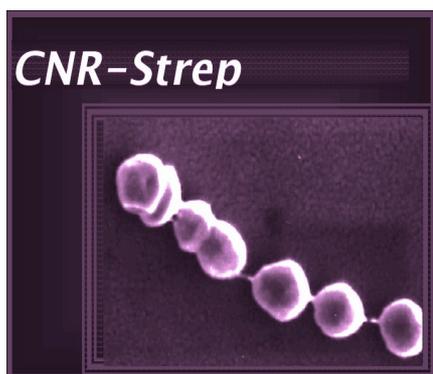


Centre National de Référence des Streptocoques



Rédacteurs : Céline Plainvert
Asmaa Tazi
Claire Poyart

**Année
d'exercice
2017**

Table des matières

Résumé analytique	p. 3
Highlights	p. 4
1. Missions et organisation du CNR-Strep	p. 5
2. Activités d'expertise	p. 5
3. Activités de surveillance 2017	p. 11
3.1. Réseau de partenaires	p. 11
3.2. Activité de surveillance	p. 12
3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i>)	p. 12
3.2. B. Streptocoques du Groupe B (SGB ; <i>S. agalactiae</i>)	p. 29
3.2. C. Streptocoques des Groupe C et G	p. 42
3.2. D. Autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées	p. 44
3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	p. 45
3.3. A. SGA et antibiotiques	p. 45
3.3. B. SGB et antibiotiques	p. 48
3.3. C. SGC/SGG et antibiotiques	p. 52
3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance	p. 53
3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	p. 53
4. Contribution à l'alerte	p. 54
5. Activité de rétro-information, de formation et de conseil	p. 59
6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	p. 60
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale	p. 64
8. Programme d'activité 2017-2018 du CNR-Strep	p. 65
9. Annexes	p. 70

Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2017 : faits marquants

Le CNR-Strep a réalisé en 2017 selon la nomenclature officielle **38 413 actes** correspondant à une activité de **2,1 M B** stable par rapport à 2016.

Pour les SGA :

En 2017 comme au cours des 6 dernières années, le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep a constamment augmenté. 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 une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm3*. L'évolution de cette tendance sera surveillée dans les années à venir. En 2017, l'augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm89* chez l'adulte s'est confirmée. Cette augmentation se fait au dépend du génotype *emm28*.

Poursuite de la diminution de fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine s'élevant à <3% en 2017.

Pour les SGB :

Confirmation de la nette augmentation observée en 2013 des cas rapportés d'infections néonatales à SGB, notamment des infections tardives.

Le sérotype capsulaire (SC) III reste majoritaire (75%) toutes infections invasives confondues et le clone hypervirulent CC-17 est retrouvé dans plus de 80% des méningites néonatales.

Poursuite de l'augmentation de la résistance aux fluoroquinolones.

Projets en cours

Projet ColStrepto B permettant le suivi longitudinal de la colonisation des nouveau-nés par le SGB (Financement APHP-PASTEUR-Institut Mérieux). Articles en cours de rédaction.

Mise en place d'une plateforme de NGS mutualisée sur Paris Descartes pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques (attente recrutement ingénieur bio informaticien et financement)

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 SGB CC-17 et au développement d'une infection. (Projet mi 2018, deux articles publiés, 3 articles en cours de rédaction).

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 **456 correspondants inscrits soit une augmentation de 15% en 2017 (395 en 2016).**

Poursuite de la démarche d'accréditation (LBM accrédité, pour la famille microbiologie attestation COFRAC N° 8-3432 rév. 4. (voir annexe 3)

Summary of the CNR-Strep activities for the year 2017: highlights

In 2017, the CNR-Strep performed 38,413 acts according to the official nomenclature, corresponding to an activity of 2.1 M B stable compared to 2016.

For GAS:

- In 2017, as in the last six years, the number of GAS infections reported to the CNR-Strep has steadily increased. Analysis of invasive strains showed that the three main *emm* genotypes are still represented by *emm1*, *emm28* and *emm89*. On the other hand, we observe an increase in the frequency of invasive infections due to *emm3* strains in adults. This trend will be monitored in the coming years. In 2017, the increase in the frequency of invasive infections due to *emm89* strains in adults was confirmed. This increase correlates with the decrease of *emm28* strains.

- Ongoing reduction of the rate to <3% of GAS erythromycin-resistant strains.

For GBS:

- Confirmation of the sharp rise seen in 2013 of reported cases of neonatal GBS infections, notably late onset infections.

- Capsular serotype SC III remains predominant (75%) for all infant invasive infections and the hypervirulent CC-17 clone account for more than 80% of neonatal meningitis.

- Ongoing increase of fluoroquinolones resistance.

Projects in progress

- **Project ColStrepto B** allowing the longitudinal follow-up of the colonization of newborns by the GBS and Papers in progress.

- Implementation of a mutualized NGS platform in Paris Descartes for complete genome sequencing of Streptococci, the recruitment of bioinformatics engineer is pending for funding.

- StrepB17 Translational Health Research Project (ANR-DGOS funding). This project exploits ColStrepto B biological collections using metagenomics and immunological approaches to identify factors predisposing infants to the acquisition of CC-17 GBS strains and to the development of infection. (Project ending end 2017, two articles published, 3 in progress).

- Consolidating the website <https://www.cnr-strep.fr>. Users can access up-to-date information on streptococcal infections, all services provided by the CNR-Strep, relevant links to national and international guidelines on streptococcal infections, downloaded application forms and secure on-line access to the results. The Web site has a total of 456 registered correspondents, an 15% increase in 2017 (395 in 2016).

- Continuation of the certification process: LBM certified April 2017 by **COFRAC N° 8-3432 rév. 4**.

1. Missions et organisation du CNR

La description détaillée de l'équipe du CNR-Strep est présentée en annexe 1.

Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Co-Directeur équipe «Barrières et pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN, Responsable du CNR-Strep	0,15
PLAINVERT Céline	PHC service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN Responsable adjoint du CNR-Strep	0,5
TAZI Asmaa	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN	0,15
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,1
FOUET Agnès	DR2 CNRS, Co-Directeur équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN	0,1
DMYTRUK Nicolas	Technicien (financement MIGAC)	1
FRIGO Amandine	Technicienne (financement MIGAC)	1
DOUGLAS Linda	Secrétaire Médicale, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,25

Les missions incombant au CNR-Strep sont détaillées en annexe 1. L'engagement dans la démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 est effective pour le service de bactériologie et le CNR-Strep depuis 2014. **Les techniques de routine de bactériologie en portée A (identification et antibiogramme), communes au CNR sont accréditées depuis avril 2017.** Cette démarche se poursuit en vue de l'accréditation totale en 2020 conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

2. Activité d'expertise

En 2017, 1711 isolats ont été expertisés par le CNR-Strep. La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée en annexe 2.

2.1 Evolution des techniques

- Le CNR-Strep a investigué une épidémie d'infections nosocomiales dues à des SGA *emm89* survenue dans une unité d'oncologie post-chirurgicale ayant concernée plus de 60 patients et s'étant prolongée sur une période de 20 mois malgré des mesures de contrôle des infections et des mesures de prophylaxie. **Cinquante-six** de ces souches de SGA ont été séquencées en 2017 et une relation phylogénétique a été établie. La capacité de former un biofilm et l'interaction avec les cellules épithéliales pulmonaires humaines et les macrophages ont été déterminées. Les résultats font l'objet d'une publication en révision favorable dans *Medical Microbiology and Immunology*.
- Le séquençage du génome de 20 souches multirésistantes de SGB a été réalisé en 2017 sur un séquenceur PacBio les analyses sont en cours.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs, trousse

- Dans le cadre du protocole ColstreptoB (voir plus loin), la détection du SGB dans le prélèvement vaginal réalisé en salle de naissance a été comparée par deux méthodes ; la technique de référence réalisée par ensemencement et culture sur milieu gélosé et par détection moléculaire par une trousse utilisée directement en salle de naissance. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un article Plainvert C *et al.*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Feb;37(2):265-270.

- En outre, le CNR a été sollicité par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) pour évaluer les performances (sensibilité, spécificité) de la technique recommandée depuis 2014 suite à l'harmonisation avec les pratiques européennes de l'European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques, i.e. la gélose Mueller Hinton additionnée de 5 % de sang de cheval et 20 mg/L α -NAD (MHF) et un inoculum bactérien de 0.5 McF.

Les performances des milieux MHF, MH et MH additionné de 5% de sang de mouton (gélose recommandée auparavant) pour la détection de la résistance à un panel d'antibiotiques, ainsi que l'effet inoculum sur ces différents milieux ont été évaluées sur une collection de 138 souches de SGB préalablement caractérisées. La détection de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines, et en particulier les performances de deux lincosamides, la lincomycine et la clindamycine, pour la détection du phénotype MLS_B -inductible ont également été évaluées à cette occasion. Cette étude a montré que le milieu MHF présentait d'excellentes performances pour l'étude de la sensibilité des SGB aux antibiotiques, avec les limites suivantes : i) la détection du phénotype MLS_B -inductible est meilleure avec la lincomycine qu'avec la clindamycine dans les conditions d'espacement standard des disques (30 mm centre à centre entre le macrolide et le lincosamide), et ii) l'effet inoculum est plus important sur milieu MHF, imposant un strict respect des recommandations émises par le CA-SFM pour la réalisation des antibiogrammes. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication au CA-SFM en novembre 2017.

2.3 Techniques transférés vers d'autres laboratoires

Suite à l'accueil d'une biologiste du CNR serbe des streptocoques pour une durée de 4 mois en 2016, le CNR serbe des streptocoques a implémenté en 2017 dans le cadre de l'expertise des SGB la détermination moléculaire du sérotype capsulaire. Le travail de cette biologiste, intitulé « Molecular epidemiology of invasive and noninvasive group B *Streptococcus* circulating in Serbia" a consisté à caractériser sur le plan moléculaire une collection de 101 souches de SGB isolées en Serbie ainsi qu'à étudier la prévalence et les bases génétiques de la résistance aux antibiotiques de ces souches. Ce travail a fait l'objet d'une communication internationale à l'ECCMID en 2016.

2.4 Collection de matériel biologique

Les 1711 souches de streptocoques expertisées en 2017 ont été versées à la collection de souches du CNR-Strep qui est désormais constituée de 15556 souches (9255 souches de SGA (59%), 3845 souches de SGB (25%) et 2456 souches de streptocoques autres (16%).

Dans le cadre du contrôle de qualité externe en partenariat avec le CNR belge des SGB (P. Melin), un panel de 12 souches de SGB a été expédié pour expertise. Une concordance de 100% a été observée entre les résultats d'expertise des 2 CNR.

2.5 Activités d'expertise

En 2017, le CNR-Strep a reçu pour expertise 1711 isolats cliniques. La répartition de ces isolats selon leur origine géographique est présentée dans la Figure 1. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions.

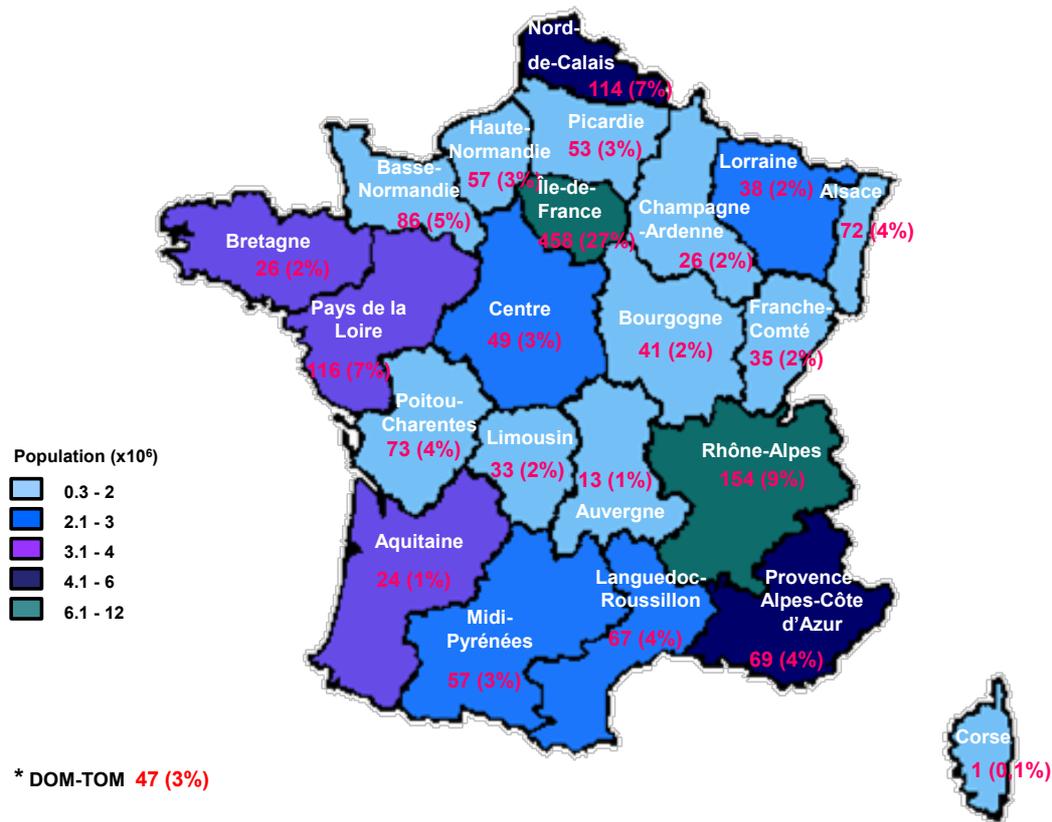


Figure 1. Répartition des 1711 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2017 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2018).

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en augmentation depuis 2011 atteignant 1711 isolats en 2017 (Fig. 2). Globalement, les souches de SGA représentent 60% (n=1033) des souches expertisées dont 84% sont isolées chez les adultes (n=866) (Fig. 2 et 3). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 26% et 14% des isolats reçus. Les CHU sont les plus importants pourvoyeurs de souches suivis pas les centres hospitaliers non universitaires et les laboratoires de biologie médicale de ville (Tableau I). La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne.

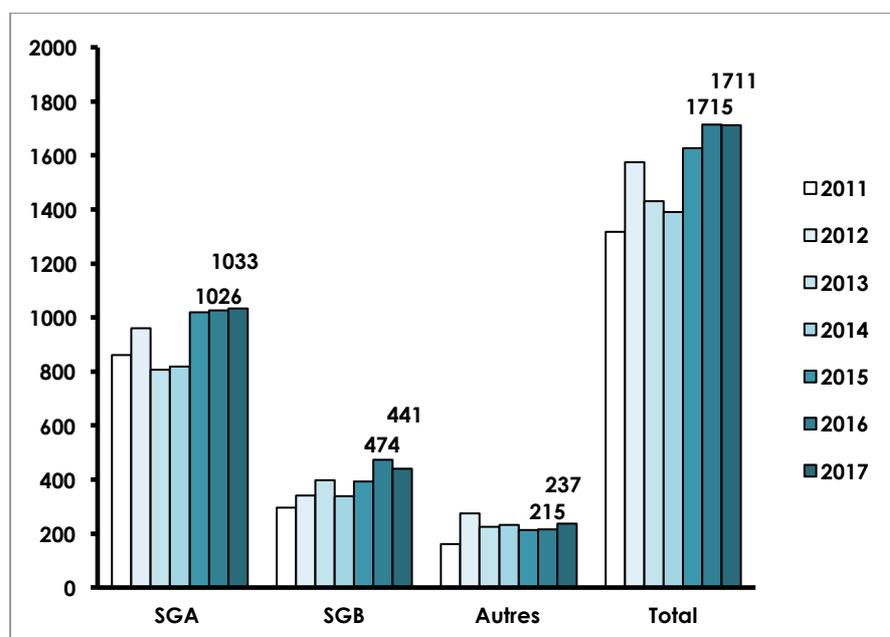


Figure 2. Evolution entre 2011-2017 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

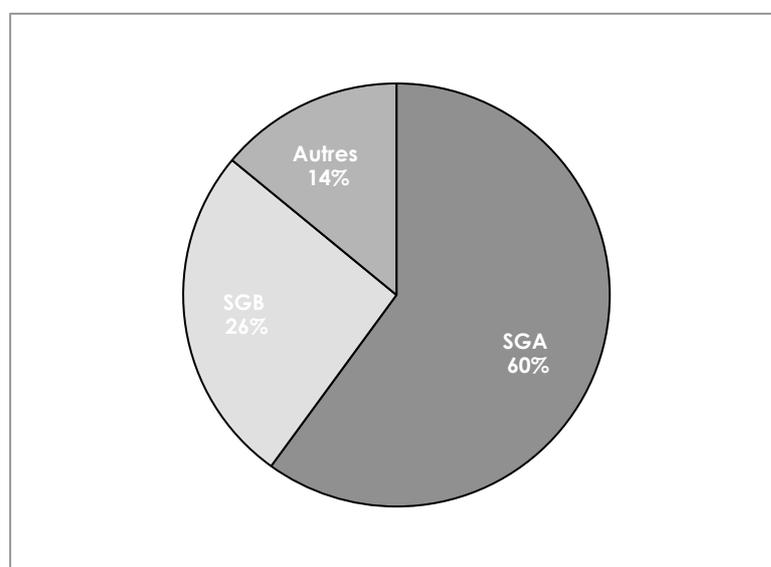


Figure 3. Répartition en fonction des espèces des souches reçues par le CNR-Strep en 2017.

Tableau I. Provenance des souches de streptocoques expertisées en 2017 par le CNR-Strep.

	CHU	CH non universitaire	LBM
SGA (n = 1033)	523	452	58
SGB (n = 441)	266	170	5
Autres (n = 237)	119	107	11
Total (n = 1711)	908 (53%)	730 (43%)	74 (4%)

Transmission des résultats expertisés

Les résultats d'expertise sont envoyés par courrier aux correspondants dans des délais qui sont fonction de l'urgence de l'expertise demandée. Le délai moyen pour l'envoi d'un résultat est de 1 semaine. En cas d'urgence, cas groupés et investigations d'épidémies les premiers résultats sont envoyés en moins de 7 jours et en complément, des résultats intermédiaires sont discutés par téléphone et transmis par courriel. Après inscription sur notre site Web (<https://www.cnr-strep.fr/>)

créé fin 2011, chaque correspondant peut également télécharger les comptes rendus d'expertises correspondants aux souches expertisées par le CNR-Strep via un serveur sécurisé.

2.6 Activités de séquençage

- Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?

- Si OUI :

o Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, préciser quelle(s) plateforme(s) ;

Le CNR a eu accès à deux plateformes pour effectuer le séquençage d'une soixantaine de souches de Streptocoques, la principale plateforme était la plateforme de séquençage de l' Institut Pasteur via notre collaboration avec P. Glaser et Patrick Trieu-Cuot. Nous avons également eu accès à la plateforme NGS du GH mais de façon plus ponctuelle. Enfin le séquençage de produit PCR dans le cadre du typage de la protéine emm est réalisé par la Société Eurofin.

o Technologie/matériel de la (des) plateforme(s) de séquençage auquel le CNR a accès ;

Pour le séquençage des génomes entiers : Dans les deux cas le séquençage était effectué sur des séquenceurs NextSeq500 Illumina et pour 20 souches sur un séquenceur PacBio accessible à Pasteur.

- Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

;

L'expertise d'analyse de produit PCR est réalisé par les techniciens du CNR_ Strep. Pour l'analyse des génomes l'expertise informatique a été réalisée par nos collaborateurs, un poste d'assistant ingénieur en bioinformatique a été demandé pour le CNR mais n'a pas pu être recruté faute de financement dédié.

- Si OUI :

o Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, préciser la source ;

Institut Pasteur et expertise locale en collaboration avec F. Arieu en charge du développement de la bioinfo microbienne sur HUPC.

o Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple),
outil open source, outil maison ...

Genious, Mauve software, BRESEQ software, iSeGWalker

- Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

- Si OUI, pour quelles activités :

60 souches de SGA ont été séquencées dans le but d'investigé une epidémie de plus de 70 cas d'infections dans une unité de soins de suites de cancérologie.

o Surveillance ?

Les souches de SGB multirésistantes (Levofloxacin, macrolides et aminosides) ont été séquencées afin de caractériser le support génétique des résistances.

- Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrire les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et préciser si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquer alors lesquelles).

MLST simple, gène de résistance, gène de virulence, analyse phylogénétique

- Si le séquençage est utilisé à des fins d'investigations d'épidémies : nombre de séquences réalisées dans l'année : **60**
- Si le séquençage est utilisé à des fins de surveillance :
 - Nombres de séquences réalisées dans l'année : **20**
 - Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues), échantillonnage (préciser son type), études répétées, ...

Echantillonnage en fonction des investigations à mener, pas de stratégie de séquençage de toutes les souches, à terme nous avons prévu de séquencer 50% des souches reçues au CNR Strep soit 600 souches (450 GAS, 150 SGB) en mettant en place une stratégie d'échantillonnage pertinente (clinique, serotype, genotype *emm*...) et permettant des analyses statistiques robustes et significatives.

- Si le séquençage est utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences brutes (*fastaq files*) :

Bases publiques

3. Activité de surveillance

FAITS MARQUANTS 2017

<p>◇ Renforcement du réseau de correspondants (+16%)</p>
<p>◇ SGA</p> <ul style="list-style-type: none">○ Augmentation du nombre de cas d'infections invasives rapportées au CNR-Strep○ Les principaux génotypes <i>emm</i> sont toujours <i>emm1</i>, <i>emm28</i> et <i>emm89</i>○ Augmentation de la fréquence des infections invasives de l'adulte par des souches <i>emm3</i>○ Diminution du taux de résistance à l'érythromycine (<3%)
<p>◇ SGB</p> <ul style="list-style-type: none">○ Augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep notamment des infections tardives et en particulier des bactériémies, contrairement aux méningites qui restent stables○ Confirmation de la ré-ascension du nombre de cas rapportés d'infections précoces○ Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces.○ Prédominance du SC III (75%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 83% des cas de méningites.○ Confirmation de l'émergence de souches présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine○ Poursuite de l'augmentation de la résistance à la lévofloxacine pour atteindre 2,1%

3.1 Réseau des partenaires du CNR-Strep

En 2017, le CNR-Strep a consolidé et augmenté le réseau de correspondants passant de 520 en 2016 à 604 (+16%) qui se répartissent sur l'ensemble du territoire national (Fig. 4). Ce réseau est constitué de 339 laboratoires (313 en 2016 soit +8%), dont 46 (13,6%) sont localisés dans des CHU, 222 (65,5%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 71 (20,9%) LBM privés de ville. 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 effectué sur la base du volontariat, les infections streptococciques n'étant pas soumises à une déclaration obligatoire, et il est donc largement tributaire des correspondants. La réactivité du CNR-Strep dans l'envoi des résultats d'expertise, la communication faite dans des réunions nationales a permis de fidéliser les correspondants du CNR-Strep qui envoient de manière quasi exhaustive les souches responsables d'infections invasives.

En 2018, afin d'augmenter l'exhaustivité des régions PACA, Languedoc Roussillon, Rhône Alpes, Pays de la Loire, Limousin et Aquitaine, **le CNR-Strep mettra en place une Newsletter semestrielle** qui sera envoyée par mail, non seulement aux correspondants existants mais également aux directions médicales des différentes structures hospitalières aux mois de juin et décembre de chaque année. Afin de satisfaire au mieux les attentes de nos correspondants une enquête de satisfaction diffusée par mail est en cours de préparation.

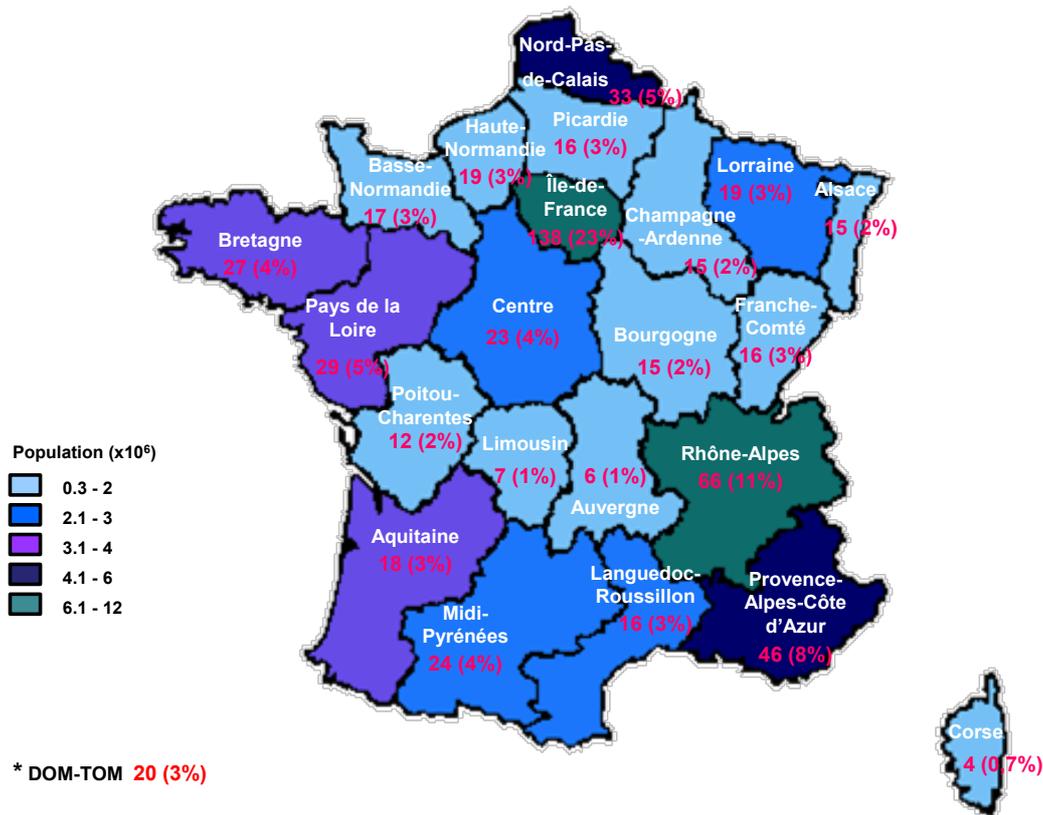


Figure 4. Répartition nationale des laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2018).

3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; *S. pyogenes*)

Concernant les infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A ; SGA) les données du réseau national Epibac montrent une tendance à l'augmentation et ce depuis plus de 10 ans (Fig. 5). De 2010 à 2016 ; l'incidence des infections invasives à SGA a augmenté (de 2,0 en 2010 à 2,3 cas/100.000 habitants en 2014 ($p < 0.01$)) puis est restée stable autour de cette valeur jusqu'en 2015. Une légère augmentation de l'incidence des infections invasives à SGA a été observée en 2016 atteignant 3,5 cas/100.000 habitants. (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>).

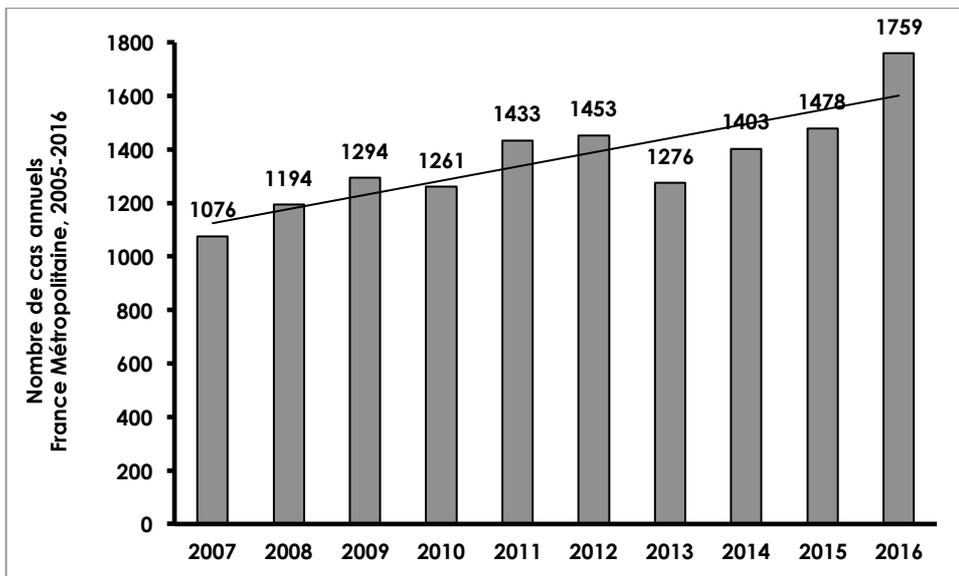


Figure 5. Répartition annuelle des isolats de SGA responsables d'infections invasives recensés par le réseau Epibac entre 2005 et 2016 corrigé pour la couverture du réseau.

En 2016, **1033 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep (Fig. 6).

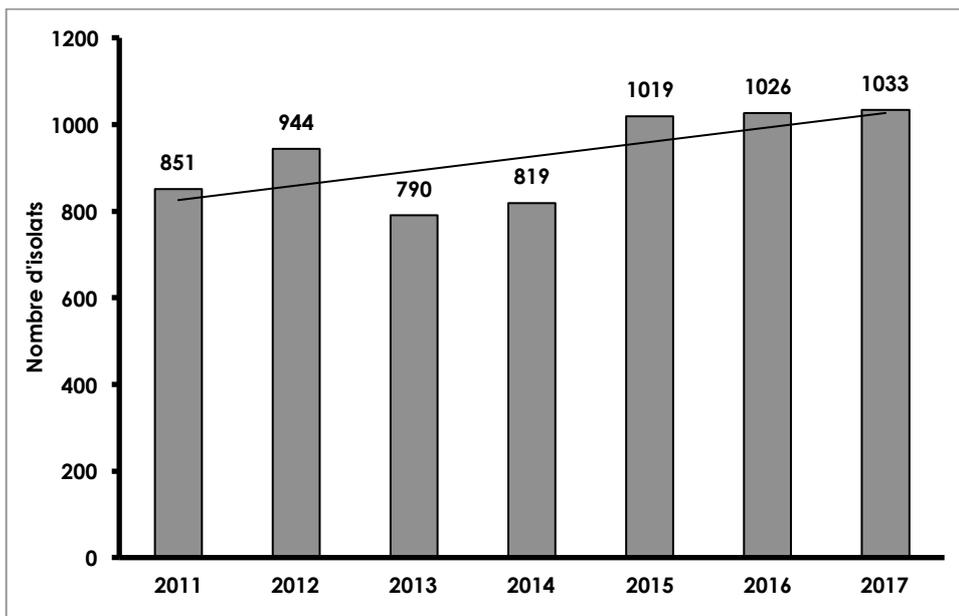


Figure 6. Répartition annuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis 2007.

L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite depuis 2008 se poursuit en 2017 confirmant les données du réseau EPIBAC. Au regard des données recueillies pour la période 2007-2016 par le réseau Epibac, on peut estimer que **le CNR-Strep expertise approximativement 50% des souches responsables d'infections invasives** par rapport à celles déclarées au réseau Epibac.

La répartition mensuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2011 est représentée en fonction de la date d'isolement dans la Figure 7. Le pic observé en avril 2015 fait suite à un courrier d'information rédigé conjointement avec la cellule de Santé Publique France et envoyé à l'ensemble de nos correspondants suite à la recrudescence du nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportés au CNR-Strep au premier trimestre 2015 et estimée à +57,3% par rapport au dernier trimestre 2014. Ce phénomène a donc fait l'objet d'une vigilance accrue en 2016. Le pic observé en avril 2016 est à mettre en relation avec une plus grande exhaustivité du recueil des souches de SGA dans le Nord Pas de Calais. En effet la survenue de quatre cas sévères d'infections invasives à SGA survenues chez des patients jeunes sans facteurs de risque et ayant entraîné le décès de deux d'entre eux au premier trimestre 2016 a conduit la CIRE Nord-Pas-de-Calais-Picardie à diffuser une note d'information et inciter les laboratoires à adresser les souches invasives de SGA au CNR-Strep.

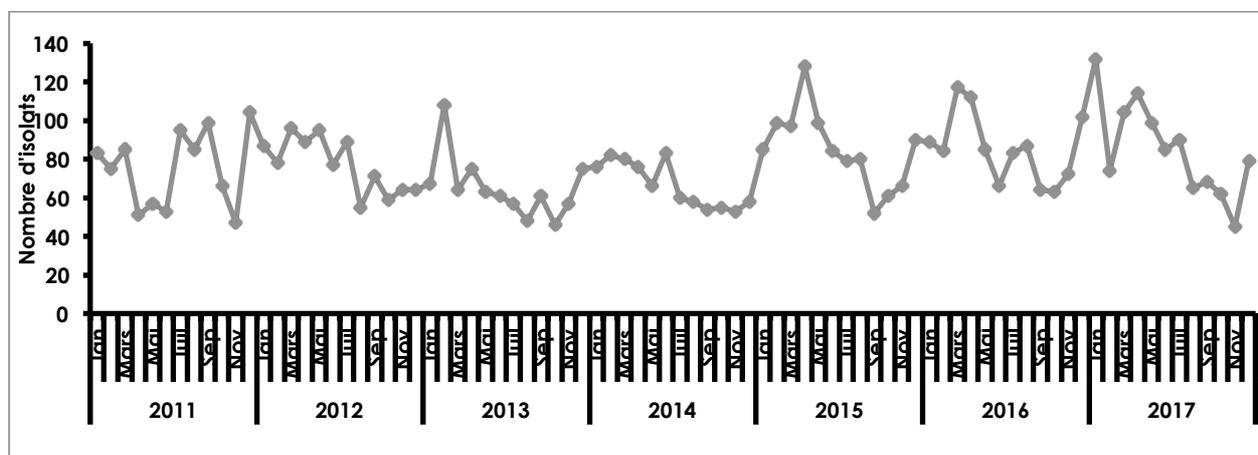


Figure 7. Distribution des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2011 en fonction de la date d'isolement.

L'origine géographique des 1033 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2016 est représentée sur la Figure 8.

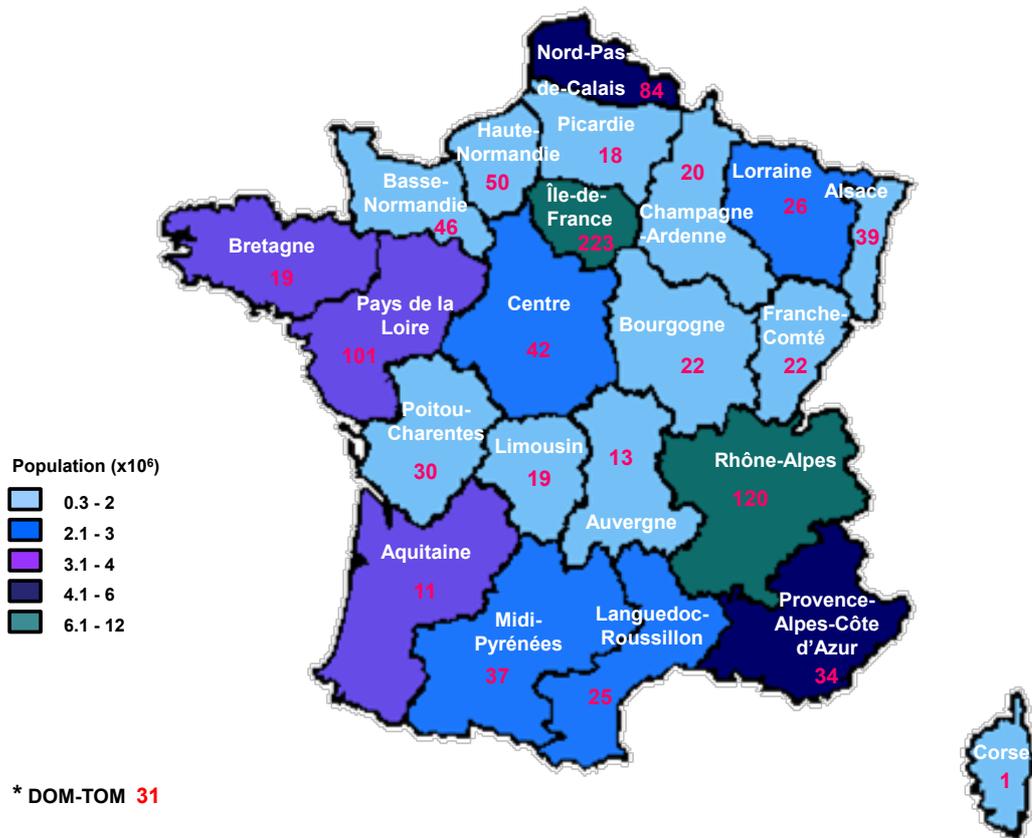


Figure 8. Répartition des 1033 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2018).

1. En 2017, comme depuis 2007, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs (N=223/1033, soit 21,6%). Il est à noter que parmi les 1033 isolats reçus par le CNR-Strep en 2017, 31 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=28), Polynésie (n=2) et Mayotte (n=1)).
2. En 2017, **864 souches de SGA** provenant de patients adultes (≥ 16 ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 824 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. Les résultats d'expertise de ces souches sont détaillés dans le chapitre suivant.

SGA et infections de l'adulte

En 2017, 824 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **706** étaient responsables d'**infections invasives** et **118** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**.

Les sites d'isolement des 824 souches de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 9.

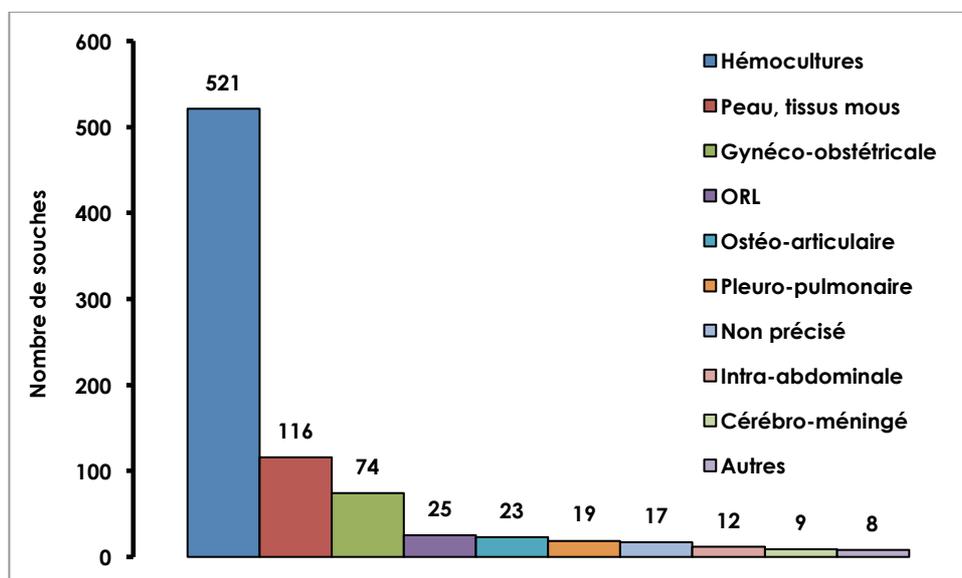


Figure 9. Répartition par type de prélèvement des 824 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017.

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (521/824 soit 63,2%). Les prélèvements dermatologiques (116/824 soit 14,1%) ont été réalisés au niveau d'infections profondes ou de lésions superficielles. Les prélèvements de la sphère 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 8 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient de prélèvement transrectal (n=1), ganglion (n=1), lait maternel (n=1), sonde de pacemaker (n=1) et urines (n=4). Dix-sept souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 15 (88,2%) isolées au cours d'infections invasives.

Le détail des 706 infections invasives est présenté dans le Tableau II et les Figures 10 et 11.

Tableau II. Infections invasives dues aux 706 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS ^a		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bactériémie sans foyer	166	22,6	166	100	30	18,1	21	12,7
Infections dermatologiques								
DHN	82	11,2	42	51,2	37	45,1	12	14,6
Erysipèle	119	16,2	112	94,1	9	7,6	6	5
Autres infections cutanées	70	9,5	51	72,9	16	22,9	5	7,1
Infections gynéco-obstétriques	89	12,1	43	48,3	8	9	0	0
Infections pleuro-pulmonaires	70	9,5	51	72,9	29	41,4	17	24,3
Infections ostéo-articulaires	60	8,2	29	48,3	4	6,7	1	1,7
Infections intra-abdominales	20	2,7	10	50	6	30	3	15
ORL	15	2	13	86,7	2	13,3	0	0
Infections cérébro-méningées	9	1,2	0	0	1	11,1	2	22,2
Endocardite	6	0,8	6	100	1	16,7	1	16,7

^a Syndrome de choc toxique streptococcique ; ^b Dermohypodermite nécrosante

En 2017, 85,7% des souches étudiées par le CNR-Strep étaient responsables d'infections invasives (706/824). Parmi celles-ci, les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 22,6% des cas. **Les manifestations dermatologiques représentaient 38,4% des cas** incluant 82 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 119 cas d'érysipèle et 70 autres types d'infections cutanées. Parmi les 89 **infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **12,1% des cas** d'infections invasives, les infections du post-partum reconnues dans les quelques heures ou jours suivant l'accouchement représentaient 58 cas (65,2%). 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 SPF et font l'objet d'une investigation locale. Leurs manifestations les plus fréquentes sont des endométrites avec ou sans hémocultures positives ; beaucoup plus rarement des chorioamniotites (n= 1 ; 3%), péritonites pelviennes (n=1) ou cellulites périnéales (n=1). En dehors de ces cas survenus en post-partum, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 2 infections liées à un dispositif intra-utérin, 1 cas d'infection post interruption médicale de grossesse, 4 péritonites pelviennes dont un cas survenu post-ponction folliculaire, 6 salpingites et 17 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical rapporté dont 7 bactériémies.

L'évolution dans le temps de la fréquence des différents types de manifestations cliniques est présentée dans la Figure 9.

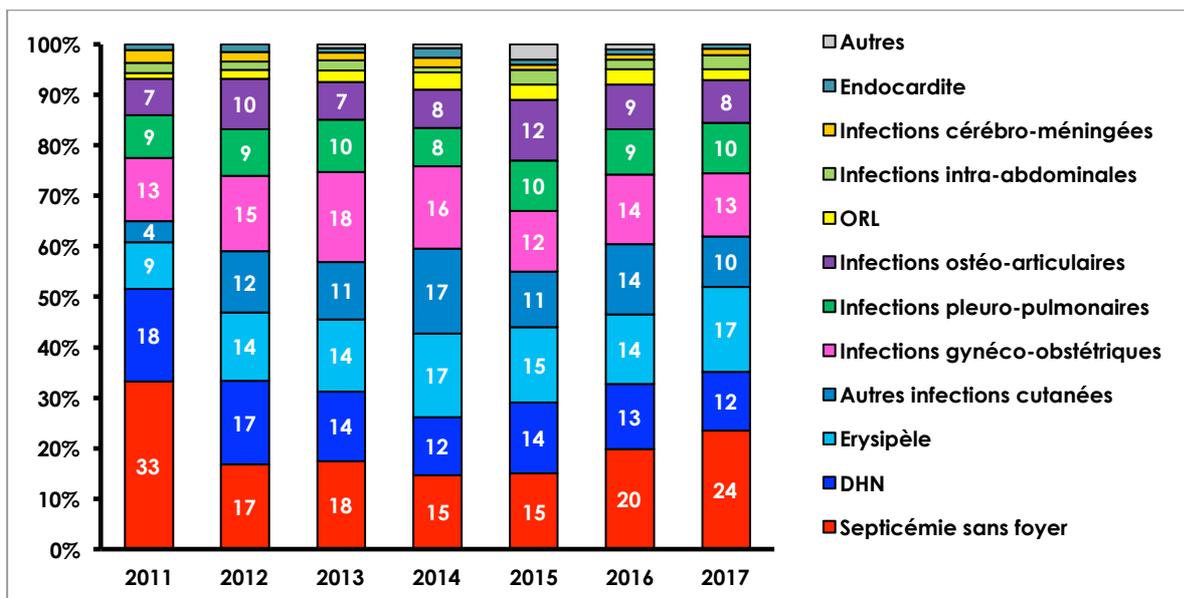


Figure 10. Fréquence annuelle des infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2017).

En 2017 nous confirmons la tendance observée en 2016 à savoir une augmentation de la fréquence des bactériémies sans foyer (NS). Une surveillance accrue en 2018 permettra de déterminer si ce phénomène se confirme ou s'il est en lien avec un défaut de remplissage des feuilles de renseignements cliniques par nos correspondants. Globalement la fréquence des autres types de manifestations cliniques est restée stable en 2017.

Les différents types de manifestations cliniques des infections invasives à SGA décrites en 2017, sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 11.

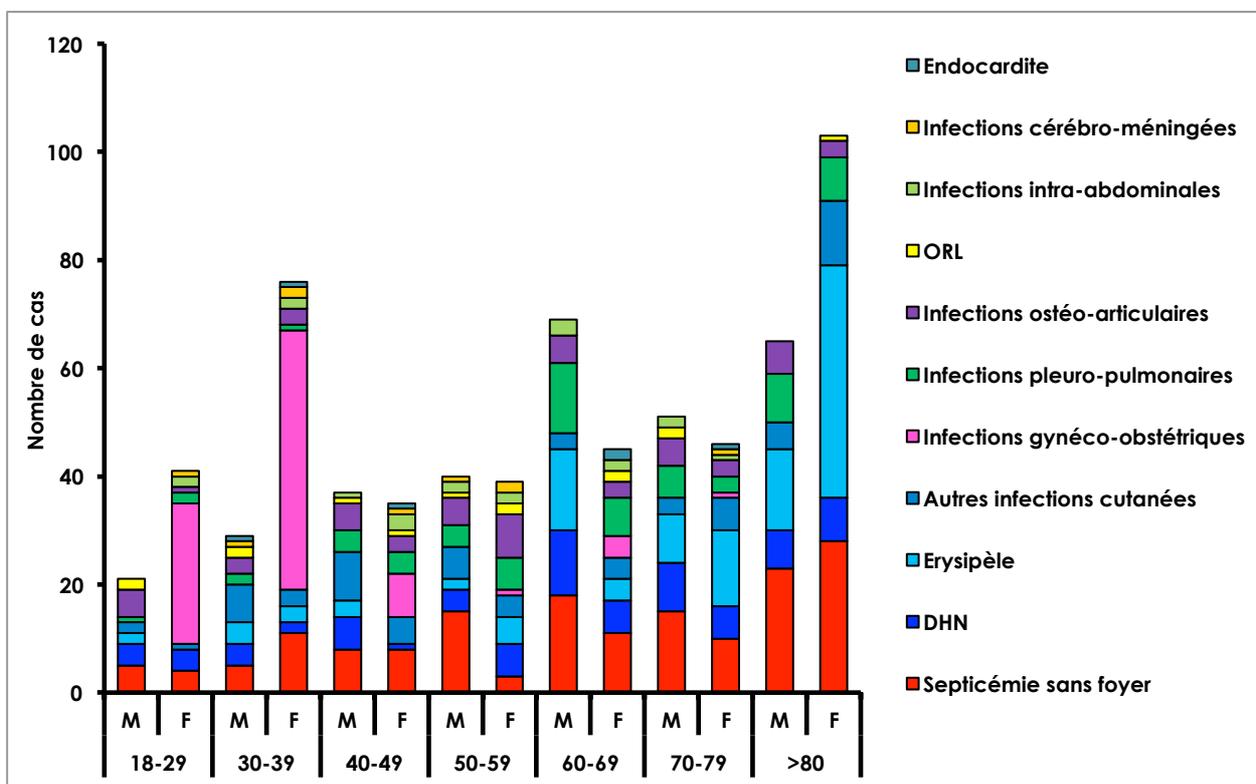


Figure 11. Distribution des différents types de manifestations cliniques des 706 cas d'infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2017.

En 2017, comme les années précédentes, les bactériémies 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. Chez les patients de plus de 80 ans, ce sont les érysipèles qui prédominent en lien avec l'insuffisance veineuse.

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 143 patients (20,3% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 27,3% des cas (39 patients) en 2017. Les DHN et infections pleuro-pulmonaires ont été associées à un syndrome de choc toxique dans 45,1% et 41,4% des cas (p<0,0001). Sur l'ensemble des 706 infections invasives, 68 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 9,6% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections pleuro-pulmonaires (24,3%), les infections cérébro-méningées (22,2%), les DHN (14,6%) et les bactériémies sans foyer identifié (12,7%) (Tableau II). Ces données confirment l'association très forte entre SCTS et mortalité (p<0,0001). La relation entre syndrome de choc toxique streptococcique et génotype *emm* est analysée plus loin.

Les 118 infections non invasives et colonisations incluaient : 57 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 35 infections ou portages génito-urinaires et 26 infections (angines, phlegmons amygdaliens, otites) ou colonisations de la sphère ORL. Ces souches ont été analysées sur demande des correspondants du CNR-Strep, ce faible pourcentage est en accord avec la politique de recrutement du CNR dans laquelle seules les souches invasives sont demandées.

Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires des souches sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 12, 13 et 14).

En 2017, **64 génotypes *emm* différents** ont été identifiés parmi les 706 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. 12).

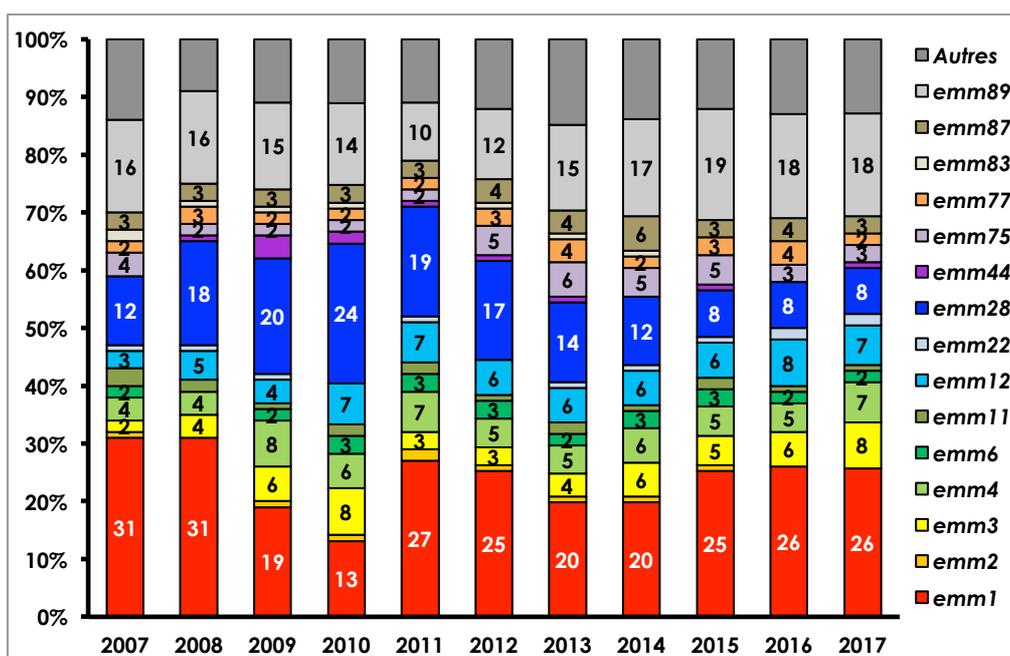


Figure 12. Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives chez l'adulte (2007-2017).

En 2017, les quatre génotypes prédominants sont : *emm1* (26%), *emm89* (18%) *emm3* (8%) et *emm28* (8%) représentant 60% des souches invasives (n=416).

- Le génotype ***emm1*** (n=181), considéré comme le plus virulent, est **majoritaire** représentant 26% des souches invasives. En dehors d'une diminution de fréquence en 2009 et 2010, représentant <20% des souches invasives, la fréquence de ce génotype *emm1* est restée stable depuis 2015.
- Les souches ***emm89*** représentent 18% des souches invasives (n=128). Une augmentation, depuis 2011, de la fréquence de ce génotype est observée, atteignant 18% des souches invasives en 2017. L'augmentation de fréquence de ce génotype s'est faite au détriment du génotype *emm28*. Depuis 2013, le génotype *emm89* constitue le deuxième génotype en termes de fréquence.
- Le génotype ***emm3*** (n=54) représente 8% des souches invasives. Les souches de génotype *emm3* responsables d'infections sévères sont en augmentation depuis 2012 atteignant 8% en 2017.
- Les souches ***emm28*** représentent 8% des souches invasives (n=53). Alors que la fréquence des souches *emm28* était en augmentation depuis 2007 atteignant 24% des souches invasives en 2010. La diminution de leur fréquence observée dès 2011 s'est stabilisée à 8% des souches invasives depuis 2015.

Les 4 génotypes suivants, *emm4*, *emm12*, *emm75* et *emm87*, représentent chacun 3 à 7% des souches invasives expertisées en 2017. La fréquence des souches *emm75* est en constante diminution depuis 2013 passant de 6% à 3% en 2017. La fréquence des souches de génotype *emm4*, *emm12* et *emm87* est restée globalement stable sur la période 2007-2017 représentant respectivement 7%, 7% et 3% des souches invasives en 2017. L'augmentation de fréquence des souches de génotypes *emm12* observée en 2016 et atteignant 8% soit la 3^{ème} position parmi les génotypes prédominants ne se confirme pas en 2017.

Les 7 génotypes *emm2*, *emm6*, *emm11*, *emm22*, *emm44*, *emm77* et *emm83* représentent chacun <3% du total des souches invasives expertisées en 2017.

Les 49 autres génotypes identifiés en 2017, regroupent 89 souches correspondant à 12,6% des souches invasives adultes. Ces génotypes incluent chacun 1 à 9 souches et représentent chacun moins de 2% des souches.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Figures 13 et 14).

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées en 2017, **les souches de génotype *emm1* sont associées dans 28% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique** ($p < 0,001$), alors qu'avec les deux autres génotypes les plus fréquents *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 13% et 19% des cas. **Les souches de génotype *emm3* sont également associées à une fréquence élevée de SCTS**, à savoir 31%, alors que pour l'ensemble des infections invasives, tous génotypes confondus, ce syndrome survient en moyenne dans 20,3% des cas (Fig. 12). La fréquence de survenue d'un SCTS est stable par rapport aux données 2007-2017 et confirme les résultats préalablement publiés (Lepoutre et al. J Clin Microbiol. 2011 [PMID : 21976764](#); Plainvert et al. Clin Microbiol Infect. 2012 [PMID : 23698531](#)).

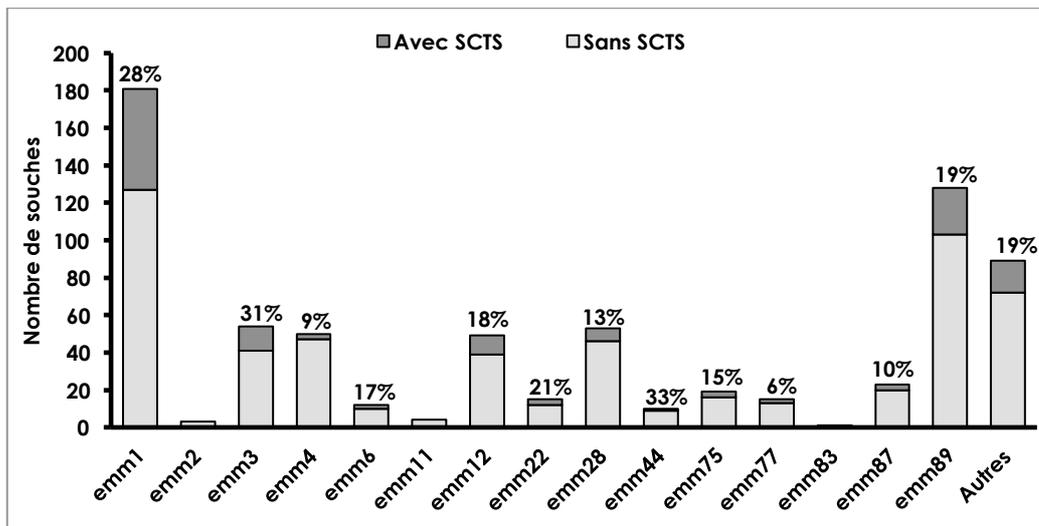


Figure 13. Répartition des 15 géotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en 2017 chez l'adulte.

La distribution des 15 géotypes *emm* les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 14.

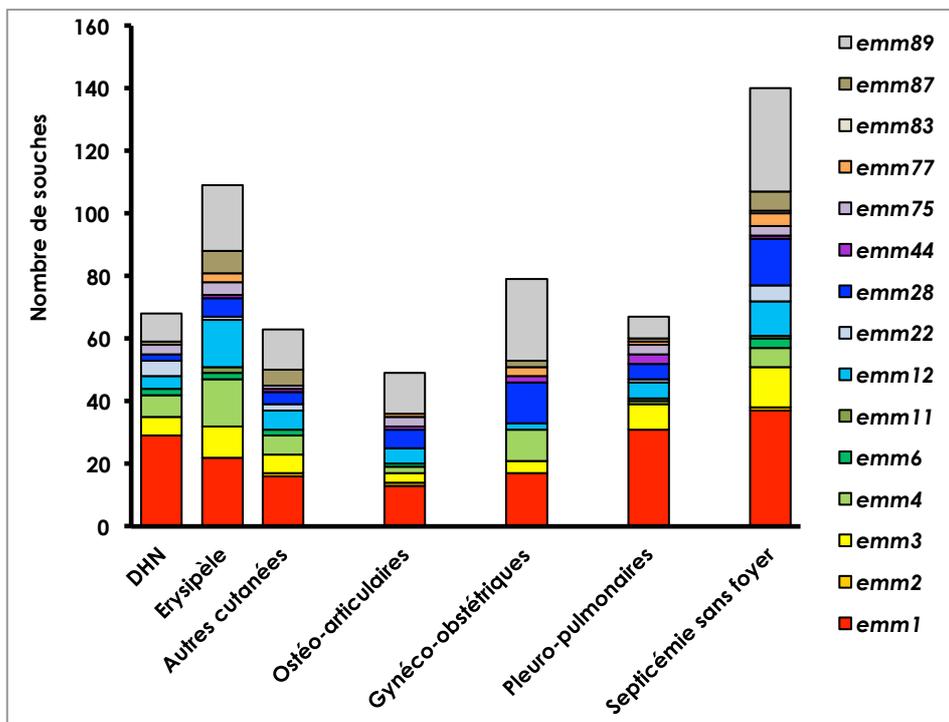


Figure 14. Répartition des 15 géotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2017 par le CNR-Strep.

En 2017, parmi les souches invasives de SGA, les **infections de la peau et des tissus mous** impliquaient majoritairement des souches de géotype **emm1** responsables respectivement de 35,4%, 18,5% et 23,2% des DHN, érysipèles et autres types d'infections de la peau et des tissus mous. Les souches responsables des seuls cas de **DHN** appartenaient, par ordre de fréquence, aux géotypes **emm1** (35,4%), **emm89** (11%) et **emm4** (8,5%). La plupart des **infections ostéo-articulaires** étaient provoquées par des souches de géotype **emm1** (21,7%) et **emm89** (21,7%). En 2017, comme en 2016 et contrairement aux années précédentes, les **infections gynéco-obstétricales** impliquaient dans 29,2% des cas des souches de géotype **emm89** et dans 19,1% des cas des souches des souches de géotype **emm1**, les souches de géotype **emm28** ne représentant que 14,6% de ce type de manifestation clinique. Les **infections pleuro-pulmonaires**

étaient principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* et *emm3* dont la fréquence s'élevait respectivement à 44,3% et 11,4%. Enfin les **bactériémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes ***emm1*** (22,3%) et *emm89* (19,9%).

Profils génétiques des gènes codant les toxines ou superantigènes streptococciques.

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 34%, 44%, 23% et 98% des souches de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2016. Cette répartition est remarquablement stable depuis 2007. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2017 est représentée dans la Figure 15.

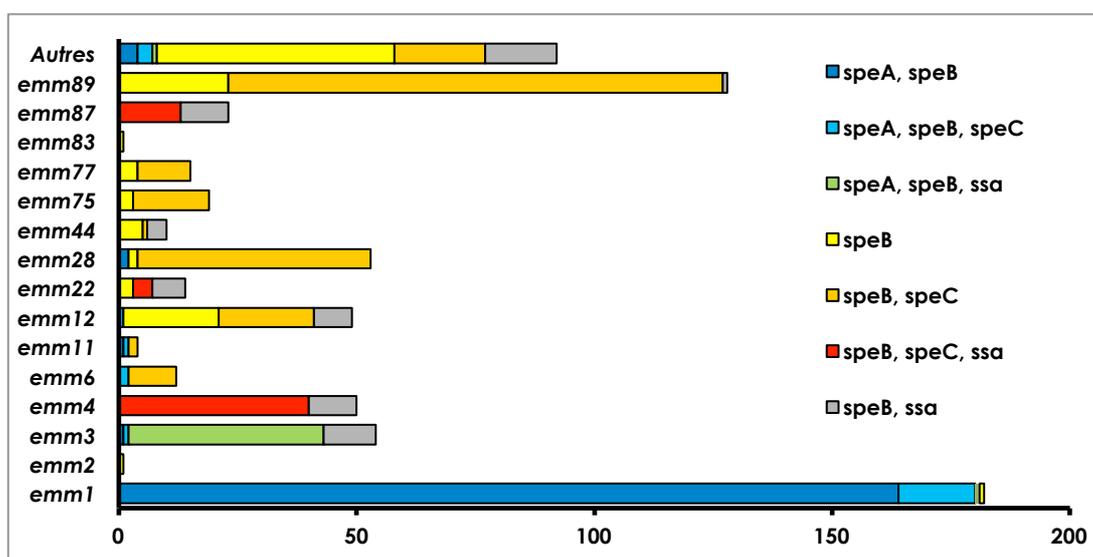


Figure 15. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 706 souches invasives de SGA expertisées en 2017.

En 2017, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* est similaire à celle observée depuis 2007. *speA* localisé sur un prophage a été détecté chez 238 souches (33,7%), en particulier de génotype *emm1* (n=180 ; 75,6% ; $p < 0,0001$) et *emm3* (n=43 ; 18,1% ; $p < 0,0001$). Les autres souches porteuses de *speA* (15 ; 6,3%) se répartissaient parmi 12 génotypes différents. *speC* a été retrouvé parmi les 15 génotypes *emm* les plus fréquents, à l'exception des génotypes *emm2* et *emm83*, et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm6*, *emm28*, *emm75* et *emm89* ($p < 0,0001$). *ssa* a été retrouvé parmi 6 des 15 génotypes *emm* les plus fréquents. Les souches porteuses de *ssa* représentent plus de 90% des souches de génotype *emm3*, *emm4* et *emm22* ($p < 0,0001$). Le gène *sic* a été détecté parmi les 181 souches de génotype *emm1* expertisées à l'exception d'une seule.

SGA et infections de l'enfant

En 2017, **164 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<16 ans) ont été expertisées dont **113** étaient responsables d'**infections invasives** et **51** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Globalement, on peut estimer que le CNR-Strep expertise approximativement 50% des infections invasives par rapport à celles déclarées au réseau Epibac.

Les sites d'isolement des 164 souches pédiatriques de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 16.

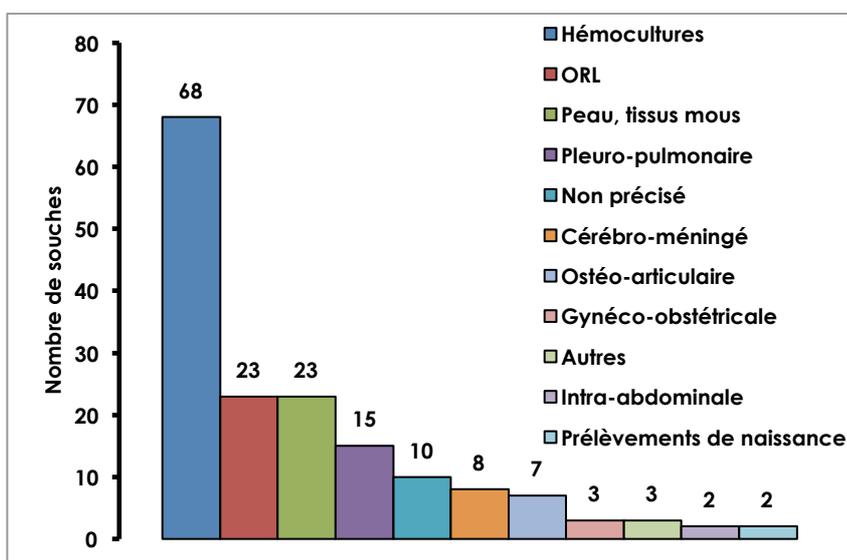


Figure 16. Répartition par type de prélèvement des 164 souches pédiatriques de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017.

La majorité des souches a été isolée dans des hémocultures (41,5%), des prélèvements ORL (14%) et des prélèvements de peau et tissus mous (14%). Les 3 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient d'un prélèvement oculaire et d'urines (n=2). Dix souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée.

Le détail des 113 infections invasives pédiatriques est présenté dans le Tableau III.

Tableau III. Infections invasives pédiatriques dues aux 113 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2017.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bactériémie sans foyer	25	22,1	25	100	5	20	4	16
Infections dermatologiques								
DHN	7	6,2	3	42,9	1	14,3	0	0
Erysipèle	4	3,5	2	50	0	0	0	0
Autres infections cutanées	8	7,1	7	87,5	1	12,5	0	0
Infections ostéo-articulaires	24	21,2	14	58,3	0	0	1	4,2
Infections pleuro-pulmonaires	18	15,9	3	16,7	3	16,7	2	11,1
ORL	10	8,8	9	90	1	10	0	0
Infections cérébro-méningées	8	7,1	1	12,5	0	0	1	12,5
Infections intra-abdominales	4	3,5	2	50	0	0	1	25
Infections néonatales	3	2,7	1	33,3	0	0	2	66,7
Autres	2	1,8	1	50	0	0	0	0

En 2017, 68,9% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (113/164). **Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 22,1% des cas d'infections invasives. Les infections ostéo-articulaires représentaient 21,2% des cas** incluant 13 arthrites (54,2%) simples et 11 infections osseuses, principalement des ostéomyélites (63,6%). **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient 15,9% des cas (n=18)**, accompagnées d'une pleurésie dans 61% (n=11) des cas. L'augmentation de la fréquence des infections pulmonaires à SGA observée en 2016 où elle atteignait 21,6% des cas, constituant la plus fréquente des manifestations cliniques pédiatriques invasives ne se confirme pas en 2017. **Les infections dermatologiques (n=19) représentaient 16,8%** incluant 7 cas de DHN, 4 cas d'érysipèle et 8 autres types d'infections cutanées. Un seul cas de surinfection à SGA dans le cadre de varicelle a été répertorié.

Un SCTS a été identifié chez 11 patients (9,7%) dont 3 cas (27,3%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 113 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2017, 11 décès (9,7%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données observées pour la période 2011-2015 puisque la mortalité globale observée était de 10%.

Les différents types de manifestations cliniques pédiatriques des infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2017 sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 17.

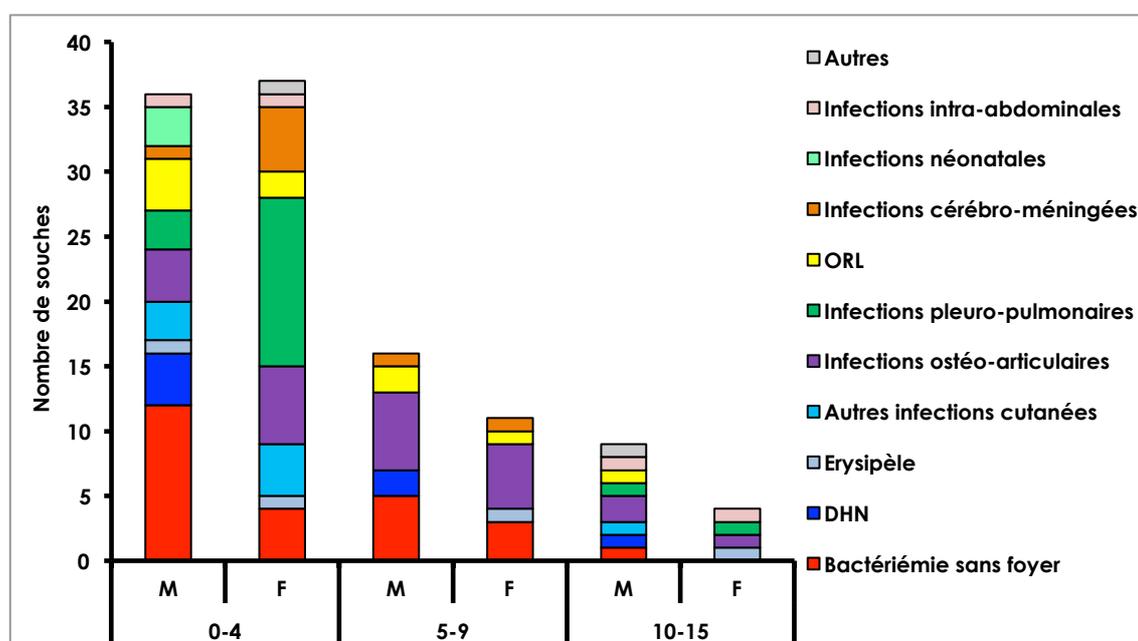


Figure 17. Distribution démographique des différents types de manifestations cliniques des 113 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2017.

Les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 64,6% des cas d'enfants âgés de moins de 5 ans (n=73) et dans 54% des cas d'enfants de sexe féminin (n=61).

Les infections pleuro-pulmonaires étaient prédominantes chez les enfants avant 5 ans. Au contraire chez les enfants entre 5 et 9 ans, les infections ostéo-articulaires étaient majoritaires. En 2017, seules 11 (9,7%) infections invasives à SGA ont été décrites pour la tranche d'âge 10-15 ans.

Les **51 infections non invasives et colonisations** comportaient : 27 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 16 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 4 cas d'infections ou colonisations génito-urinaires, un cas de colonisation du liquide gastrique, une conjonctivite et deux cas sans informations cliniques.

Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires des 113 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 18, 19 et 20).

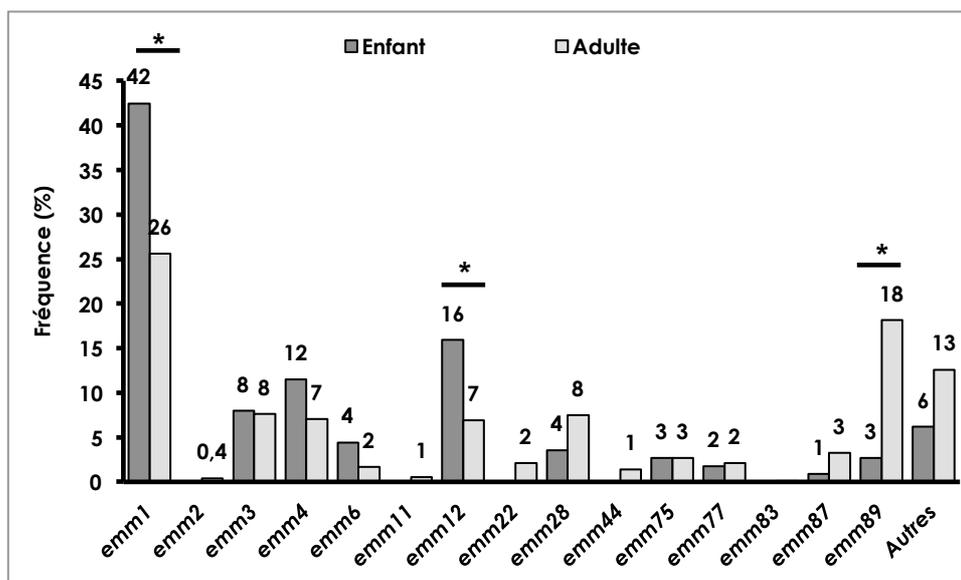


Figure 18. Comparaison adulte/enfant de la distribution des 15 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives décrites par le CNR-Strep en 2017.

Chez l'enfant 16 génotypes emm différents ont été identifiés en 2017 parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les trois génotypes prédominants sont : emm1 (42%), emm12 (16%), et emm4 (12%), représentant 70% des souches invasives totales (n=79).

- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 42% des souches invasives (n=48). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte (p<0,001).
- Les souches **emm12** représentent 16% des souches invasives (n=18) et constitue le 2^{ème} génotype le plus fréquent au cours des infections invasives pédiatriques. Cette proportion est significativement plus fréquente que chez l'adulte (p<0,01).
- Le génotype **emm4** représente 12% des souches invasives pédiatriques (n=13), se situant en troisième position.

Les 6 génotypes suivants : emm3, emm6, emm28, emm75, emm77 et emm89 représentent chacun 2 à 8% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2017. Parmi eux, les souches de génotype emm28 sont 2 fois moins fréquentes dans les invasives pédiatriques que chez l'adulte ne représentant 4% des souches. L'augmentation constante de la fréquence des souches invasives pédiatriques de génotype emm89 observée depuis 2011 et passant de 6% à 10% en 2016, ne se confirme pas en 2017 repassant à 3%. Leur fréquence au sein des infections pédiatriques est ainsi bien inférieure à celle observée chez l'adulte (p<0,0001).

Le génotype emm87 représente 1% des souches invasives pédiatriques.

Les génotypes emm2, emm11, emm22, emm44 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 en 2017 dans 9,7% des infections invasives pédiatriques (Fig. 19). Cette fréquence est inférieure à celle rapportée chez l'adulte (20,3%). Les souches responsables de SCTS se répartissaient parmi 5 des 15 génotypes *emm* les plus fréquents. Au contraire des infections invasives de l'adulte, seules 8% et 15% des souches pédiatriques de génotype *emm1* et *emm3* sont associées à la survenue d'un SCTS alors que ce taux atteint respectivement 28% et 31% chez l'adulte en 2017, Aucun cas pédiatrique de SCTS n'a été décrit avec des souches de génotype *emm6*, *emm28*, *emm77*, *emm87* et *emm89* alors que ces génotypes sont associés à la survenue d'un SCTS dans respectivement 17%, 13%, 6%, 10% et 19% des infections chez l'adulte.

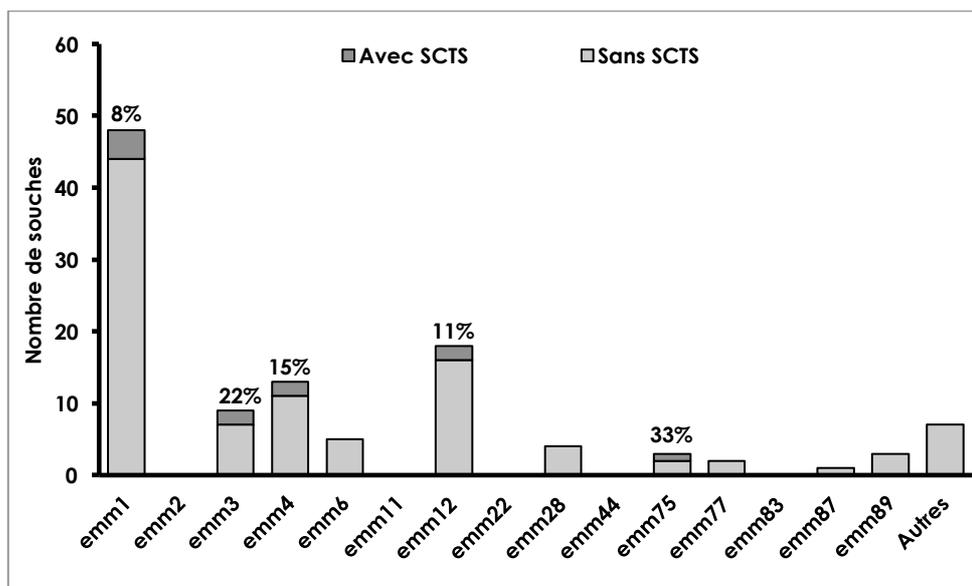


Figure 19. Répartition des souches invasives pédiatriques responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en fonction du génotype.

La distribution des génotypes les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 20.

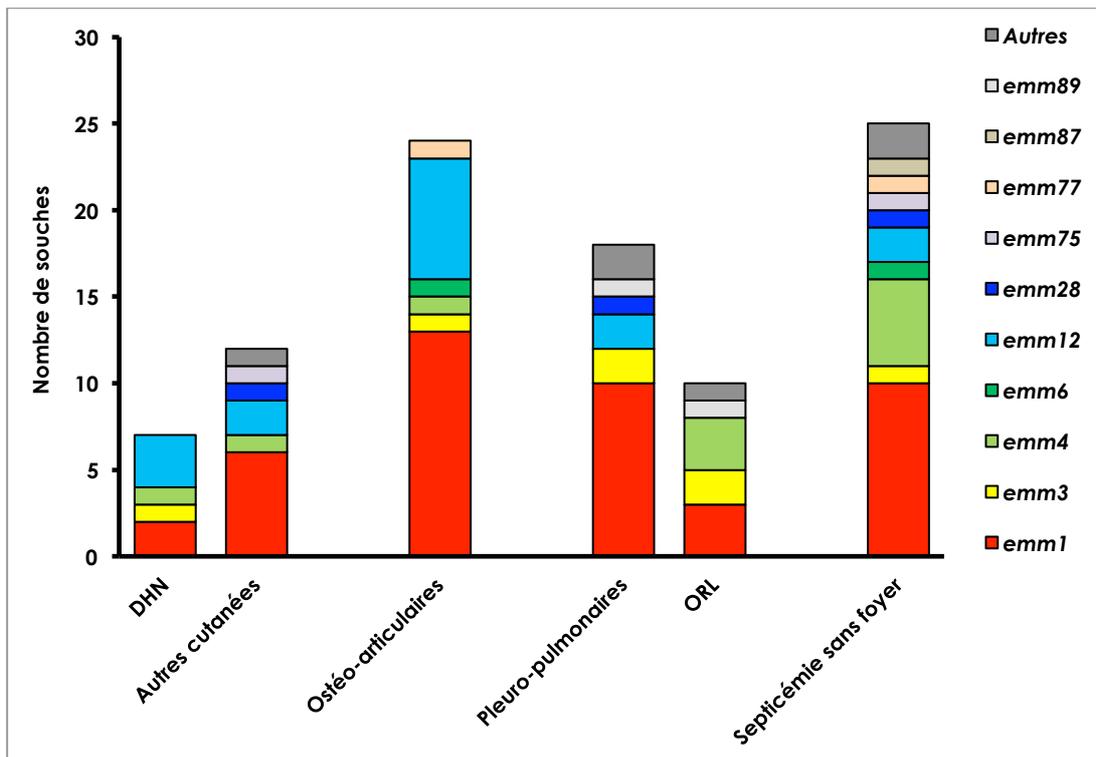


Figure 20. Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2017.

Les infections pédiatriques de la **peau et des tissus mous** décrites en 2017 par le CNR-Strep impliquaient majoritairement des souches de génotypes **emm1** (42,1%) et **emm12** (26,3%). Les souches de génotype **emm1** étaient également les plus fréquentes parmi les **infections pédiatriques pleuro-pulmonaires** atteignant un taux de 55,6%. Les infections pédiatriques **ostéo-articulaires** étaient provoquées dans 54,2% des cas par des souches de génotypes **emm1** ou **emm12** (29,2%). Les **infections ORL** impliquaient dans 30% des cas des souches **emm1** ou **emm4** (30%). Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (40%) et **emm4** (20%).

Les gènes speA, speC, ssa et smeZ codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 50%, 36%, 23% et 100% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2017. Le gène chromosomique **speB**, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes **emm** identifiés en 2017 parmi les souches pédiatriques invasives est représentée dans la Figure 21.

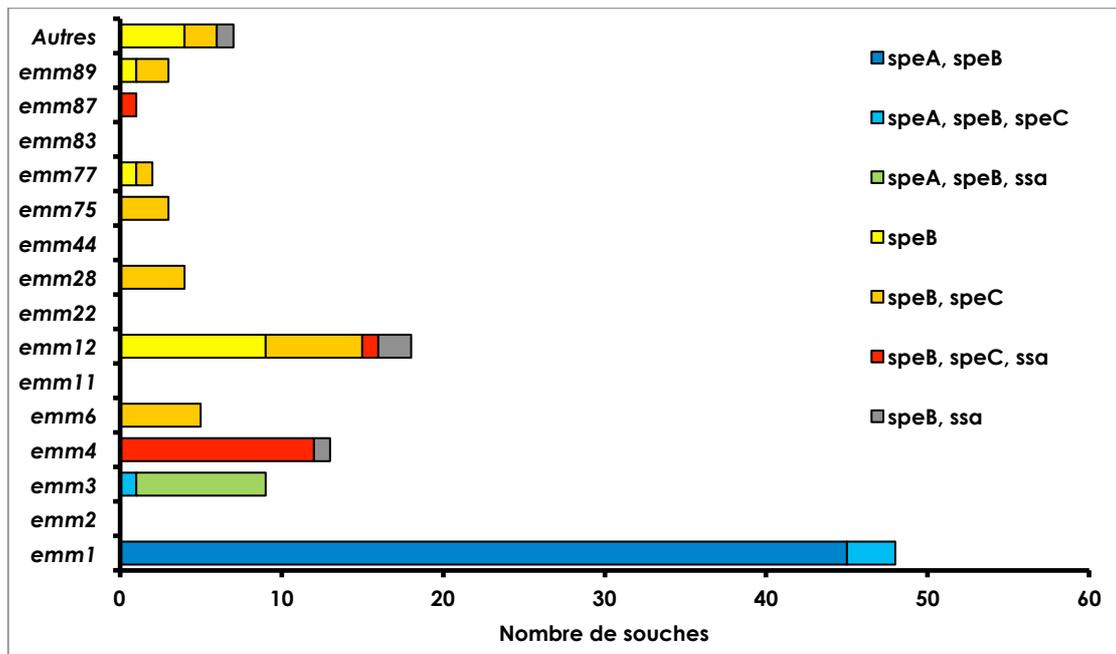


Figure 21. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 113 souches pédiatriques invasives de SGA expertisées en 2017.

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 2017, nous confirmons l'augmentation du nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep décrite depuis 2011. 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 une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches emm3. Ces dernières atteignant une fréquence comparable à celle des souches emm28. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

3.2. B. Streptocoques du Groupe B (SGB ; *S. agalactiae*)

Entre janvier 2017 et décembre 2017, 441 souches de SGB ont été expertisées par le CNR-Strep. Cet effectif annuel est en constante augmentation depuis 2007. La répartition sur le territoire de l'origine géographique de ces 441 souches de SGB est indiquée sur la Figure 22.

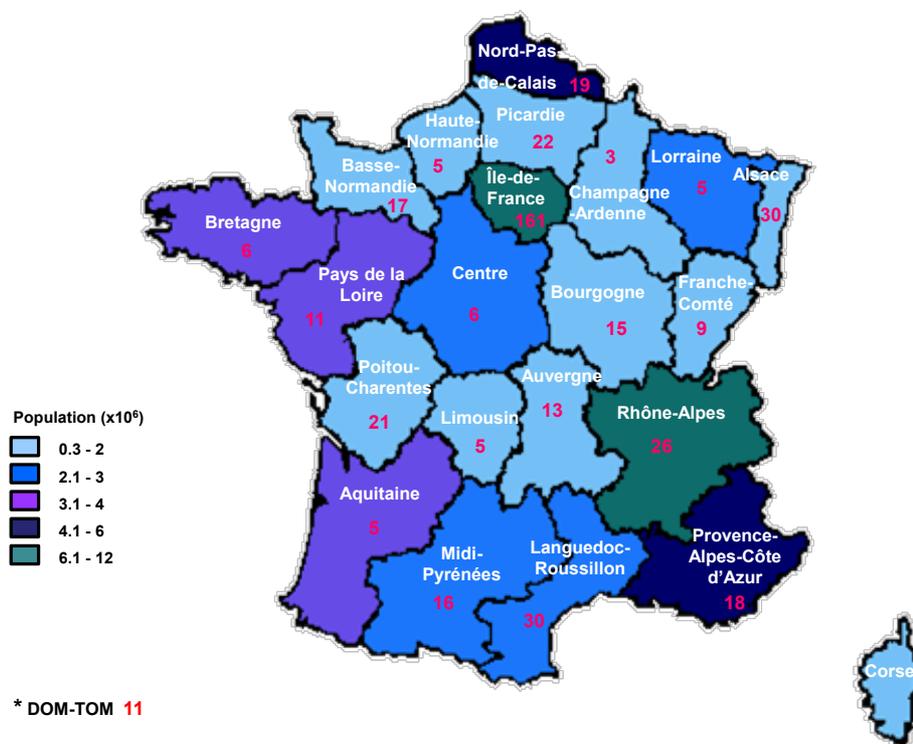


Figure 22. Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2017 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2018).

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 (*i.e.* 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 \geq 18 ans.

SGB et infections néonatales invasives

En 2016, 118 épisodes d'infections néonatales invasives prouvées (souches isolées à partir de sites normalement stériles (hémocultures et/ou liquide céphalorachidien, ponction articulaire, pleurale, pus profond) ont été analysées par le CNR-Strep (Fig. 23).

Nous confirmons l'augmentation du nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysées par le CNR-Strep notamment depuis 2013 (Fig. 23). Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites néonatales à SGB en France, estimée par le réseau national Epibac à 60,4/100.000 enfants de moins de 1 an entre 2009 et 2016, soit un total d'environ 3735 infections au cours de cette période, **le CNR-Strep a colligé approximativement 20,8% des souches responsables d'infections néonatales invasives** prouvées en France (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>). Il est à noter qu'au cours de cette période, la représentativité des souches de SGB responsables d'infections néonatales expertisées par le CNR-Strep, au regard des données Epibac, est en constante augmentation passant de 16,3% en 2009 à 25,8% en 2015. En 2017, le recrutement par le CNR-Strep est estimé à environ 25,3% des souches responsables d'infections néonatales invasives prouvées compte-tenu de l'incidence des bactériémies et méningites néonatales à SGB, estimée par le réseau Epibac pour l'année 2017 à 65,2/100.000 enfants de moins de 1 an, soit environ 466 infections.

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 des IP par rapport aux IT au cours des années 2007-2016 (Fig. 23 et 24). Nous observons donc la même tendance que le réseau national EPIBAC à savoir un 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. **Une nette diminution du nombre des IP a été observée, passant de 39% en 2008 à 17% en 2014 (Fig. 23)**. De manière inattendue, un infléchissement de cette tendance a été observé en 2015, les IP s'élevant à 34% des infections néonatales à SGB. Cette tendance se confirme en 2017, car sur un total de 118 épisodes d'infections néonatales enregistrés par le CNR-Strep, 33 (28%) et 85 (72%) sont des IP et des IT, respectivement. Les raisons d'une telle tendance posent questions et méritent d'être investiguées en lien avec SPF.

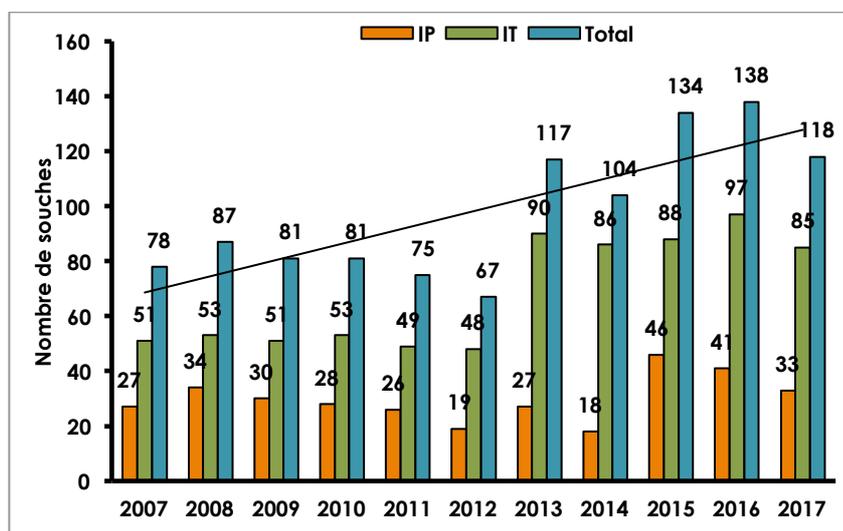


Figure 23. Répartition en nombre de cas des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

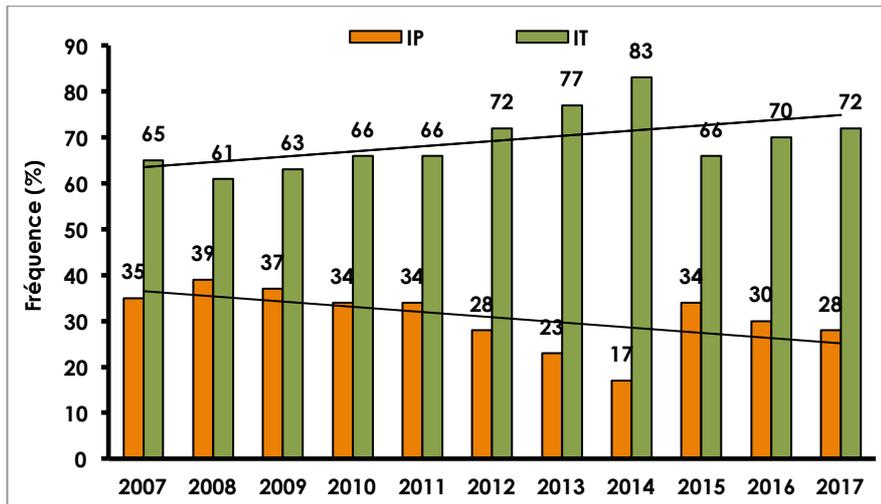


Figure 24. Evolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 25). En 2017 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 18 % versus 35%.**

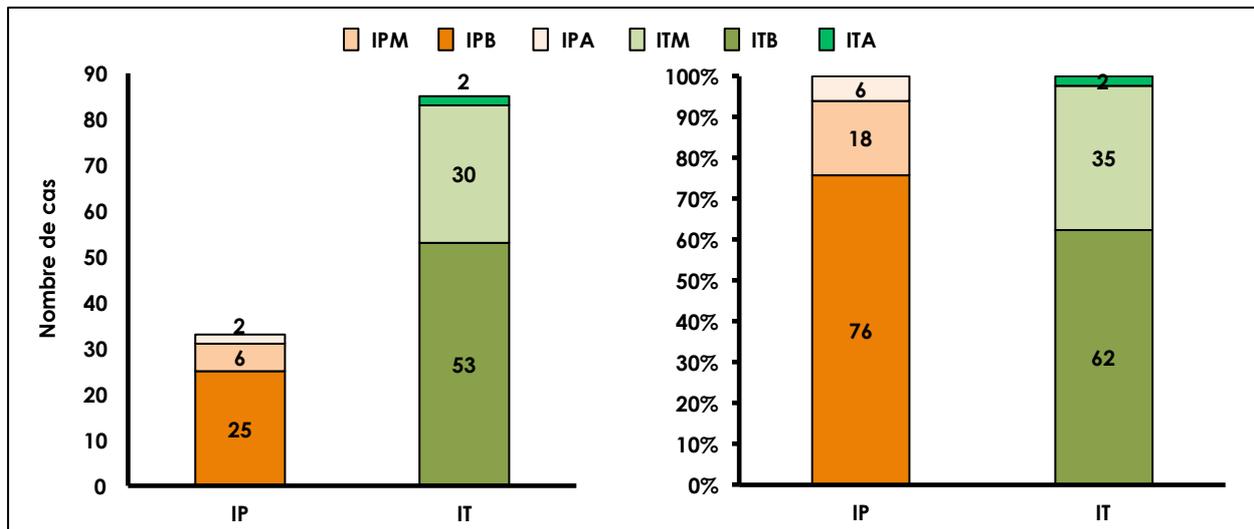


Figure 25. Répartition des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB expertisées en 2017 en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

Infections précoces à SGB

En 2017, 33 souches de SGB (28%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 80% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2017, dans 76% des cas (n=25) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 18% (n=6) par une méningite. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2007-2017 (Fig. 26).

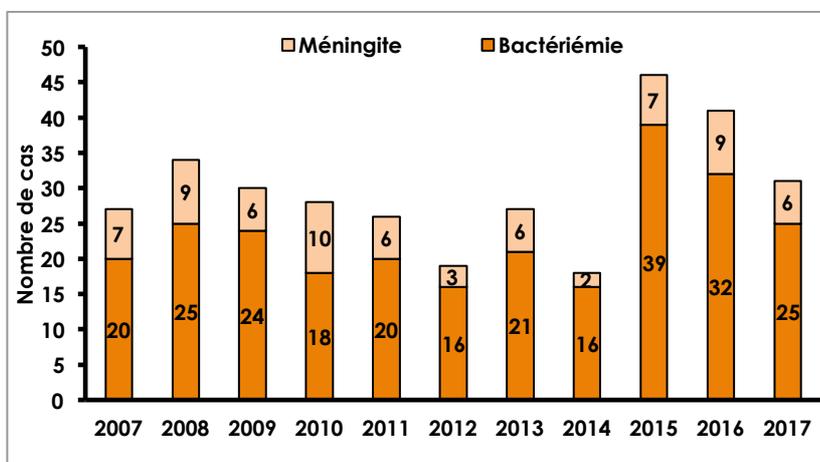


Figure 26. Répartition 2007-2017 des infections invasives néonatales précoces (IP) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique. Les chiffres dans les barres représentent le nombre de cas de méningite ou bactériémie pour l'année correspondante.

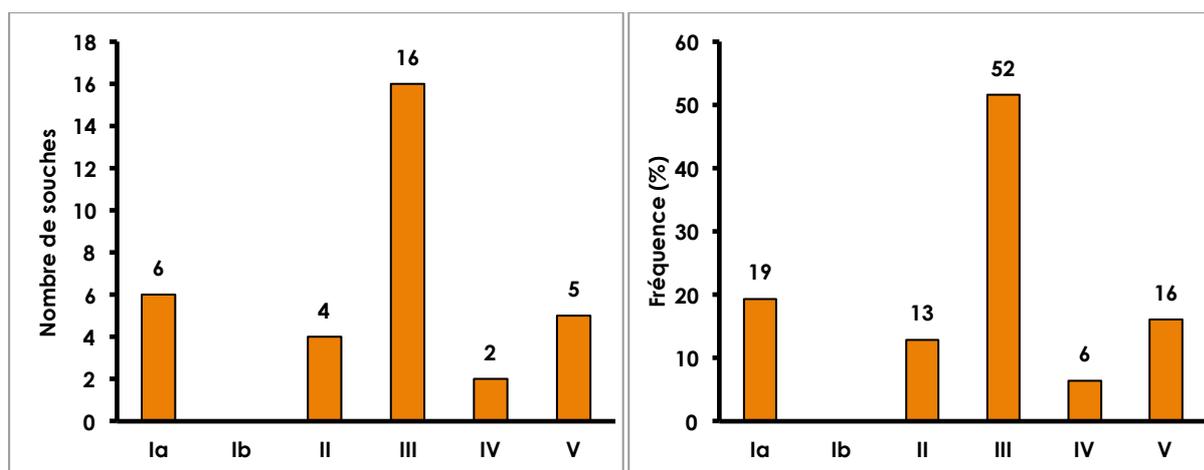


Figure 27. Distribution en % et en nombre de souches des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en 2017.

La répartition des SC est variable en fonction de la symptomatologie clinique (Fig. 27 et 28). Comme en 2016, les **souches de SC III sont largement majoritaires au cours des méningites et représentent en 2017 plus de 80% des cas de méningite**. Alors que la proportion des souches de SC Ia responsables de méningite était de 11% en 2016, aucune souche de SC Ia n'a été retrouvée associée à une méningite précoce en 2017. Une souche de SC IV était responsable de méningite, il s'agit du troisième cas de méningite due à ce SC en France. Il est à noter qu'aucune souche de SC V n'a été retrouvée associée à une méningite précoce alors que ce SC peut être responsable de bactériémie néonatale et qu'il est largement prédominant dans les souches de colonisation et les souches responsables d'infections invasives chez l'adulte (voir plus loin). Comme en 2016 la répartition des SC des souches de bactériémies montre une plus grande diversité, les souches de SC III sont là encore majoritaires mais ne représentent, en 2017, que 44% des souches isolées. Ces données confirment que **les souches de SC Ia et III sont responsables de 67% des infections néonatales précoces décrites en 2017** alors que des souches de SC Ib, II, IV et V le sont beaucoup plus rarement. Alors qu'une seule souche de SC Ib a été associée à une

méningite dans le cadre d'une IP sur la période 2007-2016, aucune souche de SC Ib n'a été retrouvée parmi les méningites des IP décrites en 2017.

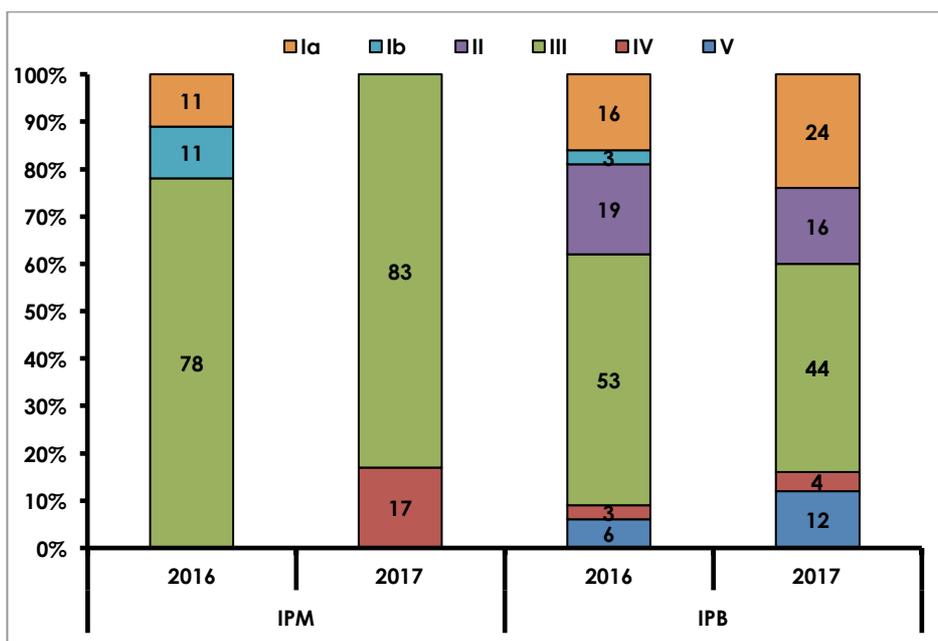


Figure 28. Répartition 2016-2017 en % des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie, M : méningite).

Infections tardives à SGB

En 2017, 85 souches de SGB (72%) étaient isolées dans un contexte d'infection tardive (IT, infection survenant après la première semaine de vie). **L'âge médian de survenue des IT, stable au cours des années, est de 31 jours** (écart 7 j - 89 j) et dans plus de 70% des cas les IT surviennent avant la fin du 2^{ème} mois de naissance (résultats non montrés). En 2017 **une méningite est associée à l'IT dans 35% des cas** (n=30 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 62% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=53 ; LCR dont la culture était négative à SGB ou non précisée). Les 2 autres manifestations cliniques incluaient, un cas infection ostéo-articulaire et une pyélonéphrite (Fig. 29).

En 2017, si le nombre de méningites est sensiblement similaire, le nombre de bactériémies **est en augmentation** et ce depuis 2012. Depuis 2012, les IT se manifestent dans plus de la moitié des cas par une bactériémie isolée pour atteindre 62% des cas en 2017.

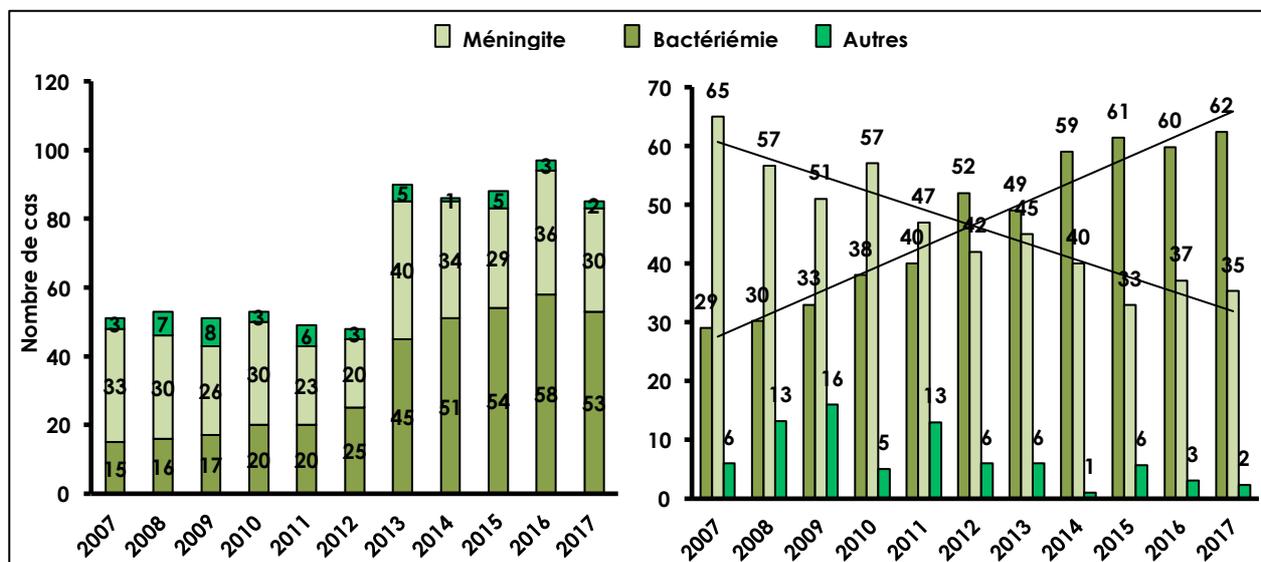


Figure 29. Evolution 2007-2017 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

En 2017, la distribution des SC a montré que **86% des souches étaient de SC III**, 7% de SC Ia et 7% du SC V. La répartition en fonction de la symptomatologie est sensiblement la même qu'en 2016, **le SC III représentant 90% des isolats de méningites et 83% des isolats de bactériémies** (Fig. 30).

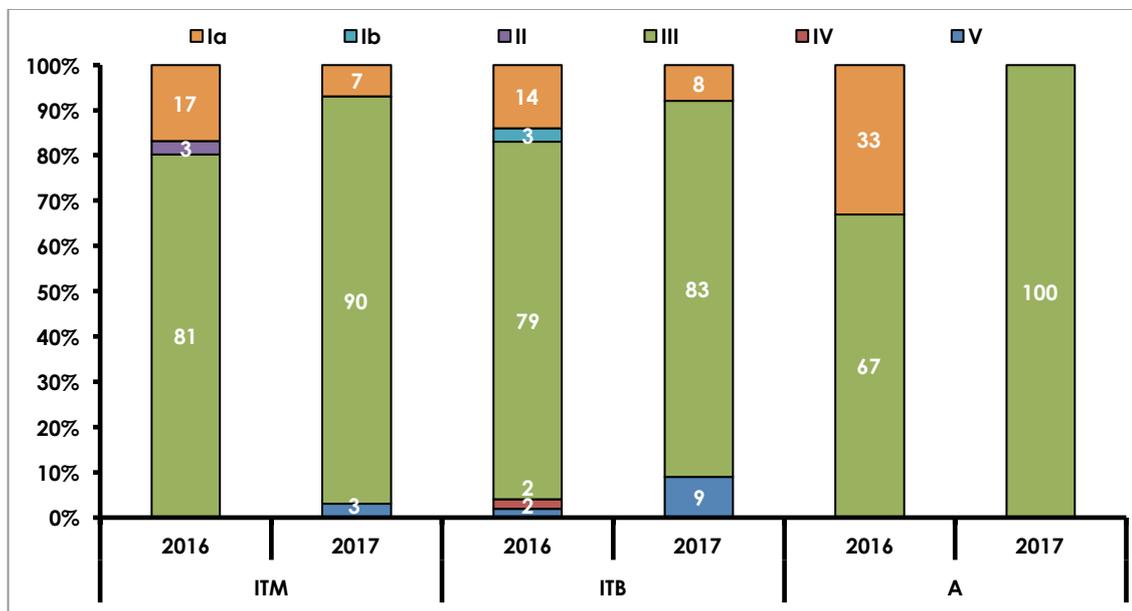


Figure 30. Répartition 2016-2017 des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives (IT) en fonction de la symptomatologie clinique (M : méningite ; B : bactériémie ; Autres).

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

Sur la période 2007-2015, les données du CNR-Strep ont permis de démontrer formellement que les souches de SGB de SC III appartenant au CC-17 étaient responsables de la majorité des infections néonatales et 70% des cas de méningites. Les données 2017 du CNR confirment ces résultats (Fig. 31). Il est maintenant universellement admis par l'ensemble des auteurs que ce clone désigné comme hypervirulent dans le contexte néonatal est surreprésenté au sein des souches responsables de méningites néonatales (Jones et al. J Clin Microbiol 2003, Lamy et al. Microbes Infect 2006, Manning et al. J Clin Microbiol 2009, Musser et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1989, Tazi et al. J Exp Med 2010, Sorensen et al. MBio 2010, Bohnsack et al. J Clin Microbiol 2008, Davies et al. J Infect Dis 2004, Da Cunha et al. Nat Commun 2015).

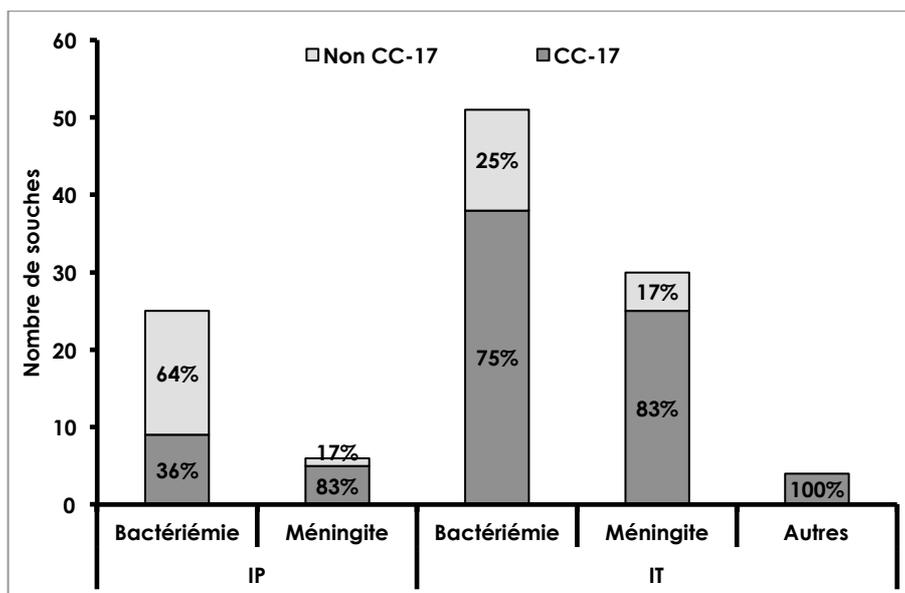


Figure 31. Répartition des souches décrites en 2017 appartenant au CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

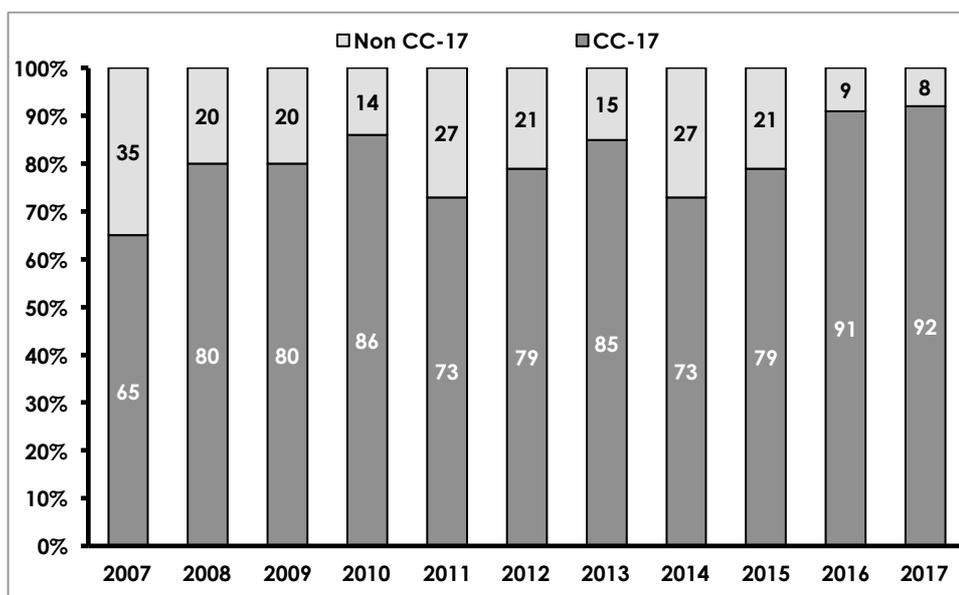


Figure 32. Répartition entre 2007-2017 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.

La fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SC III responsables d'IT est remarquablement stable sur la période 2007-2017, la valeur moyenne s'élevant à 80% (Fig. 32). La

diminution de la proportion de méningites observée depuis 2012 n'est pas liée à une diminution des souches CC-17.

Epidémiologie des souches de SGB isolées de prélèvements vaginaux dans le cadre de dépistage de fin de grossesse

Dans le cadre du protocole ColStrepto B (Financement APHP-I. Pasteur-BioAster) nous avons collecté et analysé plus de **3000 prélèvements vaginaux** (PV) pour la présence de SGB. Le protocole ColStrepto B est un essai prospectif (oct. 2012-mars 2015) qui a pour but d'étudier le mode de transmission des souches de SGB appartenant au clone CC-17 responsables des syndromes tardifs. Neuf cents couples mère-enfant ont été inclus dans cet essai, le critère d'inclusion étant un PV positif à SGB en fin de grossesse (PV de dépistage ou PV réalisé lors de l'accouchement).

2833 souches collectées ont été analysées. Pour chaque souche un génotypage de la capsule et la recherche de l'appartenance au clone CC-17 ont été réalisés.

De manière globale, dans les PV quelle que soit la date de prélèvement, les génotypes capsulaires par ordre de fréquence décroissante sont les suivants : SC V (25,4%), SC III (23,5%), SC Ia (18,4%), SC II (14,5%), SC IV (6,6%) et SC Ib (5,7%).

Concernant la prévalence du clone CC-17, il représente 14,9% des PV de dépistage et tous PV confondus 58,1% des souches de type III. Le typage par la technique de MLST a été réalisé sur 100 souches représentatives des différents sérotypes capsulaires. Les quatre ST les plus fréquents étaient ST-1 (n = 19 ; 19%), ST-23 (n = 14 ; 14%), ST-17 (n=10 ; 10%) et ST-19 (n=10 ; 10%), les 23 autres ST ne comprenaient que 1 à 8 souches. Soixante et un pour cent des souches (n = 61) appartenaient à trois CC, soit CC-1 (n = 23 ; 23 %), CC-19 (n = 20 ; 20 %) et CC-23 (n = 18 ; 18 %). Toutes les souches ST-17 (n = 10) et ST-23 (n = 14) appartenaient respectivement aux CPS III et CPS Ia, et 78,9% des ST-1 au CPS V.

En 2017, les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie d'infections néonatales à SGB soulignent :

1. La poursuite de l'amélioration de l'exhaustivité du recrutement par le CNR-Strep des souches de SGB au regard des données EPIBAC.
2. Confirmation de la ré-ascension du nombre de cas rapportés d'infections précoces observée dès 2015 (cette tendance fait l'objet d'une surveillance vigilante) .
3. La nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces.
4. La prédominance du SC III (75%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 83% des cas de méningites.

Sur la période 2007-2017, nous observons une augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep (Fig. 23). Nous constatons notamment une **augmentation des infections tardives** (Fig. 24) particulièrement des bactériémies, contrairement aux méningites qui restent stables (Fig. 29). Ces résultats doivent être confrontés aux données Epibac.

SGB et infections invasives de l'adulte

En 2017, nous avons analysé 211 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (87%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 4%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3%), de liquide céphalorachidien (3%) ou d'autres prélèvements (3%). Les données résumées dans le Tableau IV et la Figure 33 ont été comparées aux données observées en 2016. Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le Tableau IV. Les résultats obtenus confirment globalement ceux obtenus sur la période 2011-2016 ainsi que l'étude précédente (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; PMID : [21883671](#)).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées comparativement aux données observées en 2016 dans le tableau IV. **L'âge médian en 2017 était de 70 ans** (extrêmes 17-100 ans) et comparable celui de 2016 et le sexe ratio M/F de 1,17. La répartition des infections en 2017 est globalement comparable aux données 2016 (Fig. 34). A noter qu'**en 2017, les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 124, représentant 58,8% des cas** et étaient significativement plus fréquentes à partir de 40 ans (92,7%, p=0,02). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : **infections de la peau et des tissus mous (n=33 ; 15,6%) ; infections ostéo-articulaires (n=16 ; 7,6%)** ; infections gynéco-obstétricales (n=11 ; 5,2%) ; méningites (n=11 ; 5,2%) ; endocardites (n=9 ; 4,3%) ; infections pulmonaires (n=4 ; 1,9%) ; infections digestives (n=2 ; 0,9%) et un cas d'infection urinaire accompagnée d'une bactériémie (0,5%). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 5,2% de la totalité des infections en 2017. En 2017, comme en 2016, la survenue d'infection ostéo-articulaire à SGB était plus fréquente chez les individus de sexe masculin à partir de 40 ans (68,8%). Une étude épidémiologique des caractéristiques cliniques des infections ostéo-articulaires dues à des souches de SGB a fait l'objet d'un article publié en 2017 (Kernéis S et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Sep;36(9):1679-1684). Il s'agit d'une analyse rétrospective de 163 cas adultes d'infections ostéo-articulaires signalés au CNR-Strep de janvier 2004 à décembre 2014. Les données cliniques et les caractéristiques moléculaires des SGB sont rapportées. Les comorbidités les plus fréquentes étaient le cancer des organes solides (n = 21, 21 %) et le diabète (n = 20, 20 %). Les principaux foyers d'infection étaient le genou (47/155 = 30 %) et la hanche (43/155 = 27 %) et survenaient sur des prothèses dans 71/148 cas (48 %). Les SC III (n = 47, 29%), la (n = 26, 16%) et V (n = 40, 25%) étaient prédominants. Les ST les plus fréquents étaient les ST-1 (n = 21, 25 %), ST-17 (n = 17, 20 %) et ST-23 (n = 11, 13 %). La distribution des SC et des ST est très similaire à celle des autres infections invasives du SGB chez l'adulte.

Contrairement aux données de 2016, les infections gynéco-obstétricales ne représentent que 33,3% des infections de l'adulte avant 40 ans contre 55,9% en 2016. Les infections de la peau et des tissus mous survenaient quant à elles principalement à partir de 65 ans (65,6%).

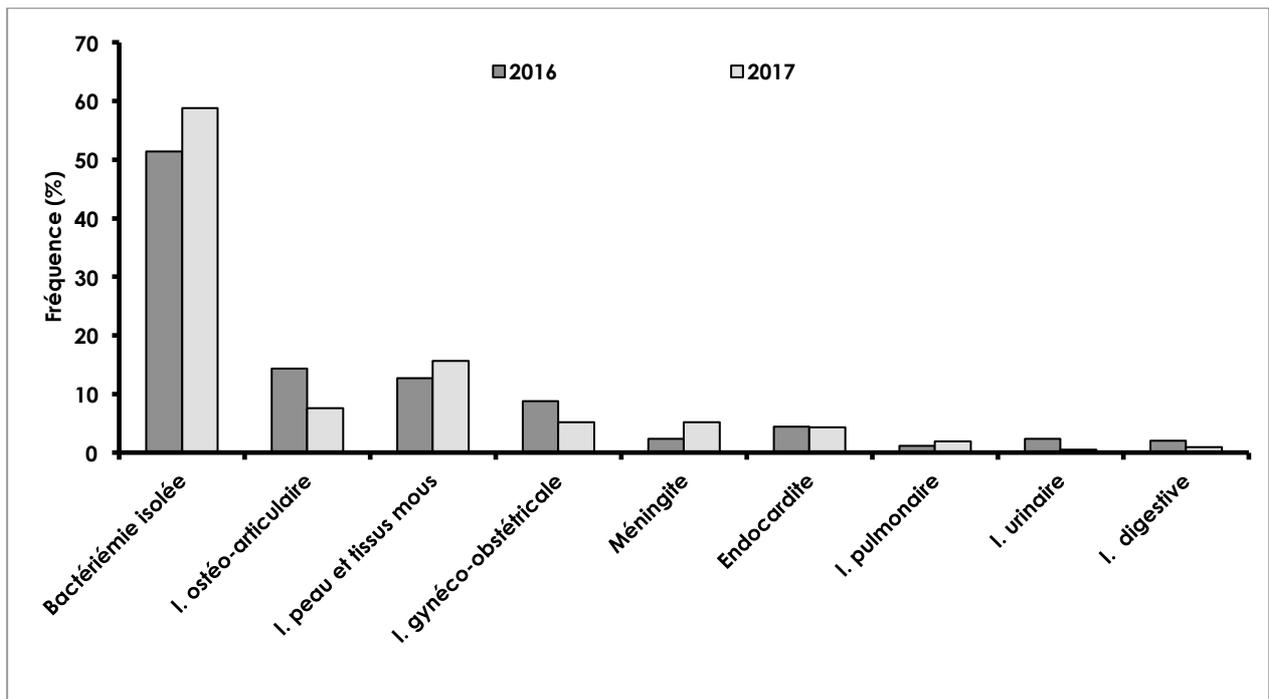


Figure 33. Comparaison de la fréquence des différentes manifestations cliniques des infections invasives de l'adulte à SGB entre 2016 et 2017.

/

Tableau IV. Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte entre 2016 et 2017.

Variables	2016				2017			
	Total n = 251 (%)	18-39 ans n = 34 (13)	40-64 ans n = 65 (26)	≥ 65 ans n = 152 (61)	Total n = 211 (%)	18-39 ans n = 24 (13)	40-64 ans n = 53 (26)	≥ 65 ans n = 134 (61)
Homme	123 (49)	3 (9)	43 (66,2)	77 (50,7)	114 (54)	7 (29)	31 (58)	76 (57)
Femme	128 (51)	31 (91)	22 (33,8)	75 (49,3)	97 (46)	17 (71)	22 (42)	58 (43)
Age médian	70	32	56	80				
Manifestations cliniques								
Bactériémie isolée	129 (51,4)	10 (29,4)	27 (41,5)	92 (60,5)	124 (58,8)	9 (37,5)	30 (56,6)	85 (63,4)
Infection ostéo-articulaire	36 (14,3)	1 (2,9)	14 (21,5)	21 (13,8)	16 (7,6)	1 (4,2)	2 (3,8)	13 (9,7)
Infection peau et tissus mous	32 (12,7)		8 (12,6)	24 (15,8)	32 (15,2)	3 (12,5)	9 (17)	21 (15,7)
Infection gynéco-obstétricale	22 (8,8)	19 (55,9)	3 (4,6)		11 (5,2)	8 (33,3)	3 (5,7)	
Méningite	6 (2,4)	2 (5,9)	1 (1,5)	3 (2)	11 (5,2)	3 (12,5)	5 (9,4)	3 (2,2)
Endocardite	11 (4,4)	1 (2,9)	4 (6,2)	6 (3,9)	9 (4,3)	0	3 (5,7)	6 (4,5)
Infection pulmonaire	3 (1,2)		2 (3,1)	1 (0,7)	4 (1,9)	0	1 (1,9)	3 (2,2)
Infection urinaire	6 (2,4)		4 (6,2)	2 (1,3)	1 (0,5)	0	0	1 (0,7)
Infection digestive	5 (2)		2 (3,1)	3 (2)	2 (0,9)	0	0	2 (1,5)
Autres ^a	1 (0,4)	1 (2,9)			1 (0,5)	0	0	0

^a : les autres manifestations cliniques incluaient un cas d'infection ORL avec bactériémie.

La répartition des SC en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 34. En 2017, comme en 2016, **les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC Ia (n=53 ; 25,1%), V (n=48 ; 22,7%) et III (n=35 ; 16,6%)** qui représentent 64,5% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : Ib (n=32 ; 15,2%), II (n=18 ; 8,5%), IV (n=19 ; 9%), VI (n=2 ; 0,9%) et IX (n=4 ; 1,9%). Ces résultats sont similaires à ceux de la période 2011-2016 et ceux publiés (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011). L'**augmentation de la fréquence des souches de SC V** observée en 2016 à 32%, ne s'est pas confirmée en 2017 et passe à 23% contrairement aux souches de SC Ia et IV dont la fréquence augmente. Une relative stabilité de la fréquence des SC Ib, II et III a été constatée. Les souches appartenant au CC-17 ne représentent que 9,5% (n=20) de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte en 2017 et 57,1% des souches de SC III (Fig. 35).

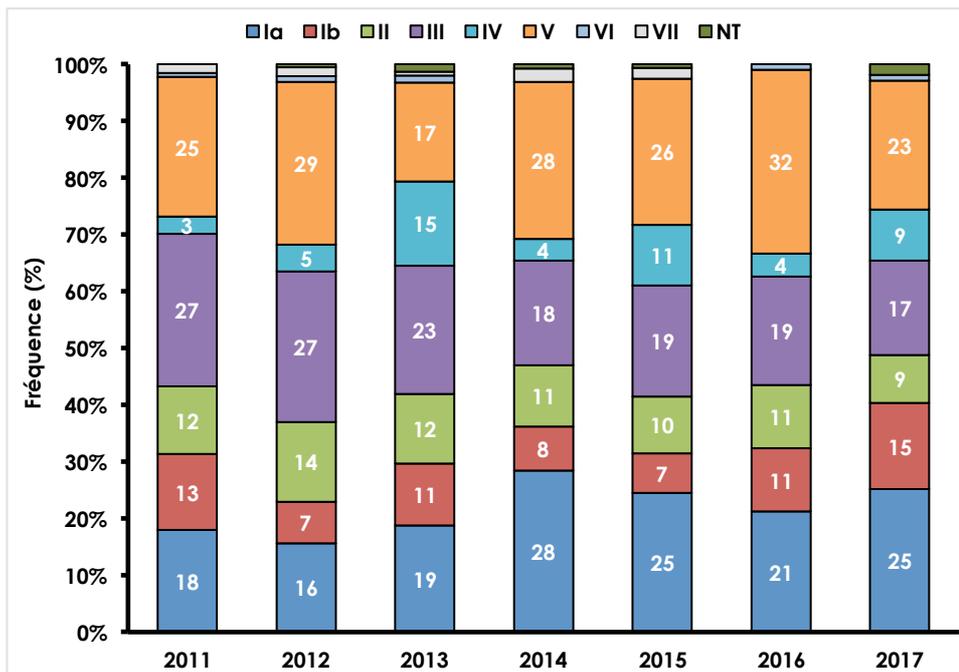


Figure 34. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives en 2017 sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges et types de manifestations cliniques (Tableau V et Figure 35). Il est à noter qu'en 2017 et contrairement à ce qui a été observé depuis 2011, aucune souche de SC V n'a été isolée au cours d'une infection gynéco-obstétricale. Contrairement à ce qui a été démontré pour les infections néonatales à SGB par le clone CC-17, aucune association n'a été retrouvée dans les infections invasives à SGB de l'adulte y compris dans les cas de méningite. En effet, parmi l'ensemble des 57 souches de SGB isolées de méningites chez l'adulte depuis 2011, le clone hypervirulent CC-17 n'a été détecté que dans 10 cas (17,5%). En conclusion **la distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte est similaire à celles des souches de colonisation vaginale.**

Tableau V. Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées en 2017 d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges.

Sérotype capsulaire	Total n = 211 (%)	Nombre de souches (%)		
		Groupe d'âges		
		18-39 ans n = 24 (13)	40-64 ans n = 53 (26)	≥ 65 ans n = 134 (61)
Ia	53 (25,1)	10 (41,7)	14 (26,4)	29 (21,6)
Ib	32 (15,2)	1 (4,2)	10 (18,9)	21 (15,7)
II	18 (8,5)	3 (12,5)	1 (1,9)	14 (10,4)
III	35 (16,6)	7 (29,2)	6 (11,3)	22 (16,4)
IV	19 (9)	1 (4,2)	7 (13,2)	11 (8,2)
V	48 (22,7)	2 (8,3)	13 (24,5)	33 (24,6)
VI	2 (0,9)	0	0	2 (1,5)
IX	4 (1,9)	0	2 (3,8)	2 (1,5)

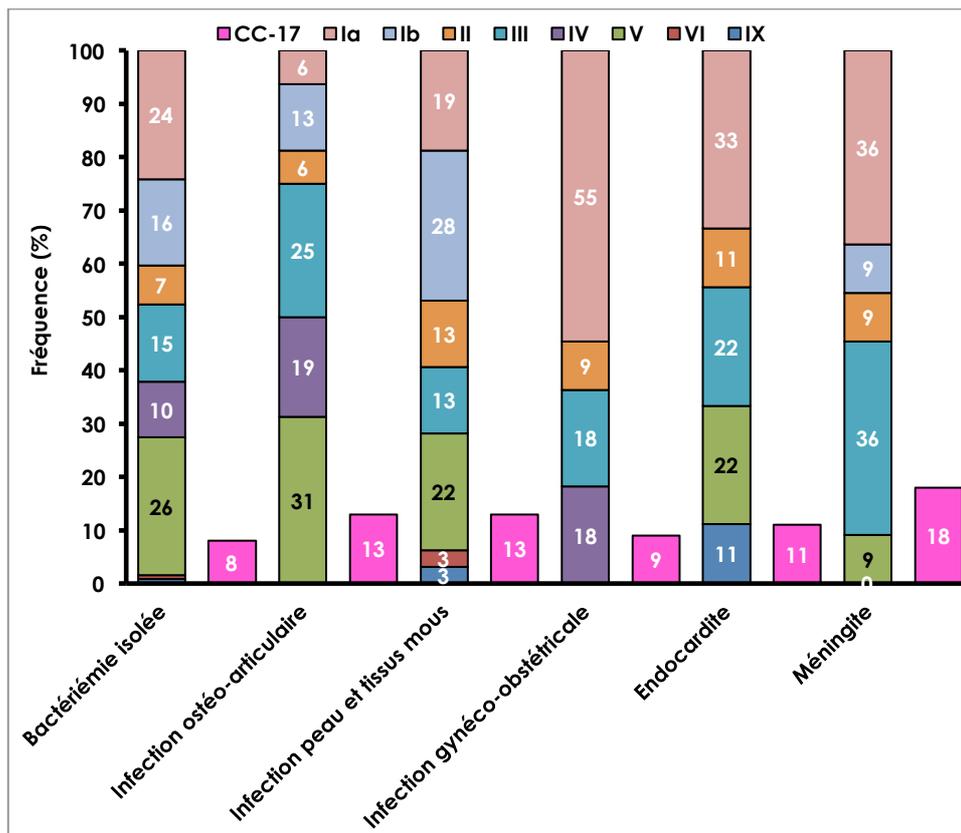


Figure 35. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB isolées en 2017 d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques.

3.2.C. Activités relatives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

L'espèce *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* comprend des souches humaines appartenant aux groupes de Lancefield C ou G, ou plus rarement au groupe A. Ces souches possèdent un pouvoir pathogène proche de celui de *S. pyogenes* ainsi que des facteurs de pathogénicité comme la protéine M et des toxines ou superantigènes. En 2017, **118 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau VI). Depuis 2007, l'effectif annuel des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* adressées au CNR-Strep présente une constante augmentation. Les données épidémiologiques décrites dans d'autres pays européens soulignent la part croissante de l'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* dans les infections invasives à streptocoques (Rantala et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 [PMID :24682845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682845/)).

Tableau VI : Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2007-2017).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	17	38	45	54	37	68	74	105	78	121	125

Les résultats d'expertise des 118 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 36, 37 et 38.

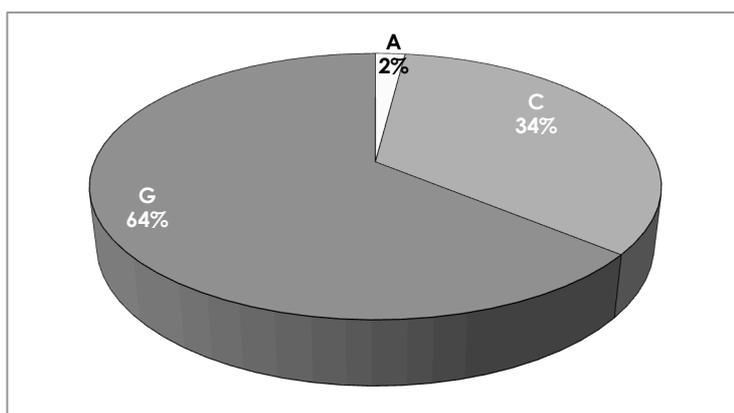


Figure 36. Distribution du groupe de Lancefield des 120 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2017.

Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Vingt-deux génotypes *emm* distincts ont été identifiés en 2017 (Fig. 37). Les trois génotypes prédominants sont STG62647, STC74A et ST G485. Ces génotypes représentent respectivement 30%, 17% et 12% des souches isolées en 2017 (Fig. 37 et 38). Depuis 2011, la fréquence des souches de génotype STG62647 présente une tendance à l'augmentation, passant de 14% en 2011 à 30% en 2017. Ces données sont en accord avec des publications récentes rapportant l'émergence de ce génotype responsable d'infections sévères chez l'adulte. Ces souches seront séquencées pour en déterminer la phylogénie (Oppegaard O, et al. Sci Rep. 2017 Aug 8;7(1):7589. doi: 10.1038/s41598-017-08162-z)

Au contraire la fréquence des souches de génotype STG6 a diminué progressivement depuis 2012 passant de 18% à 7% en 2017.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (111/118, soit 94%).

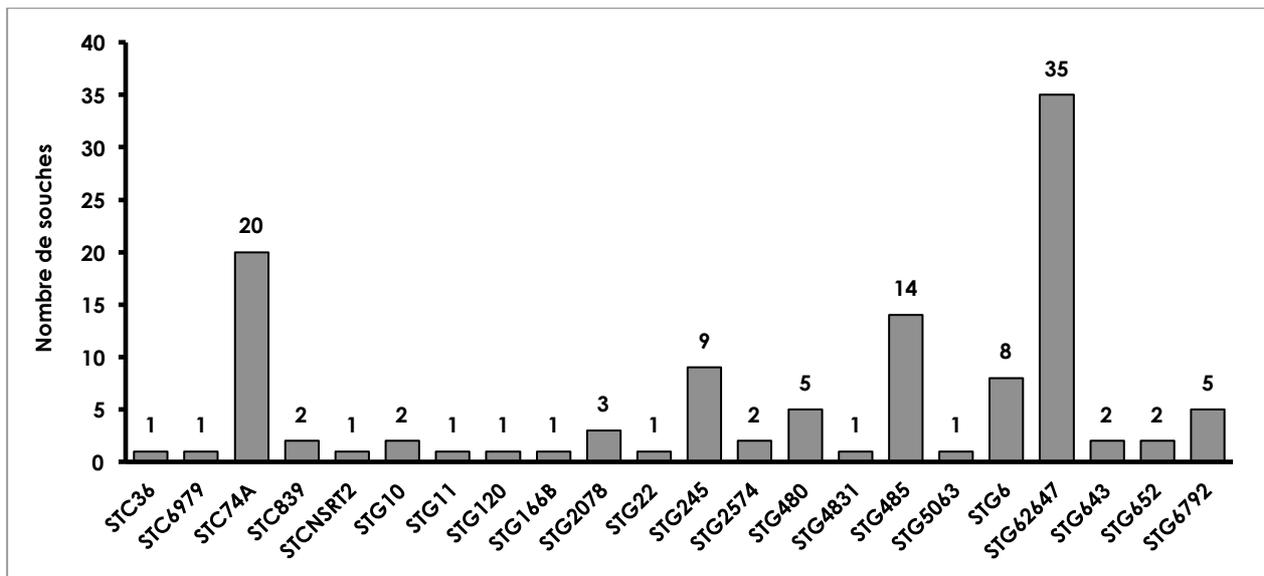


Figure 37. Distribution des principaux génotypes emm des 118 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2017.

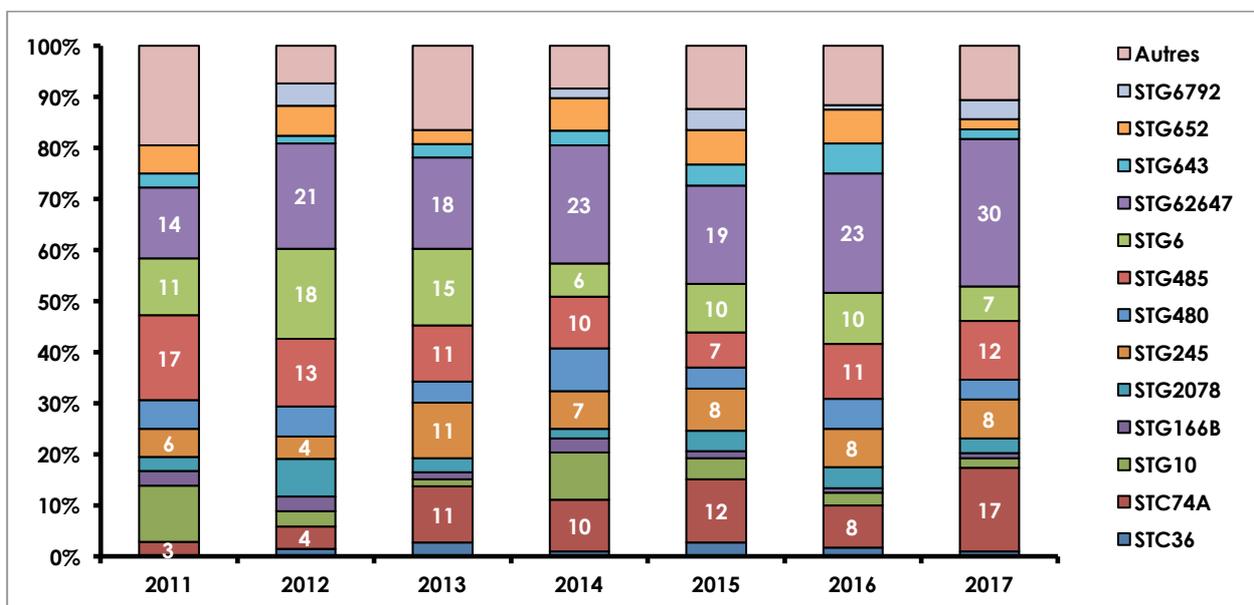


Figure 38. Fréquence des principaux génotypes emm des 596 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2011-2017).

L'épidémiologie des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* responsables d'infections invasives et non invasives en France entre 2006 et 2010 a fait l'objet d'une publication par le CNR-Strep : Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Sur cette période 2006-2010, 58% des cas d'infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep sont survenus chez des patients de sexe masculin et l'âge médian s'élevait à 62 ans. Les données épidémiologiques des cas d'infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep en 2017 sont similaires ; l'âge médian est de 71 ans et dans 59% de sexe masculin. Comme sur la période 2006-2010, la fréquence des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep sur la période 2011-2017 augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA. Parmi les 111 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites en 2017, 48 cas (43%) étaient des infections de la peau et des tissus mous, 26 cas (23%) des bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiées et 22 cas (16%) des infections ostéo-articulaires.

3.2.D. Activités relatives aux autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées

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 2017, 108 souches non redondantes de streptocoques non pyogènes et genres apparentés ont été adressées au CNR-Strep pour identification et étude de la sensibilité aux antibiotiques (Tableau VII).

Tableau VII. Distribution des 108 souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC)) et genres apparentés expertisées en 2017 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe mitis	36
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	26
Groupe milleri	24
Origine animale	11
Groupe salivarius	4
<i>Granulicatella</i>	4
<i>Facklamia</i>	1
<i>Lactococcus</i>	1
<i>Gemella</i>	1

Parmi les souches du genre *Streptococcus* celles appartenant aux groupes *mitis* et au complexe *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* sont les plus fréquentes s'élevant respectivement à 36 et 26 souches.

3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

3.3.A. SGA et antibiotiques

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2006, restent sensibles aux β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Macrolides

La **diminution de la fréquence des souches résistantes à l'érythromycine** initiée il y a plus de dix ans se poursuit parmi les souches isolées chez l'adulte comme chez l'enfant pour atteindre <3% en 2017 (Fig. 39). L'augmentation observée en 2015 pour la résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques ne s'est pas confirmée en 2016 et 2017.

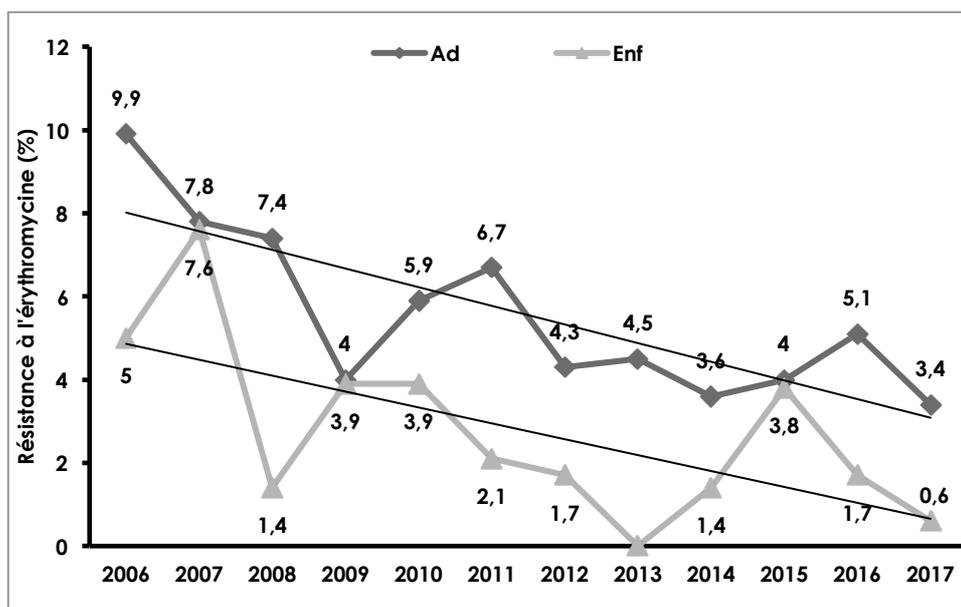


Figure 39. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2006 et 2017.

Parmi les 29 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2017, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B inducible pour 14 souches (48,3%), MLS_B constitutif pour 11 souches (37,9%) et 4 souches (13,8%) présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Figure 40.

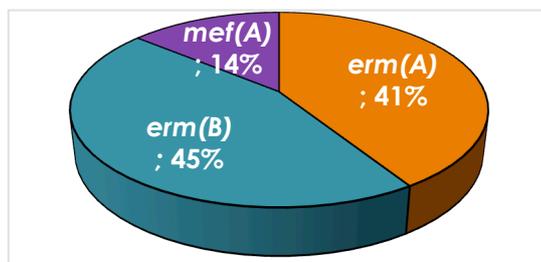


Figure 40. Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées en 2017.

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 29 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2017, a permis de mettre en évidence 12 (41%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 13 (45%) souches porteuses du gène *erm(B)* et 4 (14%) souches porteuses du gène *mef(A)*. Le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 11 souches, était lié à *erm(B)* et la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inducible (n=14) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 12 (86%) souches et *erm(B)* pour 2 souches (14%).

Parmi ces 29 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2017, 15 génotypes *emm* différents ont été identifiés. Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=10) présentaient également une résistance à la tétracycline. Ces souches de génotype *emm77* multirésistantes semblent émerger depuis 2012 sur l'ensemble du territoire, le séquençage du génome de ces souches sera réalisé.

Tétracyclines

La fréquence de la résistance à la tétracycline a diminué en 2017 pour atteindre 14% des souches de SGA isolées chez l'adulte et 5% des souches pédiatriques (Figure 41).

Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez les 124 souches de SGA résistantes. Leur répartition était la suivante : 108 souches étaient porteuses du gène *tet(M)*, 15 souches possédaient le gène *tet(O)* et 16 souches possédaient le gène *tet(L)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 15 souches qui avaient à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)* (Fig. 42). Les 124 souches résistantes à la tétracycline se répartissent parmi 44 génotypes *emm* différents.

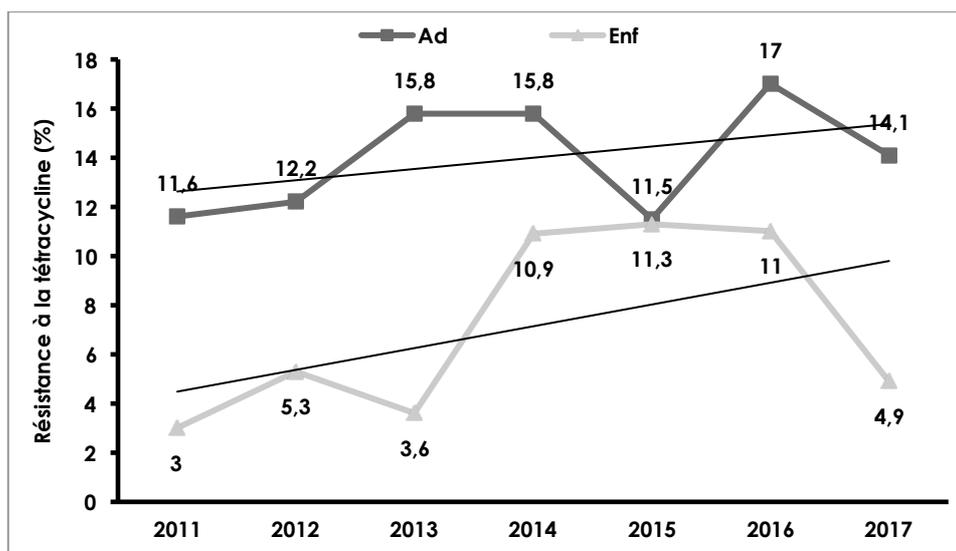


Figure 41. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2011 et 2017.

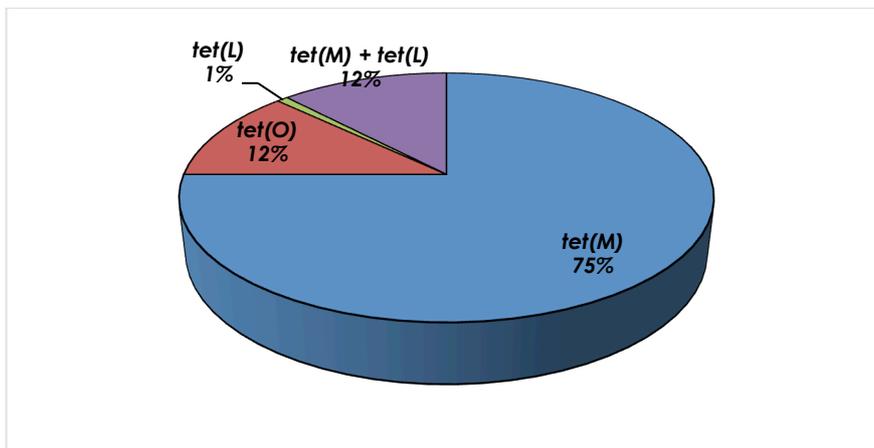


Figure 42. Fréquence des gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de SGA expertisées en 2017.

Parmi les 124 souches de SGA résistantes à la tétracycline, 22 (17,7%) présentait une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine dont le support génétique était *erm(A)* pour 12 souches et *erm(B)* pour 10 souches. Trois souches présentait une résistance à la tétracycline associée à l'érythromycine seule via le déterminant génétique *mef(A)*.

Fluoroquinolones

En 2017, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 23 souches, soit 2,3%, réparties parmi 6 génotypes *emm* différents : *emm4* (n=1), *emm6* (n=15), *emm11* (n=2), *emm12* (n=1), *emm75* (n=3) et *emm89* (n=1). Ce taux est globalement stable depuis 2011. Parmi ces 23 souches, 16 étaient responsables d'infections invasives (69,6%) dont 3 cas survenus chez l'enfant.

3.3.B. SGB et antibiotiques

β -lactamines

Les SGB restent très sensibles aux β -lactamines qui constituent le traitement de référence. Des souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines ont été décrites en Asie et aux Etats Unis (Banno et al. J Clin Microbiol. 2014, PMID : [24622103](#) ; Dahesh et al. Antimicrob Agents Chemother 2008, PMID : [18541727](#) ; Kimura et al. Antimicrob, Agents Chemother 2008, PMID : [18490507](#); Nagano et al. Antimicrob Agents Chemother 2008, PMID : [18809936](#); Kimura et al. J Antimicrob Chemother. 2015, PMID : [25667406](#)). La sensibilité aux β -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 β -lactamines n'a été détectée chez les SGB en France.

Macrolides

L'incidence de la résistance à l'érythromycine calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2017 est supérieure à 20% (Fig. 43). Cette résistance est plus élevée pour les souches responsables d'infections invasives de l'adulte atteignant 34,6% en 2017 versus 26,3% pour les souches néonatales. Sur la période 2008-2017, la résistance à l'érythromycine des souches invasives adultes est globalement stable. L'augmentation de l'incidence de la résistance à l'érythromycine observée pour les souches invasives néonatales depuis 2008 se poursuit pour atteindre 26,3% en 2017.

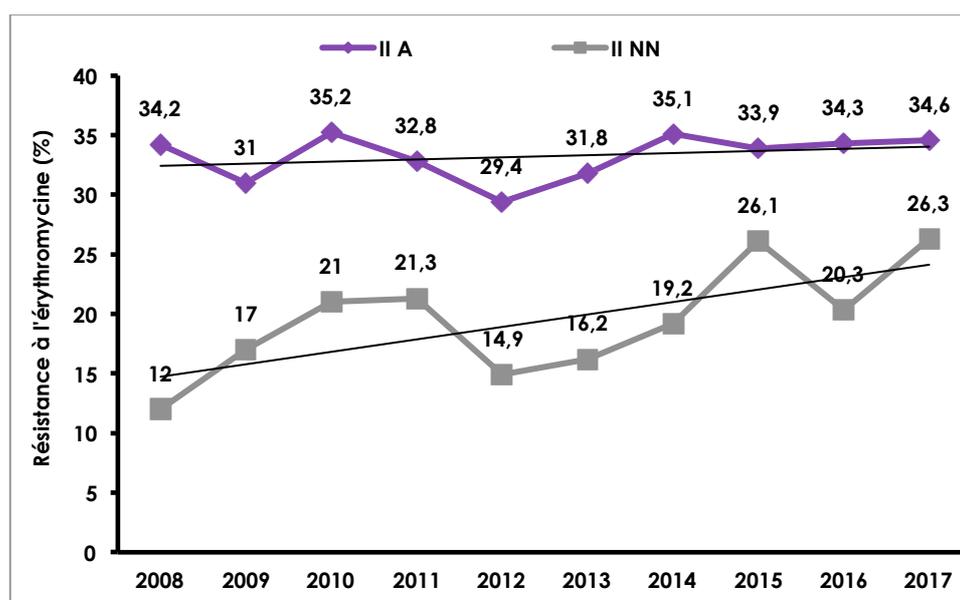


Figure 43. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

L'augmentation de la résistance à l'érythromycine observée pour les souches néonatales est répartie de manière similaire en fonction des sérotypes capsulaires (Fig. 44). Les souches de SC III et IV résistantes à l'érythromycine sont plus fréquentes dans les infections invasives chez l'adulte que chez l'enfant ($p < 0,0001$ et $p = 0,0002$ respectivement).

La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2008 et 2017 est représentée dans la figure 45. Le principal déterminant qui rend compte pour plus de 50% de la résistance à l'érythromycine est le gène *erm(B)*. Il est à noter que la résistance à l'érythromycine des souches de SC Ia est en relation avec le déterminant *mef(A)* ($p < 0,0001$) alors que pour les souches de SC III et SC IV elle est en relation avec *erm(B)* et *erm(A)* ($p < 0,0001$).

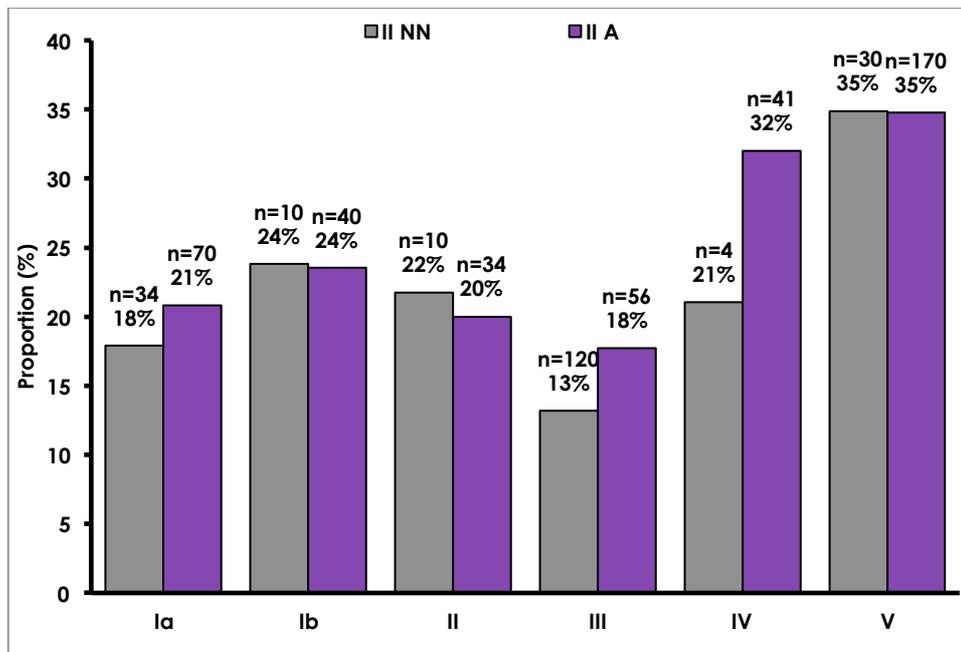


Figure 44. Fréquence de la résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (II A) ou du nouveau-né (II NN) en fonction du SC entre 2008 et 2017.

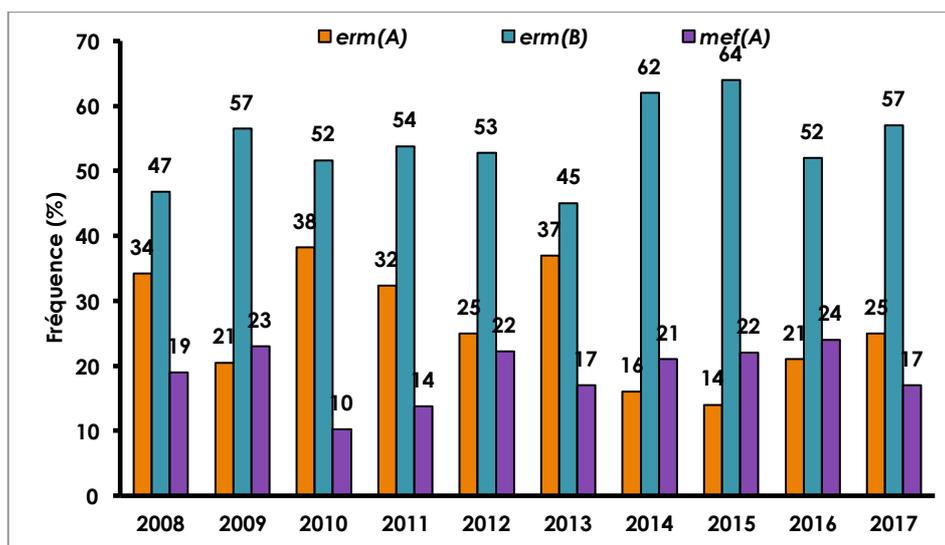


Figure 45. Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tout âge confondu.

Le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 70% des souches ($n=73$), était lié à *erm(A)* pour 11 souches, *erm(B)* pour 61 souches et à l'association de *erm(A)* et *erm(B)* pour une souche. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inducible identifié pour 22 souches, était pour 17 souches lié à *erm(A)*, pour 3 souches à *erm(B)* et à *erm(T)* pour les 2 autres souches. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 9% des souches résistantes à l'érythromycine ($n=9$).

Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste très élevée, puisqu'elle concerne en 2017 90% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 76% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 46). Concernant les souches de SGB appartenant au clone CC-17, environ 90% présentent une résistance à la tétracycline, proportion stable depuis 2008. Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 87% des cas. Depuis 2008, la résistance à la tétracycline des souches invasives reste globalement stable chez l'enfant et ce quel que soit le SC

considéré. Depuis 2014, la résistance à la tétracycline des souches invasives a significativement diminué chez l'adulte ($p < 0,01$). Cette tendance sera à surveiller les années à venir.

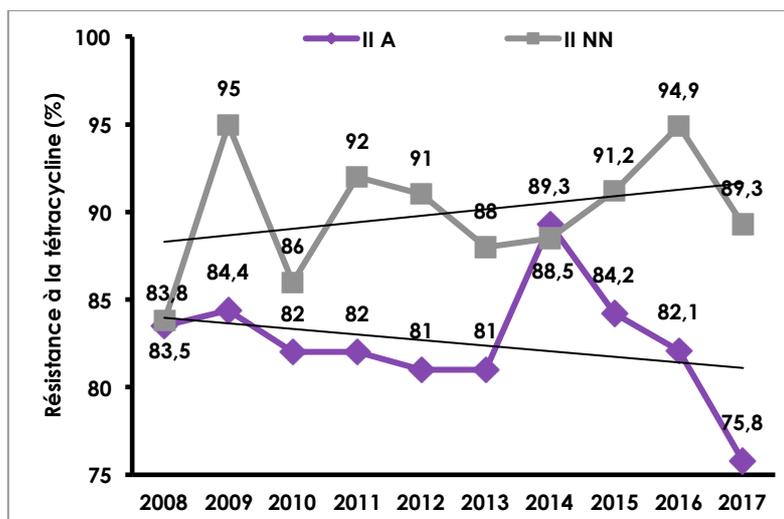


Figure 46. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

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 s'est confirmée.** En 2017, 8 souches hautement résistantes à la gentamicine dont 6 souches de colonisation et 2 souches d'infections non invasives ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 8 souches présentaient l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''*.

Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux Fluoroquinolones (FQs) a été poursuivie. Alors qu'une seule souche de SGB présentant une résistance acquise aux FQs avait été décrite par le CNR-Strep au cours de la mandature 2006-2010 (Tazi et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2008), **la résistance a progressivement augmenté pour atteindre 2,1% en 2017** (Fig. 47).

La fréquence des souches résistantes à la lévofloxacine (LVX) (CMI >2 mg/L) a graduellement augmenté depuis 2007 passant de 0,2% en 2007 (1 isolat sur 528) à 2,1% en 2017 (n=9 sur 423) ($p < 0,001$). Une évolution similaire a été observée dans d'autres pays européens dont l'Italie (Piccinelli G et al. *Infect Genet Evol* 2015, PMID : 26144658 ; Sendi P. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* PMID:26729498).

La caractérisation moléculaire des souches ainsi que l'analyse du support génétique de cette résistance acquise aux FQs ont été réalisées pour les souches isolées entre 2007 et 2014 et font l'objet d'une publication (Hays et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016). En résumé, les souches de SGB appartenant au CC19 étaient majoritaires (n=50/66 ; 75%), de SC V (n=31 ; 62%) ou de SC III (n=19 ; 38%), et toutes ces souches avaient les mêmes mutations dans la région QRDR et étaient généralement multi résistantes puisqu'associées dans 93,3% à une résistance aux macrolides et dans 30% à la gentamicine. La grande majorité de ces souches de SGB FQ-R (87,9% ; n=58) était des souches non invasives isolées dans le cadre de portage vaginal (86,2% ; n=50), d'infection urinaire (12,1% ; n=7), ou de prélèvements de naissance (1,7% ; n=1). Huit souches LVX-R (12,1%) étaient responsables d'infections invasives dont 7 chez l'adulte. L'unique souche isolée dans le cadre d'une infection néonatale était responsable d'une méningite chez un nourrisson de 2 mois. Globalement la résistance aux FQs, était plus élevée parmi les souches non invasives de colonisation (0,94% vs. 0,46% ; $p < 0,01$).

Le séquençage du génome des souches multirésistantes de SGB a été réalisé en utilisant un séquenceur PacBio les analyses sont en cours.

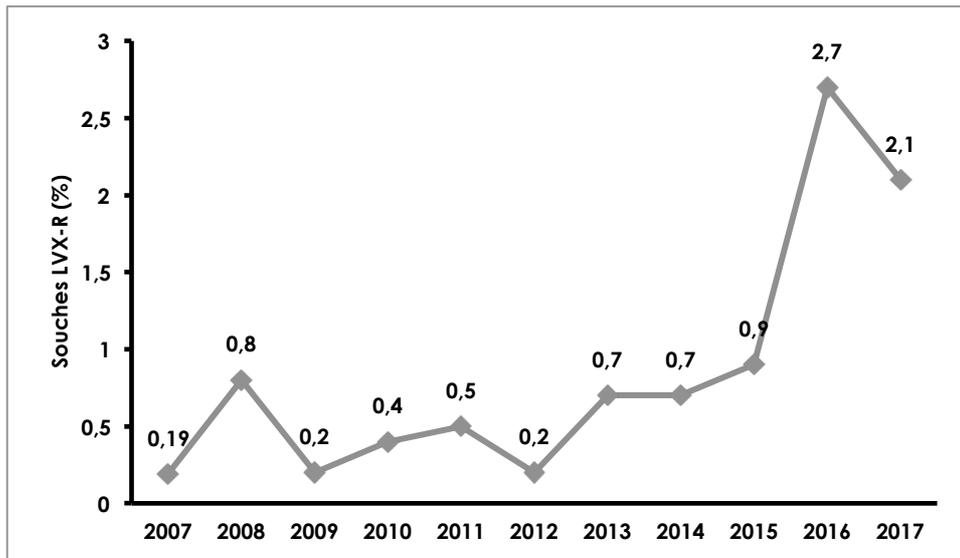


Figure 47. Evolution de la résistance aux FQs des souches de SGB entre 2007 et 2017.

3.3.C. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* et antibiotiques

Toutes les souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées depuis 2006 sont sensibles aux β -lactamines (pénicilline G et amoxicilline), aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

En 2017, la résistance à l'érythromycine s'est stabilisée à 32%. Sur la période 2011-2017 la fréquence de résistance à l'érythromycine des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable (Figure 48).

Parmi les 38 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2017, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 27 souches (71,1%), MLS_B inductible pour 10 souches (26,3%) et une souche (2,6%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 63%, *erm*(B) 34%, et *mef*(A) 3%. Ces données sont similaires aux données décrites par le CNR-Strep sur la période 2006-2010 par Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Parmi ces 38 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2017, 16 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

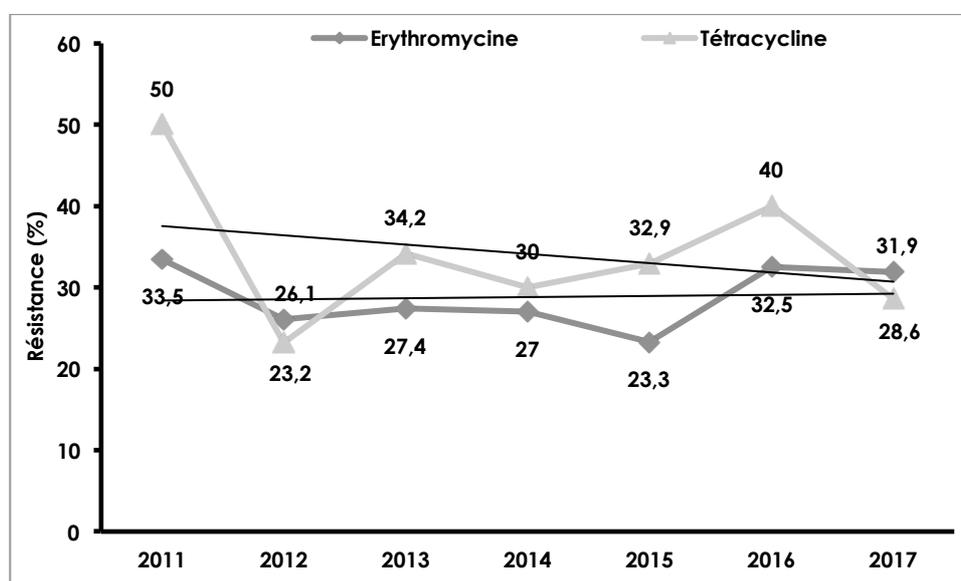


Figure 48. Evolution de la résistance à l'érythromycine à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* entre 2011 et 2017.

En 2017, la résistance à la tétracycline a diminué passant de 40% en 2016 à 29% en 2017. Sur la période 2011-2017 la fréquence de résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste toutefois globalement stable (Figure 48).

La résistance à la tétracycline a été observée chez 34 souches (29%) et 16 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 3 autres souches possèdent le gène de résistance *tet*(O), une souche présente l'association *tet*(M) + *tet*(O), une souche possède le gène de résistance *tet*(L) et la dernière souche possède le gène de résistance *tet*(S). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 12 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Là encore, ces données sont similaires aux données décrites par le CNR-Strep sur la période 2006-2010 par Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Parmi ces 34 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep en 2017, 17 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance

3.4.A. Réseau de surveillance nationale

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, les données cliniques et bactériologiques sont recueillies de manière standardisée et régulière par un réseau représentatif de laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire (différentes régions), et sur différentes structures sanitaires (CHU, CHG, HIA, cliniques...). Le réseau de correspondants du CNR-Strep se répartit sur l'ensemble du territoire national. Ce réseau est constitué de 313 laboratoires, dont 44 (14,1%) sont localisés dans des CHU, 212 (67,7%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 57 (18,2%) LBM de ville.

Le CNR-Strep travaille en étroite collaboration avec SPF et échange régulièrement sur ses informations concernant les cas d'infections à SGA ayant fait l'objet d'un signalement à SPF. En 2017, **52 signalements ont été répertoriés par le CNR-Strep** et ont fait l'objet d'interactions avec SPF. Par ailleurs, nous avons été sollicités par la direction « Maladies Infectieuses » de SPF afin d'apporter des données récentes d'épidémiologie microbienne : évolution de la fréquence, des critères de gravité, répartition régionale, prédominance de certains clones, cas groupés **au** sujet des infections invasives à SGA signalées par les établissements de soins, leur fréquence et la frontière artificielle ville/hôpital. Ces données visaient à évaluer une éventuelle révision des recommandations du HCSP qui datent de 2005 et 2006.

3.4.B. Réseaux de surveillance internationaux

Le CNR-Strep a tissé de nombreuses collaborations avec d'autres CNR européens, notamment avec le CNR Belge (P. Melin), un groupe de collaborateurs dans le cadre d'un projet européen DEVANI (Development of vaccine against neonatal infections), le laboratoire des Streptocoques du HPA en Angleterre (A. Esfratiou) et le CNR de Serbie (N. Opavski). Des collaborations avec les Institut Pasteur du réseau ont été établies notamment ceux de Madagascar et du Cambodge.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2016, nous avons initié la surveillance épidémiologique des caractéristiques des souches de colonisation de SGA et SGB ainsi que le suivi de l'évolution de leur résistance aux antibiotiques :

- o Tous nos correspondants ont été invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGA isolées de prélèvements pharyngés et de PV pour comparer les souches de portage de SGA circulant sur tout le territoire avec celles responsables d'infections invasives
- o Tous nos correspondants ont été invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGB isolées de PV de dépistage afin d'assurer la surveillance des souches de colonisation de SGB circulant sur tout le territoire, ainsi que la comparaison avec les souches de SGB responsables d'infections materno-foetales.

Un total de **35 laboratoires** correspondants a participé à cette étude totalisant **257 souches de colonisation collectées** (SGA, n=96 ; SGB, n=161). L'origine des souches de SGA était la suivante ORL (n=40 ; 42%), génitale (n=32 ; 33%), cutanée (n=18 ; 19%) ou autre (n=6 ; 6%). Les souches de SGB avaient pour origine majoritairement un prélèvement vaginal (n=152 ; 94%) ou autre (n=9 ; 6%).

La caractérisation de chacune de ces souches a été effectuée en 2017. Ainsi pour les souches de SGA, ont été déterminés le génotype *emm* et les gènes codant les exotoxines ou superantigènes ainsi que la réalisation d'un antibiogramme en milieu gélosé. La détermination du sérotype capsulaire, la détection spécifique du clone hyper virulent CC-17 ainsi que la réalisation d'un antibiogramme en milieu gélosé a été réalisé pour chacune des souches de SGB. La recherche des déterminants génétiques de la résistance antibiotique détectée

phénotypiquement a également été effectuée. L'analyse des résultats d'expertise est en cours. Les résultats de chaque souche seront adressés individuellement accompagnés des résultats globaux obtenus à partir de l'ensemble de ces souches.

Cette surveillance sera réalisée tous les 2 ans afin d'assurer le suivi épidémiologique des souches de SGA et SGB circulant en France. Ainsi nos correspondants seront à nouveau sollicités en 2018 afin de nous expédier des souches de colonisation. Les résultats obtenus ont fait l'objet d'un Poster présenté à la RICAI en 2017.

4. Contribution à l'alerte

Les objectifs du CNR-Strep sont de contribuer au recueil de données régulières, représentatives et fiables concernant les infections et plus particulièrement les infections invasives à :

- *Streptococcus pyogenes* ou Streptocoque du groupe A (SGA)
- *Streptococcus agalactiae* ou Streptocoque du groupe B (SGB)

Ce type de surveillance a été développé afin de disposer de données objectives concernant l'épidémiologie des infections streptococciques à l'échelon national.

En 2017, tous les cas groupés d'infections à SGA ont été signalés en temps réel à la cellule des maladies infectieuses de SPF et tout phénomène inhabituel a également été signalé. Plus de 300 mails ont été échangés entre le CNR-Strep et nos interlocuteurs.

En 2016, le CNR a été sollicité par la Cire Nord-Pas-de-Calais-Picardie concernant la survenue de quatre cas sévères d'infections invasives SGA chez des patients jeunes sans facteurs de risque et ayant entraîné le décès de deux d'entre eux au premier trimestre 2016. La sévérité de ces cas a conduit la CIRE Nord-Pas-de-Calais-Picardie à diffuser une note d'information et inciter les laboratoires à adresser les souches invasives de SGA au CNR-Strep. Le suivi régulier des souches de SGA reçues par le CNR-Strep en provenance de la région Nord-Pas-de-Calais-Picardie s'est poursuivi en 2017. La comparaison de l'épidémiologie des souches locales par rapport à celles des autres régions a été communiquée aux autorités compétentes.

Investigation des cas groupés à SGA et SGC/SGG

En 2017, 65 souches de *Streptococcus pyogenes* ont été adressées au CNR-Strep dans le cadre d'une **suspicion de cas groupés** d'infections communautaires ou nosocomiales. Pour l'ensemble de ces 65 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. Les échanges d'informations entre les équipes de SPF recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le CNR-Strep ont été formalisés au cours de l'année 2017. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau VIII.

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

Les 23 cas groupés ont concerné 65 personnes (49 malades et 16 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 24 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 23 épisodes, incluant de 2 à 5 isolats chacun, ont concerné :

- 15 épisodes d'infections du post-partum, dont 3 avec transmission familiale et 15 avec transmission nosocomiale.
- 3 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 1 cas groupés survenus dans un service de soins de suite ORL
 - 1 cas groupés survenus dans un service de radiothérapie

- 1 cas groupés survenus dans un EHPAD
- 5 cas groupés communautaires.

Sur un total de 49 malades, 3 cas de SCTS ont été décrits ; chez une femme de 29 ans au cours d'une endométrite du post-partum, chez une femme de 41 ans dans un contexte de péritonite pelvienne post-partum et chez une femme de 30 ans au cours d'une infection à porte d'entrée génitale. Un décès a été rapporté chez une fillette âgée de 3 ans dans un contexte de bactériémie isolée.

Les isolats de SGA des 49 malades et 16 contacts liés aux épisodes survenus en 2017 appartiennent à 8 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 7 appartiennent à l'un des 15 génotypes *emm* majoritaires en 2017. Le génotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 42% (n=27) de l'ensemble des isolats. Les souches de SGA *emm89* émergent de par le monde (Friaes A et al, *MBio*. 2015; **6**: e01780-01715. Latronico F, et al. *J Infect Dis*. 2016; **214**: 1987-1995; Beres SB, et al. Transcriptome remodeling contributes to epidemic disease caused by the human pathogen *streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2016; **7**. Chochua S, Metcalf BJ, Li Z, et al. 2015. *MBio*. 2017; **8**. Teatero S, et al. Rapid emergence of a new clone impacts the population at risk and increases the incidence of type *emm89* group a *streptococcus* invasive disease. *Open Forum Infect Dis*. 2017; **4**: ofx042.)

Dans ce contexte, le CNR-Strep a investigué une épidémie d'infections nosocomiales dues à des SGA *emm89* survenue dans une unité d'oncologie post-chirurgicale ayant concernée plus de 60 patients et s'étant prolongée sur une période de 20 mois malgré des mesures de contrôle des infections et des mesures de prophylaxie. Toutes les souches de GAS ont été caractérisées. Les souches ont été séquencées et une relation phylogénétique a été établie. La capacité de former un biofilm et l'interaction avec les cellules épithéliales pulmonaires humaines et les macrophages ont été déterminées. Les résultats font l'objet d'une publication en révision favorable dans *Medical Microbiology and Immunology*.

Tableau VIII. Episodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2016.

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
1	Index	F	31	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.0</i>	4-A1	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.0</i>	4-A1	
	Malade n°3	F	31	Pharyngé	Angine	<i>emm4.0</i>	4-A1	
2	Index	F	37	Vaginal	Infection post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A15	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Contact	F	37	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	89-A15	
3	Index	F	32	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm12.37</i>		Post-partum, transmission familiale
	Contact	M	40	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.37</i>		
4	Index	F	32	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A24	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Contact	F	28	Vaginal	Portage vaginal	<i>emm89.0</i>	89-A24	
5	Index	F	3	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm1.0</i>		Transmission communautaire
	Malade n°2	M	3	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>		
	Malade n°3	F	18	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>		
6	Index	F	35	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	89-A25	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	43	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	89-A25	
7	Index	F	30	Vaginal	SCTS à porte d'entrée vaginale	<i>emm1.0</i>		Transmission familiale
	Contact	M	33	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>		
	Contact	M	4	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>		
8	Index	F	33	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm89.0</i>	89-A4	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	29	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A6	
	Contact	F	33	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	89-A4	
9	Index	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1</i>	1-A	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Contact	F	33	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1</i>	1-A	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
10	Index	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A6	
	Malade n°2	F	31	Vaginal	Surinfection post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A4	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A4	
11	Index	F	5	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm75.3</i>		
	Malade n°2	M	26	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm75.3</i>		Transmission communautaire
	Malade n°3	F	25	Vaginal	Vaginite	<i>emm75.3</i>		
12	Index	F	30	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm28.0</i>	28-B10	
	Malade n°2	F	35	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm28.0</i>	28-B10	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	F	26	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm28.0</i>	28-B10	
	Malade n°4	F	35	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm28.0</i>	28-B10	
13	Index	F	27	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A6	
	Malade n°2	F	30	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A6	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	F	26	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	89-A6	
14	Index	F	93	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm89.0</i>	89-A15	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	84	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm89.0</i>	89-A15	
15	Index	F	32	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée génitale	<i>emm89.0</i>	89-A4	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	35	Vaginal	Endométrite	<i>emm89.0</i>	89-A4	
16	Index	F	24	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm87.0</i>		Transmission materno-foetale
	Nouveau-né	F	<1 jour	Liquide gastrique	Colonisation du nouveau-né	<i>emm87.0</i>		
17	Index	M	1	Cutané	DHN	<i>emm12.37</i>	M12-A	
	Malade n°2	M	6	Hémoculture	DHN	<i>emm12.37</i>	M12-A	Transmission familiale
	Contact	F	25	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.37</i>	M12-A	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
18	Index	F	29	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm4.19	M4-A4	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	28	Hémoculture	Endométrite post-partum	emm4.19	M4-A4	
19	Index	F	44	Cutané	Infection du site opératoire	emm89.0	89-A18	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	60	Cutané	Surinfection cutanée	emm89.0	89-A18	
	Contact	NR	NR	Pharyngé	Portage pharyngé	emm89.0	89-A4	
	Malade n°3	F	57	Cutané	Surinfection cutanée	emm28.0	28-B	
	Contact	NR	NR	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28.0	28-B10	
20	Index	F	29	Hémoculture	Endométrite post-partum + SCTS	emm12.0	12-A6	Post-partum, transmission familiale
	Contact	F	4	Pharyngé	Portage pharyngé	emm12.0	12-A6	
	Contact	F	3	Pharyngé	Portage pharyngé	emm12.0	12-A6	
21	Index	F	NR	NR	Infection per-partum	Non reçue		Post-partum, transmission familiale
	Contact	M	8	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28.0	28-B	
	Contact	M	3	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28.0	28-B	
	Contact	F	11	Pharyngé	Portage pharyngé	emm28.0	28-B	
22	Index	F	40	Cutané	Surinfection cutanée	emm89.0	89-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	71	Cutané	Surinfection cutanée	emm89.0	89-A	
	Malade N°3	F	66	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	emm89.0	89-A	
	Malade n°4	F	62	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm89.0	89-A	
	Malade n°5	M	79	Hémoculture	Pneumopathie	emm89.0	89-A	
23	Index	F	41	Hémoculture	Péritonite pelvienne post-partum + SCTS	emm94.0	94-A	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	49	Liquide péritonéal	Péritonite post-hystérectomie	emm94.0	94-A	

5 Activités de rétro-information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

- **Activités de formation** : Les membres du CNR-Strep participent à la formation des biologistes et des cliniciens par le biais de :
 - 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.
 - Séminaire du service de pédiatrie et réanimation néonatales de Clamart (Dr De Luca)
 - Séminaire du DHU Risques et Grossesse
 - Quart d'heure santé Institut Pasteur
 - Cours Infections néonatales à SGB DES de biologie

- **Depuis 2012 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. Les rapports d'activité sont également mis en ligne sur le site web après réception de l'évaluation de ce rapport par SPF. Le site web totalise **456 correspondants inscrits soit une augmentation de +15% en 2017 (395 en 2016)**.

- Dans un souci de traçabilité, les appels téléphoniques (>250 en 2017) sont répertoriés et les échanges par mail archivés (<300 en 2017).

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- En 2017 comme tout au long des 2 mandatures précédentes, 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.

- Le CNR reçoit régulièrement des souches de streptocoque pour expertise dans un cadre judiciaire ou médico-légale.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles

Interview de C. Poyart pour « Le figaro santé » du 10/11/2017

- 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 infections invasives à Streptocoques.