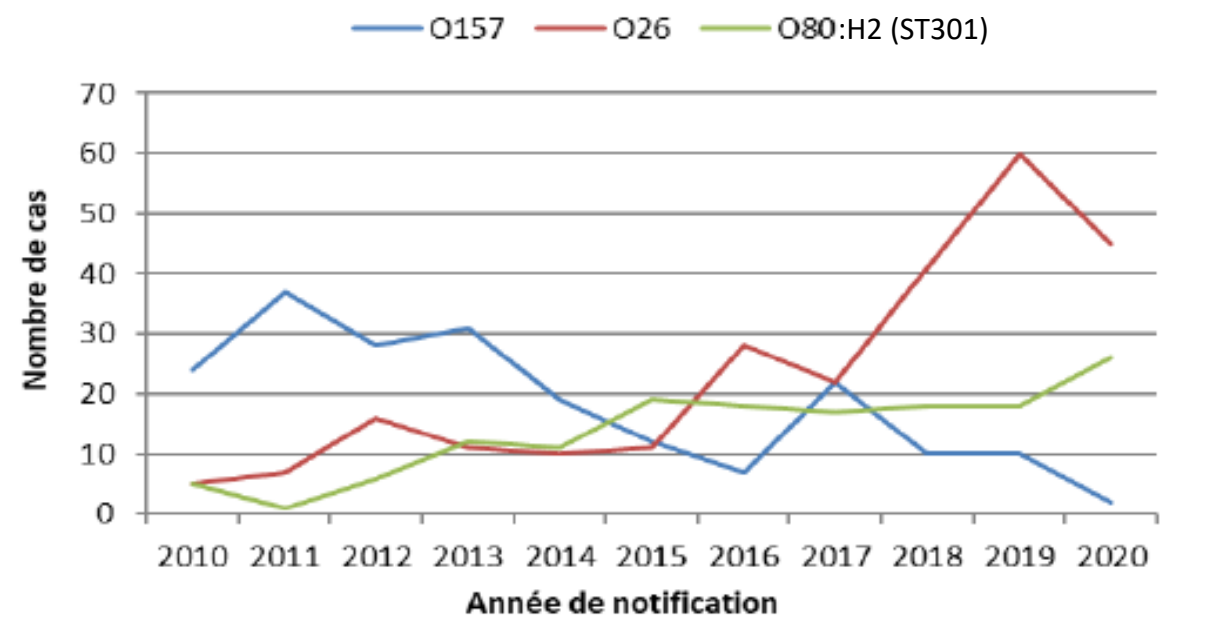




# SHU pédiatriques en France (2020)

| Sérogroupe*                                                            | Total<br>N | % des cas<br>confirmés† |
|------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| O26:H11                                                                | 51         | 40,5                    |
| O80:H2                                                                 | 29         | 23,0                    |
| O157:H7                                                                | 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 sérogroupe identifié | 17         | 13,5                    |
| Analyse négative                                                       | 17         | -                       |
| <b>Total</b>                                                           | <b>142</b> |                         |

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



**En 2020, 167 cas notifiés** dont :

- 125 selles + par PCR *stx* (114 *stx2*, 10 *stx1+stx2*, 1 *stx1*)
- 95 souches isolées caractérisées par WGS (56 *stx2a*, 29 *stx2d*, 8 *stx2a+stx1a*)

# Quizz **VR**AI ou **FAUX** ?



Les souches d'EHEC produisent toutes Stx1 et/ou Stx2



La Shiga toxine inhibe spécifiquement la synthèse des acides nucléiques



La viande haché est la seule cause de contamination alimentaire



Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont les plus sensibles pour la détection des EHEC



Les cas de SHU à EHEC sont principalement liés à des larges épidémies



Le principal sérotype actuellement responsable de SHU pédiatriques en France n'est plus O157:H7 mais O26:H11



# Remerciements



**Centre National de Référence  
des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*  
Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques**

**Pr STEPHANE BONACORSI**  
**Biologie médicale**

## Microbiologie

[Voir la page du service >](#)

### Hôpital Robert-Debré

 48 boulevard Sérurier

75019 Paris

[Télécharger le plan](#)

Bienvenue sur le site du  
Centre National de Référence  
associé *Escherichia coli*



© Margot Beuvier - Hôpital universitaire Robert-Debré