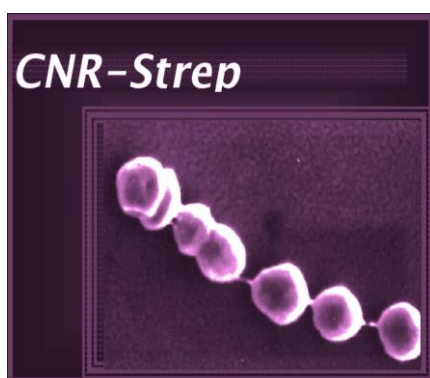


**Centre de National de  
Référence**

**2015**



**Rédacteurs :**

**Dr Céline PLAINVERT  
Pr Claire POYART**

**Année  
d'exercice  
2014**

# Table des matières

<b>Résumé analytique</b>	<b>p. 2</b>
<b>1. Missions et organisation du CNR-Strep</b>	<b>p. 3</b>
<b>2. Activités d'expertise</b>	<b>p. 4</b>
<b>3. Activités de surveillance 2013</b>	<b>p. 4</b>
3.1. A. Streptocoques du Groupe B (SGB ; <i>S. agalactiae</i> )	p. 5
3.1. B. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i> )	p. 14
3.1. C. Streptocoques du Groupe C, G	p. 33
3.1. D. Autres Streptocoques	p. 34
3.2. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	p. 35
3.2. A. SGB et antibiotiques	p. 36
3.2. B. SGA et antibiotiques	p. 39
<b>4. Alerte</b>	<b>p. 43</b>
<b>5. Activités d'information, de formation et de conseil</b>	<b>p. 43</b>
<b>6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité CNR</b>	<b>p. 44</b>
<b>7. Programme d'activité 2015-2016</b>	<b>p. 49</b>
<b>8. Annexes</b>	<b>p. 52</b>

## Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2014 : Faits marquants

1. Le CNR-Strep a réalisé selon la nomenclature officielle **31 137 actes** correspondant à une activité de **1,52 M B** (+1,9% par rapport à 2013).
2. **Confirmation de la nette augmentation observée en 2013, des infections néonatales à SGB, notamment des infections tardives.**
3. **Augmentation de la résistance aux macrolides** depuis 2012 des souches de **SGB adultes (35%) et néonatales (19%)**
4. **Le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep est stable par rapport à 2013 totalisant plus de 800 cas. Les principaux génotypes emm sont représentés par emm1, emm28 et emm89.** Une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches emm89 au dépend du génotype emm28 a été constatée en 2014.
5. **Poursuite de la diminution de fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine s'élevant à 3,6% en 2014**
6. **Poursuite du projet ColStrepto B** permettant le suivi longitudinal de la colonisation des nouveau-nés par le SGB (Financement AHPH-PASTEUR-Institut Mérieux). Fin du protocole février 2015
7. **Mise en place d'une plateforme de NGS** pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques. (Demande de financement).
8. **Démarrage du projet de recherche translationnelle en santé StrepB17** (financement ANR-DGOS). Ce projet s'attache, en exploitant les collections biologiques du projet ColStrepto B par des approches métagénomiques et immunologiques, à déterminer s'il existe des facteurs prédisposant les nouveau-nés à l'acquisition d'une souche de *S. agalactiae* ST-17 et au développement d'une infection.
9. **Consolidation du site web <https://www.cnr-strep.fr>.** Les utilisateurs ont accès à l'actualité concernant les infections à streptocoques, l'ensemble des prestations réalisées par le CNR-Strep, les liens utiles concernant les recommandations nationales et internationales sur les infections à streptocoques, les feuilles de demande téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès sécurisé. Le site web totalise **193 713 visites** dont **108 823 en 2014**. Parmi les 298 inscrits que comptabilise le site web, 74 inscriptions ont eu lieu en 2014.
10. **Poursuite de la démarche d'accréditation** (visite COFRAC Juin 2014)

## **1. Missions et organisation du CNR**

La description détaillée est présentée en annexe 1.

<b>Nom Prénom</b>	<b>Fonction/qualification</b>	<b>ETP</b>
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca, Co-Directeur équipe « Barrières et pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN, Responsable scientifique du CNR-Strep	0,15
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,125
TAZI Asmaa	MCU-PH, service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca, équipe « Barrières et Pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN	0,125
JOUBREL Caroline*	AHU, service de Bactériologie GH Cochin	0,5
PLAINVERT Céline**	PAT service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca, équipe « Barrières et Pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN	0,5
FOUET Agnès	DR2 CNRS, équipe « Barrières et Pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN	0,1
DMYTRUK Nicolas	Technicien (financement InVS)	1 ETP
TOUAK Gérald	Technicien (financement InVS)	1 ETP
ESSOMBE-MOUNE Agnès	Secrétaire Médicale, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,25

\* Présente de Janvier à Octobre 2014 ; \*\* Présente de Novembre à Décembre 2014

### **Description de la démarche qualité du laboratoire :**

Une démarche pour l'accréditation du CNR-Strep a débuté en 2011 et s'est poursuivie depuis 3 ans afin d'améliorer le fonctionnement interne, de fidéliser les demandes d'expertise et de collaboration des correspondants nationaux et internationaux, et de favoriser la reconnaissance de la qualité de son expertise par les autres partenaires d'organismes de santé publique, de recherche ou de l'industrie.

Le programme de mise en place de la démarche d'accréditation comprend à la fois la validation des techniques d'analyse déjà éprouvées et celles en cours de développement, la formalisation des processus d'analyse et de rendu des résultats, l'identification d'indices d'appréciation de la qualité, et l'habilitation des personnes participant aux missions du CNR. Les contrôles de qualité interne seront étendus aux techniques de biologie moléculaires par l'analyse de souches de notre propre collection et de souches de référence dont les caractéristiques génomiques ont été publiées dans les revues scientifiques internationales.

La participation à des contrôles de qualité externe organisée depuis janvier 2013, se poursuit, de même que des audits de pratique par des collègues externes au CNR. Le CNR-Strep a participé à plusieurs reprises à ce type de démarche à l'occasion de travaux en coopération avec d'autres pays européens (harmonisation des procédures, contrôles de qualité internes et externes).

Plusieurs services supports du CNR-Strep, tels que le système de gestion informatique des laboratoires et la maintenance des équipements sont partagés avec les Services du Pôle de Biologie du Groupe Hospitalier Cochin-Broca-Hôtel Dieu. L'engagement dans la démarche d'accréditation est effective pour le Pôle depuis Juin 2014 pour l'obtention de l'accréditation totale en 2020. Elle devra suivre la norme EN ISO 15189 qui décrit les exigences particulières concernant la qualité et la compétence requise pour la réalisation d'analyses biologiques médicales.

Le site internet sécurisé du CNR-Strep préparé pour le début de l'année 2012 a été également l'occasion de revoir les moyens de communication avec nos correspondants, notamment pour les comptes rendus d'expertise.

## 2. Activités d'expertise

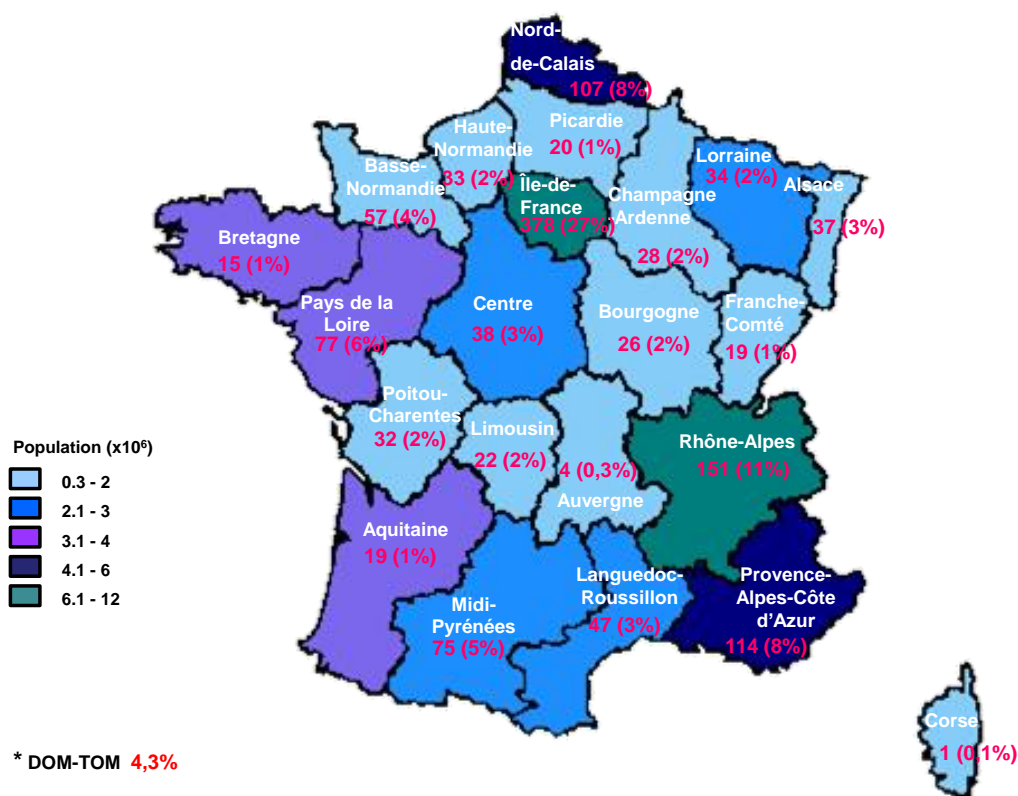
La description des techniques disponibles est présentée en annexe 2.

### **Modifications :**

L'identification des streptocoques est réalisée par Spectrométrie de masse depuis 2013, grâce à la validation d'une banque de plus de 400 souches référencées et plus de 2000 souches cliniques testées.

## 3. Activités de surveillance 2014

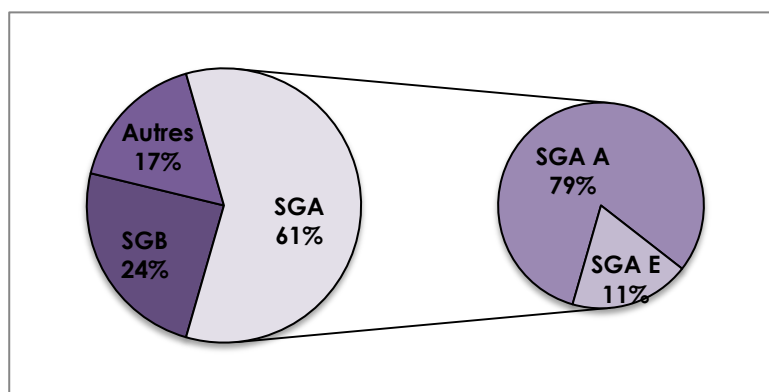
Entre janvier 2014 et décembre 2014, le CNR-Strep a reçu 1390 isolats pour expertise. Le réseau des correspondants du CNR est stable par rapport à 2013, constitué de 198 laboratoires, dont 44 (22,2%) sont localisés dans des CHU (36,4% Ile de France et 63,6% hors Ile de France). La répartition géographique des souches envoyées est indiquée dans la figure 1. Globalement, tout le territoire national est couvert, la répartition étant approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions. L'envoi des souches est largement tributaire des correspondants, un effort doit être fait pour augmenter l'exhaustivité des régions PACA, Languedoc Roussillon, Rhône Alpes, Bretagne et Aquitaine.



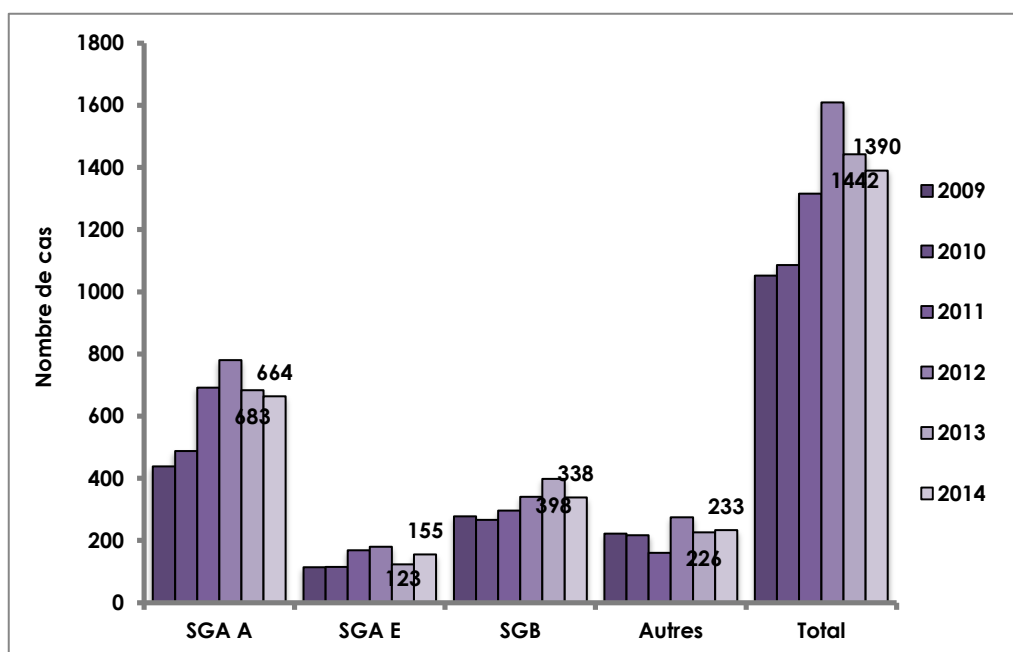
**Figure 1.** Répartition nationale des isolats envoyés au CNR-Strep en 2014 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> Janvier 2015).

Le nombre de souches reçues par an depuis 2007 est en augmentation. Globalement, les souches de SGA représentent 59% (n=819) des souches expertisées dont 79% sont isolées chez les adultes (n=644) (Fig. 2 et 3). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et germes apparentés représentent, respectivement 24% et 17% des isolats

reçus. La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne.



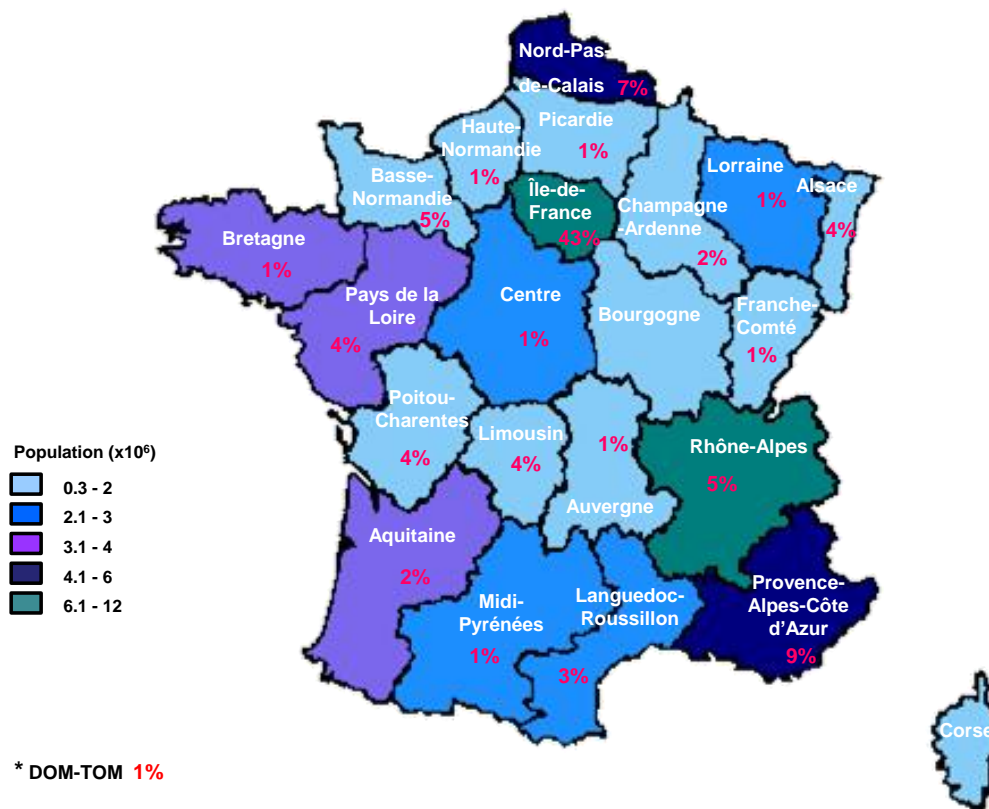
**Figure 2.** Répartition des souches expertisées par le CNR-Strep en 2014 en fonction des espèces.



**Figure 3.** Evolution entre 2009-2014 de la répartition des souches expertisées par CNR-Strep en fonction des espèces.

### 3.1. A. Streptocoques du Groupe B (SGB ; *S. agalactiae*)

Entre janvier 2014 et décembre 2014, 338 souches de SGB ont été expertisées par le CNR-Strep et se répartissaient sur l'ensemble du territoire national indiqué sur la figure 4. Cette répartition est stable par rapport à celle observée en 2013. Les correspondants du CNR-Strep envoient régulièrement leurs souches sur la base du volontariat depuis 8 ans.

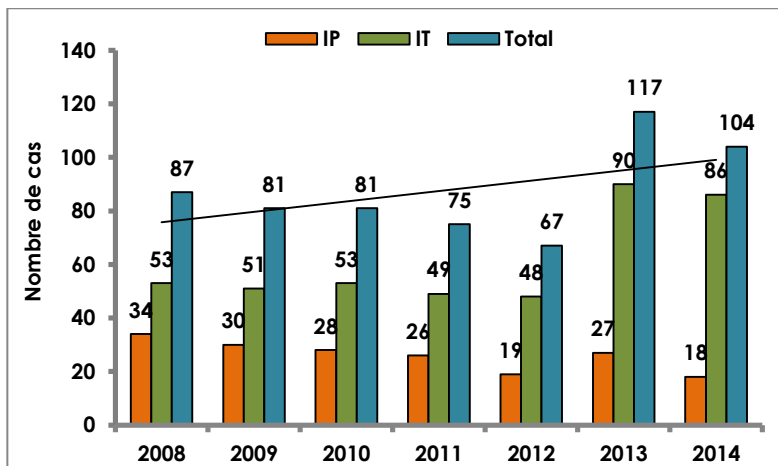


**Figure 4 :** Répartition des souches de SGB expertisées en 2014 en fonction de l'origine géographique par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> Janvier 2015).

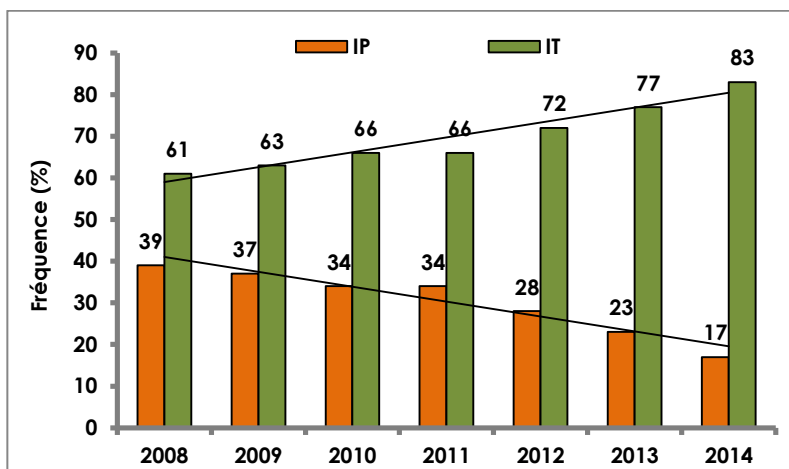
Pour permettre une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dédoublonné les souches : dans les résultats exposés, un cas clinique est représenté par une souche. Seules les souches responsables d'infections invasives (ie souches isolées de sites normalement stériles ; hémoculture, liquide céphalorachidien, ponction pleurale, articulaire, pus profond) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport et nous avons individualisé deux catégories de patients infectés par le SGB : 1) les nouveau-nés ; 2) les adultes ≥ 18 ans.

### **S. agalactiae et infections néonatales invasives**

En 2014, 104 épisodes d'infections néonatales invasives prouvées ie : souches isolées à partir de sites normalement stériles (hémocultures et/ou liquide céphalorachidien, ponction pleurale, articulaire, pus profond) ont été analysées par le CNR-Strep. La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (IP ; nouveau-né <7 jours) et d'infections tardives (IT ; nouveau-né 7-89 jours) montre la diminution de la proportion des IP par rapport aux IT. Nous confirmons la tendance observée du nombre plus important d'IT que d'IP depuis la mise en place du dépistage systématique du SGB chez les femmes enceintes à la 35-37 SA et de l'antibioprophylaxie au moment de l'accouchement en cas de positivité (Fig. 5). En 2014, les infections tardives représentaient 83% des infections néonatales à SGB. **De plus, nous confirmons en 2014 que le nombre d'IP est en nette diminution et ce depuis maintenant 6 ans (Fig. 6).** Par ailleurs, compte-tenu de l'incidence des bactériémies et méningites néonatales à SGB en France, estimée par le réseau Epibac pour l'année 2013 à 67,8/100.000 enfants de moins de 1 an, soit environ 512 infections, le CNR-Strep collige approximativement 20,3% des souches responsables d'infections néonatales invasives prouvées en France, **chiffre en augmentation par rapport aux années précédentes** (16,5% en 2012).



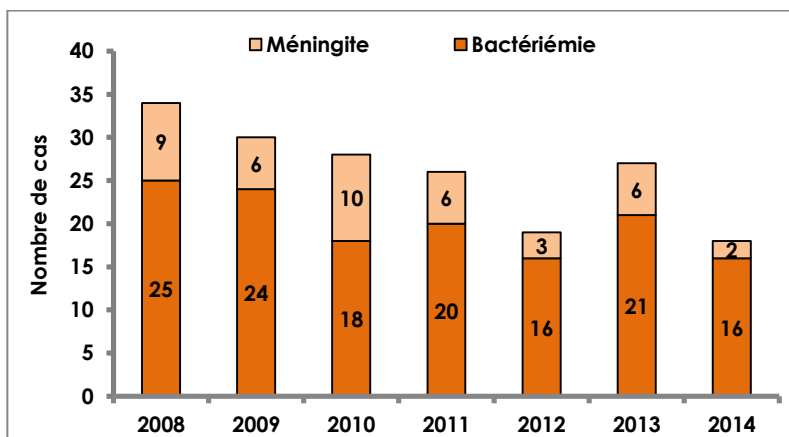
**Figure 5 :** Répartition des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).



**Figure 6 :** Evolution de la répartition des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

### Infections précoces à SGB

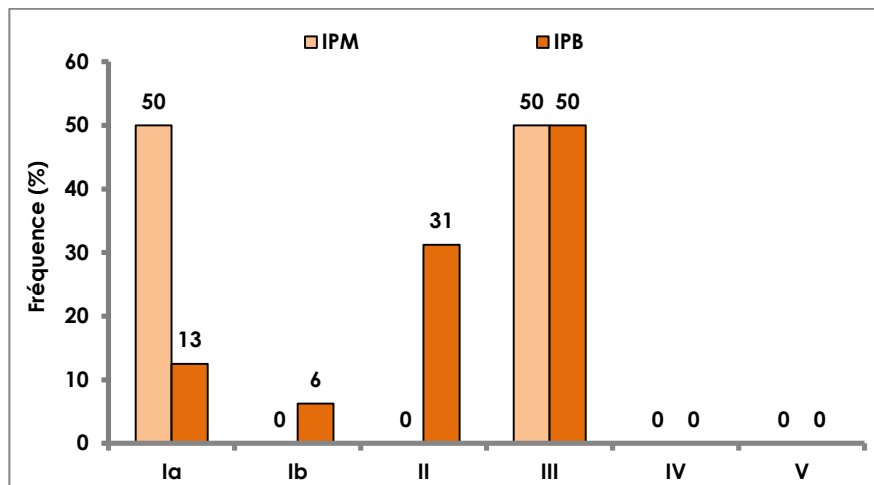
En 2014, 18 souches de SGB (17%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 83% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2014, dans 89% des cas (n=16) l'IP se traduisait par une bactériémie et dans 11% (n=2) par une méningite. Cette répartition est restée stable au cours de la période 2008-2014 (Fig. 7).



**Figure 7 :** Répartition 2008-2014 des infections invasives néonatales précoces (IP) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique. Les chiffres dans les barres représentent le nombre de cas de méningite ou bactériémie pour l'année correspondante.



Le typage moléculaire de la capsule de ces souches a montré en 2014 que les sérotypes capsulaires (SC) se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante, III (50%), II (28%), Ia (17%) et Ib (6%). Cette répartition est parfaitement stable depuis 2007 et les données représentées dans la figure 8 correspondent à la distribution en % en fonction de la symptomatologie.

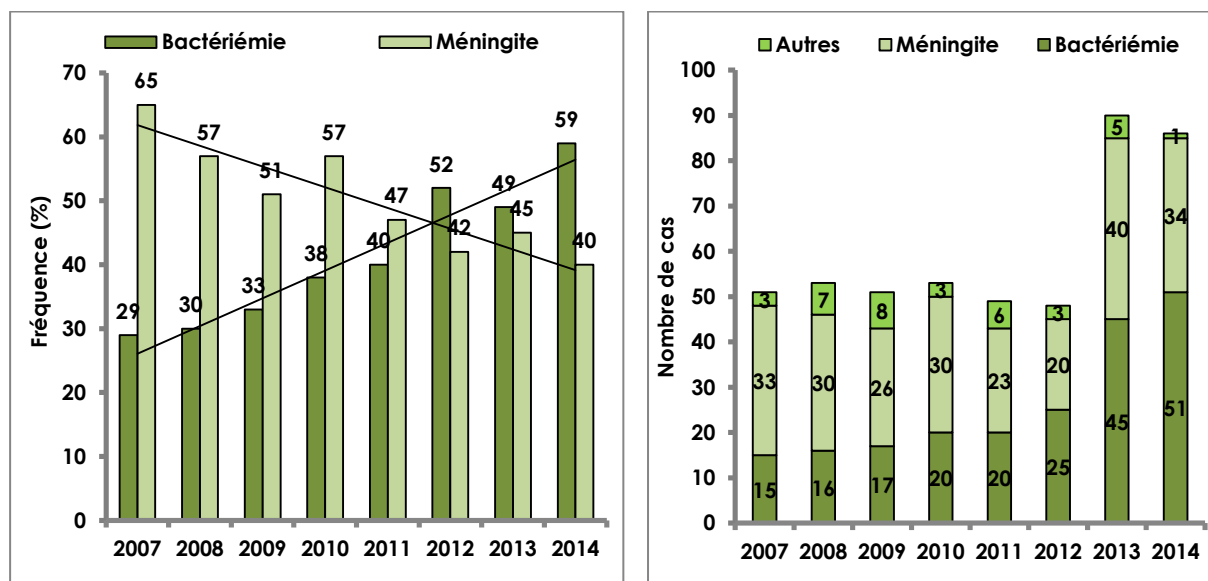


**Figure 8 :** Répartition des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie, M: méningite).

La répartition des SC en fonction de la symptomatologie montre que les souches de SC III représentent la grande majorité des souches responsables d'IP et que 89% d'entre elles appartiennent au clone « hypervirulent » ST-17. Ces données confirment que des souches de SC Ib, II, IV et V sont rarement responsables d'infections néonatales et qu'aucune souche n'a jamais été associée à une méningite dans le cadre d'une IP.

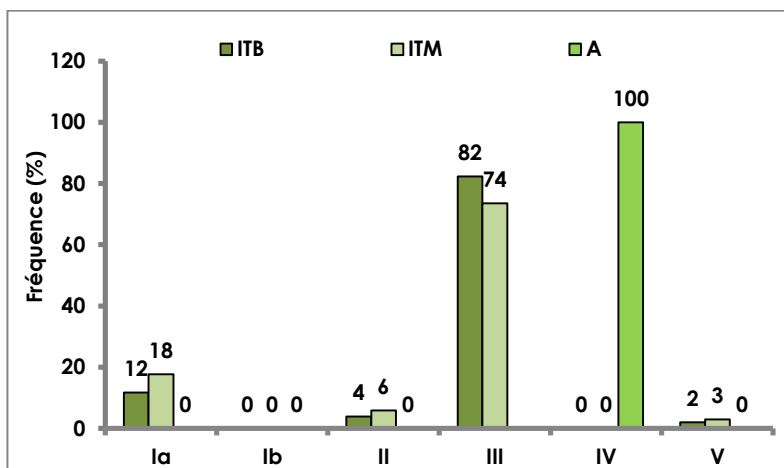
### Infections tardives à SGB

Quatre-vingt-six souches de SGB étaient isolées dans un contexte d'infection tardive (IT, infection survenant après la première semaine de vie). Dans 51 cas (59%), l'infection se manifestait par une bactériémie isolée, 34 (40%) sous forme de méningite (LCR dont la culture était positive à SGB). Un seul cas d'infection ostéo-articulaire a été répertorié (Fig. 9). Il est à noter qu'une tendance à la diminution des méningites par rapport aux bactériémies a été constatée (Fig. 9).



**Figure 9 :** Evolution de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

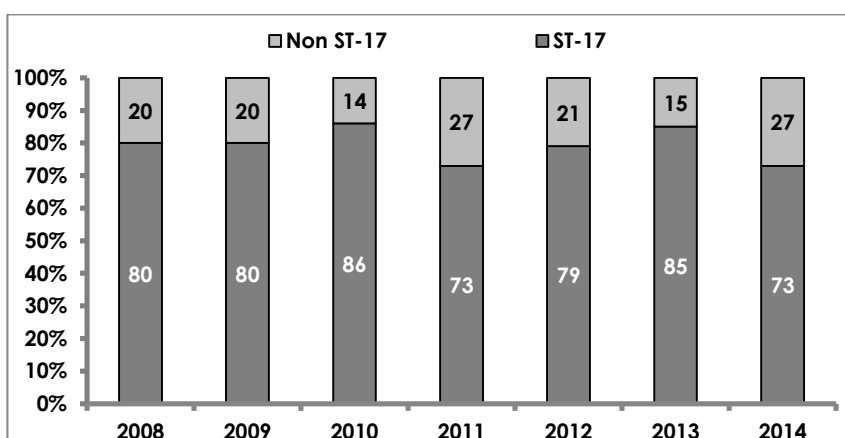
La répartition des SC a montré que 78% des souches étaient de SC III, 14% de SC Ia, 5% du SC II, 2% du SC V et 1% du SC IV. La répartition en fonction de la symptomatologie est sensiblement la même puisque le SC III représente 74% des isolats isolés de méningites et 92% appartenaient également au complexe clonal « hypervirulent » CC-17 (Fig. 10 et Fig. 11). Comme en 2011 et 2013, on observe l'émergence du SC Ia représentant 18% des souches responsables de méningites (en 2012 il n'y avait aucune souche de SC Ia isolée dans un contexte de méningite). L'évolution de cette tendance sera intéressante à surveiller dans les années à venir.



**Figure 10:** Répartition en 2014 des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives (IT) en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

### Infections néonatales dues aux SGB appartenant au complexe clonal CC-17

Les études épidémiologiques du CNR-Strep ont permis de démontrer formellement que les souches de SGB appartenant au CC-17 étaient responsables de la majorité des infections néonatales et de la quasi-totalité des cas de méningites.



**Figure 11 :** Répartition entre 2008-2014 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives.

Nous avons élucidé les bases moléculaires de l'hypervirulence du clone ST-17, et découvert ce qui lui permet d'être un pathogène redoutable chez le nouveau-né. Les données 2014 confirment, comme les années précédentes, que le clone ST-17 représente plus de 70% des souches de SC-III responsables d'infections néonatales tardives (Fig. 11).

## Epidémiologie des souches de SGB isolées de prélèvements vaginaux (PV) dans le cadre de dépistage de fin de grossesse.

Dans le cadre du protocole ColStrepto B nous avons collecté et analysé plus de 1300 prélèvements vaginaux pour la présence de SGB. Le protocole ColStrepto B est un essai prospectif débuté fin 2012 qui a pour but d'étudier le mode de transmission des infections néonatales tardives à SGB. Neuf cents couples mère-enfant sont inclus dans cet essai, le critère d'inclusion étant un PV positif à SGB durant la grossesse (PV de dépistage ou PV réalisé lors de l'accouchement).

Les résultats préliminaires concernant l'analyse des souches de SGB dans les PV montrent que les trois SC prédominants sont V, III et Ia. Ces sérotypes représentent respectivement 26%, 25% et 18% des souches isolées alors que le sérotype capsulaire IV représente 7 % des souches, confirmant l'émergence de ce SC constatée dans d'autres pays comme les USA (Fig. 12).

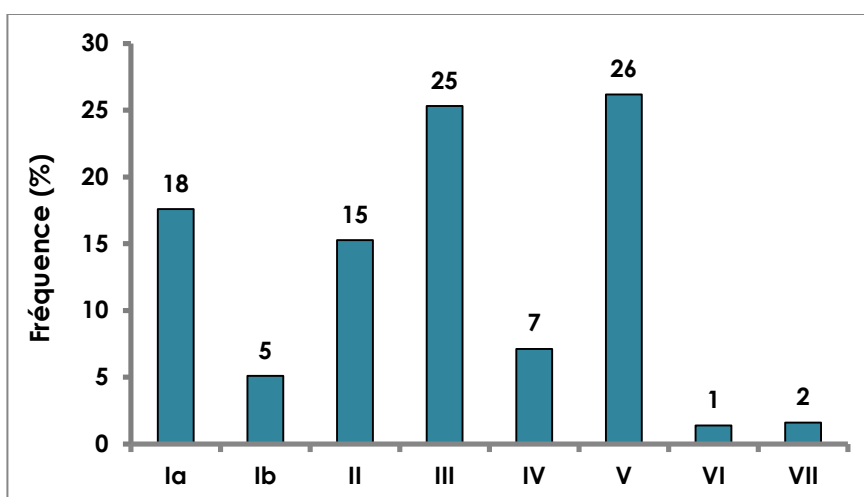


Figure 12 : Répartition des SC des souches de SGB isolées de PV dans le cadre du protocole ColStrepto B.

Les souches appartenant au CC-17 représentent 14% de la totalité des souches isolées de PV et 56% des souches de SC III.

### Les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie d'infections néonatales à SGB confirment les tendances observées depuis 7 ans :

1. Les infections précoces sont moins fréquentes que les infections tardives, représentant moins de 20%.
2. Les syndromes tardifs représentent 83% des cas.
3. Le SC III est majoritaire (74%) toutes infections confondues et le clone hypervirulent CC-17 est retrouvé dans plus de 67% de souches responsables de méningites.

**En 2014, nous confirmons la nette augmentation des infections néonatales à SGB observée en 2013 (Fig. 5). Ces résultats sont en accord avec les données Epibac 2013 qui décrivent une augmentation des infections néonatales par rapport aux années précédentes.** Nous constatons notamment une **augmentation majeure des infections tardives** (Fig. 5, 6) particulièrement des bactériémies, contrairement aux méningites qui sont en diminution (Fig. 9). Ces données, observées malgré la stabilité du nombre de souches de SGB reçues par le CNR-Strep en 2014, soulignent le caractère majeur de cette augmentation. Des résultats similaires ont été décrits notamment aux Pays-Bas (Bekker et al., Lancet Infect Dis. 2014).

## S. agalactiae et infections invasives de l'adulte

En s'appuyant sur les données du réseau Epibac, l'incidence des bactériémies et des méningites à SGB chez l'adulte a été déterminée. En 2013 elle est de 4,0/100.000 habitants et similaire à celles des quatre années précédentes. Les données Epibac 2013 confirment ce qui avait été observé en 2010, 2011 et 2012, à savoir l'augmentation de l'incidence des infections invasives à SGB chez les sujets de 65 ans ou plus, qui présentent un risque plus élevé pour ce type d'infection.

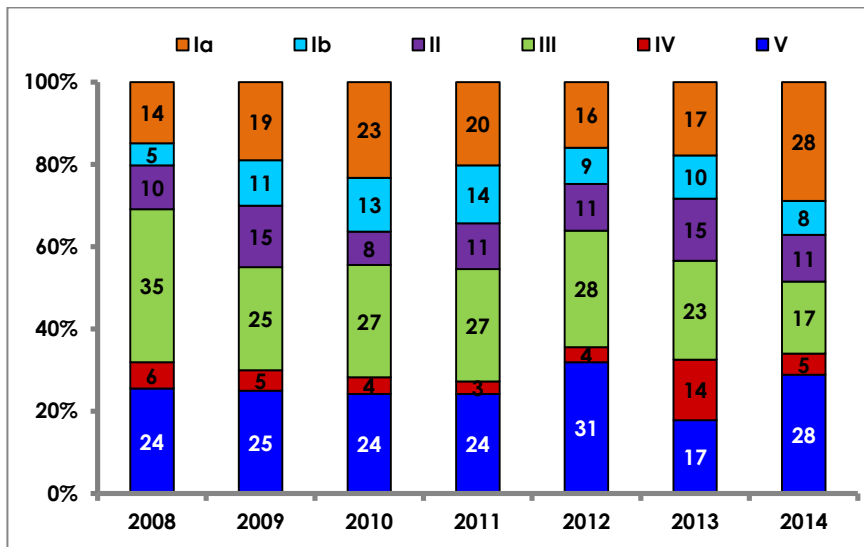
En 2014, nous avons analysé 131 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (79%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 7%), de liquide céphalorachidien (6%) ou d'autres prélèvements (8%).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 64 ans (écart-type 20-97 ans), et 53% étaient de sexe féminin. Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente représentaient 78,6% des cas. Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : infections ostéo-articulaires (6,9%) ; méningites (6,1%) et infections de la peau et des tissus mous (1,5%).

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques des infections à SGB en fonction de l'âge.

Variables	Total n = 131 (%)	Nombre de cas (%)		
		18-39 ans n = 24 (18%)	40-64 ans n = 36 (27%)	> 65 ans n = 71 (54%)
Homme	62 (47)	5 (21%)	16 (44%)	41 (58%)
Femme	69 (53)	19 (79%)	20 (56%)	30 (42%)
<b>Manifestations cliniques</b>				
Bactériémie isolée	103 (78,6%)	17 (71%)	26 (72%)	60 (85%)
Infection peau et tissus mous	2 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Méningite	8 (6,1%)	1 (4%)	5 (14%)	2 (3%)
Endocardite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Infection ostéo-articulaire	9 (6,9%)	0	3 (8%)	6 (8%)
Autre	9 (6,9%)	6 (25%)	2 (6%)	1 (1%)

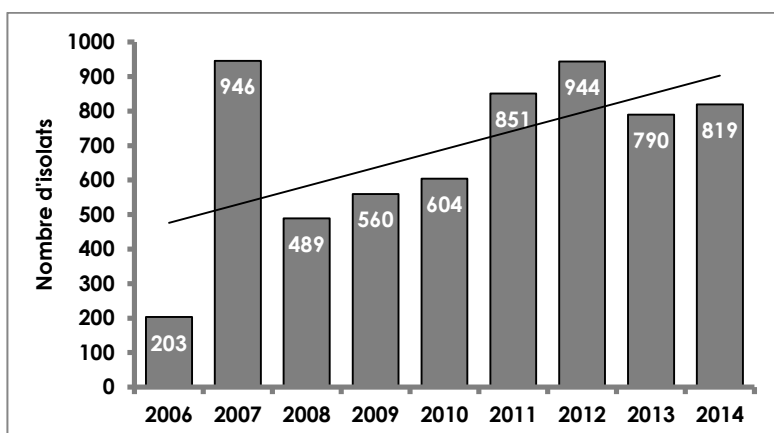
La répartition des sérotypes capsulaires (SC) en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la figure 13. On constate une stabilité globale dans la répartition des SC, avec toujours en 2014 le SC Ia (28%), III (17%) et V (28%) représentant 73% des souches (Fig.13), la proportion de SC III se réduisant au profit des sérotypes Ia et V. Les autres SC se répartissent de la façon suivante : Ib (8%), II (11%), IV (5%), VII (2%) et 1% des souches étaient non typables. A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 6% de la totalité des infections. Les souches appartenant au CC-17 ne représentent que 11% de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et 64% des souches de SC III. L'émergence de souches de sérotype IV ST-17 décrite en 2013 se poursuit en 2014 (1 souche reçue).



**Figure 13 :** Répartition des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

### 3.1. B. Streptocoques du Groupe A (SGA ; *S. pyogenes*)

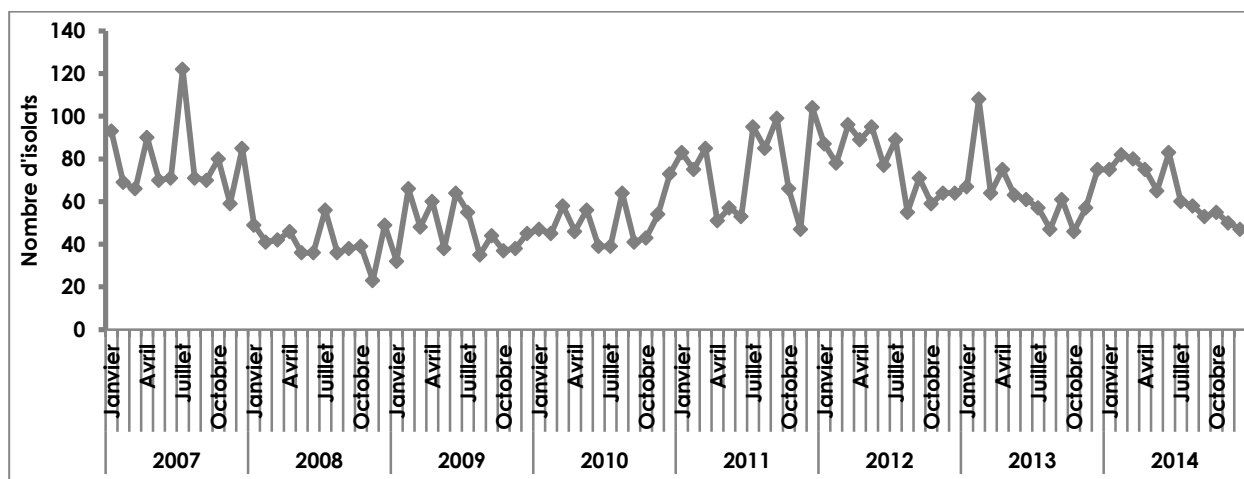
En 2014, **819 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (ou Streptocoques du Groupe A, SGA) ont été reçus par le CNR-Strep (Fig. 14).



**Figure 14.** Répartition annuelle des isolats de *S. pyogenes* reçus par le CNR-Strep depuis 2006.

L'augmentation du nombre d'isolats de SGA décrite depuis 2008 se poursuit en 2014 malgré le léger infléchissement observé en 2013. Le nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2014 correspondant à une augmentation de l'ordre de 60% depuis 2008. Il est à noter que le pic observé en 2007 est lié à l'enquête prospective nationale «CNR-Strep-InVS» qui s'est déroulée entre Novembre 2006 et Novembre 2007.

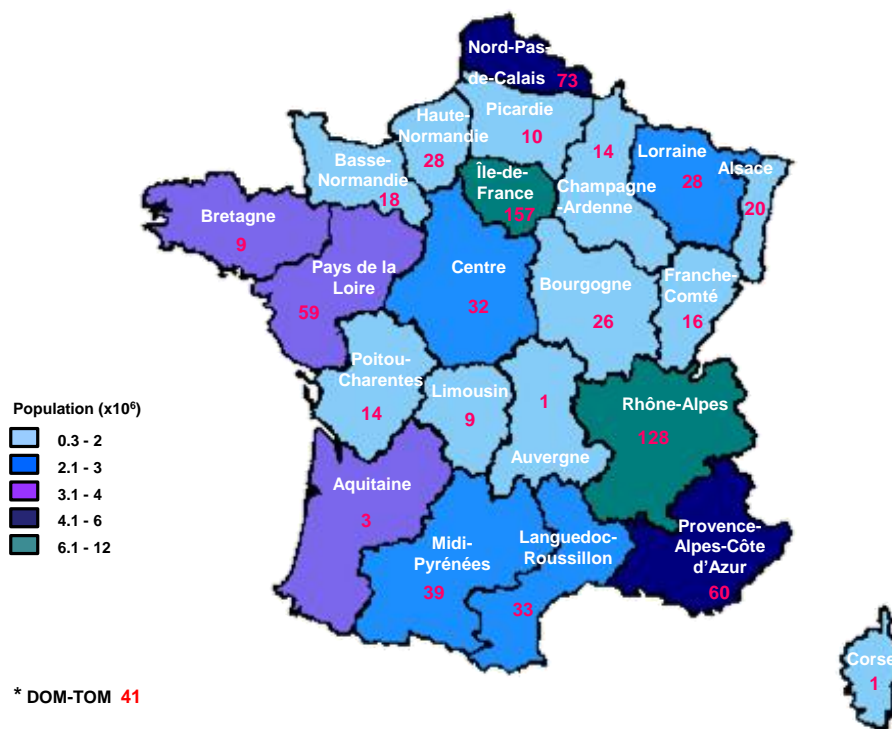
La répartition mensuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis Janvier 2007 est représentée en fonction de la date d'isolement dans la figure 15.



**Figure 15.** Distribution des isolats de *S. pyogenes* reçus par le CNR-Strep depuis Janvier 2007 en fonction de la date d'isolement.

En 2014, 60% des isolats de SGA sont parvenus au CNR-Strep au cours du premier semestre. Une diminution progressive du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep a été constatée entre les mois de juin et décembre 2014.

L'origine géographique des 819 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep est représentée sur la figure 16.

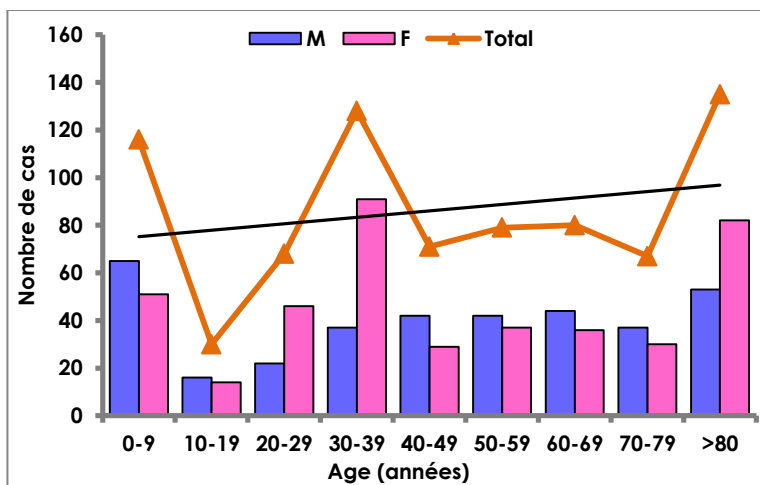


**Figure 16.** Répartition géographique des 819 isolats de *S. pyogenes* reçus par le CNR-Strep en 2014 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> Janvier 2015).

1. En 2014, comme depuis 2007, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs (N=157/819, soit 19,2%). Il est à noter que parmi les 819 isolats reçus par le CNR-Strep en 2014, 41 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=39) et Tahiti (n=2)).

Après dédoublement, les **787 souches** de SGA ont été expertisées. Dans le cas où plusieurs isolats sont reçus pour un même patient et que les premiers marqueurs moléculaires sont identiques, le génotypage moléculaire est appliqué sur l'isolat le plus invasif, les autres étant considérés comme doublons.

2. Parmi les **787 souches** de SGA reçues en 2014, **147 avaient été isolées chez des enfants (<18 ans) et 640 souches provenaient de patients adultes (≥18 ans)**. Les caractéristiques démographiques rattachées à ces 787 cas sont présentées dans la figure 17.



**Figure 17.** Distribution des 787 souches de *S. pyogenes* reçues par le CNR-Strep en 2014 en fonction des données démographiques des patients.

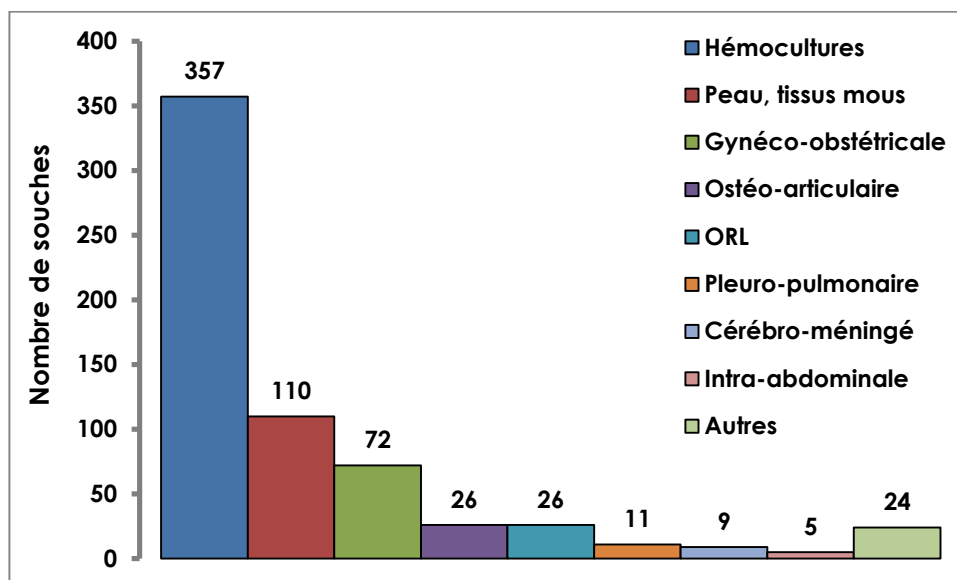
Parmi les **787 souches** de SGA expertisées en 2014, 46% provenaient d'un échantillon biologique prélevé chez un individu de sexe masculin et 54% chez un individu de sexe féminin. Plus précisément, chez les patients âgés de 20 à 39 ans et à partir de 80 ans, les souches de SGA provenaient principalement de femmes. En revanche chez les enfants jusqu'à 10 ans et chez les patients âgés de 40 à 79 ans, les souches de SGA avaient majoritairement une origine masculine. On peut noter que globalement le nombre de souches de SGA par tranche d'âges augmente avec l'âge des patients.



## SGA et infections de l'adulte

Au cours de l'année 2014, 640 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **539** étaient responsables d'**infections invasives** et **101** isolées au cours d'**infections non-invasives** ou de **colonisations**.

Les sites d'isolement des 640 souches de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 18.



**Figure 18.** Répartition par type de prélèvement des 640 souches de *S. pyogenes* expertisées par le CNR-Strep en 2014.

La majorité des souches a été isolée par hémocultures (357/640 soit 55,8%). Les prélèvements dermatologiques (110/640 soit 17,2%) ont été réalisés au niveau d'infections profondes ou de lésions superficielles. Les prélèvements ORL comportent notamment des souches isolées du pharynx de sujets présentant une angine aiguë ou un portage, appartenant à l'entourage de malades atteints d'infections invasives ou prélevés à l'occasion de cas groupés. Les 24 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient d'une chambre implantable (n=1), écoulement oculaire (n=1), urines (n=3) et d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée (n=19).

Le détail des 539 infections invasives est présenté dans le Tableau 2 et la figure 19.

**Tableau 2.** Infections invasives dues aux 539 souches de *S. pyogenes* expertisées par le CNR-Strep en 2014.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Septicémie sans foyer</b>	79	14,7	79	100	14	17,7	15	19
<b>Infections dermatologiques</b>								
DHN	62	11,5	26	41,9	19	30,6	8	12,9
Erysipèle	89	16,5	78	87,6	11	12,4	5	5,6
Autres infections cutanées	91	16,9	64	70,3	14	15,4	2	2,2
<b>Infections gynéco-obstétriques</b>	88	16,3	36	40,9	7	8	2	2,3
<b>Infections pleuro-pulmonaires</b>	41	7,6	29	70,7	9	22	5	12,2
<b>Infections ostéo-articulaires</b>	41	7,6	15	36,6	4	9,8	1	2,4
<b>ORL</b>	18	3,3	16	88,9	2	11,1	0	0,0
<b>Infections endo-vasculaires</b>	10	1,9	9	90	5	50,0	3	33,3
<b>Méningites</b>	10	1,9	0	0	1	10	1	10
<b>Infections intra-abdominales</b>	6	1,1	2	33,3	1	16,7	1	16,7
<b>Autres</b>	4	0,7	3	75	0	0	0	0

\*Syndrome de choc toxique streptococcique

Quatre-vingt-quatre pour cent des souches étudiées étaient responsables d'infections invasives (539/640). Parmi celles-ci, les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 14,7% des cas. Les manifestations dermatologiques représentaient 37,8% des cas incluant 62 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 89 cas d'érysipèle et 91 autres types d'infections cutanées. Parmi les 88 infections gynéco-obstétricales, qui représentent 16,3% des cas d'infections invasives, la majorité était des infections du post-partum reconnues dans les quelques heures ou jours suivant l'accouchement (n=47). Du fait de l'application des recommandations du comité technique national des infections nosocomiales (Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5C N°21 du 22 janvier 2004) et de leur caractère rare ou particulier, ces infections du post-partum sont signalées aux DDASS, CCLIN et InVS et font l'objet d'une investigation locale. Leurs manifestations les plus fréquentes sont des endométrites avec ou sans hémocultures positives; exceptionnellement des chorioamniotites. En dehors de ces cas survenus en post-partum, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 5 infections liées à un dispositif intra-utérin, 1 cas d'infection post interruption médicale de grossesse, une chorioamniotite, 2 infections post abortum, 9 péritonites pelviennes dont une survenue post insémination, 3 salpingites, 2 bartholinites et 18 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical dont 12 septicémies.

A l'exception des infections pleuro-pulmonaires qui ne représentent 2014 que 7,6% des infections invasives versus 10,4% en 2013, la fréquence des autres types d'infections reste stable au regard aux années précédentes.

Les différents types de manifestations cliniques des infections invasives à SGA décrites en 2014, sont présentés selon les données démographiques des patients dans la figure 19.

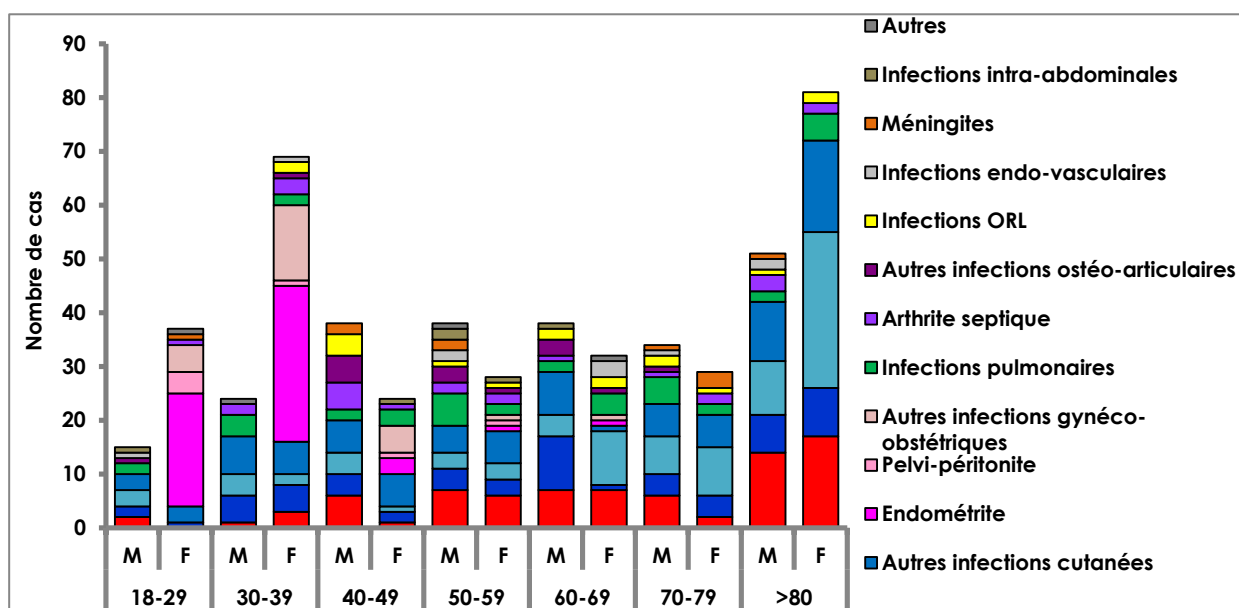


Figure 19. Distribution des différents types de manifestations cliniques des 539 cas d'infections invasives à S.pyogenes décrites par le CNR-Strep en 2014.

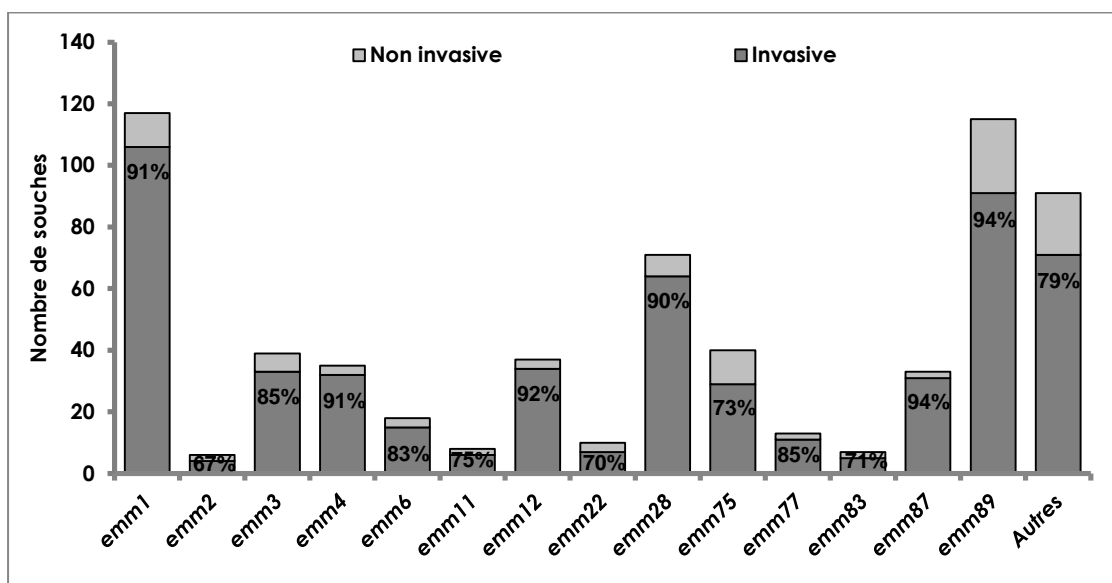
Les septicémies sans foyer identifié et les infections de la peau et des tissus mous surviennent plus fréquemment chez les patients de plus de 60 ans. Les infections gynéco-obstétricales représentent la plus fréquente des manifestations cliniques d'infections invasives à SGA survenant chez les femmes avant 40 ans. En revanche, chez les patients de sexe masculin ce sont les infections ostéo-articulaires et les infections de la peau et des tissus mous qui prédominent.

**Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)** a été identifié chez 87 patients (16,1% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 26,4% des cas (23 patients). Les DHN ont été associées à un syndrome de choc toxique dans 30,6% des cas. Sur l'ensemble des infections invasives, 43 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de

la souche, soit dans 8% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les septicémies sans foyer identifié (19%). La relation entre syndrome de choc toxique streptococcique et génotype *emm* est analysée plus loin.

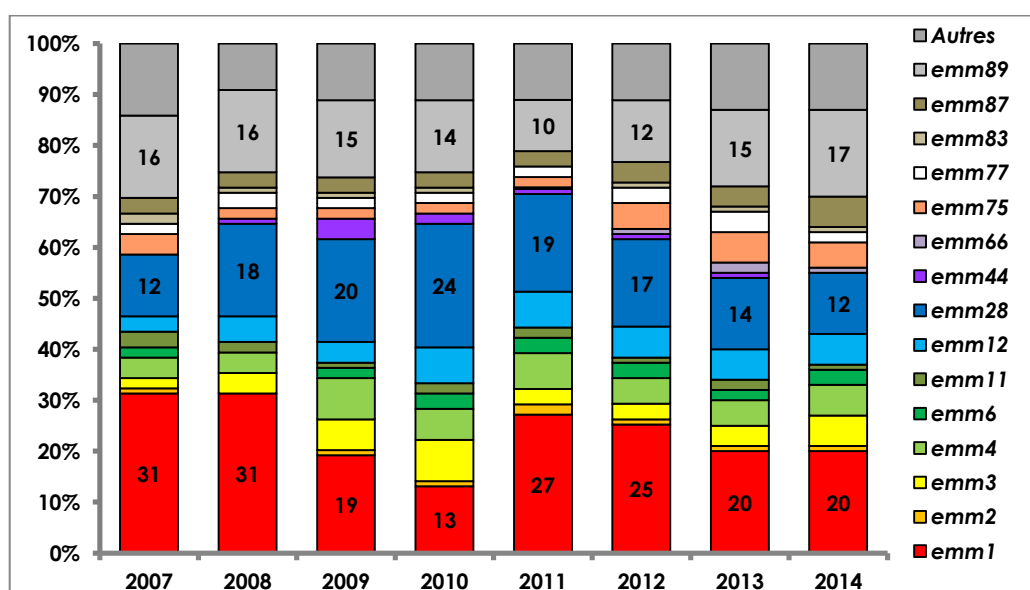
**Les 101 infections non invasives** incluaient : 47 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 24 infections ou portages vaginaux, 24 infections (angines, phlegmon amygdalien, otite) ou colonisations de la sphère ORL et 6 cas pour lesquels le diagnostic n'a pas été renseigné. Ces souches ont été analysées sur demande des correspondants du CNR-Strep, ce faible pourcentage est en accord avec la politique de demande du CNR où seules les souches invasives sont demandées.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des souches sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 20 et 21).



**Figure 20.** Distribution des différents génotypes *emm* des 640 souches de *S. pyogenes* expertisées en 2014 selon leur caractère invasif ou non invasif.

En 2014, **62 génotypes *emm* différents** ont été identifiés parmi les 539 souches invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep. La répartition des 15 génotypes *emm* les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives est représentée (Fig. 21).



**Figure 21.** Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives entre 2007 et 2014.

**Parmi les 15 génotypes les plus fréquents, les trois génotypes prédominants** sont : *emm1* (20%), *emm28* (12%), et *emm89* (17%), représentant 49% des souches invasives (n=261).

- Le génotype *emm1*, réputé le plus virulent, représente 20% des souches invasives (n= 106). La diminution de la fréquence des souches *emm1* amorcée en 2011 se stabilise, passant respectivement de 27% en 2011, 25% en 2012 à 20% en 2013 et 2014. Le génotype *emm1* reste néanmoins majoritaire.
- Le génotype *emm28* représente 12% des souches invasives (n=64). Alors que la fréquence des souches *emm28* était en constante augmentation depuis 2007 atteignant 24% des souches invasives en 2010, la diminution de leur fréquence observée en 2011 se poursuit en 2014 atteignant 12% des souches invasives. Cependant, le génotype *emm28* reste dominant et constitue, comme en 2013, le troisième génotype en termes de fréquence.
- Les souches *emm89* représentent 17% des souches invasives (n=91). L'augmentation, depuis 2011, de la fréquence de ce génotype se poursuit, atteignant respectivement 10%, 12%, 15% et 17% des souches invasives en 2011, 2012, 2013 et 2014. Depuis 2013, il constitue le deuxième génotype en termes de fréquence.

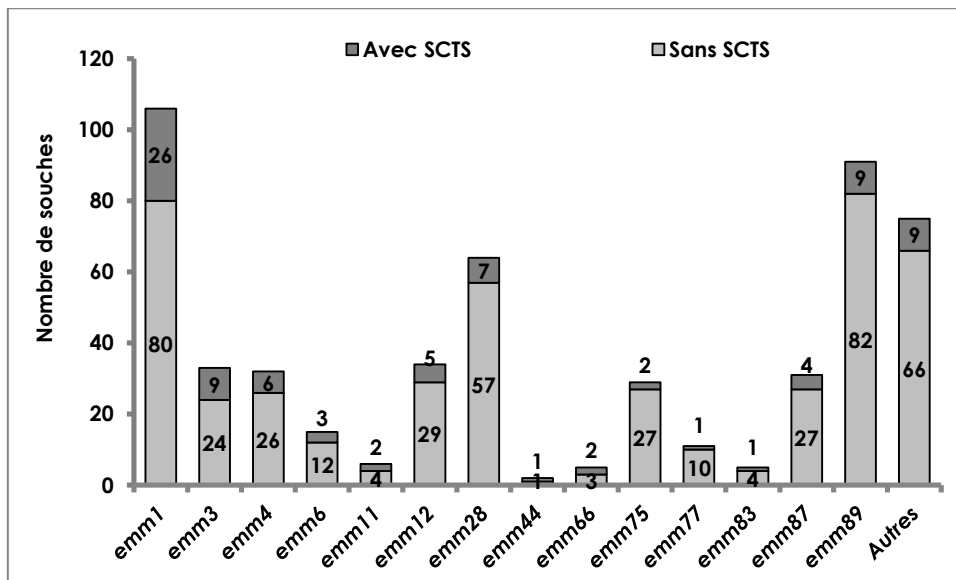
**Les 7 génotypes suivants** : *emm3*, *emm4*, *emm6*, *emm12*, *emm75*, *emm77* et *emm87* représentent chacun 2 à 6% des souches invasives expertisées en 2014. Parmi eux, les souches de génotype *emm3* responsables d'infections sévères étaient en augmentation depuis 2007 atteignant 8% en 2010. Après une diminution puis une stabilisation, l'augmentation de la fréquence de ce génotype, amorcée en 2013, se confirme en 2014, pour atteindre 6% des souches invasives. De la même façon, la fréquence des souches de génotype *emm4* et *emm87* augmente légèrement en 2014 pour atteindre 6% des souches invasives. La fréquence des souches *emm12* en augmentation depuis 2007 reste stable à 6% depuis 2012. Au contraire la fréquence d'isolement du génotype *emm77* en augmentation depuis 2012, atteignant 4% des souches invasives en 2013, diminue à 2% en 2014. Les souches de génotype *emm6* et *emm75* restent stable représentant respectivement 3% et 5% des souches invasives en 2014.

**Les 4 génotypes** *emm2*, *emm11*, *emm66* et *emm83* représentent chacun 1% du total des souches invasives. Contrairement aux années précédentes, seules 2 souches invasives de génotype *emm44* ont été identifiées en 2014.

Les 47 autres génotypes identifiés en 2014, regroupent 72 souches correspondant à 13,4% des souches invasives. Ils incluent chacun 1 à 5 souches et représentent chacun moins de 1% des souches.

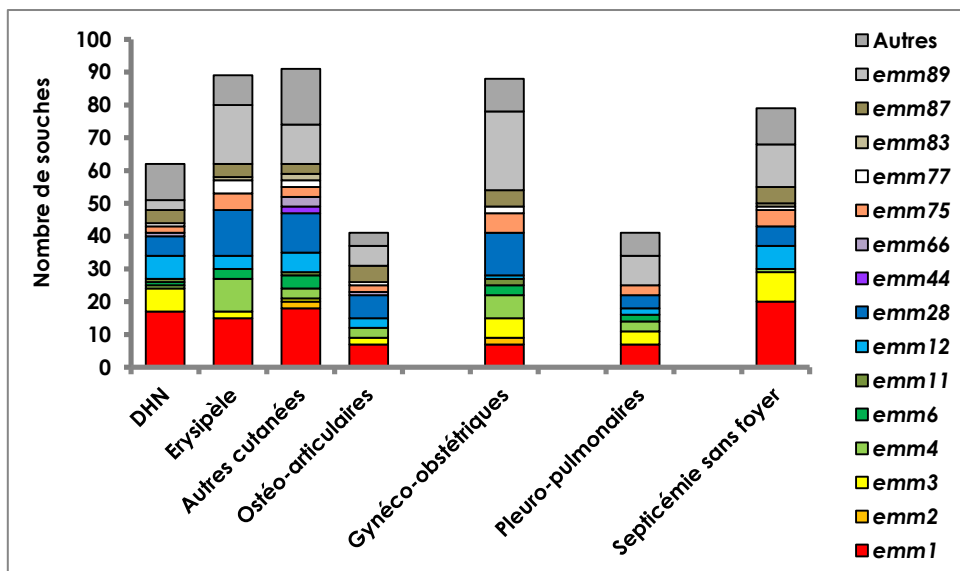
#### **Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques.**

Les souches de génotype *emm1* sont associées dans 25% des cas à un **syndrome de choc toxique streptococcique**, alors que chez les deux autres génotypes les plus fréquents *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 11% et 10% des cas. Les souches de génotype *emm3* sont également associées à une fréquence élevée de SCTS, à savoir 27% en 2014, alors que pour l'ensemble des infections invasives, tout génotype confondu, ce syndrome survient en moyenne dans 16% des cas (Fig. 22).



**Figure 22.** Répartition des 14 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS).

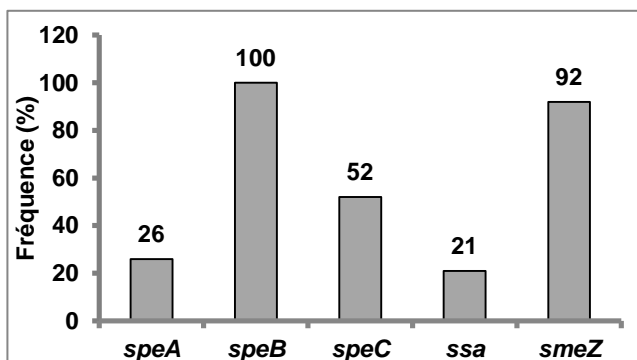
La distribution des 15 génotypes emm les répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la figure 23.



**Figure 23.** Répartition des 15 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2014 par le CNR-Strep.

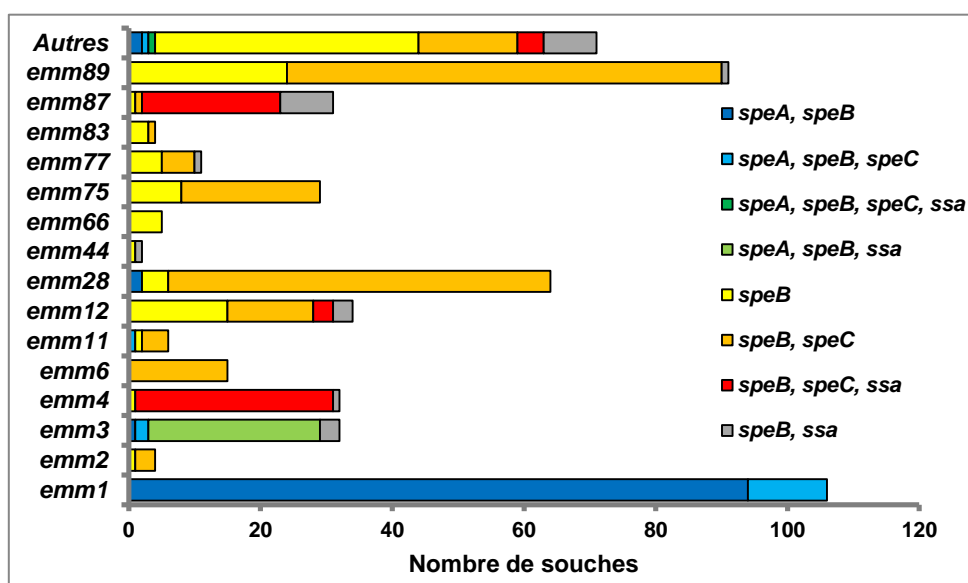
En 2014, parmi les souches invasives de SGA décrites par le CNR-Strep, les **infections de la peau et des tissus mous** impliquaient majoritairement des souches de génotype **emm1** responsables de respectivement 27%, 17% et 20% des DHN, érysipèles et autres types d'infections de la peau et des tissus mous. Les souches responsables des seuls cas d'**érysipèles** appartenaient, par ordre de fréquence, aux génotypes **emm89** (20%), **emm1** (17%) et **emm28** (16%). La plupart des **infections ostéo-articulaires** étaient provoquées par des souches de génotype **emm1** et **emm89**. Contrairement aux années précédentes, les **infections gynéco-obstétricales** impliquaient dans 27% des cas des souches de génotype **emm89** et dans 15% des cas des souches de génotype **emm28**, les souches de génotype **emm1** ne représentant que 8% de ce type de manifestation clinique. Les **infections pleuro-pulmonaires** étaient principalement provoquées par des souches de génotype **emm89** et **emm1** dont la fréquence s'élevait respectivement à 22% et 17%. Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (25%), **emm89** (17%) et **emm28** (11%).

Les gènes *speA*, *speC*, *Ssa* et *SmeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 26%, 52%, 21% et 92% des souches de SGA responsables d'infections invasives (Figure 24). Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.



**Figure 24.** Fréquence des gènes codant les exotoxines ou superantigènes des 539 souches invasives de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2014 est représentée dans la figure 25.



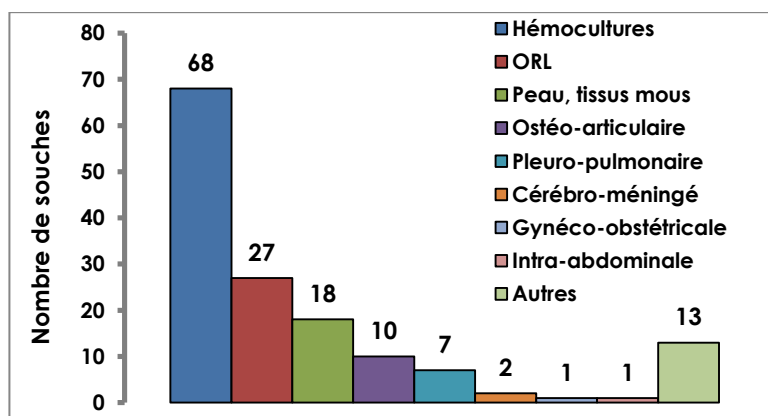
**Figure 25.** Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 539 souches invasives de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

*speA* localisé sur un prophage a été détecté chez 142 souches, en particulier de génotype *emm1* (n=106 ; 75%) et *emm3* (n=29; 20%). Les autres souches porteuses de *speA* (7; 5%) se répartissaient parmi 6 génotypes différents. *speC* a été retrouvé parmi les 15 génotypes *emm* les plus fréquents à l'exception des génotypes *emm44* et *emm66*. Notamment dans plus de 90% des souches de génotype *emm4*, *emm6* et *emm28*. Quinze génotypes *emm* différents sont représentés parmi les souches porteuses de *ssa*, dont plus de 90% des souches de génotype *emm3*, *emm4* et *emm87*. Toutes les souches de génotype *emm1* possédaient le gène *sic*.

## SGA et infections de l'enfant

Au cours de l'année 2014, 147 souches non redondantes de SGA isolées chez des enfants (<18 ans) ont été expertisées dont **108** étaient responsables d'**infections invasives** et **39** isolées au cours d'**infections non-invasives** ou de **colonisations**.

Les sites d'isolement des 147 souches pédiatriques de SGA sont indiqués ci-dessous dans la figure 26.



**Figure 26.** Répartition par type de prélèvement des 147 souches pédiatriques de *S. pyogenes* expertisées par le CNR-Strep en 2014.

La majorité des souches a été isolée dans des hémocultures (68/147 soit 46,3%) puis de prélèvements dermatologiques superficiels ou profonds (27/147 soit 18,4%) et de prélèvements ORL (18/147 soit 12,2%). Les 13 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient de prélèvement oculaire (n=1), liquide gastrique (n=3), autopsie (n=1), urines (n=2) et d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée (n=6).

Le détail des 108 infections invasives pédiatriques est présenté dans le Tableau 3.

**Tableau 3.** Infections invasives dues aux 108 souches pédiatriques de *S. pyogenes* expertisées par le CNR-Strep en 2014.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Septicémie sans foyer</b>	11	10	11	100	1	9,1	3	27,3
<b>Infections dermatologiques</b>								
DHN	9	8,3	5	55,6	1	11	0	0
Erysipèle	2	1,9	1	50	0	0	0	0
Autres infections cutanées	23	21,3	19	82,6	3	13,0	1	4,3
<b>Infections ostéo-articulaires</b>	23	21,3	11	48	0	0,0	0	0
<b>Infections pleuro-pulmonaires</b>	15	13,9	6	40	4	26,7	5	33,3
<b>ORL</b>	14	13	10	71,4	5	36	2	14,3
<b>Méningites</b>	4	3,7	2	50	0	0	1	25
<b>Infections intra-abdominales</b>	3	2,8	2	66,7	0	0	0	0
<b>Infections gynéco-obstétriques</b>	2	1,9	1	50	0	0	0	0
<b>Autres</b>	2	0,4	0	0	0	0	0	0

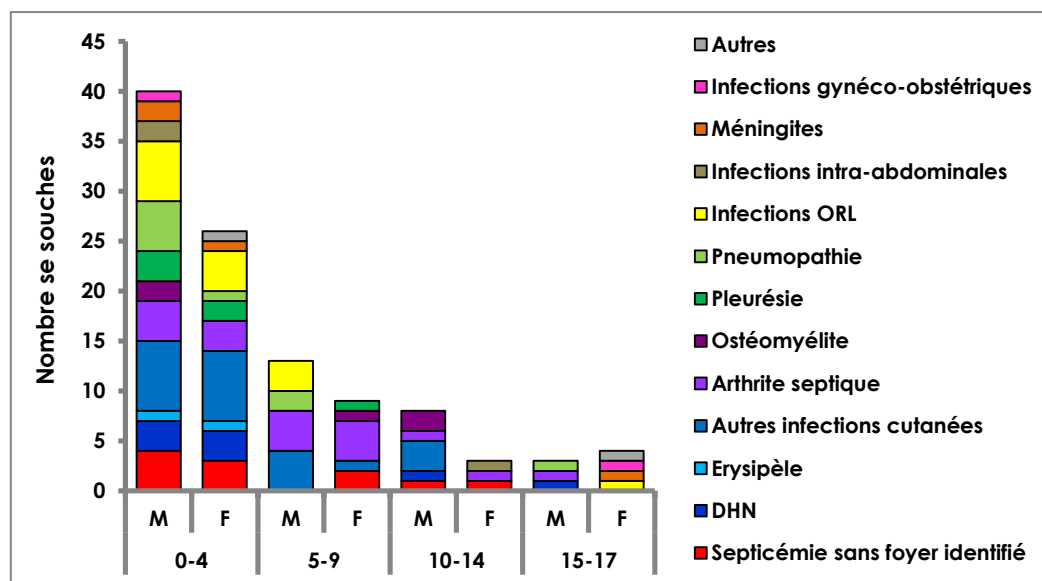
Soixante-treize pour cent des souches étudiées étaient responsables d'infections invasives (108/147). Les septicémies sans foyer infectieux identifiées représentaient 10% des cas. Les infections dermatologiques représentaient 31,5% des cas incluant 9 cas de DHN, 2 cas d'érysipèle et 23 autres types d'infections cutanées. Les infections ostéo-articulaires représentaient 21,3% des cas, incluant 18 arthrites simples et 5 infections osseuses. Les infections

pleuro-pulmonaires représentaient le quatrième grand type d'infections invasives (13,9%), accompagnées d'une pleurésie dans 40% des cas.

Un SCTS a été identifié chez 14 patients (13%) dont 3 cas (21,4%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des infections invasives pédiatriques, 12 décès (11,15%) ont été signalés.

La fréquence des autres types d'infections reste stable au regard aux années précédentes.

Les différents types de manifestations cliniques pédiatriques des infections invasives à SGA décrites en 2014, sont présentés selon les données démographiques des patients dans la figure 27.



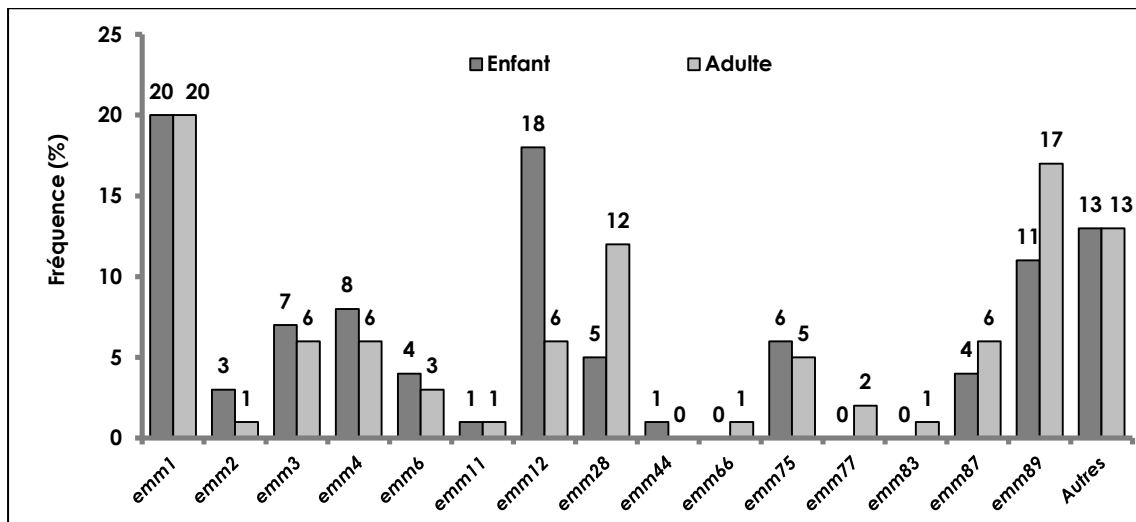
**Figure 27.** Distribution des différents types de manifestations cliniques des 108 cas d'infections invasives pédiatriques à *S. pyogenes* décrites par le CNR-Strep en 2014.

Les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 81% des cas d'enfants âgés de moins de 10 ans (n=88) et dans 62% des cas de prélèvements effectués chez des garçons (n=67). Les infections de la peau et des tissus mous étaient prédominantes chez les enfants avant 5 ans et chez les enfants âgés de 10 à 14 ans. Au contraire chez les enfants entre 5 et 9 ans, les infections ostéo-articulaires étaient majoritaires. En 2014, seules 6 infections invasives à SGA ont été décrites pour la tranche d'âge 15-17 ans.

Les **39 infections non invasives** comportaient : 21 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 13 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 2 cas de colonisation du liquide gastrique, une infection oculaire et 2 cas pour lesquels le diagnostic n'a pas été renseigné.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des 108 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures et tableau ci-dessous (Fig. 28, 29, 30, 31 et 32).





**Figure 28.** Comparaison adulte/enfant de la distribution des 15 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives.

**Chez l'enfant 25 génotypes emm différents ont été identifiés parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les trois génotypes prédominants** sont : *emm1* (20%), *emm12* (18%), et *emm89* (11%), représentant 49% des souches invasives (n=53).

- Le génotype *emm1*, réputé le plus virulent, représente 20% des souches invasives (n=22).
- Les souches *emm12* représentent 18% des souches invasives (n=19). Ce génotype est beaucoup fréquent dans les infections invasives pédiatriques que parmi les infections invasives de l'adulte.
- Le génotype *emm89* représente 11% des souches invasives pédiatriques (n=12), se situant en troisième position en 2014 alors qu'il ne représentait que 6% des infections invasives pédiatriques en 2013.

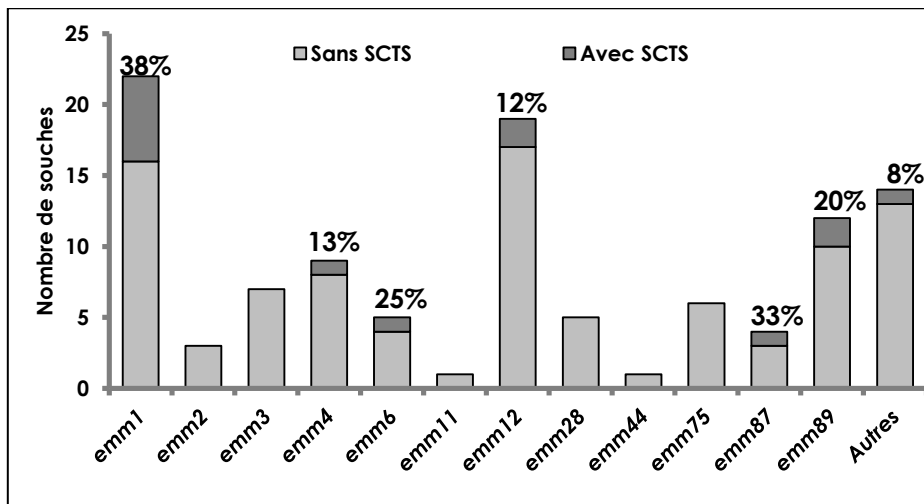
**Les 7 génotypes suivants** : *emm2*, *emm3*, *emm4*, *emm6*, *emm28*, *emm75* et *emm87* représentent chacun 3 à 8% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2014. Parmi eux, les souches de génotype *emm28* sont 2 fois moins fréquentes dans les invasives pédiatriques que chez l'adulte ne représentant 5% des souches. Au contraire, les génotypes *emm2*, *emm3*, *emm4*, *emm6* et *emm75* sont plus fréquents que chez l'adulte.

**Les génotypes** *emm11* et *emm44* représentent chacun 1% des souches invasives pédiatriques.

**Les génotypes** *emm66*, *emm77* et *emm83* n'ont pas été identifiés parmi les souches invasives pédiatriques.

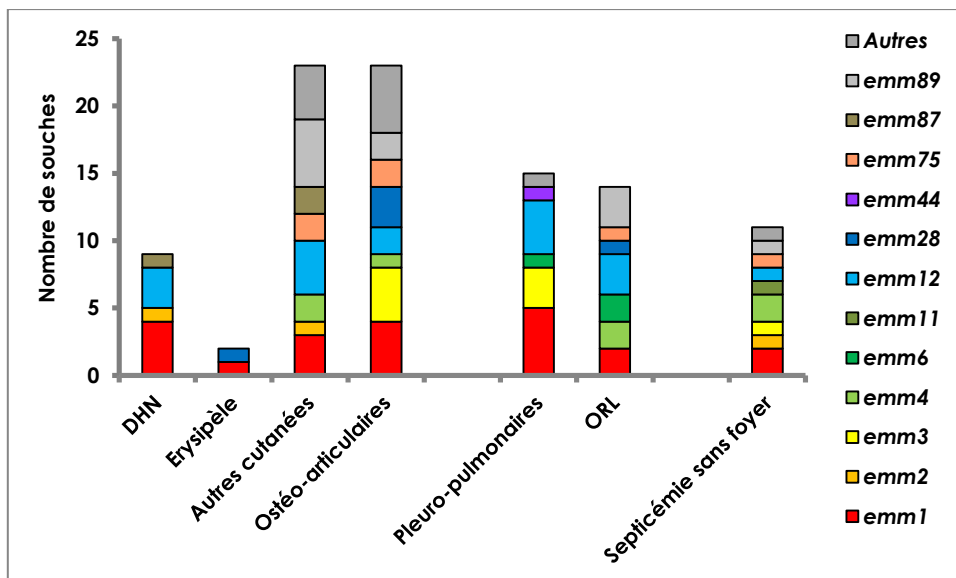
#### **Associations entre génotypes emm et manifestations cliniques.**

**Un syndrome de choc toxique streptococcique** a été décrit dans 13% des infections invasives pédiatriques (Fig. 29). Les souches responsables de SCTS se répartissaient parmi 7 génotypes différents ; *emm1*, *emm3*, *emm4*, *emm12*, *emm50*, *emm87* et *emm89*. Comme au cours des infections invasives de l'adulte, les souches pédiatriques de génotype *emm1* sont associées dans 27% des cas à un SCTS. Cependant alors que le deuxième génotype le plus fréquent chez l'adulte, *emm89*, est associé à un SCTS dans 10% des cas, chez l'enfant le taux de SCTS atteint 17%. Aucun SCTS n'a été décrit avec une souche pédiatrique de génotype *emm3* ou *emm28* alors que ces génotypes sont associés à une fréquence élevée de SCTS s'élevant respectivement à 27% et 11% au cours des infections invasives de l'adulte.



**Figure 29.** Répartition des souches invasives pédiatriques responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en fonction du génotype.

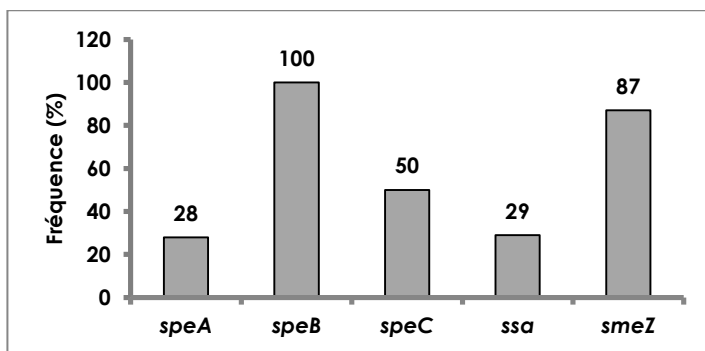
La distribution des génotypes les répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 30.



**Figure 30.** Répartition des génotypes les plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites en 2014 par le CNR-Strep.

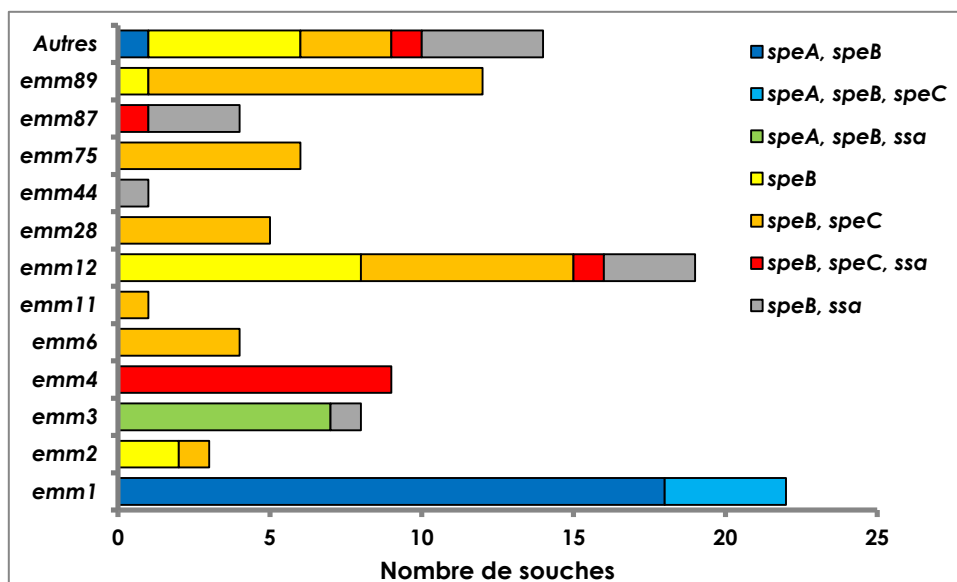
Les infections pédiatriques de la **peau et des tissus mous** décrites en 2014 par le CNR-Strep, impliquaient majoritairement des souches de génotypes **emm1** (24%) et **emm12** (21%). Les souches de génotype **emm1** étaient également les plus fréquentes parmi les **infections pédiatriques pleuro-pulmonaires** atteignant un taux de 33%. Les infections pédiatriques **ostéo-articulaires** étaient provoquées dans 17% des cas par des souches de génotypes **emm1** ou **emm3** (17%). Les **infections ORL** impliquaient dans 21% des cas des souches **emm12** ou **emm89**. Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (18%) et **emm4** (18%).

Les gènes **speA**, **speC**, **Ssa** et **SmeZ** codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 28%, 50%, 29% et 87% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives (Fig. 31). Le gène chromosomique **speB**, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.



**Figure 31.** Fréquence des gènes codant les exotoxines ou superantigènes des 88 souches pédiatriques invasives de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2013 parmi les souches pédiatriques invasives, est représentée dans la figure 32.



**Figure 32.** Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 108 souches pédiatriques invasives de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

La corrélation observée entre les différentes associations de gène de toxine et les génotypes est identique pour les souches pédiatriques à celle observée avec les souches invasives de l'adulte.

**En 2014, le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep est stable par rapport à 2013 totalisant plus de 800 cas. L'analyse des souches invasives a montré que les principaux génotypes *emm* sont toujours représentés par *emm1*, *emm28* et *emm89*. En revanche nous constatons chez l'adulte comme chez l'enfant, une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm89* au dépend du génotype *emm28*. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.**

## Investigation des cas groupés à SGA et SGC/SGG

En 2014, 72 souches de *Streptococcus pyogenes* ont été adressées au CNR-Strep dans le cadre d'une suspicion de cas groupés d'infections communautaires ou nosocomiales ainsi que 2 souches de *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*. Pour l'ensemble de ces 74 souches, l'expertise a été complétée par une comparaison des souches impliquées dans la suspicion de cas groupés. La comparaison des souches s'effectue le plus souvent par PFGE à l'exception des souches de génotype *emm1* pour lesquelles cette technique est peu discriminante. Dans ce cas le gène *sic* peut être séquencé et les séquences sont comparées entre elles. Les échanges d'informations entre les équipes de l'InVS recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le CNR-Strep ont été formalisés au cours de l'année 2014. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans les Tableaux 4 et 5.

### Détail des 21 épisodes de cas groupés analysés en 2014 (Tableaux 4 et 5)

Vingt épisodes de cas groupés d'infection ou de colonisation par *Streptococcus pyogenes* et un épisode de cas groupés d'infection par *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* ont été confirmés par le CNR-Strep. L'origine clonale des souches a été confirmée par la similitude des marqueurs moléculaires.

Les 21 cas groupés ont concernés 74 personnes (49 malades, 21 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal et 4 nouveau-nés colonisés). Ces épisodes ont eu lieu dans 18 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 21 épisodes, incluant de 2 à 13 isolats chacun, ont concerné :

- 13 épisodes d'infections du post-partum, dont 6 avec transmission familiale et 4 épisodes d'infections materno-fœtales.
- 7 cas groupés nosocomiaux incluant un cas groupé survenu dans un EHPAD et un second survenu dans un service de soins de suite.
- 1 épidémie d'angines survenue au sein d'un établissement scolaire.

Sur un total de 49 malades, 6 SCTS ont été signalés chez des femmes entre 31 et 85 ans. Trois décès ont été rapportés dont 2 sont survenus chez 2 jeunes femmes âgées de 26 et 31 ans atteintes d'infections gynéco-obstétricales associées à un SCTS pour l'une d'entre elles. Le dernier décès signalé concernait une femme de 85 ans atteinte d'une bactériémie à porte d'entrée cutanée.

Les isolats de SGA des 48 malades et 24 contacts liés aux épisodes survenus en 2014 appartiennent à 15 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 10 appartiennent à l'un des 15 génotypes *emm* majoritaires en 2014. Le génotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 33% (n=24) de l'ensemble des isolats.

**Tableau 4 : Episodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2014.**

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
1	<b>Index</b>	F	30	Vaginal	Endométrite post-partum	emm2		Transmission familiale
	Contact	M	33	Pharyngé	Portage pharyngé du mari	emm2		
2	<b>Index</b>	F	31	Péritonéal	Péritonite + SCTS	emm89	89-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	34	Hémoculture	Péritonite + SCTS	emm89	89-A	
3	<b>Index</b>	F	64	Cutané	Cellulite + SCTS	emm1	1-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	40	Cutané	Erysipèle + SCTS	emm1	1-A	
4	<b>Index</b>	F	35	Vaginal	Infection post-partum	emm89	89-A4	Post-partum, Nosocomial non exclu
	Malade n°2	NR	NP	Pharyngé	Angine	emm89	89-A4	
	Malade n°3	F	29	Vaginal	Infection post-partum	emm89	89-A4	Transmission materno-fœtale
	Nouveau-né	F	<1 jour	Liquide gastrique	Colonisation	emm89	89-A4	
	Contact	NR	NR	Pharyngé	Portage pharyngé	emm82		
5	<b>Index</b>	F	28	Hémoculture	Pyélonéphrite post-partum	emm12		Transmission materno-fœtale
	Nouveau-né	M	<1 jour	Liquide gastrique	Colonisation	emm12		
	Malade n°2	F	31	Vaginal	Endométrite post-partum	emm77		Souche non reliée
6	<b>Index</b>	F	84	Hémoculture	Arthrite septique + SCTS	emm89	89-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	92	Hémoculture	Arthrite septique	emm89	89-A	
	Malade n°3	F	58	Hémoculture	Bactériémie sans foyer identifié	emm89	89-A	
7	<b>Index</b>	F	85	Cutané	Erysipèle + SCTS	emm89	89-A4	Transmission intra-hospitalière non exclue
	Malade n°2	M	74	Hémoculture	Pneumopathie	emm89	89-A4	
	Malade n°3	F	62	Sinus	Surinfection de sinusite chronique	emm89	89-A4	
8	<b>Index</b>	F	33	Hémoculture	Endométrite post-partum	emm1		Transmission materno-fœtale
	Nouveau-né	F	<1 jour	Liquide gastrique	Colonisation	emm1		

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion	
9	<b>Index</b>	F	26	Liquide péritonéal	Péritonite pelvienne post-partum	emm6		Transmission materno-fœtale	
	Nouveau-né	F	<1 jour	Liquide gastrique	Colonisation	emm6			
	Contact	F	NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm75		Transmission familiale	
	Contact	F	NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm75			
	Contact	F	NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm75			
10	<b>Index</b>	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	emm22		Transmission familiale	
	Contact	M	36	Pharyngé	Portage pharyngé du mari	emm22			
11	<b>Index</b>	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	emm3		Transmission familiale	
	Contact	M	34	Pharyngé	Portage pharyngé du mari	emm3			
12	<b>Index</b>	F	35	Vaginal	Infection post-partum	emm4	4A1	Post-partum, nosocomial non exclu	
	Contact	F	6	Pharyngé	Portage pharyngé	emm4	4A1		
	Malade n°2	F	31	Vaginal	Infection post-partum	emm4	4A7		
	Malade n°3	F	35	Vaginal	Infection post-partum	emm8			Transmission familiale
	Contact	M	5	Pharyngé	Portage pharyngé	emm89			
	Contact	F	36	Pharyngé	Portage pharyngé	emm2			<i>Souches non reliées</i>
	Malade n°4	F	35	Vaginal	Endométrite post-partum	emm12			
13	<b>Index</b>	F	NP	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	emm89		Transmission intra-hospitalière	
	Contact	F	43	Pharyngé	Portage pharyngé	emm89			
14	<b>Index</b>	F	4	Pharyngé	Angine	emm1		Transmission communautaire	
	Contact	M	16	Pharyngé	Portage pharyngé	emm1			
	Malade n°2	M	5	Pharyngé	Angine	emm1			
	Contact	M	6	Pharyngé	Portage pharyngé	emm1			

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
15	<b>Index</b>	F	88	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	emm28	28-B20	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	88	Hémoculture	Bactériémie sans foyer identifié	emm28	28-B20	
	Malade n°3	M	85	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	emm28	28-B20	
	Malade n°4	M	67	Hémoculture	Bactériémie sans foyer identifié	emm28	28-B20	
	Malade n°5	F	100	Hémoculture	Erysipèle	emm28	28-B20	
	Malade n°6	F	87	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	emm28	28-B20	
	Contact		NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28	28-B20	
	Contact		NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28	28-B20	
	Contact		NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28	28-B21	
	Contact		NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28	28-B20	
	Contact		NP	Pharyngé	Portage pharyngé	emm75		
	Malade n°7	F	91	Hémoculture	Bactériémie sans foyer identifié	emm108		
Malade n°8	F	62	Cutané	Erysipèle	emm28	28-B20	Transmission intra-hospitalière	
16	<b>Index</b>	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	emm90	90-A4	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	28	Vaginal	Infection post-partum	emm90	90-A4	
	Contact	F	60	Pharyngé	Portage pharyngé	emm90	90-A4	
17	<b>Index</b>	F	25	Vaginal	Endométrite post-partum	emm77		Transmission familiale
	Contact	M	33	Pharynx	Portage pharyngé du mari	emm77		
18	<b>Index</b>	M	53	Aspiration bronchique	Pneumopathie	emm75		<i>Souche non reliée</i>
	Malade n°2	M	69	Aspiration bronchique	Pneumopathie	emm89	89-A15	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	M	68	Cutané	Surinfection	emm89	89-A15	
	Malade n°4	F	57	Cutané	Surinfection	emm89	89-A6	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
19	<b>Index</b>	F	28	Hémoculture	Endométrite post-partum	emm94		<i>Souche non reliée</i>
	Malade n°2	F	30	Vaginal	Endométrite post-partum	emm89	89-A6	
	Malade n°3	F	30	Vaginal	Infection post-partum	emm89	89-A6	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°4	F	31	Vaginal	Infection post-partum	emm89	89-A6	
20	<b>Index</b>	F	40	Hémoculture	Endométrite post-partum	emm89	89-A4	
	Malade n°2	F	46	Pharyngé	Angine	emm89	89-A4	Transmission intra-hospitalière

NP : non précisé, SCTS : syndrome de choc toxique streptococcique



**Tableau 5 : Episode de cas groupés d'infections à *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* analysés en 2014.**

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
21	Index	F	29	Lochies	Endométrite post-partum	STG62647	STG 62647-A	Post-partum, nosocomial non exclu
	Contact	F	39	Urines	Colonisation post-partum	STG62647	STG 62647-A5	

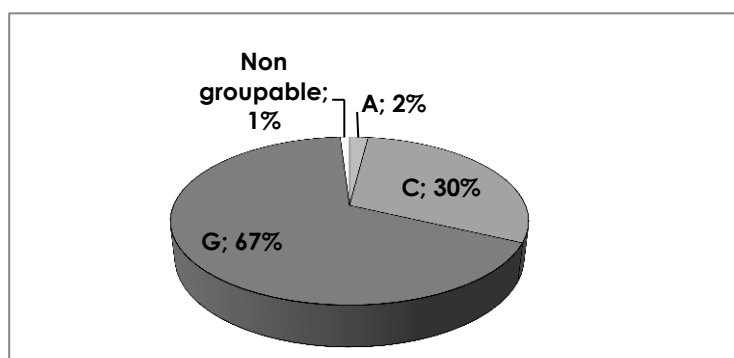
### 3.1. C. Activités relatives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

L'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* comprend des souches humaines appartenant au groupe de Lancefield C ou G, ou plus rarement au groupe A. Ces souches possèdent un pouvoir pathogène proche de celui de *S. pyogenes* dont les facteurs de pathogénicité comme la protéine M et des toxines ou superantigènes. En 2014, le nombre d'isolats de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* s'est élevé à 105 (Tableau 6). Le nombre de souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* adressées au CNR-Strep est donc en constante augmentation depuis 2007. Des données épidémiologiques similaires ont été décrites dans d'autres pays européens soulignant la part croissante de l'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* dans les infections invasives à streptocoques (Kelund et al., Clin Microbiol Infect 2005, Rantala et al., Clin Microbiol Infect 2009)

**Tableau 6 :** Répartition annuelle des souches de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep depuis Janvier 2007.

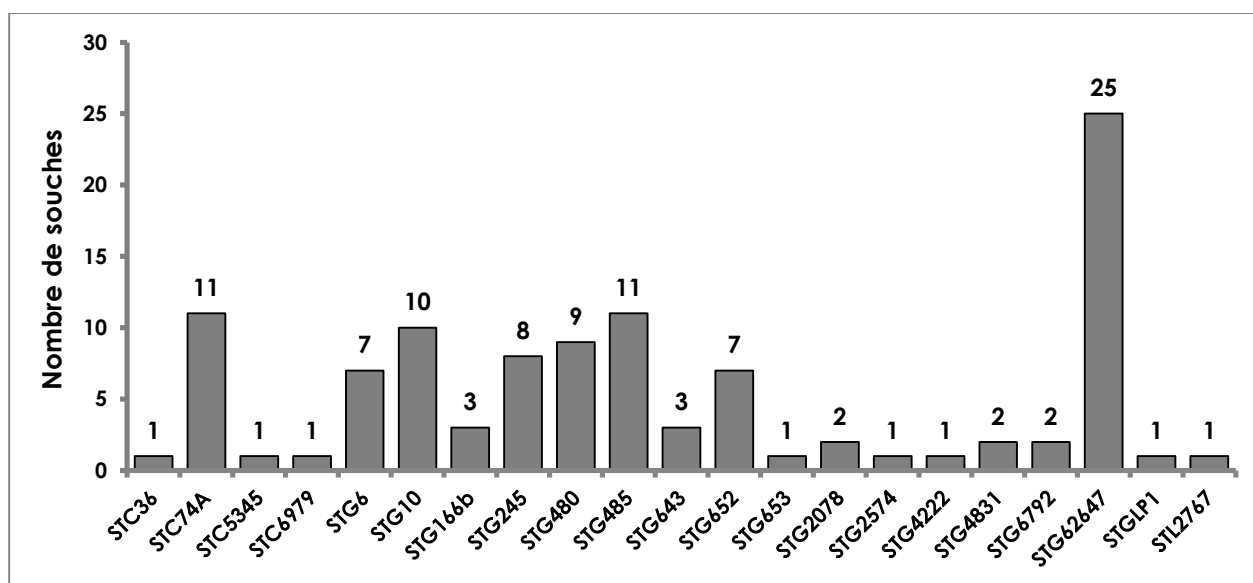
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	17	38	45	54	37	68	74	105

Cent deux souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ont été expertisées au CNR-Strep en 2014 (Fig. 33 et 34).



**Figure 33.** Distribution du groupe de Lancefield des 102 souches de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2014.

Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Vingt et un génotypes *emm* distincts ont été identifiés en 2014 (Fig. 34).



**Figure 34.** Distribution des génotypes *emm* des 102 souches de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2014.

Comme en 2013, le génotype stG62647 est prépondérant en 2014, représentant 23% des souches expertisées. Depuis 2013, les génotypes stC74A et stG485 se démarquent représentant chacun 10% des souches expertisées. En revanche, les souches de génotype stG6 sont en constante diminution depuis 2012 et ne représentant plus que 6% des souches expertisées en 2014

La majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (73/108, soit 68%).

### 3.1. D. Activités relatives aux autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées.

1410 souches appartenant à la famille des *Streptococcaceae* en dehors des souches de streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC) ont été reçues par le CNR-Strep pour expertise entre 2007 et 2014. En 2012, la constitution d'une base de données fiable de profils de spectres pour l'ensemble des espèces de cocci à gram positif catalase négative a été réalisée. Cette base a été validée auprès de différents industriels, elle est utilisée en routine pour identifier la totalité des streptocoques au laboratoire et au CNR. Ainsi toutes les souches envoyées sont identifiées par les techniques usuelles dont la spectrométrie de masse (MALDI-TOF), ainsi que par séquençage du gène *sodA* en cas de nécessité. En 2014, 128 souches de streptocoques non pyogènes ont été adressées au CNR-Strep pour identification et étude de la sensibilité aux antibiotiques (Tableau 7).

**Tableau 7.** Distribution des souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC)) et genres apparentés expertisées en 2014 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe milleri	17
Groupe mitis	42
Groupe mutans	1
Groupe salivarius	6
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	16
Origine animale	7
<i>Abiotrophia</i>	7
<i>Granulicatella</i>	5
<i>Aerococcus</i>	16
<i>Helcococcus</i>	5
<i>Gemella</i>	1
<i>Lactococcus</i>	1
<i>Lactobacillus</i>	1
<i>Actinobaculum</i>	1
<i>Leuconostoc</i>	1

Parmi les souches du genre *Streptococcus* celles appartenant aux groupes *mitis*, *milleri* et au complexe *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* sont les plus fréquentes s'élevant respectivement à 42, 17 et 16 souches. Parmi les souches appartenant aux genres apparentés les souches d'*Aerococcus* sont les plus représentées (n=16). L'expertise d'une souche du genre *Helcococcus* a fait l'objet d'une communication (C3).

## 3.2. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

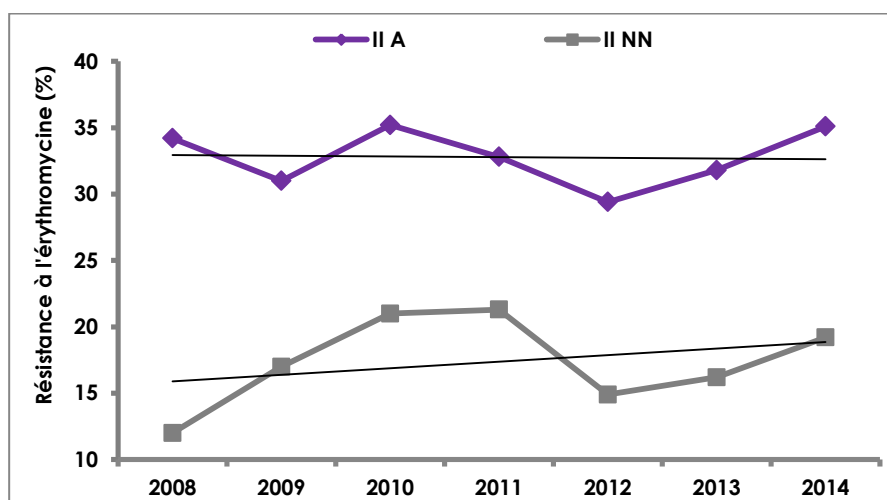
### 3.2. A. SGB et antibiotiques

#### $\beta$ -lactamines

Les SGB restent très sensibles aux  $\beta$ -lactamines qui constituent le traitement de référence. Des souches de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines ont été décrites en Asie et aux Etats Unis (Banno et al., J Clin Microbiol. 2014 ; Dahesh et al., Antimicrob Agents Chemother 2008 ; Kimura et al., Antimicrob, Agents Chemother 2008 ; Nagano et al., Antimicrob Agents Chemother 2008 ; Chu et al., J. Antimicrob Chemother. 2007). La sensibilité aux  $\beta$ -lactamines de toutes les souches de SGB responsables d'infections invasives depuis la création du CNR-Strep est déterminée. A ce jour aucune modification de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines n'a été détectée chez les SGB en France.

#### Macrolides

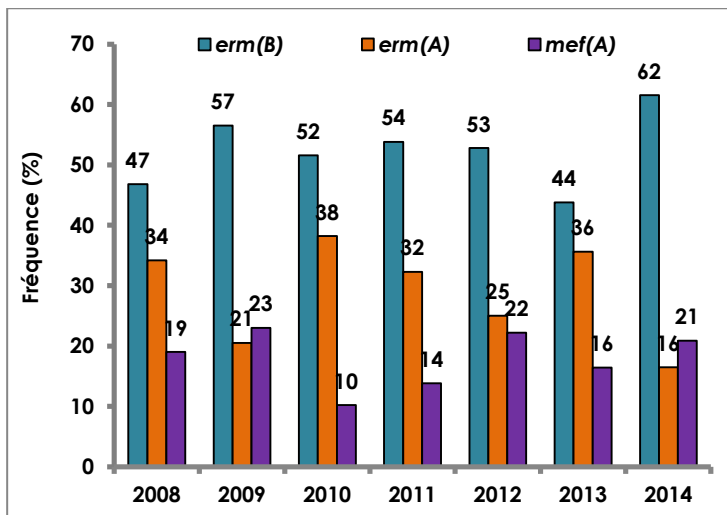
Les données obtenues confirment que l'incidence de la résistance à l'érythromycine est supérieure à 20% des souches isolées (Fig. 35). Cette résistance est significativement plus élevée chez les souches responsables d'infections invasives de l'adulte. Après une diminution de l'incidence de la résistance à l'érythromycine observée en 2012, une tendance à la hausse est observée aussi bien pour les souches isolées chez l'adulte que chez l'enfant.



**Figure 35.** Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

La résistance à l'érythromycine est corrélée à l'augmentation des souches de SC V pour lesquelles le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine atteint en 2014 plus de 50% chez les souches de l'adulte.

La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2008 et 2014 est représentée dans la figure 36. Le principal déterminant qui rend compte pour plus de 60% de la résistance à l'érythromycine est le gène *erm*(B) dont la fréquence est en forte augmentation par rapport à 2013 au détriment du déterminant *erm*(A) dont la fréquence est deux fois moindre qu'en 2013.



**Figure 36.** Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives.

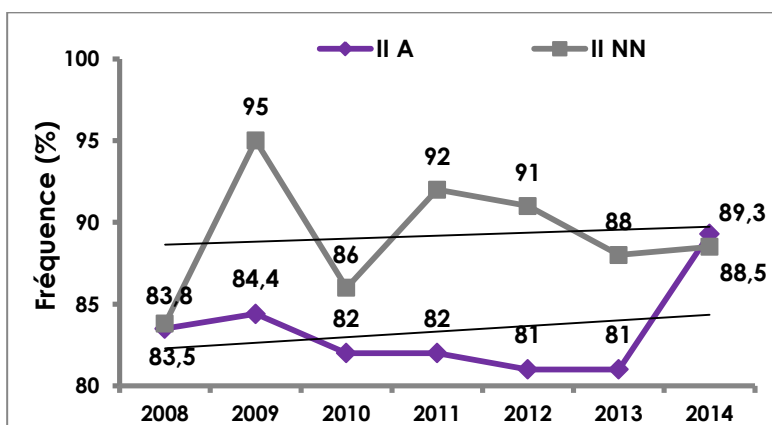
**Tableau 8.** Corrélation entre les sérotypes capsulaires (SC) et les gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB expertisées en 2014

	erm(A)	erm(B)	erm(T)	mef(A)
Ia		6		13
Ib		3	1	
II	1	7		2
III	2	19		1
IV	1	2		
V	11	18		3
VII		1		

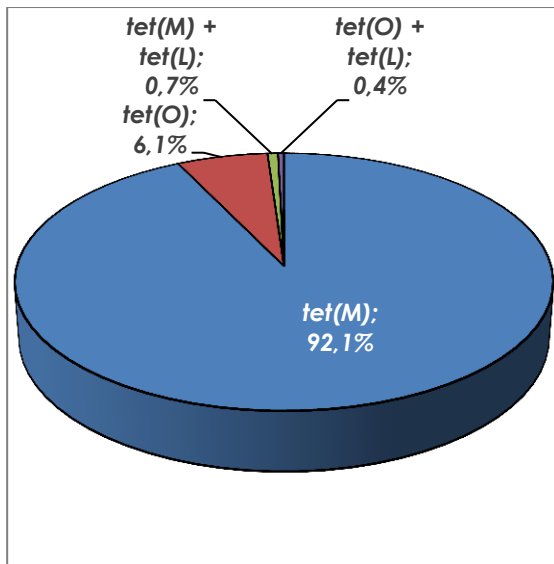
Le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 66% des souches (n=60), était lié à *erm(A)* pour 3 souches (SC II (n=1), SC IV (n=1) et SC V (n=1)) et *erm(B)* pour les 57 autres souches (SC Ia (n=6), SC Ib (n=3), SC II (n=8), SC III (n=19), SC IV (n=2), SC V (n=18) et SC VII (n=1)) (Tableau 8). Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS<sub>B</sub> inductible était *erm(A)* pour 12 souches présentant respectivement un SC III (n=2) ou un SC V (n=10) et par *erm(T)* pour une souche de SC Ib. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)*, a été identifié chez des souches résistantes à l'érythromycine appartenant aux SC Ia (n=13), II (n=2), III (n=1) et V (n=3).

### Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB (classe d'antibiotiques qui constitue un marqueur épidémiologique chez ce streptocoque) reste très élevée, puisqu'elle concerne 88% des souches responsables d'infections invasives néo-natales et 89% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 37). Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 92% des cas en 2014 (Fig. 38).



**Figure 37.** Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II E).



**Figure 38.** Fréquence des gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de SGB expertisées en 2014.

**Tableau 9.** Corrélation entre les sérotypes capsulaires (SC) et les gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de SGB expertisées en 2014

	tet(M)	tet(O)	tet(M)+tet(L)	tet(O)+tet(L)
Ia	63	1		
Ib	9	1		
II	33	2		
III	85	12	2	1
IV	9			
V	54	1		
VII	2			

En 2014 on observe une augmentation de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives en particulier pour les souches adultes. Les souches résistantes à la tétracycline appartiennent principalement aux SC Ia (n=64), SC III (n=100) et SC V (n=55) représentant respectivement 23%, 36% et 20% des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2014 (Tableau 9). L'augmentation de la résistance à la tétracycline observée en 2014 pour les souches adultes est à mettre en relation avec l'augmentation des isolats de SC V. Le support génétique de la résistance à la tétracycline n'a pas été objectivé pour deux souches ; la recherche des gènes de résistance *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)*, *tet(K)*, *tet(D)*, *tet(S)* et *tet(T)* étant négative.

### Aminosides

Les SGB, sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides. L'émergence en 2013 de souches de SGB présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine se confirme en 2014. Quatorze souches hautement résistantes à la gentamicine dont 13 souches de colonisation et une souche d'infection invasive ont été expertisées par le CNR-Strep en 2014. Ces 14 souches présentaient l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''*. L'analyse du support génétique de ces souches est en cours.

### Fluoroquinolones

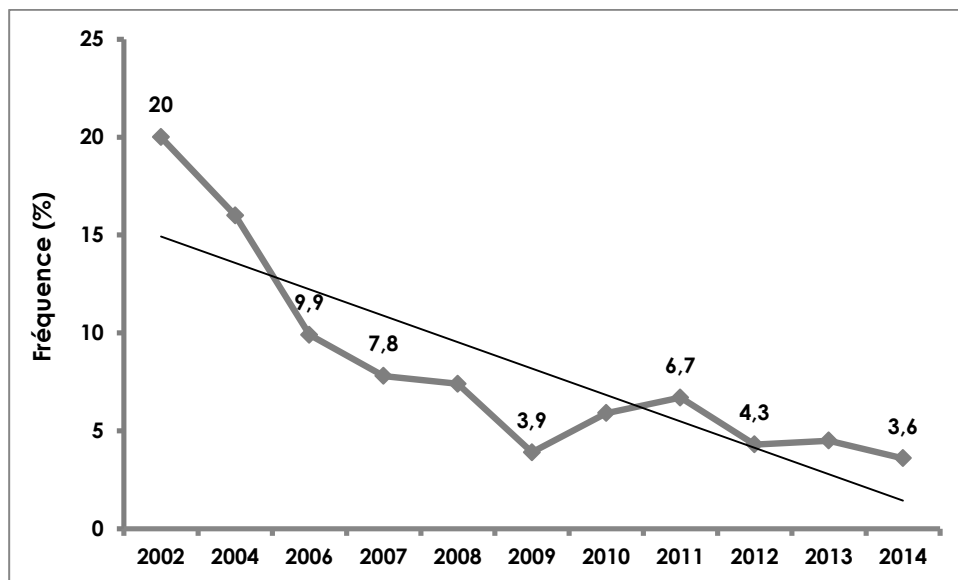
La surveillance de la sensibilité aux FQs est poursuivie. En 2014, vingt souches (5 invasives et 15 de colonisation) présentaient une résistance acquise aux FQs avec des CMI à la lévofloxacine et à la ciprofloxacine > 32mg/L. Treize souches étaient de SC V, cinq de SC III (toute non ST-17) et deux de SC Ib. Parmi des 20 souches de sensibilité diminuée aux FQs, 11 présentaient une résistance associée de haut niveau à la gentamicine dont huit étaient également résistantes à la tétracycline et à l'érythromycine (6 souches SC V et 2 souches SC III). Ces vingt souches ont été isolées chez l'adulte à partir de prélèvements vaginaux (n=14), hémocultures (n=4), urines (n=1) et une aspiration bronchique. Le support génétique de cette résistance acquise aux FQs est en cours de caractérisation.

### 3.2. B. SGA et antibiotiques

#### SGA adultes

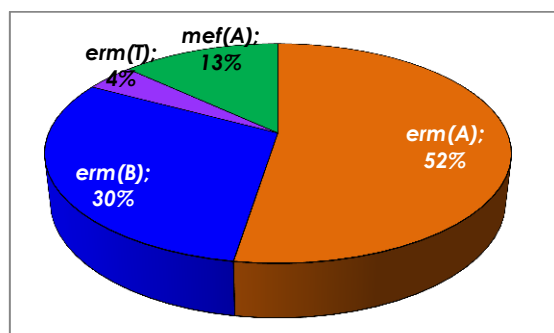
Toutes les souches de SGA restent sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

La diminution de la fréquence des **souches résistantes à l'érythromycine** initiée il y a plus de dix ans se poursuit en 2014 avec un taux de résistance à l'érythromycine s'élevant à 3,6% (Fig. 39).



**Figure 39.** Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de *S. pyogenes* isolées chez l'adulte de 2002 à 2014.

Parmi les 23 souches de SGA résistantes à l'érythromycine en 2014, les phénotypes de résistance observés étaient de type  $MLS_B$  constitutif pour 12 souches,  $MLS_B$  inductible pour 8 souches et 3 souches présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Tableau 10 et Figure 40.



**Figure 40.** Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

**Tableau 10.** Corrélation entre le génotype emm et les gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de *S. pyogenes* expertisées en 2014

	erm(A)	erm(B)	erm(T)	mef(A)
emm3	1			
emm8	3			
emm11	1	4		
emm28	1			
emm77	6		1	
emm78				1
emm87				1
emm89		3		
emm113				1

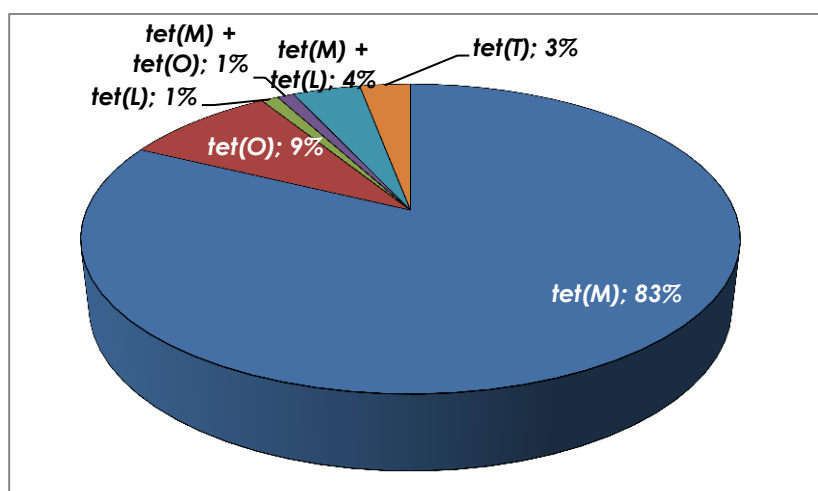
La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 23 souches de SGA résistantes à l'érythromycine en 2014, a permis de mettre en évidence 12 souches porteuses du

gène *erm(A)*, 7 souches porteuses du gène *erm(B)*, une souche porteuse de *erm(T)* et 3 souches porteuses du gène *mef(A)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)*, a été identifié chez des souches résistantes à l'érythromycine appartenant aux génotypes *emm78* (n=1), *emm87* (n=1) et *emm113* (n=1). Le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 12 souches, était lié à *erm(A)* pour 5 souches (*emm8* (n=3), *emm11* (n=1) et *emm28* (n=1)) et *erm(B)* pour les 7 autres souches (*emm11* (n=4) et *emm89* (n=3)). Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS<sub>B</sub> inducible était représentée par *erm(A)* pour 7 souches appartenant aux génotypes *emm77* (n=6) et *emm3* (n=1) et par *erm(T)* pour une souche *emm77*. Parmi ces 23 souches, 2 souches de génotype *emm11* présentaient également un haut niveau de résistance à la kanamycine due à la présence du gène *aphA-3*.

**Tableau 11.** Résistance à l'érythromycine et à la tétracycline des souches expertisées en 2014.

Infections invasives (n=539)		Infections non-invasives (n=101)	
Ery-R (%)	Tétra-R (%)	Ery-R	Tétra-R
20 (3,7%)	78 (14,5%)	3 (3%)	23 (22,8%)

La **résistance à la tétracycline** a été observée pour 101 souches, soit 15,8% comme en 2013 (18% en 2006, 15% en 2007, 13% en 2008, 19% en 2009, 18% en 2010 et 12% en 2011 et 2012) (Tableau 11 et Figure 41). Quinze d'entre elles présentaient une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine et une souche présentait une résistance associée à l'érythromycine seule. Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez les 101 souches résistantes. Leur répartition était la suivante : 83 souches étaient porteuses du gène *tet(M)*, 9 souches possédaient le gène *tet(O)* une souche possédait le gène *tet(L)* et une souche possédait le gène *tet(T)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 5 souches ; 4 souches avaient à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)* et une souche les gènes *tet(M)* et *tet(O)* (Fig. 40). Les 101 souches résistantes à la tétracycline se répartissent parmi 45 génotypes *emm* différents.



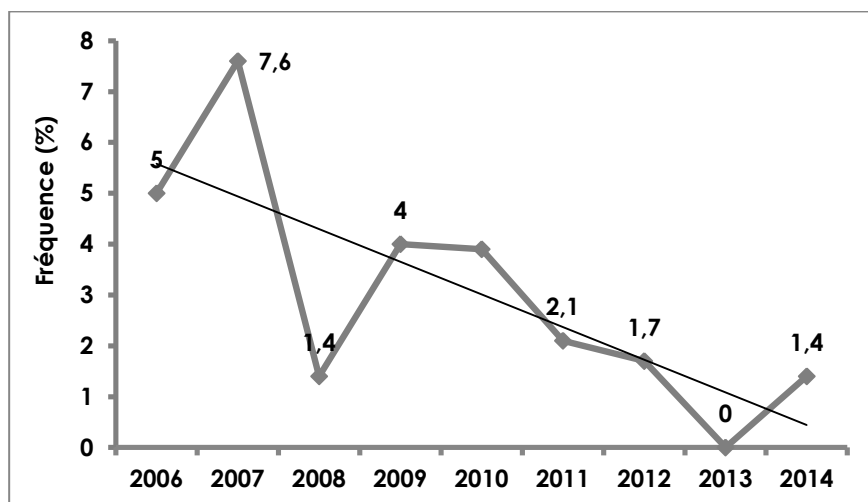
**Figure 41.** Fréquence des gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de *S. pyogenes* expertisées en 2014.

Une diminution de sensibilité aux **fluoroquinolones** (FQs) a été observée pour 27 souches, soit 4,2% réparties parmi 9 génotypes *emm* différents. Treize d'entre elles appartiennent à 2 génotypes majoritaires : *emm6* (n=6) et *emm75* (n=7). La caractérisation du support génétique de cette résistance acquise aux FQs est en cours.



## SGA pédiatrique

Seules 2 souches de SGA pédiatriques expertisées en 2014 étaient résistantes à l'érythromycine, confirmant la décroissance de la résistance à l'érythromycine observée depuis 2007 (Fig. 42). Ces souches incluaient une souche *emm12* responsable d'un cas de DHN et une souche *emm85* isolée d'une péritonite.



**Figure 42.** Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques de *S. pyogenes* isolées entre 2006 et 2014.

La résistance à la tétracycline a été observée pour 11 souches invasives pédiatriques de SGA (Tableau 12).

**Tableau 12.** Profil de résistance des 11 souches pédiatriques résistantes à la tétracycline expertisées en 2014.

	KAN	GEN	ERY	CLI	TET	LVX	Gène de résistance
<i>emm8</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M) + tet(L)</i>
<i>emm11</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm22</i> (n=2)	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm50</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M) + tet(L)</i>
<i>emm85</i>	BNR	BNR	R	R	R	S	<i>tet(M) + erm(B)</i>
<i>emm86</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm90</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm92</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm109</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>
<i>emm182</i>	BNR	BNR	S	S	R	S	<i>tet(M)</i>

KAN=kanamycine, GEN=gentamicine, ERY=érythromycine, CLI=clindamycine, TET=tétracycline, LVX=lévofloxacine, BAC=bacitracine, BNR=bas niveau de résistance

Une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones a été observée pour 6 souches pédiatriques appartenant aux génotypes *emm4* (n=1), *emm6* (n=4) et *emm89* (n=1) responsables de 3 infections invasives et de 3 infections non invasives.

### 3.2. B. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* et antibiotiques

Toutes les souches sont sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G et amoxicilline), aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

La résistance à l'érythromycine concerne 28 souches (27%). La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés est la suivante *erm(A)* 61%, *erm(B)* 29%, *erm(A) + erm(B)*

4%, *erm*(T) 4% et *mef*(A) 4%.

La résistance à la tétracycline a été observée chez 32 souches (31%) dont 20 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 5 autres souches possèdent le gène de résistance *tet*(O), une souche présente l'association *tet*(M) + *tet*(O) et 2 souches possèdent *tet*(T). La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 3 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Parmi ces 32 souches résistantes à la tétracycline, 10 souches présentent également une résistance associée à l'érythromycine.

Seules 2 souches présentant un haut niveau de résistance à la kanamycine ont été identifiées en 2014. Ces deux souches possédaient en outre une résistance à l'érythromycine et à la clindamycine associée à une résistance à la tétracycline pour l'une d'entre elle.

#### **4. Alerte (cf. cas groupés de SGA)**

- Tous les cas groupés d'infections à SGA sont signalés en temps réel à la cellule des maladies infectieuses de l'InVS.
- Tout phénomène inhabituel a également été signalé.
- Le CNR-Strep a été particulièrement sollicité par l'InVS, l'ARS, et la CIRE Rhône-Alpes dans le cadre de deux épidémies indépendantes, de souches de SGA, survenues respectivement dans un EHPAD et dans une maternité de la région Rhône-Alpes. Plusieurs réunions téléphoniques ont été organisées.
- Le CNR-Strep est également intervenu en collaboration avec l'InVS, l'ARS, et le Cclin Ouest à l'occasion d'une épidémie de souches de SGA survenue dans une maternité en Bretagne. Plusieurs réunions téléphoniques ont été organisées.
- L'expertise du CNR-Strep a été requise pour l'analyse de souches de SGA isolées dans les suites d'inséminations artificielles.

#### **5. Activités d'information, de formation et de conseil**

• Un courrier a été adressé avec le compte-rendu complet d'expertise de chaque souche, en complément des résultats intermédiaires transmis par courriel et discutés par téléphone. Les réponses aux appels téléphoniques ont été pluri-hebdomadaires et concernaient notamment les cas sévères et les cas groupés ; les conseils ont porté sur la prise en charge du malade et l'application des recommandations de prévention des cas secondaires dans la communauté et en milieu hospitalier ; les documents de référence ont été adressés par courriel aux nouveaux correspondants.

• **Sur le site web <https://www.cnr-strep.fr>.** Les utilisateurs ont accès à l'actualité concernant les infections à streptocoques, l'ensemble des prestations réalisées par le CNR-Strep, les liens utiles concernant les recommandations nationales et internationales sur les infections à streptocoques, les feuilles de demande téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès sécurisé. **Le site web totalise 193 713 visites dont 108 823 en 2014.** Parmi les 298 inscrits que comptabilise le site web, 74 inscriptions ont eu lieu en 2014.

- **Activités d'enseignement :**

- Cours, séminaires et stages pour le Diplôme d'Enseignement Spécialisé de Biologie d'Ile de France pour les internes en Médecine et en Pharmacie (DES et AFSA). 2<sup>ème</sup> Cycle des Etudes Médicales, DCEM1, Module 7 « Santé et environnement–Maladies transmissibles ».
- Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur. Streptocoques : taxonomie, identification, pouvoir pathogène, résistance aux antibiotiques. Encadrement de la semaine de travaux pratiques sur les cocci à Gram positif de l'Institut Pasteur.

- **Activités de conseil aux professionnels :**

- Le laboratoire est régulièrement appelé pour délivrer des conseils thérapeutiques aux médecins concernant le traitement des pathologies invasives à SGA et les infections néonatales à SGB. Ils diffusent également les recommandations concernant la prise en charge des invasives à Streptocoques.

- **Activités de formation :**

- En 2014 le CNR-Strep a accueilli une interne en biologie médicale pendant 2 semaines dans le cadre de son mémoire de DES. Son travail intitulé « Etude épidémiologique des infections invasives et non invasives à *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse (2009-2013) », a consisté à typer 90 souches de SGA et à croiser les profils moléculaires obtenus avec les informations clinico-biologiques recueillies. Ce travail a fait l'objet de 2 communications, l'une nationale (C10) et l'autre internationale (C6).

## **6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR**

### **6A. Les activités de recherche ont été développées dans l'équipe INSERM de C. Poyart à l'Institut Cochin. (Evaluation AERES 2013 A+)**

Les principaux objectifs de notre activité de recherche vise à définir les bases moléculaires, à élucider les facteurs et les mécanismes impliqués dans la pathogenèse des infections à Streptocoques du groupe A (**SGA ; *Streptococcus pyogenes***) et du groupe B (**SGB ; *Streptococcus agalactiae***).

***Streptococcus agalactiae*** : Notre but est de comprendre pourquoi une bactérie commensale chez l'adulte est un pathogène redoutable chez le nouveau-né. Le scénario physiopathologique probable des infections invasives à SGB, suggère qu'une fois dans le sang, il peut traverser la barrière hémato-encéphalique, coloniser et se multiplier dans le système nerveux central donnant lieu à une méningite.

Nos principaux objectifs visent à déterminer le rôle de certaines protéines de surface, de composants de la paroi comme les acides lipotéichoïques, du polysaccharide capsulaire, de protéines sécrétées dans le processus infectieux dans : l'adhésion aux différents épithelia et endothelia rencontrés au cours de l'infection et permettant le franchissement des barrières telles que la barrière intestinale, pulmonaire et la barrière hémato-encéphalique; l'induction d'une réponse inflammatoire par les cellules immunitaires au niveau des différents organes infectés. Nous étudions également les mécanismes bactériens permettant de résister aux différents stress et notamment au stress oxydatif.

***Streptococcus pyogenes*** Un premier projet vise à élucider les événements moléculaires génétiques contribuant aux infections épidémiques à SGA. En utilisant la collection de souches de SGA parfaitement bien caractérisées sur le plan des données cliniques grâce aux informations recueillies par le CNR-Strep, nous cherchons à identifier des polymorphismes génétiques et les circuits de régulation modulant la virulence et donc à l'origine des différences entre les manifestations cliniques observées, par exemple autour de cas groupés. Un deuxième projet vise à déchiffrer les composants bactériens et de l'hôte impliqués dans le tropisme urogénital et notamment endométrial de certaines souches.

Les objectifs sont assez semblables à ceux visés dans les études menées avec SGB. L'adhésion à l'endomètre, l'infection de l'endomètre, probablement lors de la présence de brèches, puis l'extension de cette infection aux tissus avoisinants la réponse inflammatoire accompagnant ces infections.

Pour répondre à ces questions, plusieurs approches expérimentales complémentaires sont utilisées. Elles sont brièvement listées ci-dessous :

- Séquençage à haut débit pour la caractérisation des populations de SGB ou de SGA.
- Mutagenèse par transposition ou remplacement allélique, pour la construction de mutants.
- Approches biochimiques, pour la caractérisation des interactions avec les ligands potentiels.
- Modèles de culture cellulaire, pour l'étude des capacités d'adhésion et d'invasion des différentes souches et mutants construits.
- Modèles murins pour étudier les effets des mutations spécifiques sur la capacité des streptocoques à coloniser différents tissus ou à provoquer une septicémie et une méningite, et d'échapper à la réponse immunitaire innée.

Cette recherche fondamentale et médicale devrait contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie des infections streptococciques, mais également à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques (identification de nouvelles cibles vaccinales) ou d'outils innovants pour le traitement, la prévention et le contrôle des infections dues à ces streptocoques.

## 6B. Travaux d'évaluation des techniques 2014

- Mise au point d'une PCR pour la détection et le génotypage de SGA sur extraits d'ADN obtenus directement à partir d'un prélèvement biologique. Ce travail réalisé sur 90 extraits d'ADN distincts a été réalisé en collaboration avec nos collègues du CNR des Légionelles.
- Consolidation de la base CNR-Strep MALDI-ToF (Communication ECCMID, article en préparation)
- Séquençage par NGS de souches de SGA responsables de cas groupés (Institut Pasteur et Cochin) (article en préparation)
- Evaluation des milieux spécifiques pour la détection des SGB (P1).
- Corrélation MLST-CRISP pour le typage des SGB (article en préparation en collaboration avec P. Glaser et P. Lanotte)

## 6C. Les publications et communications réalisées ou prévues en lien avec les activités du CNR

### (i) Publications internationales.

- **P1.** Comparative evaluation of 5 different selective media for Group B *Streptococcus* screening in pregnant women. **Joubrel C**, Gendron N, **Dmytruk N**, **Touak G**, Verlaquet M, **Poyart C**, Réglier-Poupet H. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2014 Dec;**80(4):282-4.**
- **P2.** Molecular characterization of *Streptococcus agalactiae* isolates harboring small *erm(T)*-carrying plasmids. Compain F, Hays C, **Touak G**, **Dmytruk N**, Trieu-Cuot P, **Joubrel C**, **Poyart C.** **Antimicrob Agents Chemother.** 2014 Nov;**58(11):6928-30.**
- **P3.** *Streptococcus agalactiae* clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. Da Cunha V, Davies MR, Douarre PE, Rosinski-Chupin I, Margarit I, Spinali S, Perkins T, Lechat P, **Dmytruk N**, Sauvage E, Ma L, Romi B, Tichit M, Lopez-Sanchez MJ, Descorps-Declere S, Souche E, Buchrieser C, Trieu-Cuot P, Moszer I, Clermont D, Maione D, Bouchier C, McMillan DJ, Parkhill J, Telford JL, Dougan G, Walker MJ; DEVANI Consortium, Holden MT, **Poyart C**, Glaser P. **Nat Commun.** 2014 Aug **4;5:4544.**
- **P4.** Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Hughes R, Kurtzer M, **Poyart C**, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2014 Aug **27:1-17.**
- **P5.** Dinis M, **Plainvert C**, Kovarik P, Longo M, **Fouet A**, **Poyart C.** The innate immune response elicited by Group A *Streptococcus* is highly variable among clinical isolates and correlates with the *emm* type. **PLoS One.** 2014 Jul **3;9(7):e101464.**
- **P6.** Gendron N, **Joubrel C**, Nedellec S, Campagna J, Agostini A, Doucet-Populaire F, Casetta A, Raymond J, **Poyart C**, Kernéis S. Group A *Streptococcus* endometritis following medical abortion. **J Clin Microbiol.** 2014 Jul;**52(7):2733-5.**
- **P7.** Firon A, Dinis M, Raynal B, **Poyart C**, Trieu-Cuot P, Kaminski PA. Extracellular nucleotide catabolism by the Group B *Streptococcus* ectonucleotidase NudP increases bacterial survival in blood. **J Biol Chem.** 2014 Feb **28;289(9):5479-89.**
- **P8.** **Plainvert C**, Dinis M, Ravins M, Hanski E, **Touak G**, **Dmytruk N**, **Fouet A**, **Poyart C.** Molecular epidemiology of *sil* locus in clinical *Streptococcus pyogenes* strains. **J Clin Microbiol.** 2014 Jun;**52(6):2003-10.**
- **P9.** Six A, Bellais S, Bouhaboud A, Gabriel C, **Fouet A**, Dramsi S, Trieu-Cuot P, **Poyart C.** Group B *Streptococcus* hypervirulence mediated by Srr2-specific interactions with key components of the host coagulation system. **Plos Pathog;** en révision.

### (ii) Publications nationales.

- **P9.** **Plainvert C**, **Loubinoux J**, Bidet P, Doloy A, **Touak G**, **Dmytruk N**, Collobert G, Bingen E, **Bouvet A**, **Fouet A**, **Poyart C.** Epidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (France 2007-2011). **Arch Pediatr.** 2014 Nov;**21 Suppl 2:S62-8.**
- **P10.** Six A, **Joubrel C**, Tazi A, **Poyart C.** Infections materno-foetales à *Streptococcus agalactiae*. **Presse Med.** 2014 Jun;**43(6 Pt 1):706-14.**

### **(iii) Communications internationales,**

- **C1.** Gazzano V, Berger A, Benito Y, Freydière AM, Tristan A, Boisset S, Carricajo A, **Poyart C**, Vandenesch F, Descours G. Repositioning of rapid antigen detection tests (RADT) for the diagnosis of invasive group A streptococcal infections. **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**
- **C2.** Auzou M, Caillon J, **Poyart C**, Weber P, Ploy MC, Leclercq R, Cattoir V. *In vitro* activity of josamycin against *Streptococcus pyogenes* isolated from upper respiratory tract infections in France. **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**
- **C3.** Vergne A, Guérin F, Lienhard R, Le Coustumier A, Auzou M, Daurel C, **Poyart C**, Cattoir V. Clinical significance, bacterial identification and antimicrobial susceptibility of the emerging pathogen *Helcococcus kunzii*. **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**
- **C4.** Seringe E, Cognet M, Novakova I, Hernandez E, Manuel C, **Plainvert C**, **Poyart C**, Astagneau P. Associated factors to a large nosocomial outbreak of a clonal strain of group A *Streptococcus* in a French hospital: a case-control study. **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**
- **C5.** Perret A, **Joubrel C**, Bidet P, Bonacorsi S, Levy C, Raymond J, Cohen R, **Poyart C**. Neonatal group B streptococcal meningitis in France (2001-2011). **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**
- **C6.** Billon L, Collinson I, Mari A, **Plainvert C**, Archambaud M, Lourtet-Hascoet J, Marty N, **Poyart C**, Marion G. Association between virulence genes, clinical presentation and outcome in patients with *Streptococcus pyogenes* infections. **ECCMID, Barcelona, Spain 10-13 May 2014.**

### **(iv) Communications nationales,**

- **C7.** Compain F, Hays C, **Touak G**, **Dmytruk N**, Trieu-Cuot P, **Poyart C**, **Joubrel C**. Molecular characterization of group B *Streptococcus* harboring small *erm*(T)-carrying plasmids. **RICAI 27-28 Nov. 2014.**
- **C8.** Da Cunha V, Davies M, Douarre PE, Rosinski-Chupin I, **Dmytruk N**, Lachat P, Sauvage E, Trieu-Cuot P, Bouchier C, The Devani Consortium, Holden MT, **Poyart C**, Glaser P. Role of tetracycline resistance in the emergence of group B *Streptococcus* neonatal infections. **RICAI 27-28 Nov. 2014.**
- **C9.** Gazzano V, Berger A, Benito Y, Freydière AM, Tristan A, Boisset S, Carricajo A, **Poyart C**, Vandenesch F, Descours G. Repositioning of rapid antigen detection tests (RADT) for the diagnosis of invasive group A streptococcal infections. **RICAI 27-28 Nov. 2014.**
- **C10.** Billon L, Collinson I, Mari A, **Plainvert C**, **Poyart C**, Grare M. Etude épidémiologique des infections invasives et non invasives à *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse (2009-2013) : relation entre facteurs de virulence des souches, présentation Clinique et issue des cas. **RICAI 27-28 Nov. 2014.**

### **(v) Conférences sur invitations.**

- C. Poyart** Le streptocoque du groupe B (SGB), un pathogène aux deux extrêmes de la vie. RICA 27-28 Nov. 2014.
- C. Poyart** Infections néonatales à SGB, Atelier interactif validant DPC. RICA 27-28 Nov. 2014.
- C. Poyart, A. Tazi, J. Loubinoux.** Les streptocoques ; Session DPC Congrès de la SFM, 31 Mars et 1er Avr 2014
- C. Poyart** : Lyon Septembre 2014; Service de Microbiologie, Pr Vandenesch
- C. Poyart** : Paris Septembre 2014: Département Microbiologie, Institut Pasteur
- C. Poyart** : Paris Novembre 2014: INSERM UMR 722, Pr Denamur
- C. Poyart** : Paris Novembre 2014: INSERM 1016, Dr D. Vaiman