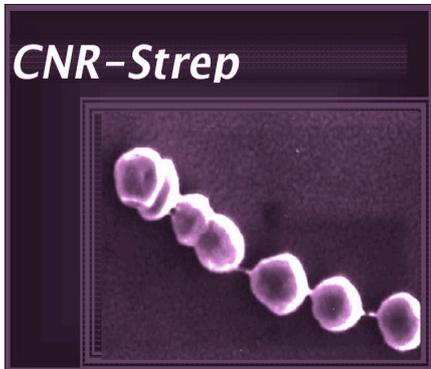


Centre National de Référence des Streptocoques



**Rédacteurs : Céline Plainvert
Claire Poyart
Asmaa Tazi**

**Année
d'exercice
2020**

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 2020	p.12
3.1. Réseau de partenaires	p.12
3.2. Activité de surveillance	p.13
3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i>)	p.13
3.2. B. Streptocoques du Groupe B (SGB ; <i>S. agalactiae</i>)	p.26
3.2. C. Autres streptocoques pyogènes	p.38
3.2. D. Autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées	p.42
3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	p.43
3.3. A. SGA et antibiotiques	p.43
3.3. B. SGB et antibiotiques	p.45
3.3. C. SGC/SGG et antibiotiques	p.49
3.3. D. Streptocoques du groupe <i>milleri</i> et antibiotiques	p.50
3.3. E. Streptocoques du groupe <i>mitis</i> et antibiotiques	p.51
3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance	p.52
3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	p.53
4. Alerte	p.53
5. Activité de rétro-information, de formation et de conseil	p.58
6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	p.59
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale	p.64
8. Programme d'activité 2020-2021 du CNR-Strep	p.65
9. Annexes	p.70

Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2020 : faits marquants

▪ **Impact de la crise sanitaire :**

- En 2020 le CNR-Strep a été particulièrement impacté par la crise sanitaire.
- Redéploiement des 2 techniciens du CNR-Strep dans le service de virologie pendant 10 semaines.
- Limitation de l'activité du CNR-Strep à la seule caractérisation des souches impliquées dans des cas groupés consécutive au redéploiement du personnel.
- Maintien du lien avec les correspondants et SPF par mail et téléphone pendant toute cette période.
- Le CNR-Strep a réalisé en 2020 selon la nomenclature officielle une activité de 2,2 M B+RIHN soit 7 975 actes (-20% par rapport à 2019)
- Un total de 1254 isolats a été caractérisé (-30% par rapport à 2019).

▪ **SGA :**

- Seule espèce de streptocoque dont le recrutement a été impacté par la crise sanitaire.
- Réduction de 50% des cas d'infections invasives rapportés au CNR-Strep en 2020.
- Les principaux génotypes *emm* restent *emm1*, *emm28*, *emm87* et *emm89*.
- Taux de résistance à l'érythromycine <7%.

▪ **SGB :**

- Le recrutement des cas d'infections néonatales à SGB est similaire aux années précédentes malgré le contexte de pandémie
- Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces et notamment des méningites.
- Prédominance du SC III (64%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 74% des cas de méningites
- Emergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III responsables d'IT.
- Augmentation du nombre de cas rapportés d'infections invasives de l'adulte.

▪ **SGC/SGG :**

- Doublement des cas rapportés d'infections invasives à SGG/SGC depuis 2012.

▪ **Projets en cours :**

Mise en place d'une plateforme de NGS mutualisée sur APHP-Centre Université de Paris pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques

Projet de recherche translationnelle en santé Inspire (financement BPI) pour la mise au point d'un test syndromique innovant pour la détection des pathogènes responsables d'infections dans le contexte de la périnatalité en collaboration avec la société Bforcure. >2100 inclusions sur les 2500 prévues.

Accréditation (norme NF EN ISO 15189). Les techniques de routine de bactériologie en portée A (identification et antibiogramme), communes au CNR sont accréditées depuis avril 2017. Une demande d'extension de la ligne biologie moléculaire BA2 de la bactériologie a été déposée en novembre 2019 pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* » en portée B.

Summary of CNR-Strep' s activities for 2020: highlights

Impact of the pandemic:

- Huge impact of the pandemic on the CNR-Strep activity.
- Redeployment of the 2 CNR-Strep technicians in the virology department for 10 weeks.
- Limitation of the CNR-Strep activity to the characterization of strains involved in clusters following the staff redeployment.
- Maintenance of the link with the correspondents and SPF by e-mail and telephone during all this period.
- 1254 isolates characterized (-30% compared to 2019).

GAS:

- Unique streptococcal species whose recruitment has been impacted by the health crisis.
- 50% reduction in invasive infections reported to CNR-Strep in 2020.
- The main *emm* genotypes remain *emm1*, *emm28*, *emm87* and *emm89*.
- Erythromycin resistance rate <7%.-

GBS:

- Recruitment of neonatal GBS cases is similar to previous years despite the pandemic context.
- Capsular serotype III remains predominant (64%) for all infant invasive infections and the hypervirulent CC-17 clone accounts for more than 74% of neonatal meningitis.
- Emergence of multidrug resistant strains among the CC-17 clone responsible for LOD.
- Increase in the number of cases of invasive adult infections.

SDSE:

- A twofold increase in reported cases of invasive SDSE infections since 2012.

Ongoing projects

- Implementation of a mutualized NGS platform in **APHP-Centre Université de Paris** for complete genome sequencing of Streptococci, the recruitment of a bioinformatics engineer is pending for funding.

- Inspire Translational Health Research Project (BPI funding) for the development of an innovative syndromic test for the detection of the agents responsible for infections in the context of perinatal care in collaboration with the company Bforcure. > 2,100 inclusions out of the 2,500 planned.

- 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 ended in 2017, 3 articles published, 2 in progress).

- E project. This project is part of the EDCTP2 program funded by the European Union.

- Pursuing of the certification process: LBM certified on April 2017 by **COFRAC attestation 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 «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin, Responsable du CNR-Strep	0,20
PLAINVERT Céline	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», 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 «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin.	0,25
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,15
POUPET Hélène	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,25
FOUET Agnès	DR2 CNRS, Co-Directeur équipe «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin.	0,1
WITKOWSKI Laurence	Cadre du service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	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, à ce jour, >70% des examens sont accrédités.** Par ailleurs une demande d'extension de la ligne biologie moléculaire BA2 de la bactériologie a été déposée en novembre 2019 pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* » en portée B avec audit initialement prévue en mai 2020 et décalé *sine die* en raison de la crise sanitaire. Cette démarche se poursuit en vue de l'ouverture de toutes les lignes de portée au plus tard le 31 octobre 2021 conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

2. Activité d'expertise

En 2020, le CNR-Strep a expertisé 1254 isolats. La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée en annexe 1. Huit prélèvements ou extraits d'ADN de prélèvements biologiques ont également été adressés au CNR-Strep pour recherche spécifique de streptocoque par biologie moléculaire.

2.1 Evolution des techniques

Dans le cadre de la recherche d'un lien de clonalité entre isolats provenant de cas groupés, le recours au séquençage de génome complet (next-generation sequencing ; NGS) en remplacement de la comparaison des souches par électrophorèse en champ pulsé (ECP) est en cours d'implémentation. La mise en place d'un pipeline d'analyse bioinformatique via la plateforme institutionnelle galaxy de l'APHP est en cours. Un pipeline d'identification du séquence-type et du complexe clonal des SGA et SGB par séquençage complet du génome (genome MLST, gMLST) en remplacement du Multi-Locus-Sequence-Typing (MLST) conventionnel a été mis en place. Du fait du redéploiement du personnel du CNR dans le service de virologie pendant 10 semaines et de la moindre disponibilité des séquenceurs mis à disposition pour le suivi de la pandémie, seuls 44 isolats ont été séquencés en 2020 en comparaison aux 117 isolats séquencés en 2019.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs, trousse

Dans le cadre du protocole Inspire (voir plus loin), l'évaluation d'un test syndromique « infections néonatales » est en cours. La constitution d'une collection biologique de prélèvements vaginaux réalisés au cours du dépistage anténatal de SGB et en salle de naissance est en cours sur une cohorte prospective de 2500 femmes. Ces échantillons sont destinés à la comparaison de la technique de référence réalisée par culture sur milieu gélosé par rapport au test syndromique par détection moléculaire.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Sans objet en 2020.

2.4 Collection de matériel biologique

Les 1254 souches de streptocoques expertisées en 2020 ont été ajoutées à la collection de souches du CNR-Strep qui est désormais constituée de 20159 souches (11933 souches de SGA (60%), 5105 souches de SGB (25%) et 3121 souches de streptocoques autres (15%). Depuis le début du mandat actuel, ce sont 6304 souches qui ont été ajoutées (3704 souches de SGA (59%), 1701 souches de SGB (27%) et 899 souches de streptocoques autres (14%).

2.5 Activités d'expertise

En 2020, le CNR-Strep a reçu pour expertise 1254 isolats cliniques. La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée comparativement à l'activité de 2019 dans le tableau I.

Tableau I. Description des souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2020

		SGA	SGB	SGC/G	Autres	Total	% évolution /Total 2019	
Origine	CHU	261	253	62	21	597	-30%	854
	CH	288	205	98	20	611	-27%	834
	LBM privés	36	2	4	4	46	-48%	89
Analyses	Identification Maldi-TOF MS	585	460	164	45	1254	-29%	1777
	Identification moléculaire (sod)				22	22	+70%	13
	Génotypage emm	585		164		749	-42%	1303
	Génotypage capsulaire		460			460	+9%	421
	Détection gènes de virulence (toxines/clone virulent)	585	460	164		1209	-30%	1724
	Antibiogramme	585	460	164	45	1254	-29%	1777
	Détection gènes de résistance	190	556	109	27	882	-12%	1008
	Comparaison de souches (ECP)	47					-8%	51
	Séquençage à haut débit		44			44	-38%	117

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 à l'exception du nombre d'isolats provenant de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, notamment de la cité phocéenne qui est faible au regard du bassin de population mais aussi des régions Aquitaine et Bretagne.

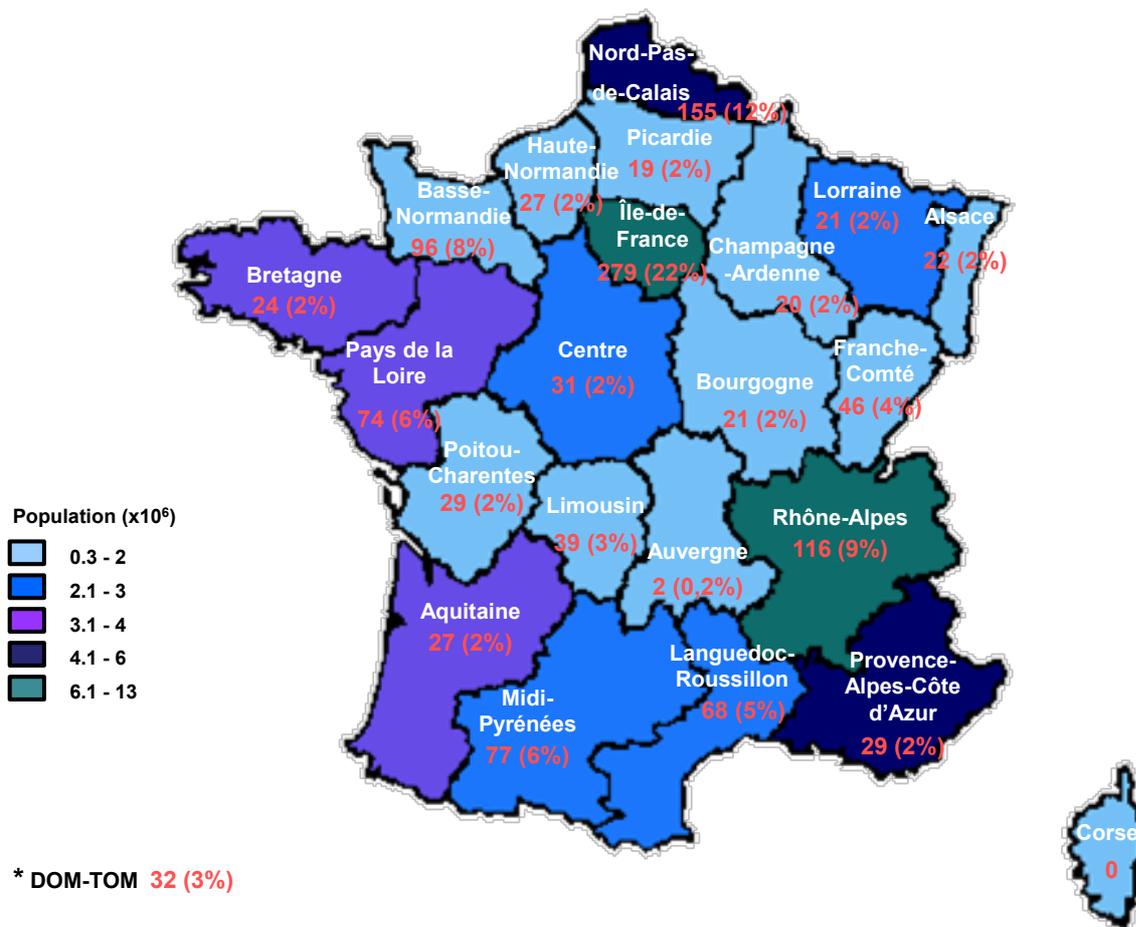


Figure 1. Répartition des 1254 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2020 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2021).

Alors que le nombre de souches reçues par le CNR-Strep était en augmentation depuis 2011 atteignant 1777 isolats en 2019, l'année 2020 marquée par la crise sanitaire se caractérise par une diminution de 30% des souches reçues représentant un total de 1254 souches (Fig. 2). Cette diminution est directement en lien avec une baisse de 50% du nombre de souches de SGA reçues alors que le nombre de souches de SGB et des autres espèces de streptocoques est globalement identique à celui de 2019. En 2020, les souches de SGA représentent 46% (n=585) des souches expertisées dont 89% sont isolées chez les adultes (n=522) (Fig. 2 et 3). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 37% et 17% des isolats reçus. La pandémie a fortement impacté l'activité des laboratoires de biologie médicale néanmoins le fait que notre recrutement de souches n'ait été modifié que pour les seuls SGA pose question. Les mesures barrières (port du masque et hygiène des mains) ont peut-être indirectement contribué à diminuer les infections à SGA. Comme pour l'année 2019, les centres hospitaliers non universitaires et les CHU sont pourvoyeurs de souches dans les mêmes proportions suivis des laboratoires de biologie médicale de ville. La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne.

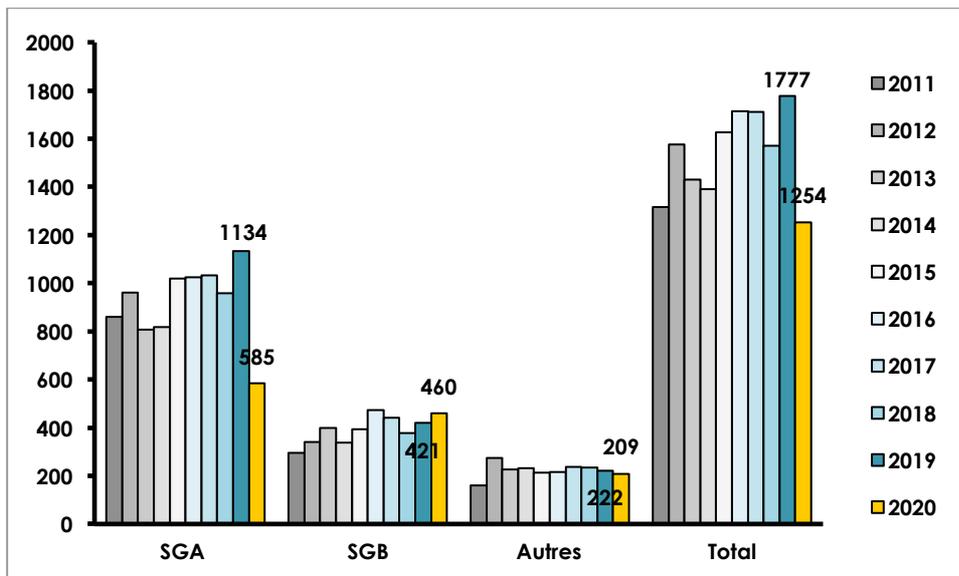


Figure 2. Evolution entre 2011-2020 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

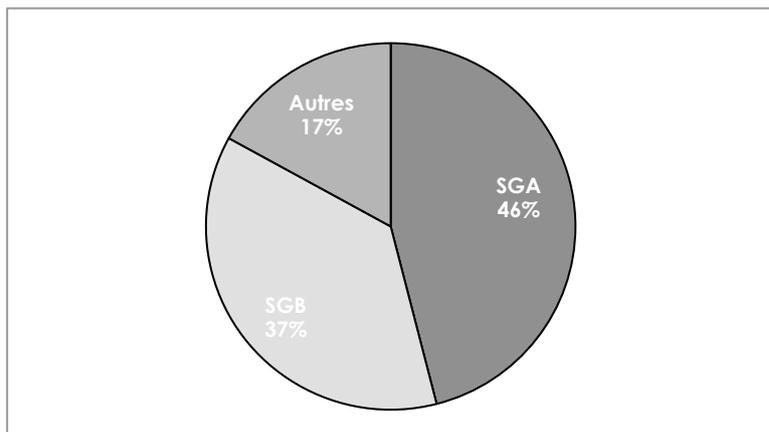


Figure 3. Répartition en fonction des espèces des souches reçues par le CNR-Strep en 2020.

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 accès à la plateforme P2M localisée à l'Institut Pasteur pour le séquençage de génome complet. Nous avons également accès à la plateforme NGS du GH mais de façon plus ponctuelle. Enfin le séquençage des produits PCR dans le cadre du génotypage du gène *emm* et de l'identification par le gène *sod(A)* est réalisé sur la plateforme de séquençage du DMU Bio Phy Gen de l'hôpital Cochin
 - o Technologie/matériel de la (des) plateforme(s) de séquençage auquel le CNR a accès ;

Le séquençage de génome complet est effectué avec la technologie NextSeq500 Illumina.
- Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

L'analyse de la séquence des produits PCR est réalisée par les techniciens du CNR-Strep. Un pipeline pour l'analyse de génome complet est en cours d'implémentation suite au suivi de la formation bioinformatique par les techniciens et biologistes du CNR-Strep à la plateforme institutionnelle Galaxy.

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

Expertise locale en collaboration avec le Dr F. Ariey en charge du développement de la bio-informatique microbienne sur HUPC.
 - o Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outil maison ...

Galaxy, Genious, Mauve software, BRESEQ software, iSeGWalker
- Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ? NON
 - Si OUI, pour quelles activités :
 - o Surveillance ?
- 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. En première ligne pour le gMLST, en deuxième ligne pour l'identification des gènes de résistance non détectés par les techniques classiques de PCR et pour les analyses phylogénétiques dans les contextes d'investigation de cas groupés. Aucune analyse n'a été menée dans ce contexte en 2020 du fait de la crise sanitaire mais les analyses phylogénétiques pour analyses de cas groupés seront effectuées en 1^{ère} ligne à partir de 2021.
- Si le séquençage est utilisé à des fins d'investigations d'épidémies : nombre de séquences réalisées dans l'année : **0**
- Si le séquençage est utilisé à des fins de surveillance :
 - Nombres de séquences réalisées dans l'année : **44**
 - 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 500 souches (350 GAS, 150 SGB) en mettant en place une stratégie d'échantillonnage pertinente (clinique, sérotype, génotype *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 2020

◇ Gros impact de la crise sanitaire -30% de souches reçues par rapport à 2019
◇ SGA <ul style="list-style-type: none">○ Seule espèce de streptocoque dont le recrutement a été impacté par la crise sanitaire.○ Réduction de 50% des cas d'infections invasives rapportés au CNR-Strep en 2020.○ Les principaux génotypes <i>emm</i> restent <i>emm1</i>, <i>emm28</i>, <i>emm87</i> et <i>emm89</i>.○ Taux de résistance à l'érythromycine <7%.
◇ SGB <ul style="list-style-type: none">○ Le recrutement des cas d'infections néonatales à SGB est similaire aux années précédentes malgré le contexte de pandémie.○ Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces et notamment des méningites.○ Prédominance du SC III (64%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 74% des cas de méningites○ Emergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III responsables d'IT.○ Augmentation du nombre de cas rapportés d'infections invasives de l'adulte.
◇ SGC/SGG <ul style="list-style-type: none">○ Doublement depuis 2012 des cas rapportés d'infections invasives à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>.

3.1 Réseau des partenaires du CNR-Strep

En 2020, le CNR-Strep a consolidé son réseau constitué de 391 laboratoires correspondants. Ces laboratoires, répartis sur l'ensemble du territoire national (Fig. 4), incluent tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU, 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61,9%) et 106 LBM privés de ville (27,1%).

Globalement, tout le territoire national est couvert, la répartition étant approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions. L'envoi des souches est 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.

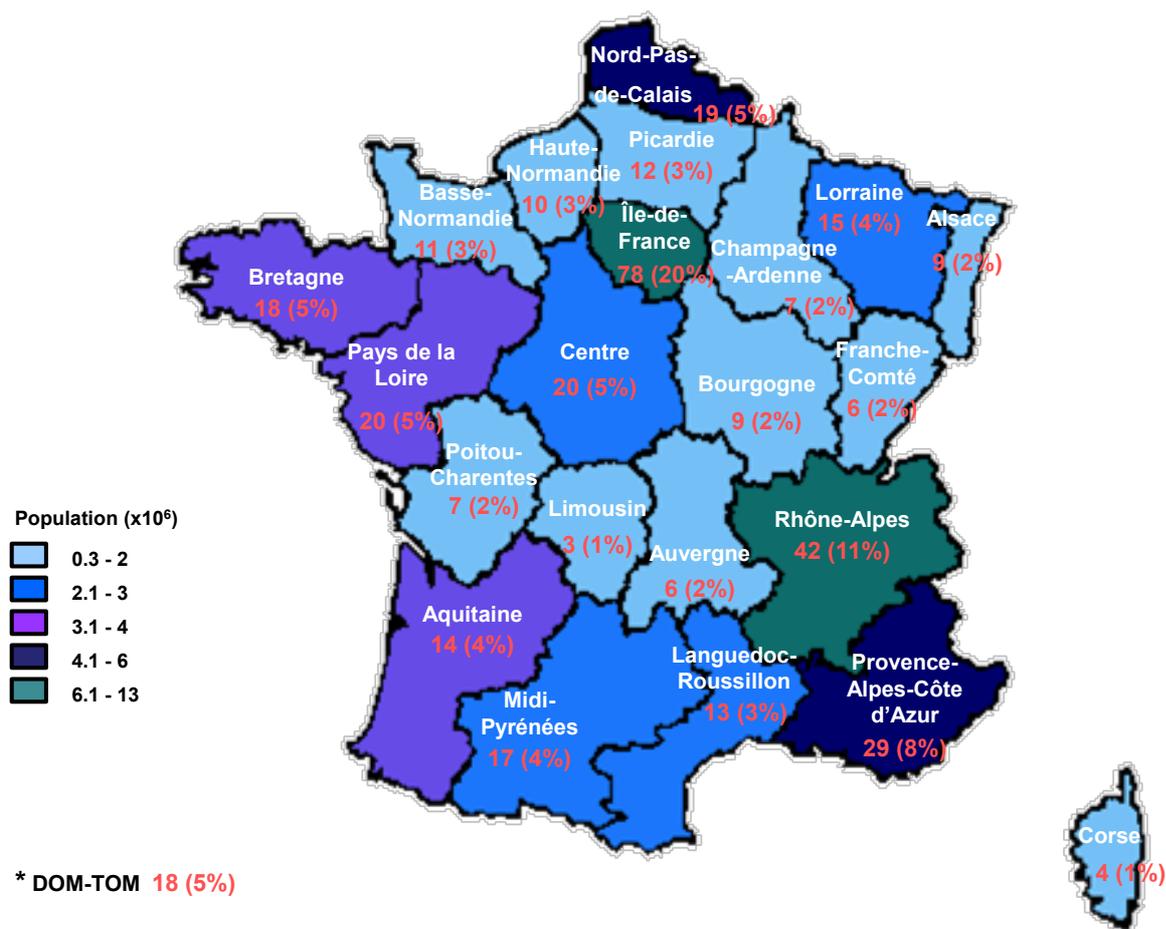


Figure 4. Répartition nationale des 391 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2021).

3.2 Activité de surveillance

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

En 2020, **585 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep dont **487 souches invasives après dédoublement**. L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite jusqu'en 2019 est marquée en 2020 par une chute de 50% (Fig. 5). Les données d'incidence des infections invasives à SGA publiées par Santé Publique France ne sont pas encore disponibles pour les années 2019 et 2020. Il sera intéressant de vérifier si cette diminution est en lien avec un recrutement moindre, ce qui est très peu probable car le recrutement des autres souches de streptocoque en particulier SGB est resté stable, ou bien si effectivement l'incidence des infections invasives à SGA a drastiquement diminué au cours de la pandémie.

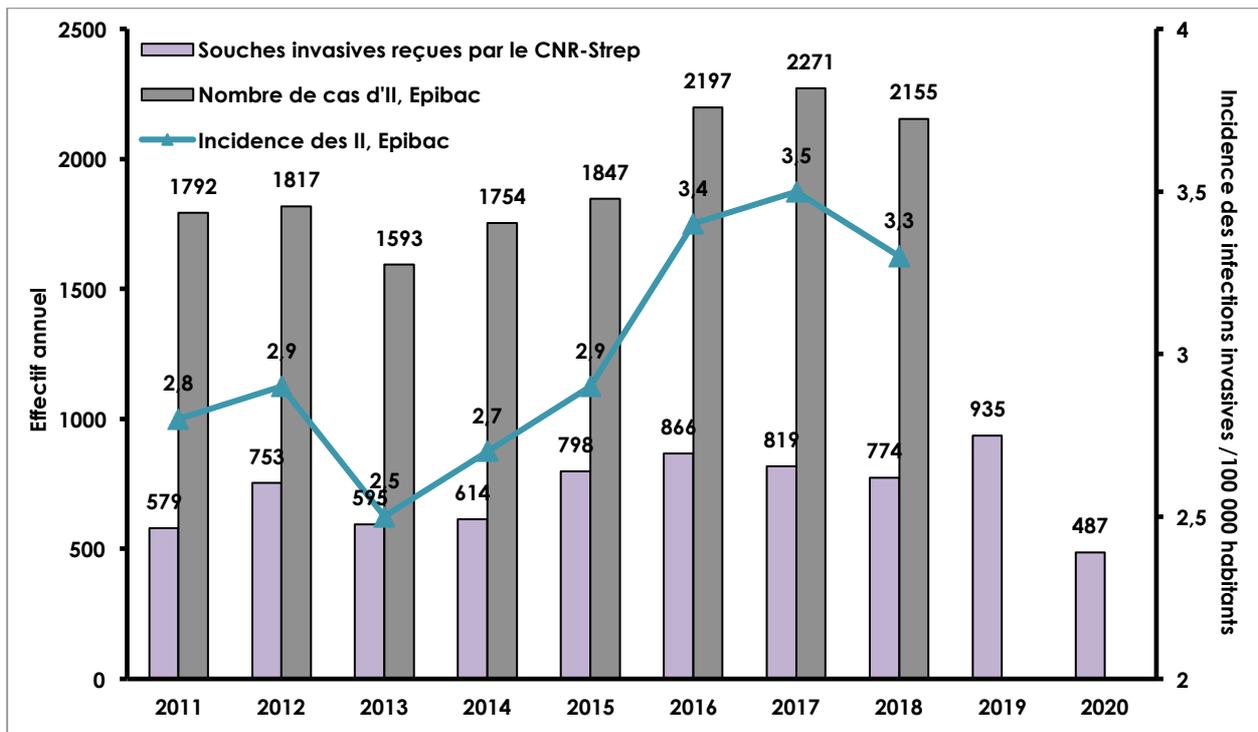


Figure 5. Représentativité des souches invasives de SGA par le CNR-Strep comparativement aux données Epibac (2011-2020).

L'origine géographique des 585 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2020 est représentée sur la Figure 6.

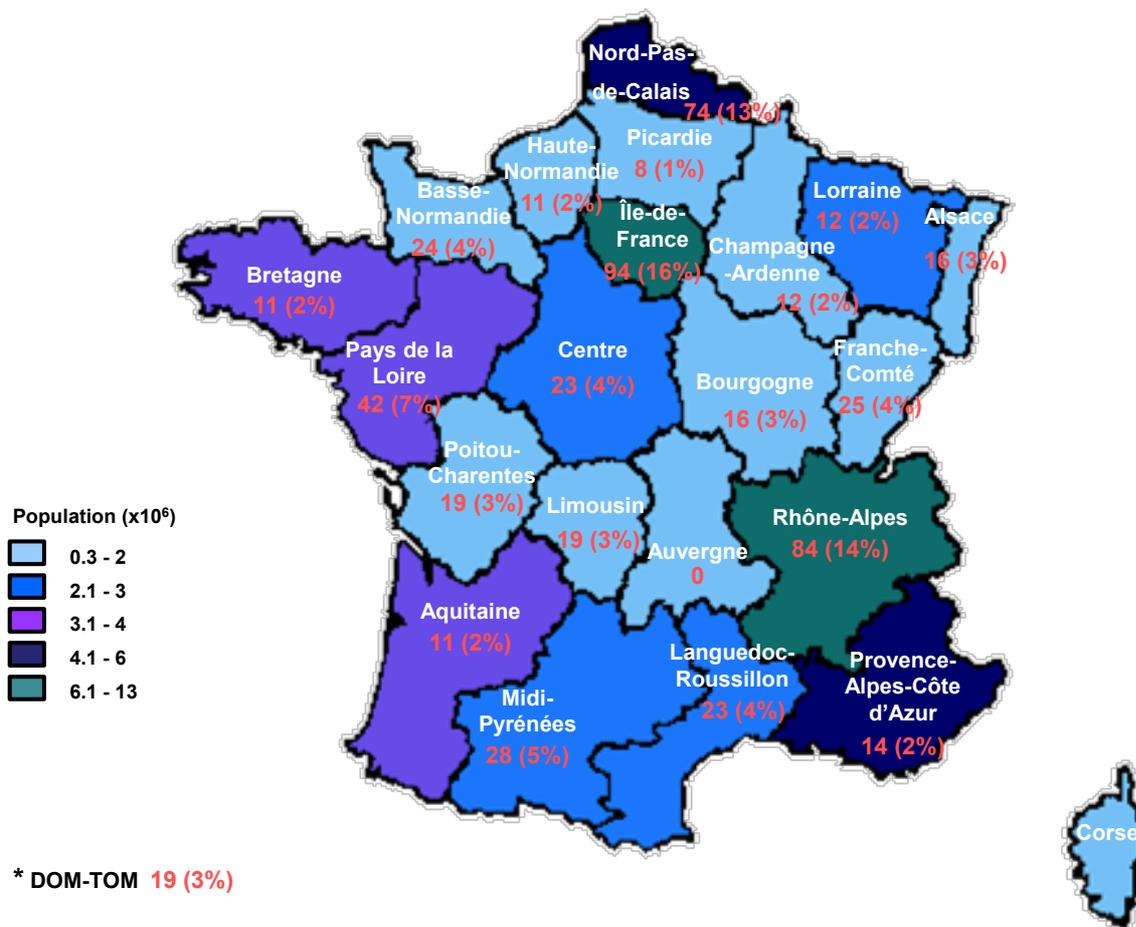


Figure 6 Répartition des 585 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2020 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2021).

1. En 2020, comme les années précédentes, ce sont les laboratoires situés en Île-de-France qui sont les plus importants pourvoyeurs suivis par ceux localisés en Rhône-Alpes (N=94/585 et N=84/585, soit 16% et 14%). Il est à noter que parmi les 585 isolats reçus par le CNR-Strep en 2020, 19 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=11) et Guyane (n=8)).
2. En 2020, **521 souches de SGA** provenant de patients adultes (≥ 16 ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 504 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 2020, 504 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **442 (87,7%)** étaient responsables d'**infections invasives** et **62 (12,3%)** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Ces données illustrent une **diminution de 45% des cas d'infections invasives à SGA survenus chez des patients de 16 ans et plus, rapportés en 2020 au CNR-Strep** par rapport à l'année précédente.

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (348/504 soit 69,0%). Les prélèvements dermatologiques (66/504 soit 13,1%) 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. Douze souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 7 isolées au cours d'infections précisées comme invasives par le correspondant.

Le détail des 442 infections invasives est présenté dans les Figures 7 et 8.

En 2020, comme les années précédentes, les infections de la peau et des tissus mous restent les plus fréquentes **représentant 44,2% des cas** dont 61 cas de dermohypodermite nécrosante (DHN), 71 cas d'érysipèle et 64 autres types d'infections cutanées. Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 24,4% des cas (n=108). La fréquence des différentes manifestations cliniques invasives décrites en 2020 est représentée dans la Figure 7. Parmi les **32 infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **7,2% des cas** d'infections invasives, les infections survenues dans un contexte de grossesse représentaient 23 cas (74,2%). 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, les infections du post-partum sont signalées aux DDASS, CCLIN et SPF et font l'objet d'une investigation locale. Les manifestations les plus fréquentes de ces infections dans un contexte de grossesse sont des endométrites (n=14), des infections intra-utérines (n=6), des bactériémies (n=2) et une surinfection périnéale. En dehors de ces cas dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 3 infections liées à un dispositif intra-utérin, 2 cas de bartholinite, 2 salpingites, une péritonite pelvienne et une endométrite survenue en dehors de tout contexte obstétrical.

La fréquence des différents types de manifestations cliniques décrite en 2020 est similaire à celle observée les années précédentes (Fig. 7).

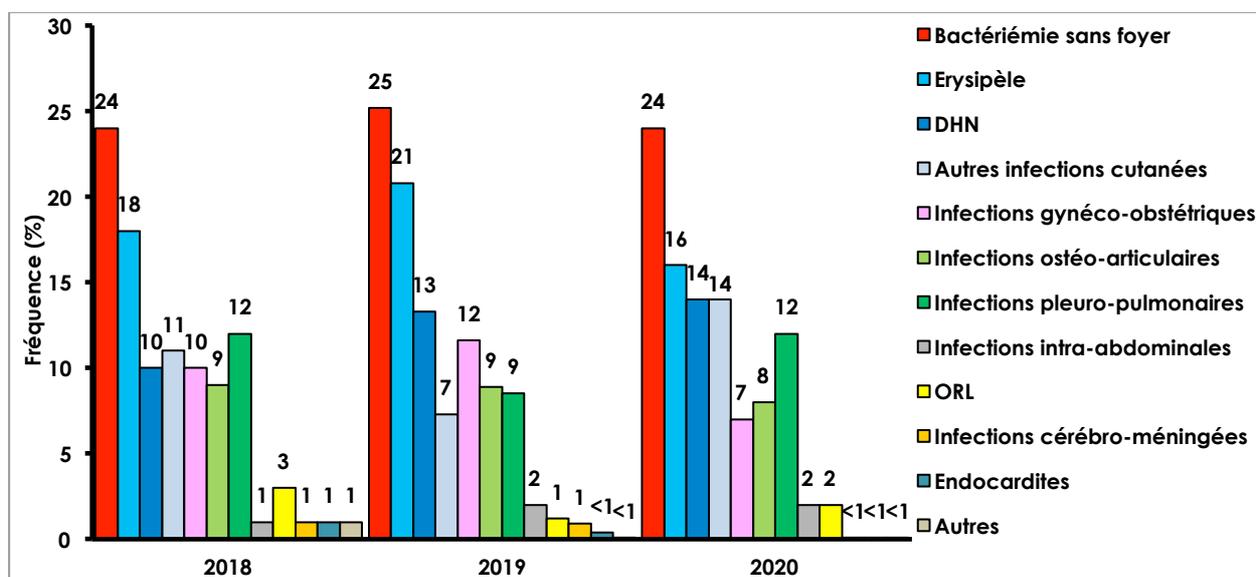


Figure 7. Fréquence des infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep entre 2018 et 2020.

La fréquence des différents types de manifestations cliniques invasives à SGA décrites en 2020, est présentée selon les données démographiques des patients dans la Figure 8.

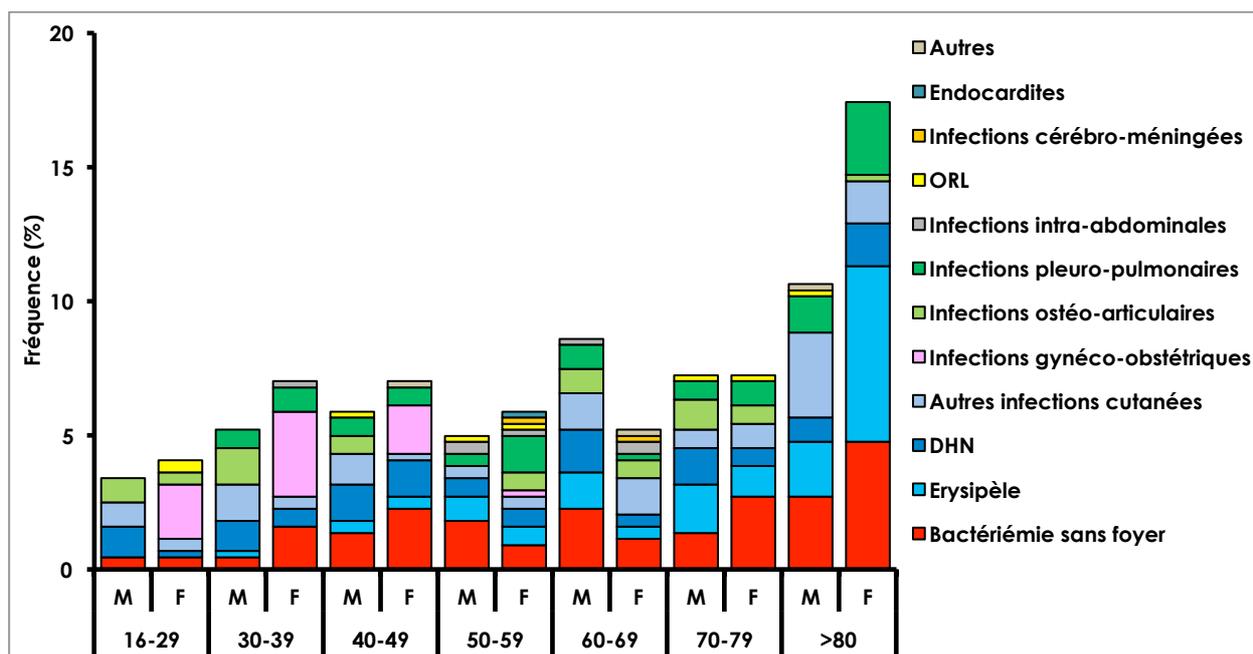


Figure 8. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 442 cas d'infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2020.

En 2020, comme les années précédentes, les infections de la peau et des tissus mous surviennent plus fréquemment chez les patients de plus de 60 ans ($p < 0,0001$). En revanche alors que cette observation était également constatée avec les bactériémies sans foyer infectieux identifié depuis quelques années, cette tendance ne se confirme pas en 2020. Au contraire, en 2020, les infections gynéco-obstétricales restent toujours la plus fréquente des manifestations cliniques d'infections invasives à SGA survenant chez les femmes avant 40 ans ($n=22/49$; 44,9% ; $p < 0,0001$) et chez les patients de sexe masculin ce sont les infections de la peau et des tissus mous qui prédominent ($n=106/204$; 52,0% ; $p=0,002$) quelle que soit la tranche d'âges considérée. Par ailleurs, toutes tranches d'âges confondues, la survenue d'une DHN ou d'une infection ostéo-articulaire est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (respectivement 18% versus 11% ; $p=0,02$ et 11% versus 5% ; $p=0,02$). Chez les patients de plus de 80 ans, ce sont les érysipèles qui prédominent ($p < 0,0001$) probablement en lien avec des troubles vasculaires. Parmi les 51 cas d'infections pleuro-pulmonaires décrits en 2020, un contexte de surinfection de grippe a été rapporté pour 4 cas (7,8%) chez des patients dont l'âge s'échelonnait de 52 à 81 ans et la spécification d'infection COVID n'a été rapportée que chez 2 patients de respectivement 61 et 83 ans.

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 69 patients (15,6% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 24,6% des cas (17 patients) en 2020. Pour rappel en 2019 un SCTS avait été rapporté dans 15% des infections invasives avec une issue fatale dans 28,7% des cas. Contrairement aux années précédentes, **la survenue d'un syndrome de choc toxique n'était pas plus fréquente parmi les cas de DHN** probablement en lien avec un nombre de souches plus faible en 2020. Sur l'ensemble des 442 infections invasives, 39 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 8,8% des cas. Ce taux de mortalité était sensiblement le même en 2019, s'élevant à 9,1%. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections pleuro-pulmonaires (17,6%), les DHN (11,5%) et les bactériémies sans foyer identifié (10,2%). Ces données confirment l'association très forte entre SCTS et mortalité ($p < 0,0001$). Le caractère de gravité et les caractéristiques démographiques des 442 infections invasives décrites en 2020 sont sensiblement similaires à ceux des années précédentes ce qui laisse supposer que la pandémie n'a pas modifié l'épidémiologie de ces infections mais en a peut-être seulement diminué la fréquence.

La relation entre syndrome de choc toxique streptococcique et génotype *emm* est analysée plus loin.

Les 62 infections non invasives et colonisations incluaient : 34 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 22 infections ou portages génito-urinaires et 6 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. 9, 10 et 11).

En 2020, **59 génotypes *emm* différents** ont été identifiés parmi les 442 souches invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep contre 66 génotypes décrits en 2019. Ceci illustre une diversité des souches qui est conservée en 2020 malgré la pandémie.

La répartition des 9 génotypes *emm* les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives est représentée (Fig. 9).

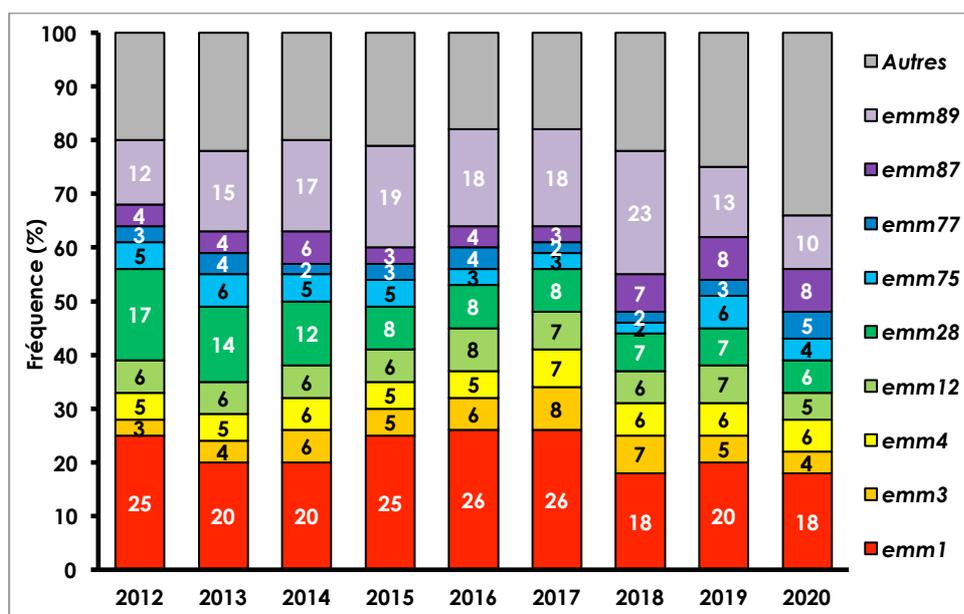


Figure 9. Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives chez l'adulte (2012-2020).

En 2020, comme en 2019, les quatre génotypes prédominants sont : *emm1* (18,3%), *emm89* (9,5%), *emm87* (7,7%) et *emm28* (5,7%) représentant 41,2% des souches invasives (n=182).

- Le génotype **emm1** (n=81), reste **majoritaire** représentant 18% des souches invasives.
- Les souches **emm89** représentent 10% des souches invasives (n=42). Alors qu'une augmentation significative de la fréquence de ce génotype avait été observée entre 2012 et 2018, cette tendance ne semble pas se confirmer depuis 2019.
- Le génotype **emm87** (n=34) représente 8% des souches invasives. Les souches de génotype *emm87* sont en augmentation depuis 2018 et représentent pour la deuxième année consécutive le 3^{ème} génotype en termes de fréquence.
- Les souches **emm28** représentent 6% des souches invasives (n=25). La fréquence des souches *emm28* diminue depuis 2012 au bénéfice entre autres des souches de génotype *emm87*. C'est la 3^{ème} année consécutive que le génotype *emm28* ne constitue que le 4^{ème} génotype en terme de fréquence.

Les 5 génotypes suivants, *emm3*, *emm4*, *emm12*, *emm75* et *emm77*, représentent chacun 4 à 6% des souches invasives expertisées en 2020. La fréquence de chacun de ces génotypes fluctue entre 2 et 8% chaque année mais reste globalement stable sur la période 2012-2020.

Les 50 autres génotypes identifiés en 2020, regroupent 159 souches correspondant à 36,0% des souches invasives adultes. Ces génotypes incluent chacun 1 à 12 souches et représentent chacun moins de 3% des souches.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Figures 10 et 11).

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées en 2020, **les souches de génotype *emm1* sont associées dans 36% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique** ($p < 0,0001$), alors qu'avec le 2^{ème} génotype le plus fréquent *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté que dans 10%. **Les souches de génotype *emm3*, habituellement associées à une fréquence élevée de SCTS**, n'ont été en 2020 associées à la survenue d'un SCTS que dans 13% des cas. Tous génotypes confondus, ce syndrome n'a été décrit en moyenne que dans 16% des cas en 2020 (Fig. 10).

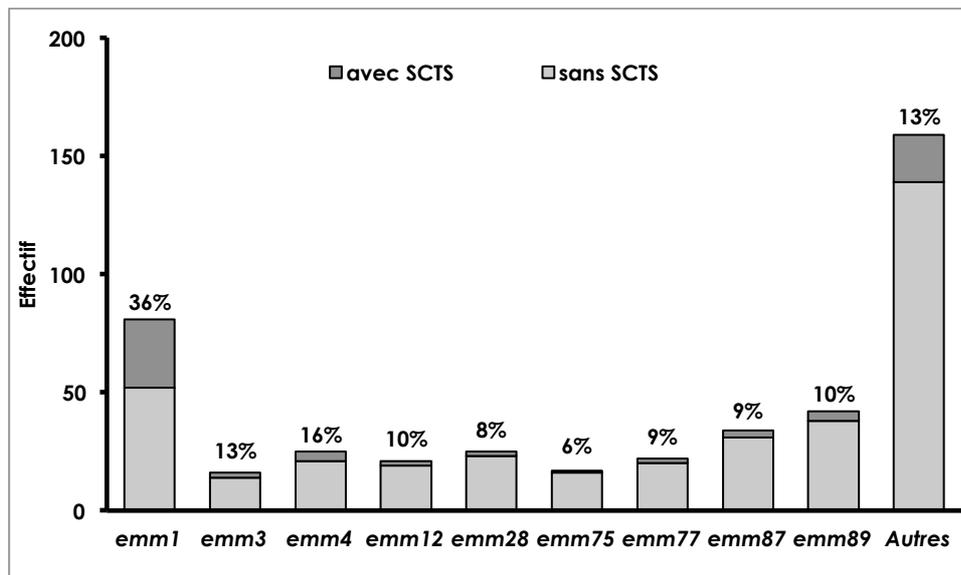


Figure 10. Répartition des 9 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en 2020 chez l'adulte.

La distribution des 9 génotypes *emm* les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 11.

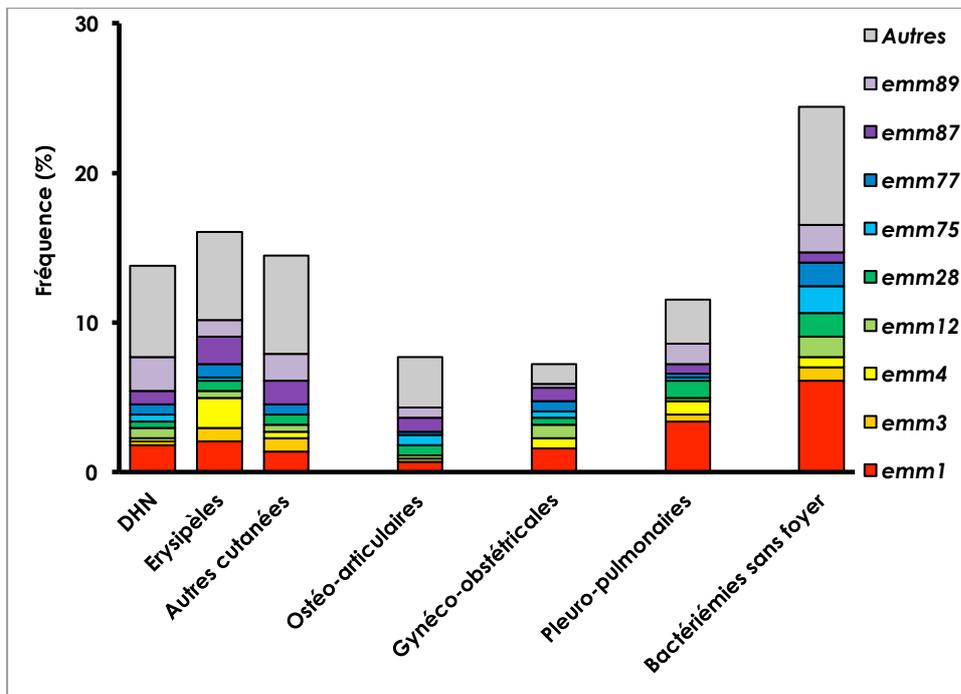


Figure 11. Fréquence des 9 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2020 par le CNR-Strep.

En 2020, quel que soit le type de manifestation clinique considéré, les souches de génotype **emm1** sont majoritaires à l'exception des infections ostéo-articulaires, des DHN et des infections cutanées autres qui impliquaient principalement des souches de génotypes *emm89* et *emm87*. Les **infections gynéco-obstétricales** pour lesquelles une prédominance des souches *emm28* a été décrite jusqu'en 2013, impliquaient en 2020 dans 21,9% des cas des souches de génotype **emm1**, les souches de génotype *emm28* ne représentant plus que 6,3% des souches.

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 26%, 43%, 26% et 93% des souches de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2020. Cette répartition est remarquablement stable depuis 2012. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées en 2020.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2020 est représentée dans la Figure 12.

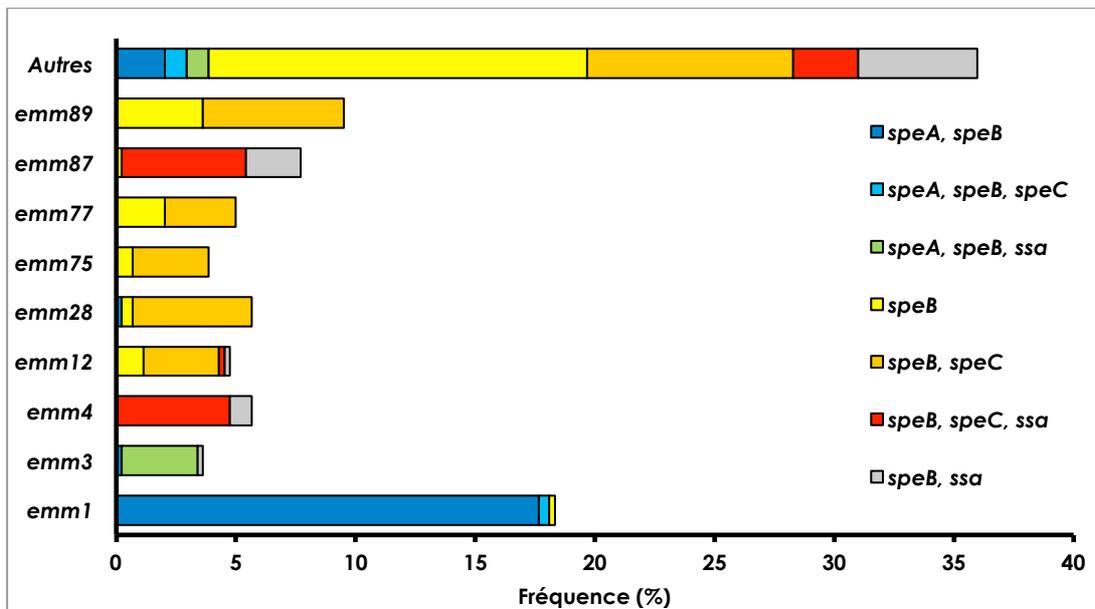


Figure 12. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 9 génotypes majoritaires des 442 souches invasives de SGA expertisées en 2020.

En 2020, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes emm est similaire à celle observée depuis 2012.

Le gène *speA* localisé sur un prophage a été détecté chez 113 souches (25,6%), en particulier de génotype *emm1* (n=80 ; 70,8% ; p<0,0001) et *emm3* (n=15 ; 13,3% ; p<0,0001). Les autres souches porteuses de *speA* (17 ; 7,9%) se répartissaient parmi 10 génotypes différents. Le gène *speC* a été retrouvé parmi les 9 génotypes *emm* les plus fréquents, à l'exception du génotype *emm3*, et notamment dans plus de 71% des souches de génotype *emm4*, *emm12*, *emm28* et *emm75* (p<0,0001). Le gène *ssa* a été retrouvé parmi 4 des 9 génotypes *emm* les plus fréquents. Les souches porteuses de *ssa* représentent plus de 90% des souches de génotype *emm3*, *emm4* et *emm87* (p<0,0001). Le gène *sic* a été détecté parmi les 81 souches de génotype *emm1* expertisées.

SGA et infections de l'enfant

En 2020, **60 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<16 ans) ont été expertisées dont **45** étaient responsables d'**infections invasives** et **15** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Ces données illustrent une **diminution de 63% des cas d'infections invasives pédiatriques à SGA rapportés en 2020 au CNR-Strep** par rapport à l'année précédente.

La majorité des souches a été isolée par hémocultures (28/60 ; 46,7%), de prélèvements pleuro-pulmonaires (10/60 ; 16,7%) et de prélèvements ORL (9/60 ; 15%).

Le détail des 45 infections invasives pédiatriques est présenté dans la Figure 13.

En 2020, 75% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (45/60). **Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 28,9% des cas d'infections invasives (n=13)**. **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient 28,9% des cas (n=13)**, accompagnées d'une pleurésie dans 31% (n=4) des cas. **Les infections dermatologiques (n=8) représentaient 17,8%** incluant 1 cas de DHN. Sept cas d'infections cutanées avec hémoculture positive ont été répertoriés. **Les infections ostéo-articulaires représentaient 11,1% des cas** incluant 4 arthrites et 1 cas d'ostéomyélite. Les 6 autres cas d'infections invasives incluaient 3 infections ORL avec hémoculture positive, une péritonite et 2 cas d'infections néonatales précoces.

Un SCTS a été identifié chez 6 patients (13,3%) dont 2 cas (33,3%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 45 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2020, 5 décès (11,1%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données observées pour la période 2012-2019 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 2020 sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 13.

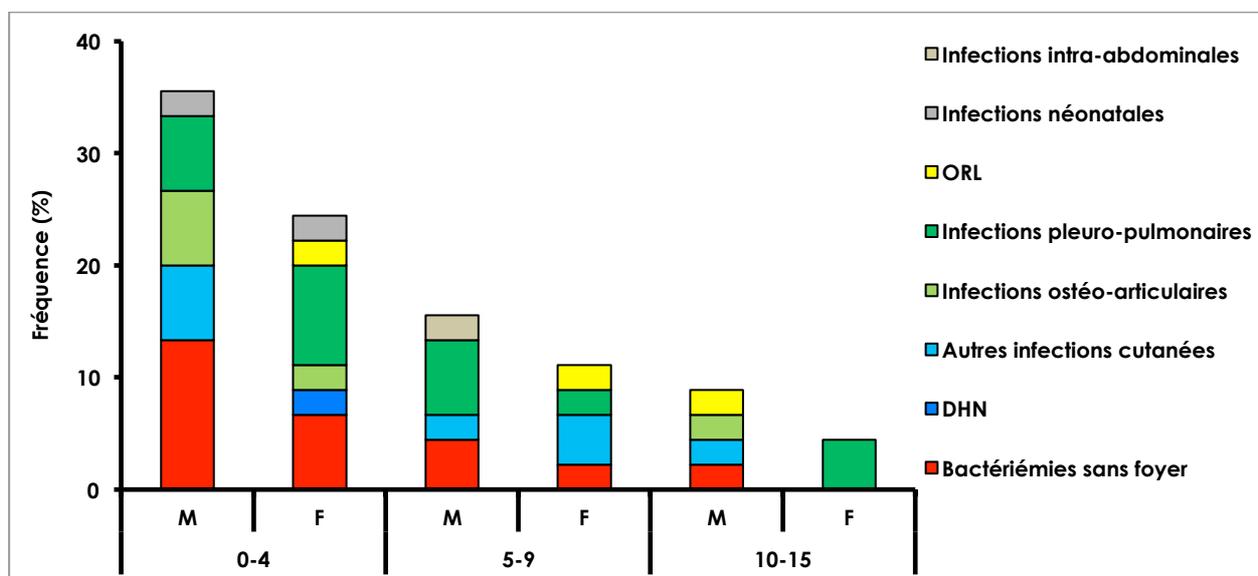


Figure 13. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 45 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2020.

Comme depuis 2012, les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 60% des cas d'enfants âgés de moins de 5 ans (n=27). Les infections invasives pédiatriques impliquaient dans 60% des cas des enfants de sexe masculin (n=27). Quelle que soit

la tranche d'âges considérée, tous les types de manifestations cliniques sont représentés. Comme les années précédentes, la tranche d'âge 10-15 ans était la plus épargnée et ne comptait que 13,3% des infections invasives à SGA (n=6).

Les **15 infections non invasives et colonisations** comportaient : 9 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 4 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques et 2 cas de vulvite.

Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires des 45 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 14, 15 et 16).

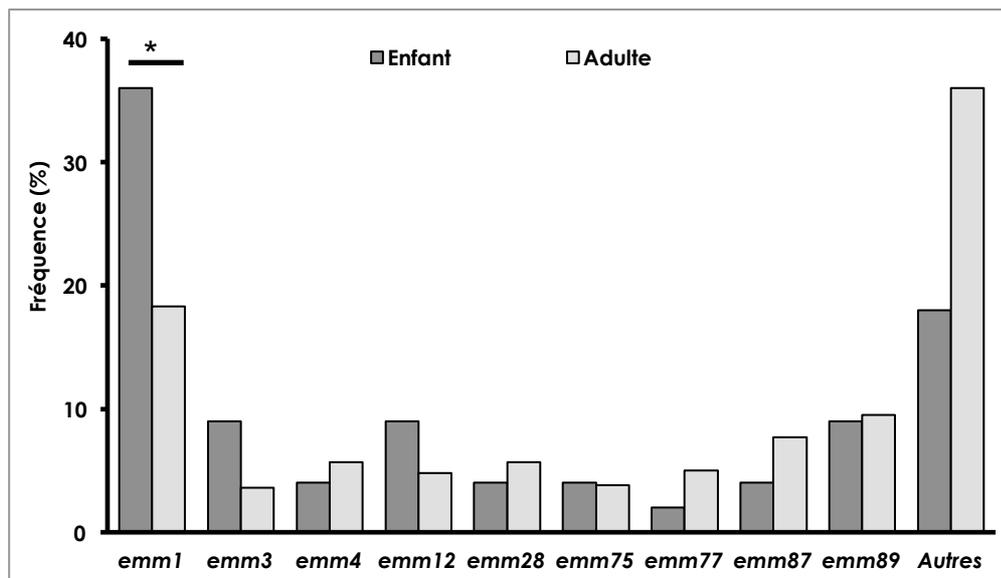


Figure 14. Comparaison adulte/enfant de la distribution des 9 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives décrites par le CNR-Strep en 2020.

Chez l'enfant 15 génotypes emm différents ont été identifiés en 2020 parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les quatre génotypes prédominants sont : *emm1* (35,6%), *emm3* (8,9%), *emm12* (8,9%) et *emm89* (8,9%), représentant 62,2% des souches invasives totales (n=28).

- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 35,6% des souches invasives (n=16). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ($p < 0,0001$).
- Les génotypes **emm3**, **emm12** et **emm89** représentent chacun 8,9% des souches invasives pédiatriques (n=4).

Les 5 génotypes suivants : *emm4*, *emm28*, *emm75*, *emm77* et *emm87* représentent chacun 2 à 4% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2020.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques.

Un syndrome de choc toxique streptococcique a été décrit en 2020 dans 13,3% des infections invasives pédiatriques. Comme les années précédentes cette fréquence est similaire à celle rapportée chez l'adulte (15,6%). Les souches responsables de SCTS appartenaient aux génotypes *emm* suivants : *emm1* (n=2), *emm4* (n=1), *emm12* (n=1), *emm87* (n=1) et *emm89* (n=1). Ces faibles effectifs n'autorisent pas la comparaison avec la fréquence des STCS décrits chez l'adulte en 2020.

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

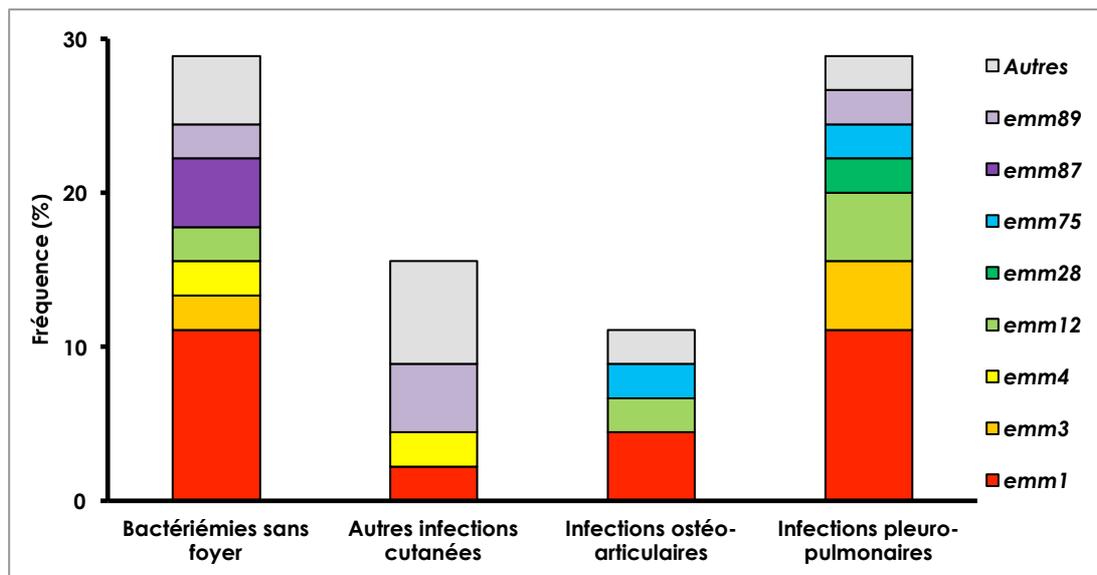


Figure 15. Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2020.

Les souches de génotype *emm1* sont majoritaires quel que soit le type de manifestation clinique, à l'exception des infections cutanées, décrit par le CNR-Strep en 2020.

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 44%, 44%, 22% et 96% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2020. 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 2020 parmi les souches pédiatriques invasives est représentée dans la Figure 16.

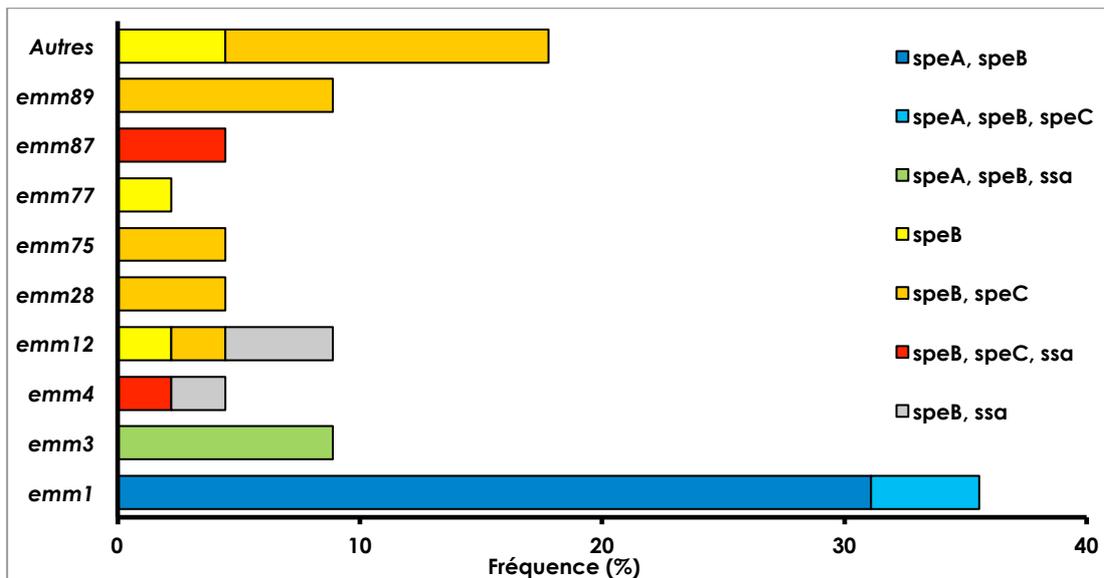


Figure 16. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 90 souches pédiatriques invasives de SGA expertisées en 2020.

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 2020, nous constatons une diminution de 50% du nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep. Cette diminution est particulièrement marquée pour les infections pédiatrique -63% contre -45% pour les adultes. L'analyse des données du CNR-Strep, au regard des données de SPF, permettra de mieux comprendre l'effet de la pandémie SARS-Cov2 sur l'épidémiologie des infections invasives à SGA. Une diminution drastique des infections invasives à SGA a également été décrite par les autorités sanitaires du Royaume-Uni pendant la période de confinement généralisé de la population (file:///C:/Users/3185622/Documents/RA/2020/hpr1020_GAS-SF-GAS_UK_2020.pdf). Néanmoins, les observations du CNR-Strep pour 2020 confirment les analyses des années précédentes ainsi, les principaux génotypes *emm* sont toujours représentés par *emm1* et *emm89* confirmant l'émergence des souches *emm89*. Ce phénomène a également été observé au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni (Friaes A et al. *MBio*. 2015 ; Latronico F et al. *J Infect Dis*. 2016 ; Beres SB et al. *MBio*. 2016 ; Chochua S et al. *MBio*. 2017; Teatero S et al. *Open Forum Infect Dis*. 2017.).

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

Entre janvier 2020 et décembre 2020, 460 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 460 souches de SGB est indiquée sur la Figure 17.

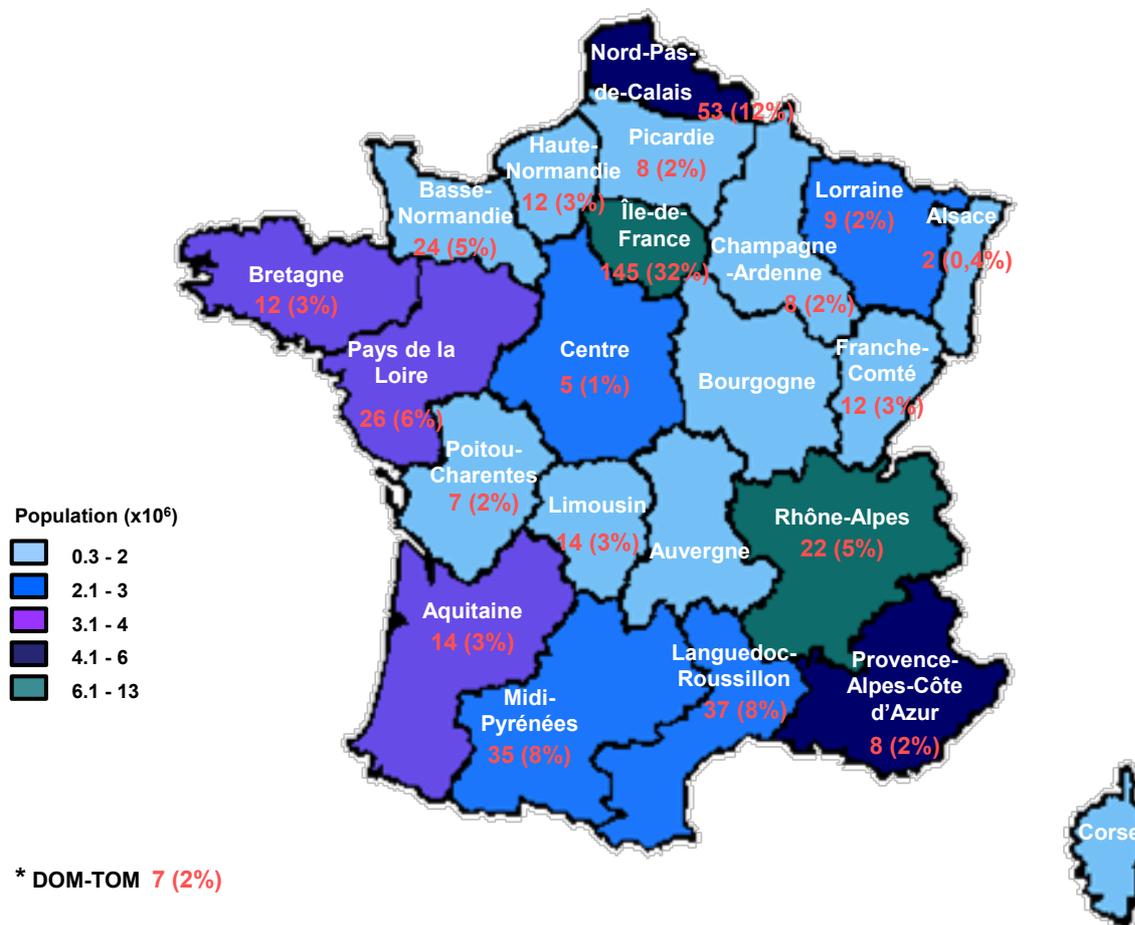


Figure 17. Répartition des 460 souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2020 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2021).

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 ≥ 16 ans.

SGB et infections néonatales invasives

En 2020, 117 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. 18). Nous confirmons l'augmentation du nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysées par le CNR-Strep notamment depuis 2013 (Fig. 18). Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites néonatales à SGB en France, estimée par le réseau national Epibac à 64,7/100.000 enfants de moins de 1 an entre 2011 et 2018, soit un total d'environ 3696 infections au cours de cette période, le CNR-Strep a colligé approximativement 24,4% 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>). 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 18,5% en 2011 à 26,1% en 2018, les données 2019 et 2020 n'ayant pas encore été publiées.

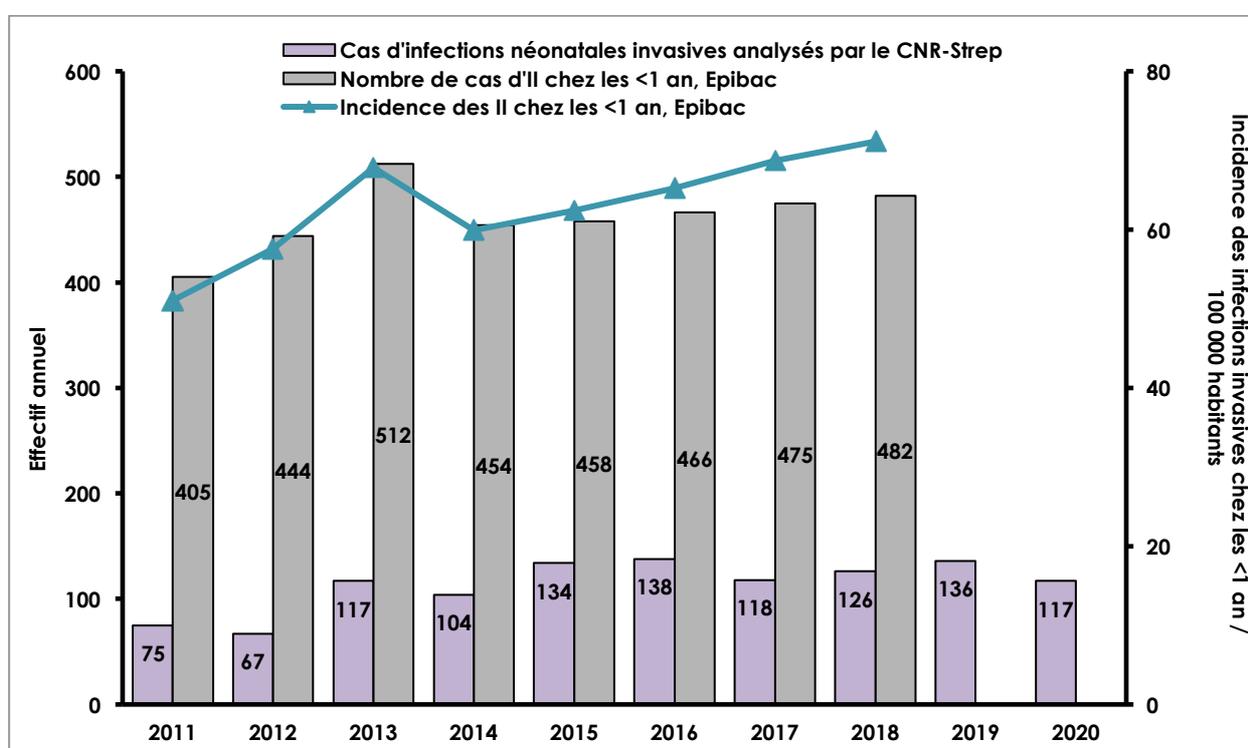


Figure 18. Représentativité des souches invasives néonatales de SGB par le CNR-Strep comparativement aux données Epibac (2011-2018).

La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (IP ; nouveau-né <7 jours) et d'infections tardives (IT ; nouveau-né 7-89 jours) au cours des années 2012-2020 est présentée dans les Figures 19 et 20. Nous observons la même tendance que le réseau national EPIBAC à savoir un nombre plus important d'IT que d'IP en lien avec 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. Nos données confirment donc l'épidémiologie nationale en termes de proportion relative de chaque syndrome à l'exception des années 2013 et 2014 où les IP étaient sous-représentées (Fig. 20). Sur un total de 117 épisodes d'infections néonatales enregistrés par le CNR-Strep en 2020, 41 (35%) et 76 (65%) sont des IP et des IT, respectivement.

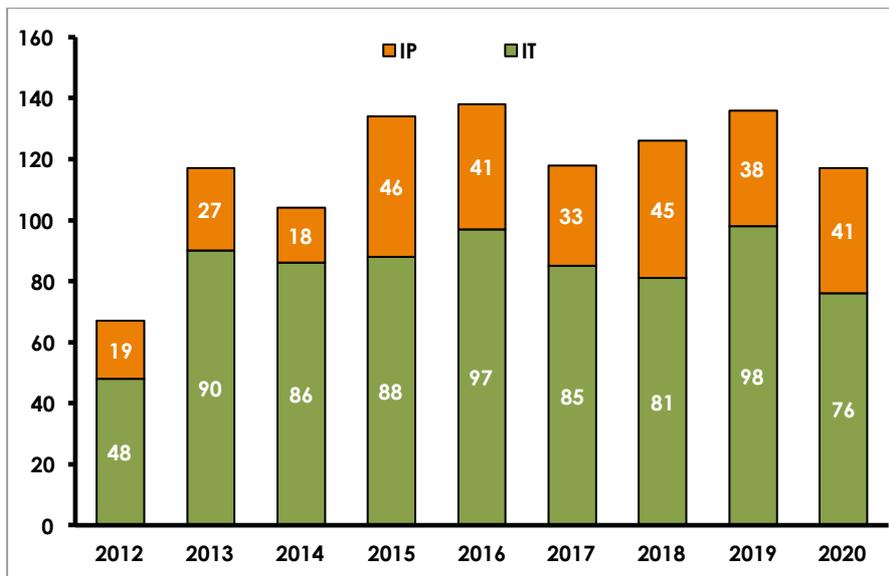


Figure 19. Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

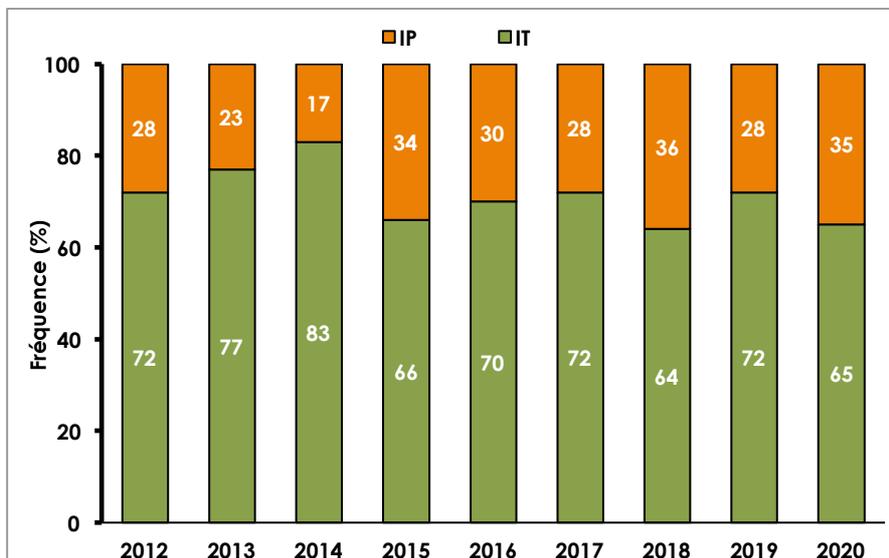


Figure 20. Evolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 21). En 2020 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 17 % versus 42%**.

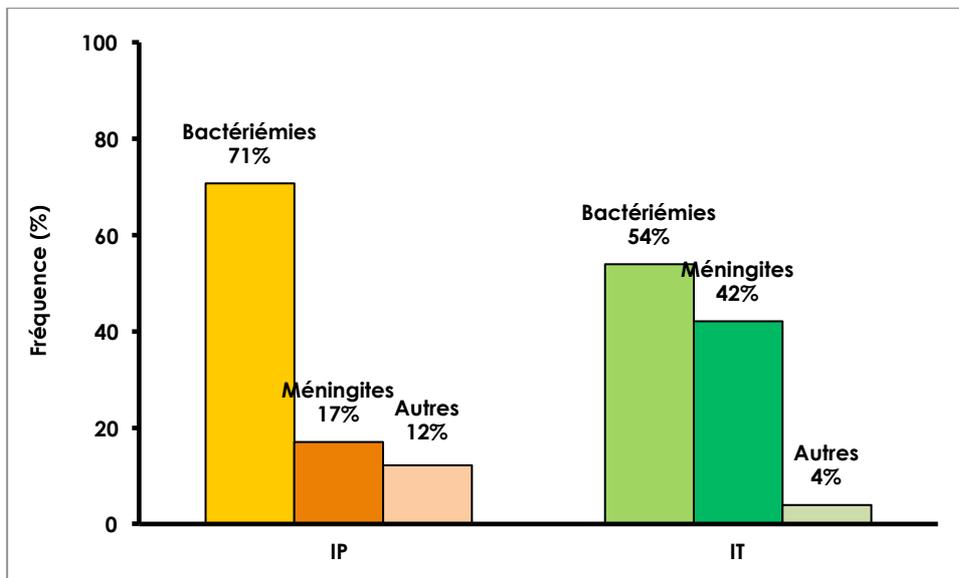


Figure 21. Fréquence de la symptomatologie clinique des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB expertisées en 2020.

Infections précoces à SGB

En 2020, 41 souches de SGB (35%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 88% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2020, dans 71% des cas (n=29) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 17% (n=7) par une méningite. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2012-2020 (Fig. 22).

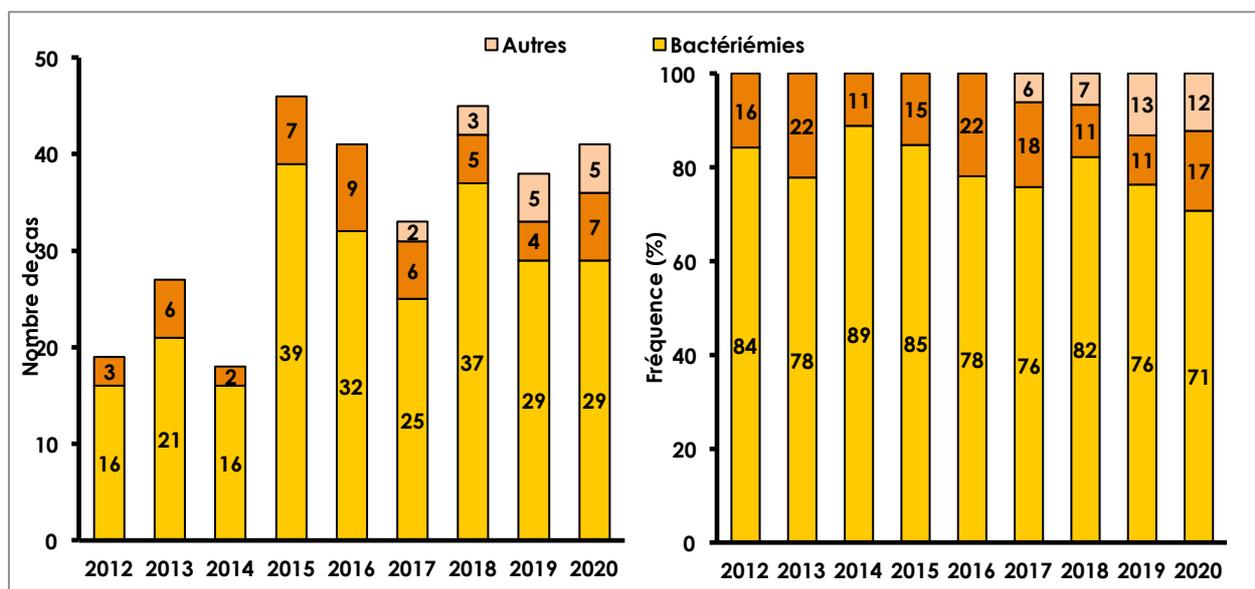


Figure 22. Evolution 2012-2020 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales précoces à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

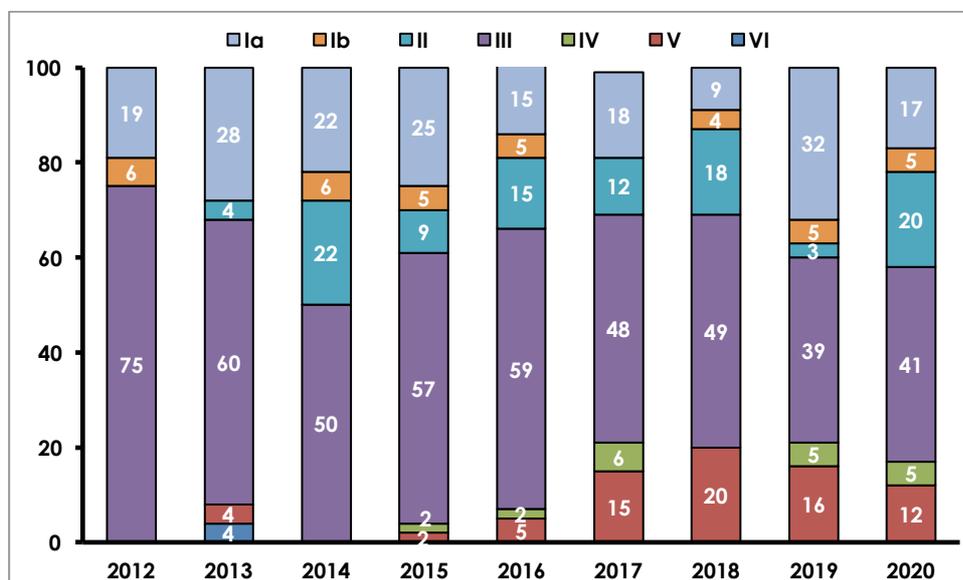


Figure 23. Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2012 et 2020.

La fréquence des sérotypes capsulaires (SC) est variable dans le temps en dehors des souches de SC III qui sont largement majoritaires quelle que soit l'année considérée (Fig. 23). Les données de 2020 confirment que les souches de SC III sont majoritaires et responsables de 41% des infections néonatales précoces. Les SC Ia, II et V sont eux responsables de respectivement 17%, 20% et 12% des IP décrites en 2020 alors que les SC Ib et IV ne représentent que 5% chacun.

La relative moindre importance de ces 2 SC parmi les souches responsables de IP est constante depuis 2012.

En considérant le détail des manifestations cliniques, les souches de SC III sont largement majoritaires et représentent en 2020, 57% des cas de méningite (Fig 24). Seules 2 souches de SC V étaient responsables de méningite 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). La répartition des SC des souches de bactériémies montre une plus grande diversité, les souches de SC III sont là encore majoritaires et représentent en 2020, 38% des souches isolées de bactériémie.

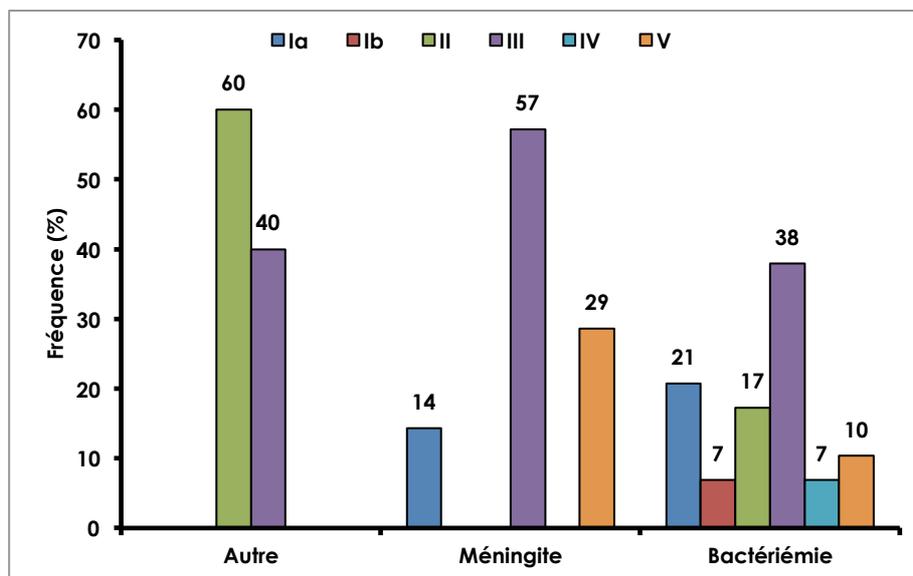


Figure 24 Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces expertisées en 2020 en fonction de la symptomatologie clinique.

Infections tardives à SGB

En 2020, 76 souches de SGB (65%) 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 29 jours (écart 7 j - 89 j) et dans plus de 80% des cas les IT surviennent avant la fin du 2^{ème} mois de vie (résultats non montrés). En 2020 une méningite est associée à l'IT dans 42% des cas (n=32 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 54% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=41 ; LCR dont la culture était négative à SGB ou non précisée). Les 3 autres manifestations cliniques incluaient, une pneumopathie, une ostéomyélite et une parotidite avec hémoculture positive (Fig. 25). En 2020, la proportion de méningites est de 42%. Cette fréquence est équivalente à celle observée entre 2012 et 2017. Le taux de méningites à 51% des IT observé en 2018 ne s'est pas confirmé en 2019 ni en 2020 néanmoins l'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

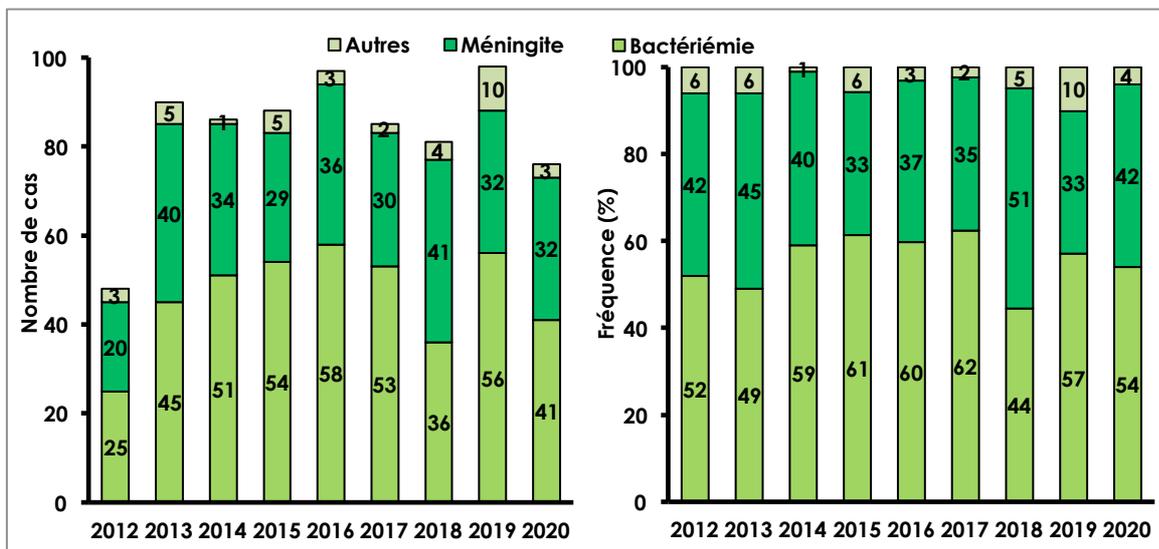


Figure 25. Evolution 2012-2019 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

En 2020, la distribution des SC a montré que 76% des souches étaient de SC III, 9% de SC Ia, 5% du SC Ib, 3% du SC II, 3% du SC IV et 4% du SC V (Fig. 26). Cette répartition est sensiblement la même que depuis 2012. En considérant le détail des manifestations cliniques, **le SC III représentait 84% des isolats de méningites et 68% des isolats de bactériémies** (Fig. 27).

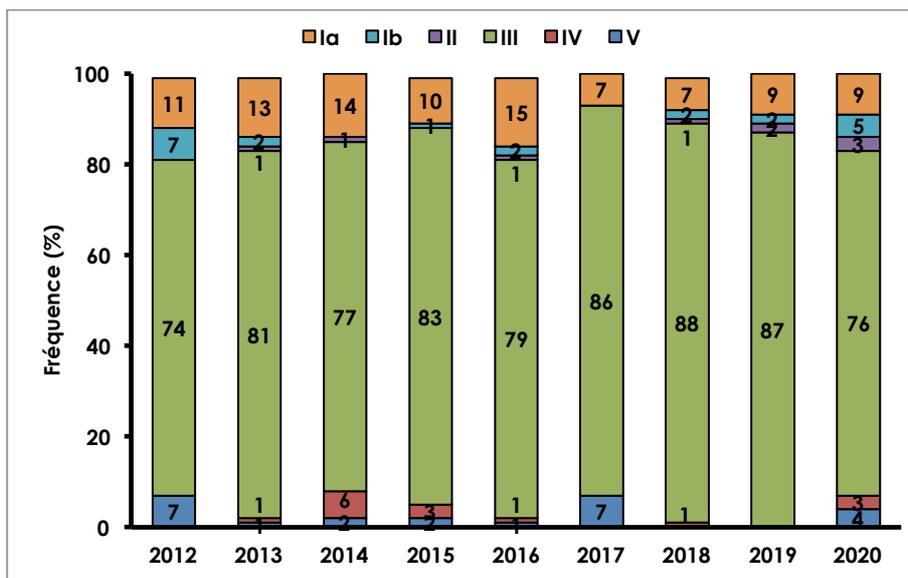


Figure 26. Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives entre 2012 et 2020.

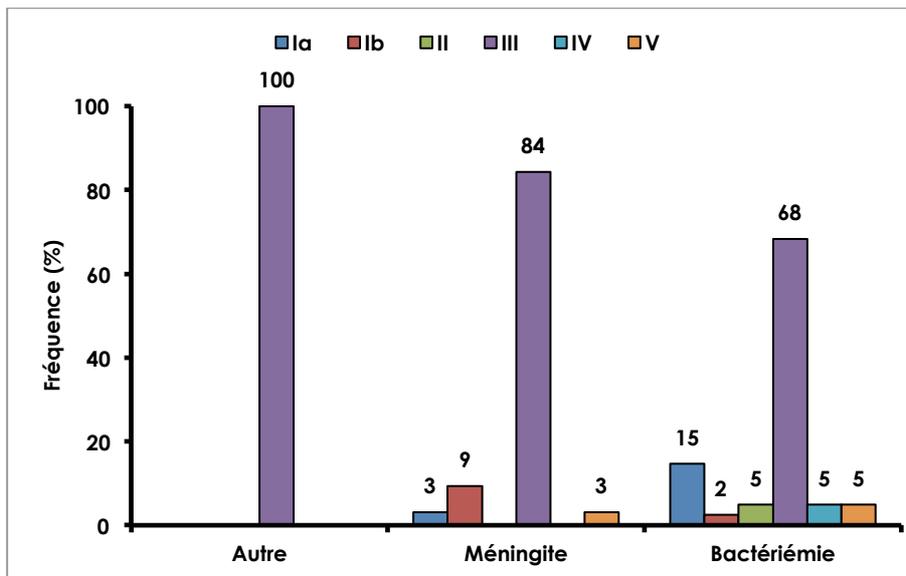


Figure 27. Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives expertisées en 2019 en fonction de la symptomatologie clinique.

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 2020 du CNR confirment ces résultats (Fig. 28). 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 d'infections tardives et de méningites néonatales (Jones et al. J Clin Microbiol 2003, Lamy et al. Microbes Infect 2006, Manning et al. J Clin Microbiol 2009, 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, Joubrel et al. Clin Microbiol Infect. 2015, Jamroz et al. Sci Rep. 2020).

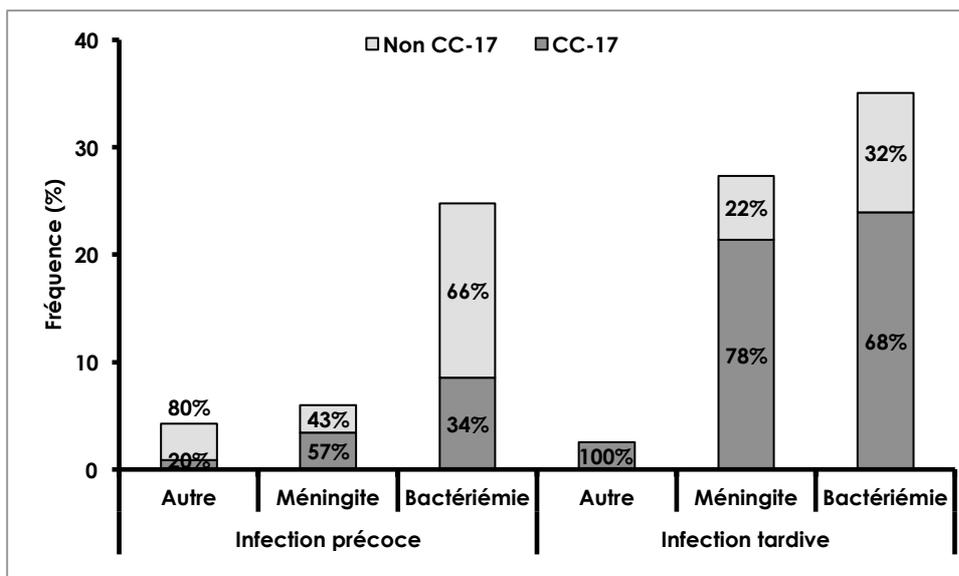


Figure 28. Proportion des souches décrites en 2020 appartenant au CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces et tardives à SGB en fonction de la distribution des symptomatologies cliniques.

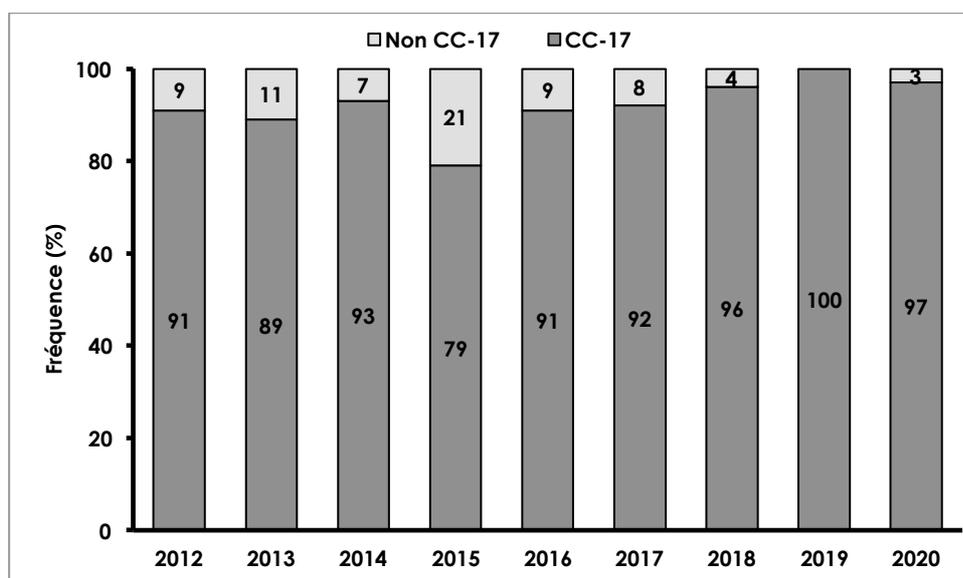


Figure 29. Répartition entre 2012-2020 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.

Sur la période 2012-2020, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SC III responsables d'IT est globalement stable à l'exception de 2015 et atteint 97% en 2020 (Fig. 29). Toutes manifestations cliniques confondues, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches responsables d'IT s'élève à 74% en 2020. Parmi ces souches CC-17 de SC III responsables d'IT, la proportion de souches porteuses de la combinaison de déterminants génétiques de résistance *aphA-3*, *tet(O)* et *erm(B)* est passée de 3% en 2012 à 16% en 2020 confirmant l'émergence d'un sous-clone de souches CC-17 multi-résistant. Ces résultats ont été publiés en 2020 sur les 1262 cas d'infections néonatales invasives à SGB rapportées au CNR-Strep entre 2007 et 2019 (Plainvert et al. *Emerg Infect Dis.* 2020). Ce phénomène a également été observé au Canada, en Chine et au Portugal (Campisi et al. *Front Microbiol.* 2016, Teatero et al. *Sci Rep.* 2016, Martins et al. *Front Microbiol* 2017).

En 2020, les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie des infections néonatales à SGB soulignent :

1. Un recrutement similaire aux années précédentes malgré le contexte de pandémie.
2. Une stabilité du nombre de cas rapportés d'infections précoces depuis 2015.
3. La nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces.
4. La prédominance du SC III (64%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 74% des cas de méningites.
5. L'émergence d'un sous-clone du CC-17 multi-résistant aux antibiotiques.

Ces résultats pour l'année 2020 confirment toutefois les tendances observées précédemment et seront à confronter aux données Epibac afin de déterminer l'impact de la pandémie sur l'épidémiologie des infections néonatales à SGB.

SGB et infections invasives de l'adulte

En 2020, nous avons analysé 288 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte correspondant à une augmentation de 22% par rapport aux cas d'infections invasives à SGB de l'adulte rapportés au CNR-Strep en 2019. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (82%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 11%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3%), de liquide céphalorachidien (2%) ou d'autres prélèvements (3%).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le Tableau II. Les résultats obtenus confirment globalement ceux obtenus sur la période 2007-2011 et les données décrites chez les adultes en dehors de tout contexte de grossesse sur la période 2007-2019 (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; Vuillemin et al. Clin Microbiol Infect. 2021).

L'âge médian en 2020 était de 70 ans (extrêmes 16-98 ans) et comparable celui de 2018 et 2019 et le sexe ratio M/F de 1,1. La répartition des infections en 2020 est globalement comparable aux données 2016 - 2018 (Tableau II).

Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 163, représentant 55,9% des cas et étaient significativement plus fréquentes à partir de 65 ans (67,5%, $p < 0,05$). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : infections de la peau et des tissus mous ($n=46$; 16,0%) ; infections ostéo-articulaires ($n=27$; 9,4%) ; gynéco-obstétricales ($n=16$; 5,6%) ; endocardites ($n=10$; 3,5%) ; méningites ($n=9$; 3,1%) ; infections pulmonaires ($n=8$; 2,8%) ; infections digestives ($n=6$; 2,1%) et infections urinaires ($n=5$; 1,7%). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 3% de la totalité des infections en 2020. Comme les années précédentes, les infections gynéco-obstétricales sont majoritaires avant 40 ans représentant 43,8% des infections de la femme en 2020 ($p < 0,0001$).

Tableau II. Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte en 2020.

Variables	Total n = 288(%)	16-39 ans n = 39 (14)	40-64 ans n = 72 (25)	≥ 65 ans n = 177 (61)
Homme	151 (52)	7 (18)	50 (69)	94 (53)
Femme	137 (48)	32 (82)	22 (31)	83 (47)
Age médian (année)	70	32	56	79
Manifestations cliniques				
Bactériémie isolée	161 (55,9)	17 (43,6)	34 (47,2)	110 (62,1)
Infection peau et tissus mous	46 (16)	2 (5,1)	18 (25)	26 (14,7)
Infection ostéo-articulaire	27 (9)	2 (5,1)	9 (12,5)	16 (9,0)
Infection gynéco-obstétricale	16 (5,6)	14 (35,9)	2 (2,8)	
Endocardite	10 (3)	2 (5,1)	2 (2,8)	6 (3,4)
Méningite	9 (3)	1 (2,6)	4 (5,6)	4 (2,3)
Infection pulmonaire	8 (3)	1 (2,6)		7 (4,0)
Infection digestive	6 (2)		2 (2,8)	4 (2,3)
Infection urinaire	5 (2)		1 (1,4)	4 (2,3)

La répartition des SC en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 30. En 2020, comme depuis 2017, les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC Ia (n=66 ; 22,9%), III (n=62 ; 21,5%) et V (n=59 ; 20,5%) qui représentent 64,9% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : II (n=40 ; 13,9%), Ib (n=32 ; 11,1%), IV (n=21 ; 7,3%), IX (n=2 ; 0,7%), VI (n=1 ; 0,3%), VII (n=1 ; 0,3%). Il est à noter que 4 souches (1,4%) étaient non génotypables en 2020. Ces résultats sont similaires à ceux décrits sur les périodes 2007-2011 et 2007-2019 illustrant la relative stabilité de la fréquence des différents SC (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; Vuillemin et al. Clin Microbiol Infect. 2021).

En 2020, les souches appartenant au CC-17 représentent 15,3% (n=44) de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et 67,7% des souches de SC III. Il est à noter que parmi ces 44 souches invasives appartenant au clone CC-17, le génotype capsulaire n'a pas pu être déterminé pour 3 d'entre elles. Leur caractérisation par séquençage complet du génome est en cours.

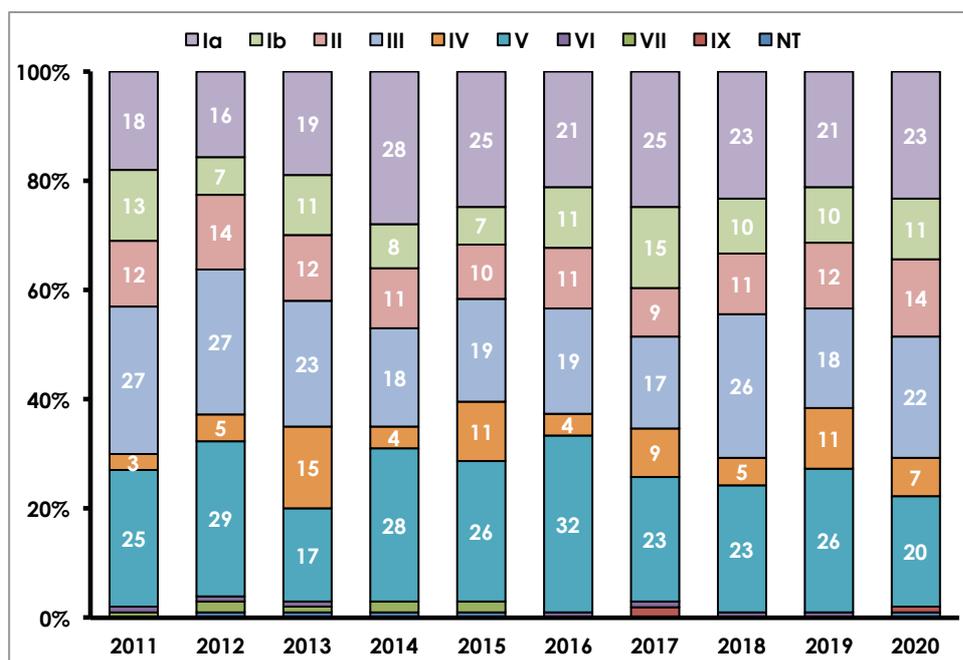


Figure 30. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

Tableau III. Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées en 2020 d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges.

Sérotype capsulaire	Total n = 288(%)	Nombre de souches (%)		
		16-39 ans n = 39 (14)	40-64 ans n = 72 (25)	≥ 65 ans n = 177 (61)
Ia	66 (22,9)	8 (20,5)	20 (27,8)	38 (21,5)
Ib	32 (11,1)	6 (15,4)	7 (9,7)	19 (10,7)
II	40 (13,9)	8 (20,5)	8 (11,1)	24 (13,67)
III	62 (21,5)	10 (25,6)	18 (25,0)	34 (19,2)
IV	21 (7,3)	3 (7,7)	4 (5,6)	14 (7,9)
V	59 (20,5)	3 (7,7)	13 (18,1)	43 (24,3)
VI	1 (0,3)	1 (2,2)		1 (0,6)
VII	1 (0,3)		1 (1,4)	
IX	2 (0,7)			2 (1,1)
NT	4 (1,4)	1 (2,6)	1 (1,4)	2 (1,1)

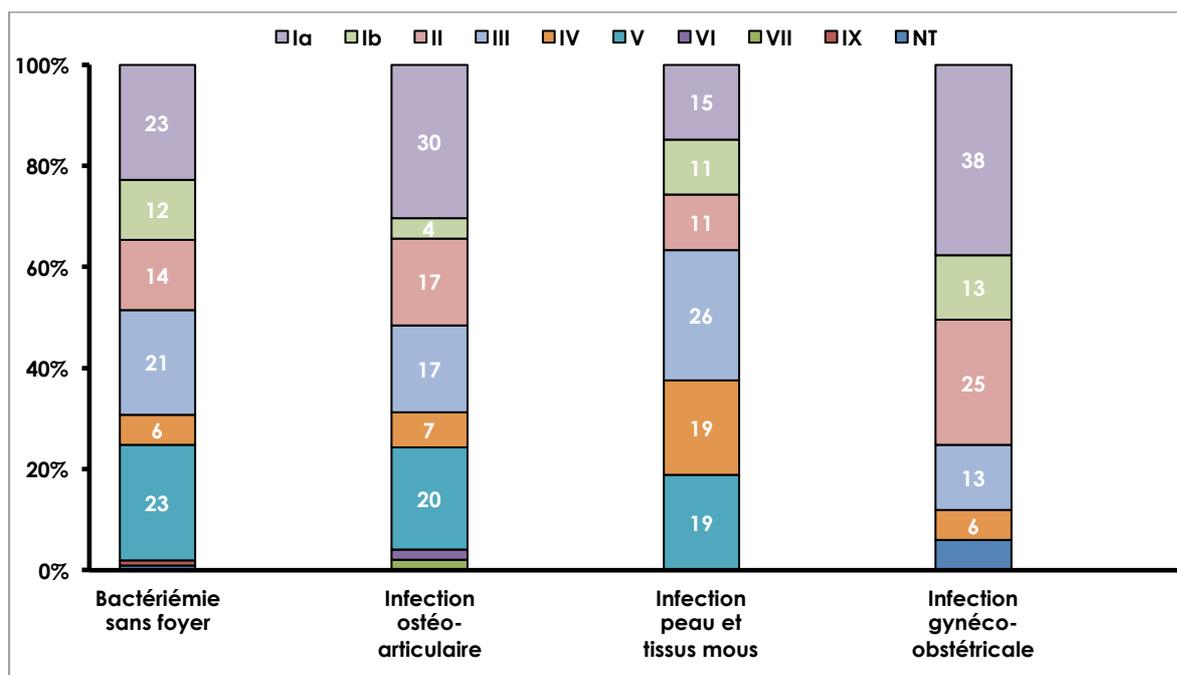


Figure 31. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB isolées en 2020 d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives en 2020 sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges et types de manifestations cliniques (Tableau III et Figure 31).

Ces résultats sont similaires aux caractéristiques des 1960 infections invasives à SGB de l'adulte hors contexte de grossesse rapportées au CNR-Strep entre 2007 et 2019. Dans cette cohorte, l'âge médian était de 71 ans (extrêmes 18-103). Les bactériémies sans foyer (54,5 %) représentaient la manifestation clinique la plus fréquente. La survenue de méningite était plus fréquente chez les patients de moins de 40 ans (26/180 (14,4%) vs 78/1780 (4,4%), $p < 0,0001$). Les SC Ia, Ib, II, III et V représentaient 91,0 % des cas (1786/1960). Les CC-1, 10, 17, 19 et 23 représentaient 96,3% des cas (312/324). Le SC III et le CC-17 étaient surreprésentés dans les méningites (38/104 (36,5 %), $p < 0,001$ et 22/104 (21,2 %), $p = 0,01$, respectivement) (Vuillemin et al. Clin Microbiol Infect. 2021).

Un article consacré aux souches de SGB isolées entre 2012 et 2018 chez les femmes entre 18 et 50 ans est en cours de rédaction. Au total 232 cas ont été analysés incluant 170 (73%) infections associées à la grossesse. Les principales manifestations cliniques étaient des infections intra-utérines (54 %) et des bactériémies sans foyer (32 %) associées ou non à la grossesse. Les infections associées à la grossesse étaient principalement survenues pendant la période *intrapartum* (64/125, 51 %). Cinquante-sept pour cent (39/68) des infections *ante-partum* et *intrapartum* sont survenues avant 33 semaines d'âge gestationnel et 93 % (76/82) ont été associées à des complications obstétricales et néonatales. Les SC Ia, III et V représentaient 72 % (168/232) et le clone CC-17 20% (46/232) des cas. Aucune association significative entre un type de SC et l'infection dans le contexte de la grossesse n'a été objectivée. En revanche, le clone CC-17 était associé aux infections *intrapartum* (OR = 3,5, IC 95 % 1,5-8,8).

3.2. C. Autres streptocoques pyogènes

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 2020, 162 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau IV). Depuis 2012, 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 IV : Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2012-2019).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	68	74	105	78	121	125	138	167	162

Les résultats d'expertise des 162 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 32, 33 et 34.

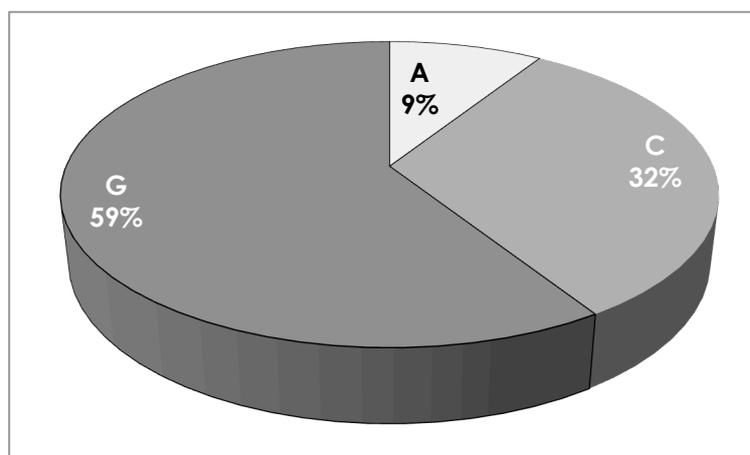


Figure 32. Distribution du groupe de Lancefield des 162 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2020.

Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Vingt-trois génotypes *emm* distincts ont été identifiés en 2020 (Fig. 32). Les trois génotypes prédominants sont STG62647, STG485 et STC74A. Ces génotypes représentent respectivement 25%, 17% et 14% des souches isolées en 2020 (Fig. 32 et 33). Depuis 2012, 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. Au contraire la fréquence des souches de génotype STG6 a diminué progressivement depuis 2012 passant de 18% à 4% en 2020.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (161/162, soit 99,4%).

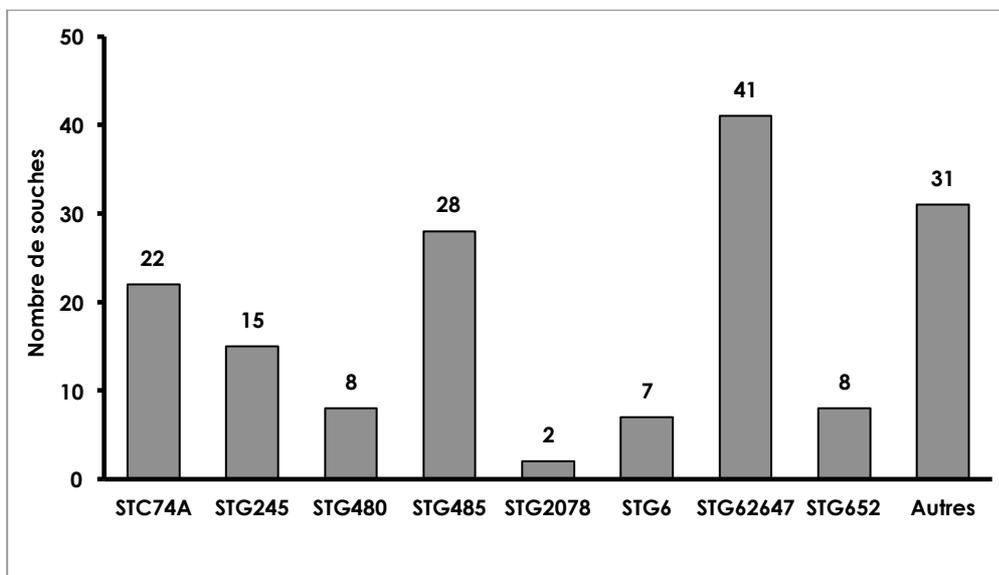


Figure 33. Distribution des principaux génotypes emm des 167 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2020.

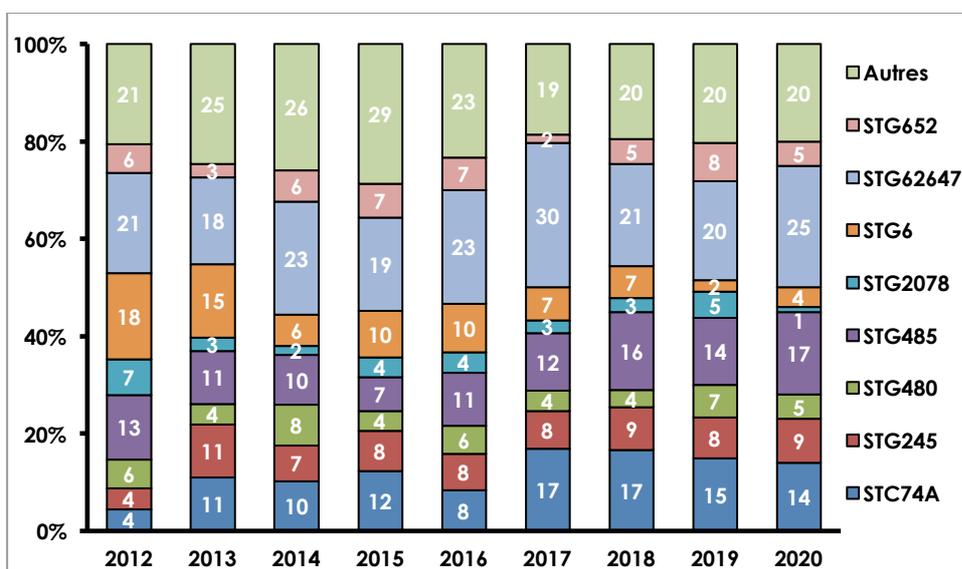


Figure 34. Fréquence des principaux génotypes emm des 1027 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2012-2020).

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 2020 sont similaires ; l'âge médian est de 75 ans et dans 54% de sexe masculin. Comme sur la période 2006-2010, la fréquence des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep en 2020 augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA. Parmi les 161 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites en 2020, 70 cas (43%) étaient des infections de la peau et des tissus mous, 44 cas (27%) des bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiée et 16 cas (10%) des infections ostéo-articulaires.

La description des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées par le CNR-Strep entre 2012 et 2020 est en cours de rédaction.

Activités relatives aux streptocoques du groupe *milleri*

Les espèces de ce groupe sont *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* et *Streptococcus intermedius*. A la différence des autres streptocoques oraux, les streptocoques du groupe *milleri* sont fréquemment responsables d'infections chez des individus non immunodéprimés. Ce sont des commensaux des muqueuses qui peuvent être responsables de suppurations profondes de localisations diverses (pharyngées, cutanées, pleuro-pulmonaires, intestinales et génitales). Il existe des souches α -hémolytiques pour chacune de ces espèces, avec par ordre décroissant de fréquence *S. constellatus*, *S. anginosus* et *S. intermedius*. Ces souches α -hémolytiques peuvent avoir les antigènes des groupes F, C, A ou G de Lancefield.

En 2020, seules 8 souches dédoublonnées de streptocoques du groupe *milleri* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau V).

Tableau V : Répartition annuelle des souches de streptocoques du groupe *milleri* reçues au CNR-Strep (2012-2020).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Streptocoque du groupe <i>milleri</i>	23	17	17	11	14	24	16	10	8

Les résultats d'expertise des 8 souches de streptocoques du groupe *milleri* sont présentés dans la Figure 35. Parmi ces 8 souches, seules deux souches présentaient une hémolyse bêta agglutinant en respectivement C et F du groupe de Lancefield.

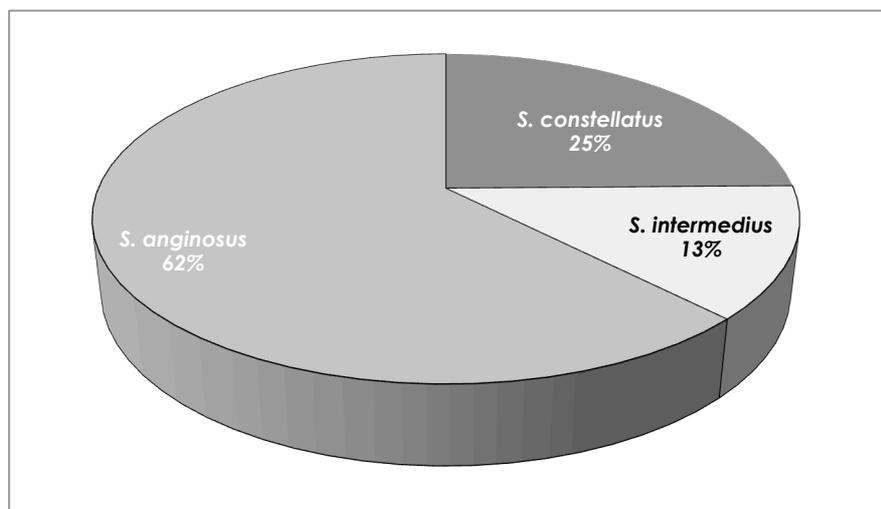


Figure 35. Distribution des espèces des 8 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées en 2020.

Le faible effectif ne permet une analyse des données épidémiologiques relatives à ces 8 cas d'infection à streptocoques du groupe *milleri*. Les infections invasives représentaient 6 cas et comprenaient 2 cas de pleurésie, 2 infections de la peau et des tissus mous avec hémoculture positive, un cas de péritonite et une bactériémie isolée sans porte d'entrée identifiée.

Activités relatives à *Streptococcus suis*

S. suis, décrit chez le porc, est responsable chez le jeune animal d'infections invasives graves. La contamination de l'homme se fait soit par contact direct avec un animal infecté par l'intermédiaire de lésions cutanées minimales (éleveur ou personnel d'abattoir qui se contamine avec des carcasses d'animaux), soit par ingestion de viande de porc insuffisamment cuite. La prévalence de cette infection est plus élevée en Asie du sud-est (Thaïlande, Vietnam et Chine) qu'en Europe. Depuis 2006 le CNR a expertisé 24 souches de *S. suis* (Tableau VI).

Tableau VI : Répartition annuelle des souches de *Streptococcus suis* reçues au CNR-Strep (2012-2020).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
S. suis	3	0	4	1	0	1	3	3	1	0	1	2	2	1	2

Les données épidémiologiques des cas d'infections à *S. suis* décrits par le CNR-Strep depuis 2006 sont les suivantes ; l'âge médian est de 50 ans et dans 83% des cas de sexe masculin. Les cas se manifestaient par une méningite dans 77% des cas (n=17) ou par une bactériémie dans 23% des cas (n=7). Dans 9 cas, les infections étaient clairement liées à une inoculation accidentelle lors de la chasse aux sangliers et/ou de la manipulation de leurs carcasses. Deux patients étaient bouchers et un autre travaillait dans un abattoir. Un autre cas était lié à la consommation de viande au cours d'un séjour en Indonésie.

La détection moléculaire d'un certain nombre de gènes codant pour des facteurs de virulence a été réalisée sur 19 souches. Les gènes détectés étaient les suivants : *cps* codant pour la synthèse de la capsule de type 2, *mrp* codant pour la protéine libérée par la muraminidase, *ef* codant pour le facteur extracellulaire et *sly* codant pour la suilysine. La diversité génétique a été étudiée par détermination du MLST. Parmi les 19 souches expertisées, 17 présentaient un sérotype capsulaire de type 2 reconnu comme le plus fréquent en Europe. Trois modèles de génotype de virulence ont été détectés : 14 (74%) souches étaient *mrp+* *ef+* *sly+*, 4 (21%) *mrp+* *ef* variant+ *sly+* et 1 (5%) *mrp-* *ef-* *sly+*. Les analyses MLST ont révélé 2 complexes clonaux (CC) : CC-1 (18/19) et CC-20 (1/19).

Ces résultats confirment, comme déjà observé en Europe, que les cas humains sont associés au sérotype 2 de *S. suis*, appartiennent au CC-1 et impliquent les gènes codant les facteurs de virulence *mrp*, *ef*, et *sly* retrouvés également dans des souches de sanglier de sérotype capsulaire 2.

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 2020, 33 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 33 souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes) et genres apparentés expertisées en 2020 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe <i>mitis</i>	16
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	8
Origine animale	7
Groupe <i>salivarius</i>	1
<i>Globicatella</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 16 et 8 souches. Les 7 souches de streptocoques d'origine animale responsables d'infections humaines incluaient 4 souches de *S. canis*, 2 souches de *S. equi* subsp. *zooepidemicus* et une souche de *S. gallinaceus*. Ces 7 souches ont toutes été isolées au cours d'infections invasives dont 2 cas d'érysipèles à hémoculture positive à *S. canis*, 1 cas d'endocardite à *S. gallinaceus*, 1 cas de pneumopathie à *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, et 3 bactériémies isolées dont 2 à *S. canis* et 1 à *S. equi* subsp. *zooepidemicus*.

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

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques est réalisée pour chaque souche expertisée par le CNR-Strep par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST. Les phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides sont confirmés par la mise en évidence du déterminant génétique support de la résistance.

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 aux macrolides initiée il y a plus de dix ans se poursuit pour atteindre <7% en 2020, néanmoins cette diminution semble plus marquée pour les souches pédiatriques que pour les souches isolées chez l'adulte (Fig. 36). Cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

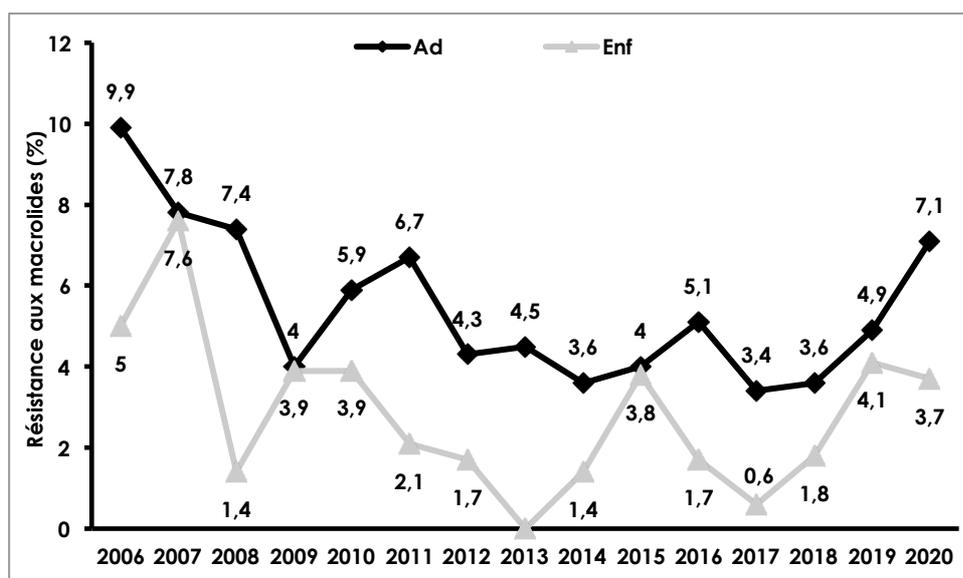


Figure 36. Evolution de la résistance aux macrolides des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2006 et 2020.

Parmi les 38 souches de SGA résistantes aux macrolides expertisées en 2020, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B inducible pour 18 souches (47,4%), MLS_B constitutif pour 16 souches (42,1%) et 4 souches (10,5%) présentait un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Figure 37.

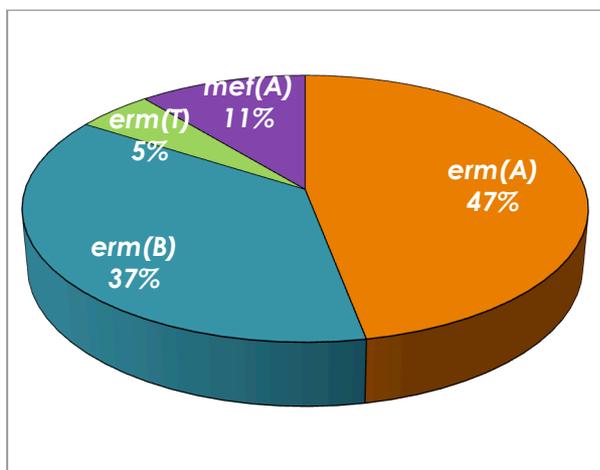


Figure 37. Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées en 2020.

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 38 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2020, a permis de mettre en évidence 18 (47%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 14 (37%) souches porteuses du gène *erm(B)*, 2 (5%) souches porteuses du gène *erm(T)* et 4 (11%) souche porteuse du gène *mef(A)*. Le phénotype MLS_B inducible (n=18) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 12 souches (76,7%), *erm(B)* pour 4 souches (22,2%) et *erm(T)* pour 2 souches (11,1%) ; le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 16 souches, était lié à *erm(B)* pour 10 souches (62,5%) et *erm(A)* pour 6 souches (37,5%) ;.

Parmi ces 38 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2020, 20 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=14) étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 12 d'entre elles et présentaient également une résistance à la tétracycline. Ces souches de génotype *emm77* multirésistantes semblent émerger depuis 2012 sur l'ensemble du territoire.

Fluoroquinolones

En 2020, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 22 souches, soit 3,9%, réparties parmi 7 génotypes *emm* différents : *emm6* (n=12), *emm22* (n=3), *emm76* (n=1), *emm81* (n=1), *emm89* (n=3), *emm94* (n=1) et *emm98* (n=1). Ce taux est globalement stable depuis 2011. Parmi ces 22 souches, 20 étaient responsables d'infections invasives (90,9%) dont 3 cas survenus chez l'enfant.

3.3.B. SGB et antibiotiques

β -lactamines

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 aux macrolides calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2020 est **supérieure à 25%** (Fig. 38). Sur la période 2008-2020, la résistance aux macrolides des souches invasives adultes est globalement stable. Ces résultats confirment les données décrites chez les adultes en dehors de tout contexte de grossesse sur la période 2007-2019 (Vuillemin et al. Clin Microbiol Infect. 2021). **L'augmentation très significative de l'incidence de la résistance aux macrolides observée pour les souches invasives néonatales depuis 2008 se poursuit mais de façon moindre en 2020 pour atteindre 21,4%** ($p < 0,01$). Ce phénomène est en lien avec l'émergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III (voir plus loin).

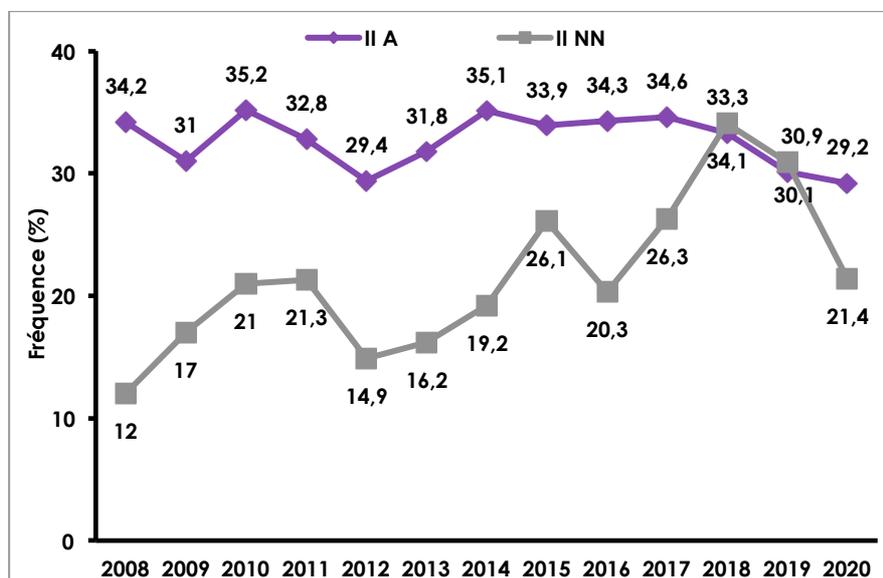


Figure 38. Evolution de la résistance aux macrolides des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

La résistance aux macrolides est répartie parmi tous les sérotypes capsulaires (Fig. 39). La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2012 et 2020 est représentée dans la figure 40. En 2020 comme les années précédentes, le principal déterminant qui rend compte pour 51% 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 elle est en relation avec *erm(B)* ($p < 0,05$).

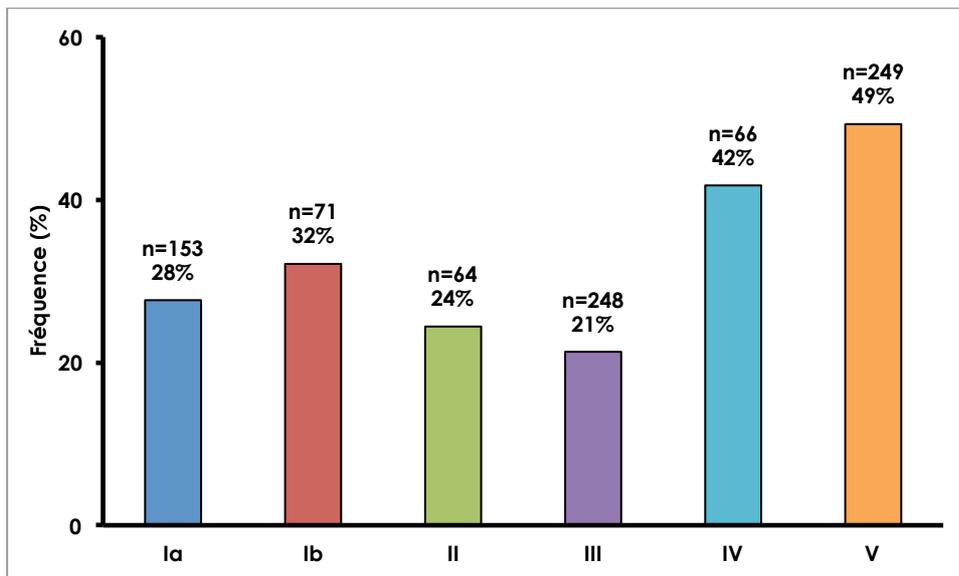


Figure 39. Fréquence de la résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives en fonction du SC entre 2012 et 2020.

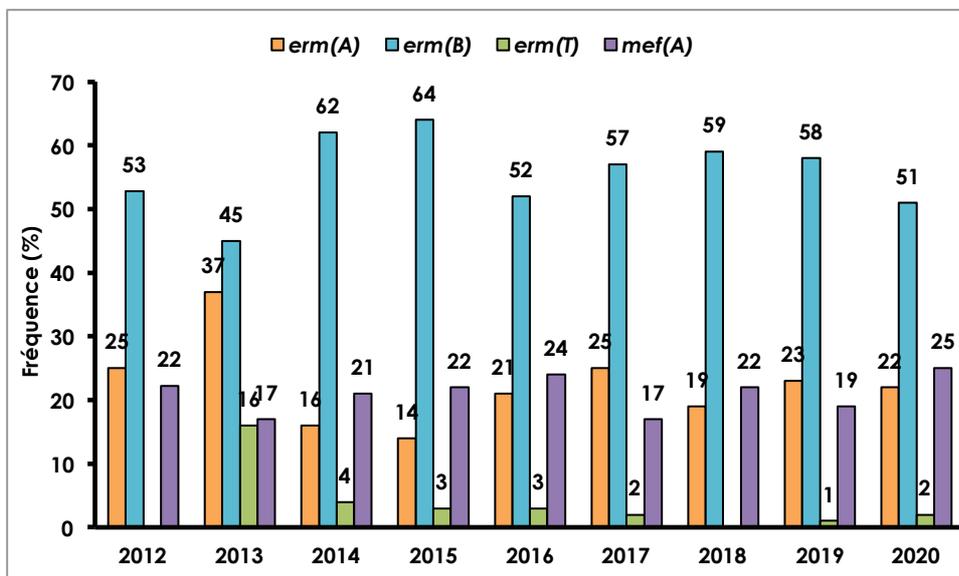


Figure 40. Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tout âge confondu.

En 2020, le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 54% des souches (n=59), était lié à *erm(A)* pour 10 souches et à *erm(B)* pour 48 souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inducible identifié chez 25% des souches (n=27), était pour 14 souches lié à *erm(A)*, pour 9 souches à *erm(B)* et pour 3 souches liée à *erm(T)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 21% des souches résistantes à l'érythromycine (n=23). Le support génétique de la résistance aux macrolides n'a pas été objectivé pour 2 souches présentant un phénotype MLS_B de type constitutif pour l'une et de type inducible pour l'autre.

Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste très élevée, puisqu'elle concerne en 2020 89% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 85% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 41). Concernant les souches de SGB appartenant au clone CC-17, environ 92% présentent une résistance à la tétracycline, proportion stable depuis 2008. Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 80% des cas. Depuis 2008, la résistance à la tétracycline des souches invasives reste globalement stable.

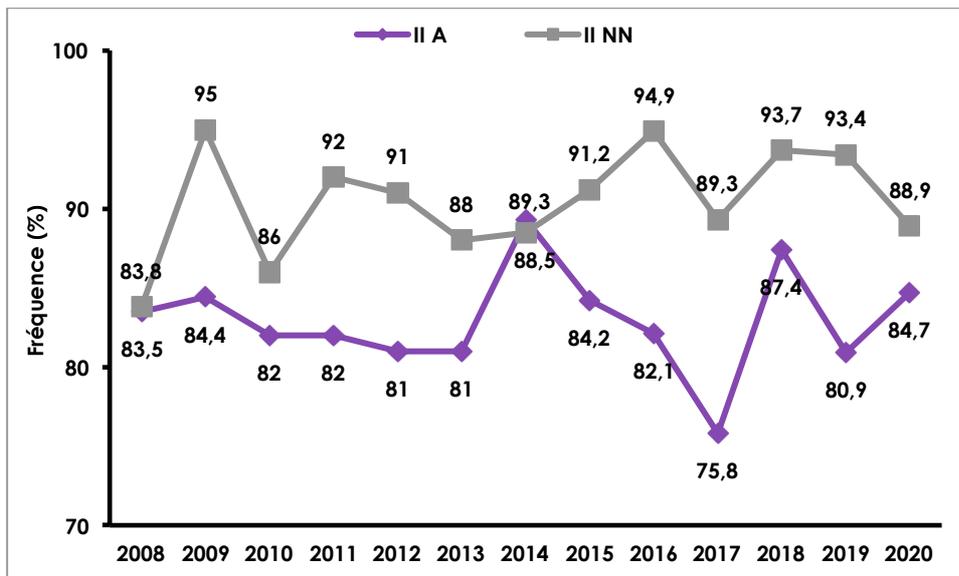


Figure 41 Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

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 2020, 6 souches hautement résistantes à la gentamicine dont une souche d'infections invasives et 5 souches d'infections non invasives ou de colonisation ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 6 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 7% en 2020 (Fig. 42).

La fréquence des souches invasives 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 3% en 2020 (n=12 sur 405) (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). Parmi les 31 souches de SGB présentant une CMI > 2 mg/L expertisées en 2020, 12 étaient responsables d'infections invasives dont 3 cas d'infections néonatales tardives et 19 souches provenaient de colonisation uro-génitale et nous avaient été adressées pour confirmation du phénotype de résistance. Cinq d'entre elles présentaient une co-résistance aux macrolides et un haut niveau de résistance à la gentamicine. Les souches de SGB résistantes à la lévofloxacine sont réparties parmi tous les SC. Néanmoins ce phénomène est plus fréquent en 2020 parmi les souches appartenant au SC V (p=0,0011). Les 31 souches sont en cours de séquençage afin de déterminer si cette augmentation est en lien avec une expansion clonale ou dues à des clones indépendants.

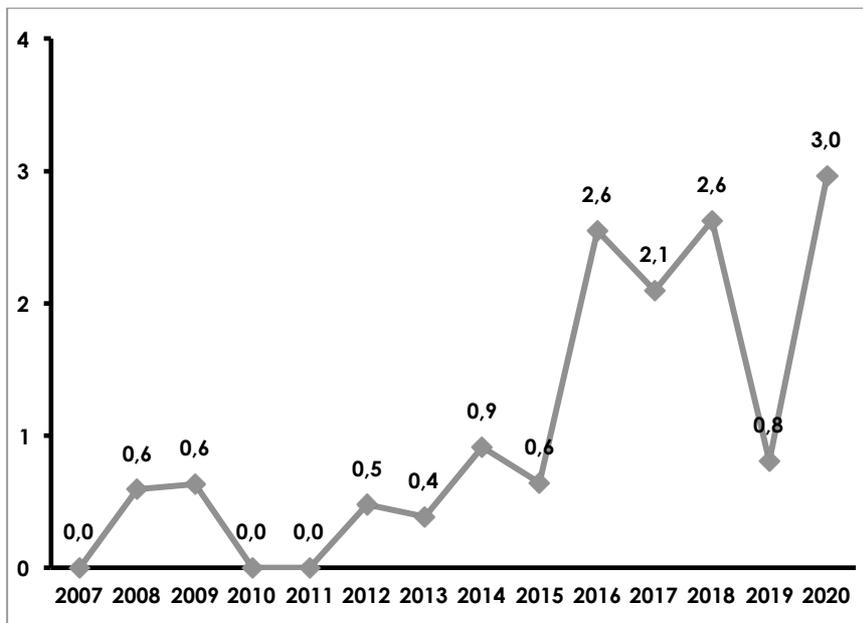


Figure 42. Evolution de la résistance aux FQs des souches invasives de SGB entre 2007 et 2020.

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.

Sur la période 2011-2020 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 28,4% en 2020 (Figure 43). Parmi les 46 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2020, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 17 souches (37,0%), MLS_B inductible pour 27 souches (58,7%) et 2 souches (4,3%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 74%, *erm*(B) 22% et *mef*(A) 4%. 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 52 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2020, 13 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

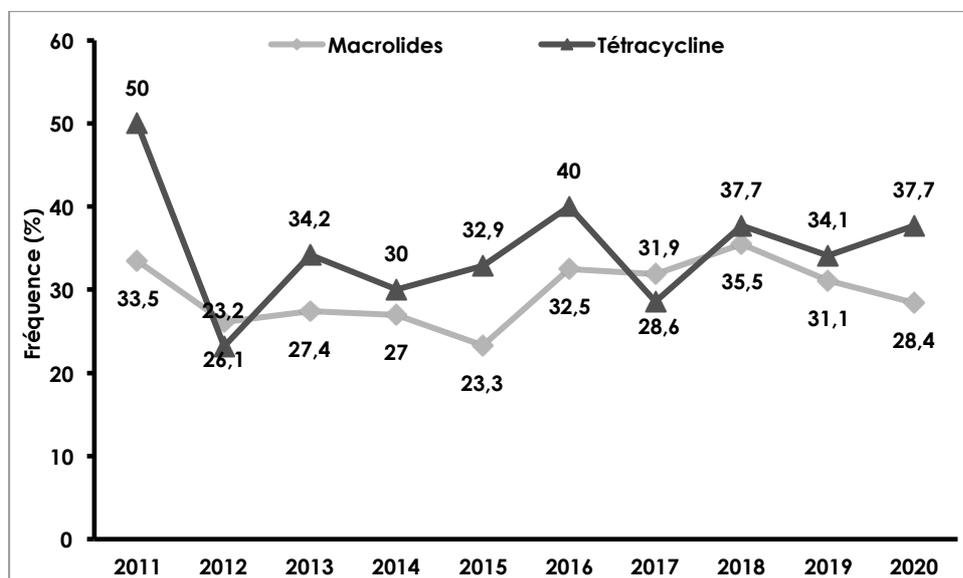


Figure 43. Evolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* entre 2011 et 2020.

Sur la période 2011-2020 la fréquence de résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 37,7% en 2020 (Figure 46). La résistance à la tétracycline a été observée chez 61 souches parmi lesquelles 28 possèdent le gène de résistance *tet*(M), 5 souches possèdent le gène *tet*(O), 2 souches le gène *tet*(L) et une souche présente l'association *tet*(M) + *tet*(L). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 25 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Parmi ces 61 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep en 2020, 19 génotypes *emm* différents ont été identifiés. 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.

3.3.D. Streptocoques du groupe *milleri* et antibiotiques

Toutes les souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées depuis 2006 sont sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Sur la période 2012-2020, parmi les 140 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées par le CNR-Strep, 5 souches présentent une diminution de sensibilité aux β -lactamines. Ces 5 souches appartiennent à l'espèce *S. constellatus* pour 4 d'entre elles et la dernière à l'espèce *S. anginosus*. Pour chacune de ces 5 souches la détermination de la CMI aux β -lactamines a permis de mettre en évidence une diminution de sensibilité caractérisée par une résistance affectant une seule molécule. Pour 3 souches ce sont les céphalosporines de 3^{ème} génération qui étaient impactées (CMI au céfotaxime à 1,5 mg/L pour 3 souches et CMI à la ceftriaxone à 0,75 mg/L pour 1 souche) et pour la dernière souche c'est l'amoxicilline qui était impactée (CMI=0,75 mg/L). Une co-résistance aux macrolides seuls a été mise en évidence pour une souche, à la tétracycline seule pour une autre souche et une co-résistance aux macrolides et à la tétracycline pour 2 souches. De tels niveaux de sensibilités aux β -lactamines de souches de streptocoques du groupe *milleri* ont déjà été rapportés en Europe et en Amérique du nord (Doern et al. Antimicrob Agents Chemother 1996, Limia et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999). Le génome complet de ces souches a été séquencé et est en cours d'analyse.

Sur la période 2012-2020 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de streptocoques du groupe *milleri* est très variable (Figure 44). Parmi les 40 souches de streptocoques du groupe *milleri* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep depuis 2012, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 34 souches (85%), MLS_B inductible pour 2 souches (5%) et 4 souches (10%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 5%, *erm*(B) 85% et *mef*(A) 10%.

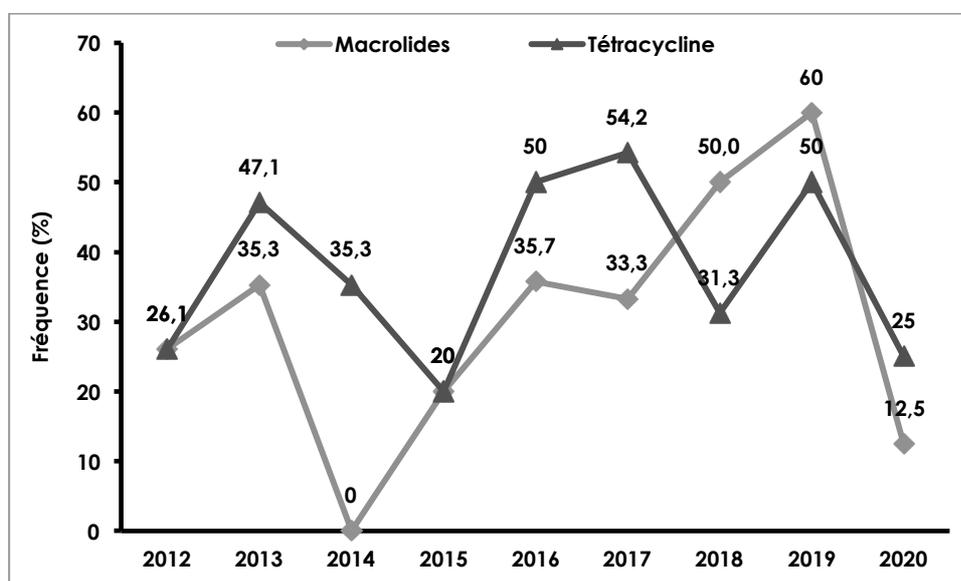


Figure 44. Evolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* entre 2012 et 2020.

La fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* est très variable sur la période 2012-2020 (Figure 47). La résistance à la tétracycline a été observée chez 54 souches et 47 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 4 souches possèdent le gène de résistance *tet*(O) et 2 souches possèdent l'association *tet*(M) + *tet*(L). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 1 seule souche (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs).

3.3.E. Streptocoques du groupe *mitis* et antibiotiques

Ce groupe comprend les espèces commensales de l'oropharynx : *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus oligofermentans*, *Streptococcus sinensis* et *Streptococcus pseudopneumoniae*. Toutes les souches de streptocoques du groupe *mitis* expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 sont sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Sur la période 2012-2020, parmi les 270 souches de streptocoques du groupe *mitis* expertisées par le CNR-Strep, 124 souches présentent une diminution de sensibilité aux β -lactamines. Il n'est toutefois pas possible de déterminer une incidence de cette diminution de sensibilité aux β -lactamines car la plupart de ces souches ont été adressées au CNR-Strep au vu de leur phénotype de résistance aux antibiotiques constituant ainsi un biais de recrutement. La valeur médiane de la CMI à la pénicilline G de ces souches était de 4 mg/L avec des extrêmes de 0,19 et >32 mg/L, pour l'amoxicilline 6 mg/L avec des extrêmes de 0,125 et >32 mg/L et pour le céfotaxime 2 mg/L avec des extrêmes de 0,047 et >32 mg/L. Parmi ces 124 souches, 75 (60%) présentaient un haut niveau de résistance à la pénicilline G, à l'amoxicilline ainsi qu'aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Une co-résistance aux macrolides seuls a été mise en évidence pour 48 souches (39%) et une co-résistance aux macrolides et à la tétracycline pour 31 souches (25%).

Afin d'évaluer la part de ces souches de streptocoques du groupe *mitis* de sensibilité diminuée aux β -lactamines parmi les souches invasives, nous avons sollicité nos correspondants fin 2020 afin de nous adresser l'ensemble de leurs souches invasives de streptocoques, quelle que soit leur sensibilité aux β -lactamines, isolées entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021. La caractérisation de ces souches sera réalisée courant 2021 et fera l'objet d'une publication.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance

Malgré la situation sanitaire, les modalités d'échanges entre le CNR et Santé publique France sont restées inchangées en 2020. Néanmoins la réunion annuelle qui avait été envisagée en 2019 afin de faire le bilan de l'année écoulée et revoir les points d'amélioration n'a pu être programmée. Cette proposition reste malgré tout d'actualité dès que les conditions le permettront.

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 391 laboratoires, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU, 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61,9%) et 106 LBM privés de ville (27,1%).

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 2020, 15 signalements ont été répertoriés par le CNR-Strep et ont fait l'objet d'interactions avec SPF ainsi qu'avec les ARS concernées quand nécessaire. Nous avons notamment alerté SPF et la Cire Hauts-de-France en octobre 2020 de la recrudescence des cas d'infections cutanées à SGA parmi la communauté marginale de la métropole lilloise. Le clone *emm60* identifié a fait l'objet d'une surveillance particulière et concernait 15 usagers de drogue IV. Ce phénomène a fait l'objet d'un article dans le quotidien régional local (<https://www.lavoixdunord.fr/919416/article/2021-01-12/une-situation-epidemiologique-preoccupante-pour-les-sdf-toxicomanes-de-la>). Nous avons également participé à une conférence téléphonique avec SPF dans le cadre de l'observation d'une augmentation des signalements à SPF des cas groupés d'infections invasives à SGA au mois de janvier 2020. Cette augmentation constatée dans les régions Haut de France, Grand Est, Auvergne-Rhône-Alpes et Bourgogne-Franche-Comté n'était reliée à aucun clone particulier et ne s'est pas confirmée par la suite.

ORP Île de France Ouest

En 2019, le départ à la retraite du Dr Josette Raymond responsable de l'ORP Île-de-France Ouest et son remplacement par le Dr Céline Plainvert a conduit au transfert de cette activité au CNR-Strep. Ainsi, les 140 souches de pneumocoques adressées à l'ORP Île-de-France Ouest en 2020 ont été prises en charge par les techniciens du CNR. Les retombées envisagées par l'absorption de cette activité sont la fidélisation de nos correspondants et le recrutement de nouveaux correspondants.

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, https://www.chuliege.be/jcms/c2_17561198/fr/centre-national-de-referance-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil), 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. Le CNR-Strep est également partenaire d'un contrat européen EDCTP « European Developing Countries Clinical Trials Partnership » porté par le groupe de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques de l'université St George de Londres.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Devant le nombre croissant de souches de streptocoques du groupe *mitis* adressées au CNR-Strep pour confirmation de phénotype antibiogramme une étude ponctuelle a été programmée. Le but de cette enquête est de déterminer la fréquence des souches de streptocoques du groupe *mitis* de sensibilité diminuée aux β -lactamines parmi les souches invasives. Pour ce faire, nos correspondants ont été sollicités fin 2020 afin de nous adresser l'ensemble de leurs souches invasives de streptocoques, quelle que soit leur sensibilité aux β -lactamines, isolées entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021. Seront réalisés sur chacune de ces souches, une identification de l'espèce, un antibiogramme en milieu gélosé ainsi que la détermination des CMI à la pénicillineG, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone par la technique de Etests et en milieu liquide.

Les résultats de cette étude feront l'objet d'une publication.

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 2020, 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 170 mails ont été échangés en 2020 entre le CNR-Strep et nos interlocuteurs.

Investigation des cas groupés à SGA

En 2020, 47 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 47 souches, l'expertise a été complétée par une comparaison des souches impliquées dans la suspicion de cas groupés.

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 2020. Depuis 2009, le nombre médian de cas groupés d'infections à SGA rapportés au CNR-Strep est de 20 cas annuels. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau VIII.

Douze épisodes de cas groupés d'infection ou de colonisation par *Streptococcus pyogenes* ont été confirmés par le CNR-Strep en 2020. Cet effectif est en relation avec le nombre total de souches de SGA expertisées par le CNR-Strep, qui en 2020 est réduit de moitié par rapport aux années précédentes. L'origine clonale des souches a été confirmée par la similitude des marqueurs moléculaires.

Les 12 cas groupés ont concerné 47 personnes (44 malades et 3 contacts porteurs de SGA au niveau cutané, pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 14 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 12 épisodes, incluant de 2 à 15 isolats chacun, ont concerné :

- 5 épisodes d'infections du post-partum, dont 4 avec transmission nosocomiale et 1 avec transmission familiale.
- 5 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 2 cas groupés survenus dans un service de soins de suite et rééducation
 - 1 cas groupé survenu dans un service de gériatrie
 - 1 cas groupé survenu dans un EHPAD
 - 1 cas groupé survenu dans un CH général
- 2 cas groupés communautaires dont un cas survenu au sein d'un groupe de marginaux dont certains usagers de drogue IV.

Sur un total de 44 malades, 5 cas de SCTS ont été décrits dont un cas survenu chez un homme de 37 ans au cours d'une DHN.

Les isolats de SGA des 44 malades et 3 contacts liés aux épisodes survenus en 2020 appartiennent à 7 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 5 appartiennent à l'un des 9 génotypes *emm* majoritaires en 2020. Le génotype *emm60* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 32% (n=15) de l'ensemble des isolats et regroupant un même cas groupés.

Tableau VIII. Episodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2020.

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
1	Index	F	40	Vaginal	Endométrite post-partum	emm12.0	12-A2	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	32	Vaginal	Endométrite post-partum	emm12.0	12-A2	
2	Index	M	54	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm1.0	1-A	Transmission communautaire
	Contact	F	31	Pharyngé	Portage pharyngé	emm1.0	1-A	
	Malade n°2	F	54	Hémoculture	Otite moyenne aiguë	emm1.0	1-A	
3	Index	F	94	Hémoculture	Erysipèle	emm77.0	77-D	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	90	Hémoculture	Erysipèle	emm77.0	77-D	
	Malade n°3	F	91	Hémoculture	DHN	emm77.0	77-D1	
4	Index	M	87	Aspiration bronchique	Pneumopathie	emm86.2	86-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	54	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm86.2	86-A	
	Malade n°3	F	56	Hémoculture	Pneumopathie	emm86.2	86-A	
5	Index	F	25	Vaginal	Infection vaginale	emm89.0	89-A6	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	24	Vaginal	Infection vaginale	emm89.0	89-A6	
6	Index	F	58	Hémoculture	Erysipèle	emm1.3	1-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	60	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm1.3	1-A	
	Malade n°3	M	46	Hémoculture	Pneumopathie	emm1.0	1-A	
	Malade n°4	M	46	Hémoculture	Erysipèle	emm1.0	1-A	
7	Index	F	34	Hémoculture	Bactériémie en cours de grossesse	emm1.0	1-A	Transmission materno-fœtale
	Nouveau-né	F	<1 jour	Hémoculture	Mort fœtal in-utéro	emm1.0	1-A	
	Malade n°3	F	30	Vaginal	Endométrite post IVG	emm1.0	1-A	
8	Index	M	87	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm77.0	77-B8	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	88	Hémoculture	Bactériémie isolée	emm77.0	77-B8	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
9	Index	M	4	Pharyngé	Angine	<i>emm89.0</i>	89-A6	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	5	Pharyngé	Angine	<i>emm89.0</i>	89-A6	
	Malade n°3	M	2	Pharyngé	Angine	<i>emm89.0</i>	89-A6	
	Malade n°4	F	2	Pharyngé	Angine	<i>emm89.0</i>	89-A6	
10	Index	F	30	Vaginal	Infection vaginale post-partum	<i>emm75.0</i>	75-A4	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Contact	M	35	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm75.0</i>	75-A4	
	Malade n°2	F	28	Vaginal	Infection vaginale post-partum	<i>emm75.0</i>	75-A4	
	Malade n°3	F	29	Vaginal	Infection vaginale post-partum	<i>emm75.0</i>	75-A4	
11	Index	M	39	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée + SCTS	<i>emm60.11</i>	60-A	Transmission communautaire
	Malade n°2	M	46	Prélèvement opératoire	DHN	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°3	M	42	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°4	F	30	Cutanée	Surinfection cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°5	M	26	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°6	M	35	Hémoculture	Abcès inguinal droit sur injection cocaïne	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°7	F	48	Prélèvement opératoire	DHN	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°8	M	16	Prélèvement opératoire	DHN	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°9	M	37	Hémoculture	DHN + SCTS	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°10	M	33	Hémoculture	Arthrite septique	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°11	M	35	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°12	M	36	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°13	M	47	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°14	F	35	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	
	Malade n°15	M	29	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm60.11</i>	60-A	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Pulsotype	Conclusion
12	Index	F	40	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm12.37</i>		Post-partum, transmission familiale
	Nouveau-né	F	<1 jour	Cutané	Colonisation	<i>emm12.37</i>		

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 physiopathologie des infections à SGB (M2 Pasteur)
 - Cours physiopathologie de l'infection néonatale à SGB (M2 Master Biology, ENS Lyon)
 - Cours physiopathologie de l'infection néonatale à SGB (Parcours Initiation à la Recherche PIR, Faculté de Pharmacie, Université de Paris)
 - Quart d'heure santé Institut Pasteur
 - Cours Infections néonatales à SGB (DES de biologie médicale)
 - Cours Épidémiologie et diagnostic biologique des infections à SGB (DU Pathologies infectieuses de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né)
 - Cours Épidémiologie et diagnostic biologique des infections à SGB (DU de Médecine Périnatale)

- **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 544 correspondants inscrits.

- Dans un souci de traçabilité, les appels téléphoniques sont répertoriés et les échanges par mail archivés (>170 en 2020).

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- En 2020 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-Strep a été sollicité par SPF suite à l'observation d'une augmentation des signalements à SPF des cas groupés d'infections invasives à SGA au mois de janvier 2020. Cette augmentation constatée dans les régions Haut de France, Grand Est, Auvergne-Rhône-Alpes et Bourgogne-Franche-Comté n'était reliée à aucun clone particulier et ne s'est pas confirmée par la suite.

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

- Le CNR-Strep a été contacté en février 2021 par l'EUCAST (G. Kahlmeter) afin de tester la sensibilité à différents antibiotiques dans le but de mettre à jour les recommandations relatives au traitement des endocardites à streptocoques. Ce projet sera développé courant 2021 et fera l'objet d'une publication.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles

- 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.

6. Travaux de recherche en lien avec le CNR-Strep

6.1. Les thématiques de recherche en lien avec l'activité du CNR-Strep

Le Pr. Claire Poyart, directrice du CNR-Strep est également co-responsable de l'équipe de recherche INSERM «Bactéries et périnatalité» Unité INSERM U1016 localisée à l'Institut Cochin (Evaluation HCERES, recréation 2019-2023).

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

Streptococcus agalactiae : Notre but est de comprendre pourquoi une bactérie commensale chez l'adulte est un pathogène redoutable chez le nouveau-né. Le scénario physiopathologique probable des infections invasives à SGB, suggère qu'une fois dans le sang, il peut traverser la barrière hémato-encéphalique, coloniser et se multiplier dans le système nerveux central donnant lieu à une méningite. Nos principaux objectifs visent à déterminer le rôle de certaines protéines de surface, de composants de la paroi comme les acides lipotéichoïques, du polysaccharide capsulaire, de protéines sécrétées dans le processus infectieux, notamment l'adhésion aux différents epithelia et endothelia rencontrés au cours de l'infection et permettant le franchissement des barrières telles que la barrière intestinale, pulmonaire et la barrière hémato-encéphalique; l'induction d'une réponse inflammatoire par les cellules immunitaires au niveau des différents organes infectés. En parallèle, nous avons récemment développé une thématique visant à identifier les déterminants de la colonisation néonatale et en particulier à identifier le microbiote associé à la colonisation des nouveau-nés par SGB. A terme, des biomarqueurs prédictifs de la colonisation intestinale et de l'infection néonatale invasive à SGB pourront être identifiés.

Streptococcus pyogenes : Un premier projet vise à élucider les événements moléculaires génétiques contribuant aux infections épidémiques à SGA. En utilisant la collection de souches de SGA parfaitement bien caractérisées sur le plan des données cliniques grâce aux informations recueillies par le CNR-Strep, nous cherchons à identifier des polymorphismes génétiques et les circuits de régulation modulant la virulence et donc à l'origine des différences entre les manifestations cliniques observées, par exemple autour de cas groupés. Un deuxième projet vise à déchiffrer les composants bactériens et de l'hôte impliqués dans le tropisme urogénital et notamment endométrial de certaines souches. Les objectifs sont assez semblables à ceux visés dans les études menées avec SGB ; l'adhésion à l'endomètre, l'infection de l'endomètre, probablement lors de la présence de brèches, puis l'extension de cette infection aux tissus avoisinants ainsi que la réponse inflammatoire accompagnant ces infections.

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

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

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

FAITS MARQUANTS 2020

• **Projet ColStrepto B (Financement APHP, Institut Mérieux, I. Pasteur)**

Le projet de recherche translationnelle Col-Strepto B (réf : CPP 12005 ; N° IDRC 2011-A01644-37 ; Clinical trial : N°NCT 01719510) a été mis en place dans le cadre du DHU «Risques et Grossesse» labélisé en 2013, pour lequel Claire Poyart est Directeur du Comité de Recherche. Il a pour but de déterminer si les souches de SGB CC-17 colonisent mieux le tube digestif du nouveau-né que les souches non CC-17. L'essai débuté en octobre 2012 a permis l'inclusion de 948 couples mère-enfant fin mars 2015 réparties dans trois maternités et suivis jusqu'à 2 mois après l'accouchement (Port-Royal, Louis Mourier et St Joseph). Parmi les 948 couples mère-enfant inclus, les données recueillies pour 890 d'entre eux (94%) ont été analysés et démontrent que l'incidence élevée du clone CC-17 est probablement due à une meilleure transmission mère-enfant après l'accouchement et peut-être à sa capacité à persister et à se multiplier dans l'intestin du nourrisson. Ces données font l'objet d'une publication (Tazi, Plainvert et al., Risk factors for infant's colonization by hyper-virulent CC17 group B *Streptococcus*: towards the understanding of late-onset diseases. Clin Infect Dis. 2019 Apr 4. pii: ciz033. doi: 10.1093/cid/ciz033). Un objectif secondaire de ce protocole était d'identifier les facteurs associés à la colonisation vaginale et à la persistance du SGB et du clone néonatal hypervirulent CC-17 en fin de grossesse et jusqu'à 2 mois après l'accouchement. L'étude de cette cohorte a permis de montrer que la colonisation vaginale à SGB était persistante dans 63% des cas (IC 95% 59%-67%). La colonisation persistante était plus fréquente chez les femmes nées en Afrique subsaharienne que chez les femmes nées en France (OR = 1,88, IC 95 % 1,05-3,52), et les SGB CC-17 étaient surreprésentés chez les femmes nées en Afrique subsaharienne (OR = 2,09, IC 95 % 1,20-3,57). En conclusion les femmes nées en Afrique subsaharienne présentent donc un risque plus élevé de persistance vaginale de SGB que les femmes nées en France. Cette observation est corrélée à une prévalence accrue du SGB hypervirulent CC-17 dans le premier groupe, ce qui reflète probablement des variations en lien avec l'ethnie et le microbiote vaginal et pourrait expliquer la susceptibilité accrue des nouveau-nés afro-américains aux infections à SGB. Ces données font l'objet d'une publication (Plainvert et al., Persistence of group B *Streptococcus* vaginal colonization and prevalence of hypervirulent CC-17 clone correlate with the country of birth: a prospective 3-month follow-up cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Jan;40(1):133-140. doi: 10.1007/s10096-020-04011-6. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812077.)

• **Projet StrepB17 (PRTS ANR DGOS)**

Ce projet a été coordonné par le CNR-Strep et associe quatre équipes mettant leurs expertises en commun pour déterminer si des interactions réciproques entre le microbiote intestinal et le système immunitaire facilitent spécifiquement la colonisation du nouveau-né par le clone hypervirulent CC-17. Ce projet a exploité les collections biologiques du projet ColStreptoB par des approches métagénomiques et immunologiques afin de 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.

Résultats :

- Le métagénome par shotgun sequencing (MGS) de bébés colonisés par SGB à 21 et 60 jours (n=100) a été comparé à celui de bébés non colonisés par du SGB (n=100). Le travail réalisé en collaboration avec Metagenopolis (INRA Mycalis) est en cours de finalisation et sera soumis pour publication avant fin 2021.
- Les taux d'anticorps dirigés contre la capsule et plusieurs protéines de surface de SGB chez la mère ont été corrélés à la colonisation des bébés par le SGB. Les analyses montrent que le taux d'anticorps de certaines d'entre elles sont associés à une moindre colonisation digestive du bébé et auraient par conséquent un effet protecteur. Les analyses statistiques sont en cours de finalisation et l'article sera soumis pour publication avant fin 2021.

• **Projet Inspire (PSPC financé par la Banque Publique d'Investissement) (2018)**

En collaboration avec la société Bforcure nous participons à la mise au point d'un test syndromique innovant pour la détection des pathogènes responsables d'infections dans le contexte de la périnatalité.

Contexte : Les infections néonatales sont un problème majeur de santé publique. Actuellement, leur prévention repose sur i) l'antibioprophylaxie *per-partum* en cas de colonisation vaginale

maternelle à SGB ii) l'antibiothérapie probabiliste en cas de facteurs de risque d'infection périnatale, tels dans la rupture prolongée des membranes (RPM). Alors que l'antibiorésistance augmente, éliminer l'usage inapproprié d'antibiotiques chez des enfants non infectés est un véritable défi. Les tests ultrarapides de PCR permettant la détection et la quantification des pathogènes dans les prélèvements maternels et néonataux peuvent modifier la prise en charge. Les équipes du DHU «Risques et Grossesse», l'Institut Pasteur et l'entreprise Bforce proposent une approche intégrative permettant d'optimiser la prévention des infections néonatales.

Objectifs : i) Développer un test de diagnostic rapide au lit du patient pour la détection des pathogènes, facteurs de virulence et gènes de résistance dans les prélèvements vaginaux ; ii) Identifier par métagénomique les microorganismes associés à la RPM et la prématurité; iii) Identifier des biomarqueurs de réponse inflammatoire locale maternelle.

Méthodes : La plateforme InSPIRe, un test rapide de PCR multiplex microfluidique au lit du patient, sera développée pour la détection des pathogènes du tractus vaginal. Elle sera validée par 4 cohortes observationnelles mère-enfant à bas et à haut risque d'infection périnatale. La plateforme sera testée pour la détection des pathogènes avec détection des souches hypervirulentes et gènes de résistance aux antibiotiques, puis incrémentée par des biomarqueurs d'inflammation locale et l'analyse métagénomique du microbiote vaginal.

Perspectives : L'utilisation de la plateforme InSPIRe en clinique, permettra de déterminer ses valeurs prédictives pour l'infection intra-utérine et le sepsis néonatal dans la RPM. Le bénéfice attendu sera la création d'un algorithme décisionnel pour la prévention des infections périnatales, permettant de réduire les déclenchements et antibiothérapies inutiles, avec un impact favorable sur les dépenses de santé et l'antibiorésistance. Ce projet a débuté en août 2018 avec pour objectif l'inclusion de 2500 femmes enceintes sur 5 ans incluant différents contextes cliniques (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes) pour lesquelles des échantillons biologiques sont collectés.

Résultats préliminaires : Le total des inclusions au 31 décembre 2020 s'élevait à 2119 réparties sur les 3 centres. La collection biologique en lien avec ces inclusions représente plus de 3000 prélèvements vaginaux dont les résultats de culture standard sont en cours d'analyse. En parallèle 475 prélèvements vaginaux ont été analysés par métagénomique afin d'étudier le microbiote vaginal associé à chaque cohorte. La corrélation des données microbiologiques avec les données issues des résultats de métagénomique est en cours d'analyse.

• **Projet PREPARE (PREvention of invasive Group B Streptococcus disease in young infants: a PAthway for the evaluation and licensuRE of an investigational maternal GBS vaccine)**

Ce projet appartient au programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne.

Objectifs : tester la séroconversion des échantillons sériques mis en biobanque dans le cadre des protocoles ColstreptoB et StreptB17 afin de participer à la mise au point d'un vaccin contre le SGB.

• **Observatoire des infections néonatales bactériennes précoces d'Île-de-France**

Participation au réseau animé par le Dr Paola Sikias (pédiatre) pour la caractérisation des souches de SGB.

• **Etudes épidémiologiques ponctuelles**

Etude rétrospective de 26 cas d'infections néonatales récidivantes rapportés au CNR entre 2008 et 2018. Les caractéristiques cliniques et microbiologiques des cas ont été analysés par une interne de biologie médicale dans le cadre de sa thèse de Médecine soutenue en 2020. Ces cas représentaient 4% de l'ensemble des infections néonatales rapportées au CNR sur la même période et étaient largement survenus chez des enfants prématurés (65%). Une colonisation du lait maternel par SGB a été recherchée dans 7 cas et objectivée pour 4 d'entre eux. L'analyse des 52 souches a montré une concordance de 100% pour le type capsulaire et le complexe clonal des souches responsables des deux épisodes. Deux types capsulaires étaient représentés, Ia (8%) et III (92%) et 85% des cas étaient dus au clone hypervirulent CC-17. Toutes les souches étaient sensibles aux bêta-lactamines et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine. Sur 40 souches testées, aucune n'était tolérante au céfotaxime ou à la ceftriaxone mais 2 souches non reliées (5%) appartenant au CC-17 étaient tolérantes (CMB/CMI > 32) à la pénicilline G ou à l'amoxicilline. Cette étude sera complétée par l'analyse génomique des souches à la recherche de marqueurs

particuliers de virulence ou de résistance aux antibiotiques, analyse qui sera effectuée par un étudiant en Master 2 en 2021-2022, puis soumise à publication.

Etude des infections invasives de la peau et des tissus mous dues au SGB. Nous avons analysé en collaboration avec Jean-Winoc Decousser (Bactériologie, Hôpital Henri Mondor), 12 souches de SGB responsables de DHN par séquençage complet du génome et analyses phénotypiques des capacités hémolytiques. Ce travail initié par une interne du service de Bactériologie et présenté en communication orale courte à la RICAI en 2019 a été poursuivi par l'équipe « Bactéries et Périnatalité » par la caractérisation de l'ensemble des souches de SGB responsables d'érysipèle rapportées au CNR de 2013 à 2018. Le complexe clonal des souches a été déterminé, indiquant une surreprésentation du CC10 dans les DHN en comparaison à sa responsabilité dans les autres manifestations cliniques. Les analyses phénotypiques comparatives entre des souches du CC10 et des souches non CC10 indiquent que les premières sont hyper-adhérentes aux kératinocytes différenciés, hyper-invasives vis-à-vis des kératinocytes différenciés et non différenciés et qu'elles surexpriment au moins deux gènes codant pour des facteurs de virulence potentiellement impliqués dans la physiopathologie de l'invasion cutanée (CspA, Lmb). Ces travaux seront poursuivis en 2021-2022 par une analyse génomique comparative approfondie qui sera menée par un interne de Biologie médicale à l'occasion d'une année-recherche Master 2 avant d'être soumis pour publication.

Valorisation industrielle

Dans le cadre d'un partenariat avec BioASTER, bioMérieux et l'Institut Pasteur de Paris, nous avons produit des anticorps monoclonaux spécifiques du clone CC-17 dans l'optique de développer un test immunoenzymatique de diagnostic rapide.

Nos principaux collaborateurs sont :

Nationaux : P. Trieu-Cuot (I. Pasteur), P. Glaser (I. Pasteur), S. Kennedy (I. Pasteur), A. Gruss (INRA), M. Chamailard (I. Pasteur, Lille), V. Cattoir (CNR Antibiotique Entérocoques), E. Varon (CNR Pneumocoques), F. Vandenesch (CNR Staphylocoques), M.C. Ploy (réseau des ORP ; Faculté de Médecine de Limoges), X. Duval (Groupe endocardite, réseau COMBACTE méningite), R. Cohen (réseau Active), N. El Helali (Bactériologie, Hôpital St Joseph, Paris), Maternités FHU Prema (F. Goffinet ; L. Mandelbrot). Jean-Winoc Decousser (Bactériologie, Hôpital Henri Mondor, Paris), Paola Sikias (pédiatre, maternité d'Antony).

Internationaux : A. Esfratiou (HPA, Collindale UK), P. Kovarik (Vienne, Autriche), Di Renzo G (Perrugia, Italie), P. Melin (CNR Strepto B, Liège, Belgique), G. Teti (Messina, Italie), A.S Zinkernagel (Zurich, Suisse), N. Opavski (CNR-Streptocoques, Belgrade, Serbie) ; A. Carmo (Porto Portugal), J. Musser (Houston, Etats-Unis), Kirsty le Doare (St. George's University of London) ; Paul Heath (St. George's University of London) ; Anna Norby-Teglund (Karolinska Institutue, Stockholm, Suède). Gunnar Kahlmeter (Karolinska Institutue, Stockholm, Suède).

6.2 Liste des publications en lien avec les activités du CNR-Strep

Les articles soulignés en gris correspondent aux activités directement issues de l'activité du CNR, les autres sont en rapport avec l'activité de recherche dédiée aux streptocoques. Les membres du CNR-Strep sont en gras, ceux de l'équipe « bactéries et périnatalité » INSERM U1016 sont soulignés.

Publications internationales 2020 :

- 1. Plainvert C, Hays C, Touak G, Joubrel-Guyot C, Dmytruk N, Frigo A, Poyart C, Tazi A.** Multidrug-Resistant hypervirulent Group B *Streptococcus* in neonatal invasive infections, France, 2007-2019. *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2721-2724. doi: 10.3201/eid2611.201669. PMID: 33079049.
- 2. Tubiana S, Varon E, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, Poyart C, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group.** Community-

acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1192-1200. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31927117.

3. Germont Z, Bidet P, **Plainvert C**, Bonacorsi S, **Poyart C**, Biran V, Frérot A, Faye A, Basmaci R. Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in <3-month-old Infants in France: Clinical and Laboratory Features. *Front Pediatr.* 2020 May 6;8:204. doi: 10.3389/fped.2020.00204. PMID: 32435626.
4. Vuillemin X, **Hays C**, **Plainvert C**, **Dmytruk N**, Louis M, **Touak G**, Saint-Pierre B, Adoux L, Letourneur F, **Frigo A**, **Poyart C**, **Tazi A**. Invasive group B *Streptococcus* infections in non-pregnant adults: a retrospective study, France, 2007-2019. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):129.e1-129.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.037. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007472.
5. **Plainvert C**, Anselem O, **Joubrel C**, Marcou V, Falloukh A, **Frigo A**, Magdoud El Alaoui F, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**, **Tazi A**. Persistence of group B *Streptococcus* vaginal colonization and prevalence of hypervirulent CC-17 clone correlate with the country of birth: a prospective 3-month follow-up cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jan;40(1):133-140. doi: 10.1007/s10096-020-04011-6. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812077.
6. Charpentier C, Kouby F, Hua C, Sbidian E, Darty M, Bosc R, De Prost N, Gomart C, Woerther PL, **Tazi A**, Decousser JW, Chosidow O; Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis Group. Group B streptococcal necrotizing soft-tissue infection: role of pharyngeal and perineal carriage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar;35(3):e227-e228. doi: 10.1111/jdv.16943. Epub 2020 Oct 2.

Publications internationales 2020 dans le cadre de réseaux

1. Tubiana S, Varon E, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, **Poyart C**, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1192-1200. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31927117
2. Limonta S, Cambau E, Erpelding ML, Piau-Couapel C, Goehringer F, Plésiat P, Revest M, Vernet-Garnier V, Moing VL, Hoen B, Duval X, Tattévin P; El 2008 de l'AEPEI working group. Infective Endocarditis Related to Unusual Microorganisms: A Prospective Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Apr 13;7(5):ofaa127. doi: 10.1093/ofid/ofaa127. eCollection 2020 May. PMID: 32420404
3. Berardi A, Casseti T, Creti R, Vocale C, Ambretti S, Sarti M, Facchinetti F, Cose S; Prepare Network, Heath P, Le Doare K. The Italian arm of the PREPARE study: an international project to evaluate and license a maternal vaccine against group B streptococcus. *Ital J Pediatr.* 2020 Oct 28;46(1):160. doi: 10.1186/s13052-020-00923-3.

Communications nationales 2020 :

1. **Plainvert C, Hays C, Touak G, Joubrel-Guyot C, Dmytruk N, Frigo A, Poyart C, Tazi A.** Multidrug resistant hypervirulent Group B *Streptococcus* in neonatal invasive infections, France, 2007-2019. 14-15 déc. 2020 ; RICAI digitale.
2. **Plainvert C, Loubinoux J, Frigo A, Dmytruk N, Poyart C, Tazi A.** Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates in adults, France 2006-2019. 14-15 déc. 2020 ; RICAI digitale.
3. Vuillemin X, **Hays C, Plainvert C, Dmytruk N, Louis M, Frigo A, Poyart C, Tazi A.** Invasive Group B *Streptococcus* infections in non-pregnant adults: a retrospective study, France, 2007-2019. 14-15 déc. 2020 ; RICAI digitale.

Communications internationales 2020 :

Sans objet en 2020.

Conférences sur invitations 2020 :

- A. Tazi** : « Dépistage intrapartum du streptocoque du groupe B ». XVe Journée de Microbiologie Clinique, Paris, 24 janvier 2020.
- J. Loubinoux** : « Epidémiologie aujourd'hui en France des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* ». Réseau des Hygiénistes du Centre – CPIAS, Blois, 10 mars 2020 (reporté à 2021).
- A. Tazi** : « *Streptococcus agalactiae* neonatal infection: the role of perinatal sex hormones ». Congrès SFM (Société Française de Microbiologie), Nantes, septembre 2020 (reporté à 2021).
- A. Tazi** : « Deciphering Group B *Streptococcus* intestinal translocation and hypervirulence in neonates ». Congrès ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases), octobre 2020, digital.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux

En collaboration avec l'ANSES Laboratoire de Ploufragan/Plouzané, Unité d'Epidémiologie et bien-être du Porc, Ploufragan, France nous avons mis en place la technique de typage des souches de *Streptococcus suis* de sérotype 2.

8. Programme d'activité 2021-2022 du CNR-Strep

8.1 Activité d'expertise

A. Réseau de partenaires et collaborations à constituer ou renforcer

Réseau national

L'ensemble des activités du CNR-Strep sera poursuivi suivant les grands axes qui ont été développés puis consolidés durant la période 2006-2016 et décrits dans le bilan. Ce réseau est constitué de 391 laboratoires, dont 43 (11%) sont localisés dans des CHU, 242 (61,9%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 106 (27,1%) LBM de ville (Fig. 1).

Réseau international

▪ Au cours de l'année écoulée, des collaborations avec d'autres CNR européens ont été renforcées, notamment avec le CNR Belge (P. Melin). Le CNR-Strep est également partenaire d'un contrat européen EDCTP « European Developing Countries Clinical Trials Partnership » porté par le groupe de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques de l'université St George de Londres. Le CNR-Strep a ainsi été sollicité pour collaborer à un essai clinique dans le cadre du programme européen EDCTP2 « Prevention of invasive Group B Streptococcus disease in young infants: a pathway for the evaluation & licensure of an investigational maternal GBS vaccine » coordonné par K. Le Doare (St. George's University of London).

Collaborations

Les collaborations avec les services cliniques et notamment avec les maternités dans le cadre de DHU sont renforcées notamment avec le projet INSPIRE (Innovative Strategies for Perinatal Infectious Risk Reduction) financé par la BPI qui a débuté en août 2018. **Ce projet prévoit d'inclure 2500 femmes enceintes ayant différents contextes cliniques** (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes) pour lesquelles des échantillons biologiques sont collectés.

Devant les nombreuses sollicitations du CNR-Strep concernant la prévention des infections à SGA en maternité et dans les EHPAD, la constitution d'un groupe de travail incluant des hygiénistes, des gynécologues-obstétriciens, des gériatres ainsi que des représentants de Santé Publique France et des autorités de santé doit être envisagé. Le CNR-Strep est d'ailleurs très satisfait que dans le « Flash-Info maladies infectieuses » numéro 30 de décembre 2019, une étude menée à partir des signalements d'infections à SGA associées aux soins déclarés à SPF pointe les limites des recommandations actuelles du HCSP (2006) et propose qu'une réflexion visant à réactualiser les recommandations en matière d'hygiène, de dépistage et de prophylaxie des contacts soit envisagée. Compte-tenu de la crise sanitaire cette entrevue n'a pu être programmée en 2020 mais le CNR-Strep reste à la disposition de SPF pour en discuter.

Les collaborations avec les équipes de recherche de l'Institut Pasteur, des plateformes de séquençage à haut débit (HUPC ou Pasteur) ont été mises en place depuis plusieurs années. En 2018, un contrat pour le séquençage de 400 génomes de SGA ou SGB d'intérêt a été mis en place avec la plateforme de microbiologie mutualisée (PIBnet) de l'Institut Pasteur, dirigée par V. Enouf. L'analyse de ces séquences est en cours.

B. Techniques de détection, d'identification et de caractérisation des streptocoques en développement ou dont le développement est prévu

- Le CNR-Strep contribue à la mise au point des techniques moléculaires innovantes pour la caractérisation épidémiologique des souches et la détection des déterminants de virulence en fonction des avancées scientifiques réalisées et publiées.
- Les techniques de NGS sont en cours d'implantation en collaboration avec la plateforme Institut Pasteur et UVP5.
- Le CNR-Strep participe également au **projet ANR PathoTOP** coordonné par J

Chamot-Rooke (Institut Pasteur, Paris). Ce projet a pour objectif de développer des approches protéomiques pour identifier des bactéries directement sur échantillon biologique sur une échelle de temps très court. Cette caractérisation profonde comprend: (i) l'identification précise des protéines par MALDI-TOF MS à partir d'un profil spectral (ii) la détermination des protéines «signature» d'un phénotype d'intérêt (virulence particulière, résistance antibiotique) résultats en cours d'analyse.

C. Mode de constitution, de stockage et mise à disposition des collections de streptocoques

- *Collection de souches type.* Les souches type, désignées comme telles par le comité international de nomenclature sont uniques pour une espèce ou une sous-espèce donnée. Toutes les souches type des espèces des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, et autres genres proches (*Abiotrophia*, *Gemella*) de cocci à Gram positif seront conservées au CNR-Strep.
- *Collection de souches cliniques.* Le CNR-Strep dispose d'une collection importante de souches cliniques issues des souches collectées par le CNR-Strep dont plus de 2000 souches de SGB collectées au cours du protocole ColStreptoB et du protocole Inspire et d'une collection personnelle de plus de 7000 souches répertoriées et représentatives des différentes espèces de streptocoques, d'entérocoques et de germes apparentés recueillies depuis 20 ans au cours de notre activité professionnelle. Toutes les souches sont congelées à -80°C dans un congélateur dédié soumis à une surveillance métrologique informatisée.

D. Travaux d'évaluations de techniques envisagés

Le CNR-Strep contribuera à l'évaluation et aux recommandations des nouveaux tests de diagnostic commercialisés ou en cours d'évaluation. Dans ce cadre, chaque expertise sera déclarée sur le site de Santé Publique France (déclaration des conflits d'intérêts) et fera l'objet d'une convention signée entre les HUPC et le CNR-Strep.

Le CNR a ainsi été sollicité par la société AirDiag pour l'évaluation des performances d'un kit LAMP de détection de SGB produit par la société HiberGene. Ce kit sera évalué courant 2021. Nous avons également été contacté par la société Meridian Bioscience au sujet d'un kit de détection de SGB par PCR en temps réel, le kit Revogene GBS DS, pour lequel une évaluation sera envisagée en 2021 ou 2022.

E. Travaux de transferts de techniques vers d'autres laboratoires

Le CNR-Strep s'engage à publier ses nouvelles techniques de typage et d'identification des streptocoques dans des revues scientifiques pour faciliter le transfert de techniques vers tout laboratoire demandeur. De même, l'accessibilité des innovations ou informations pertinentes seront communiquées *via* le site web est dans la Newsletter semestrielle.

F. Travaux de recherche appliquée en lien avec les missions du CNR

- **SGA**
- 1. Etudes sur les infections puerpérales : Analyse des facteurs de risque (accouchement par voie vaginale ou par césarienne, épisiotomie) (article en cours de rédaction).
- 2. Mise en place d'une banque de génome de SGA.
- 3. Evaluation de l'automate de spectroscopie IR Biotyper (Bruker Daltonics GmbH) pour la caractérisation et la comparaison des souches de SGA impliquées dans un cas groupés. Cette étude sera mise en œuvre fin 2021 pour une durée de 3 mois.

- **SGB**

1. Mettre en place un projet pour déterminer s'il existe des prédispositions génétiques pour les nouveau-nés développant des infections néonatales. Le but est de constituer dans le cadre d'un projet de recherche translationnelle (PRTS) une DNAtèque d'enfant ayant développé une infection néonatale à SGB (demande de financement à déposer en 2021).
2. Mise en place d'une banque de génome de SGB

- **Autres streptocoques**

1. Epidémiologie moléculaire des souches de streptocoques d'origine animale responsables d'infections invasives.

8.2 Activités de conseil, formation et information

- La mise en place d'un réseau national de surveillance permettra l'obtention de données épidémiologiques destinées à être utilisées par les représentants gouvernementaux lors de confrontations internationales. Ces données permettront également de répondre et de participer à des enquêtes réalisées à l'étranger.
- Les membres du CNR-Strep poursuivront leur participation à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris, Province ou toute autre origine géographique.
 - Stage de formation sur demande (techniques de biologie moléculaire) pour les biologistes et les techniciens.
 - Enseignement (Université, Hôpitaux, Organismes de formation continue)
 - Communication dans les congrès des Sociétés Savantes
 - Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française.
- La mise à jour du site Web hébergeant les principales informations relatives aux coordonnées, aux missions, et aux activités du CNR-Strep sera poursuivie. Sur ce site les principaux formulaires pour l'envoi des souches et les formulaires spécifiques des études en cours sont téléchargeables. Après inscription sur notre site Web, chaque correspondant peut également télécharger les comptes rendus d'expertises correspondants aux souches expertisées par le CNR-Strep via un serveur sécurisé.
- Mise à disposition sur le site web <https://www.cnr-strep.fr>
 - de diapositives pour l'enseignement (cours sur les infections invasives à SGA, infections materno-fœtales à SGB, mécanisme de résistance aux ATB des streptocoques)
 - des posters présentés aux congrès

8.3 Contribution à la surveillance épidémiologique

- **Contribution à la surveillance, en lien avec Santé Publique France**
 - Les résultats et les fichiers du CNR-Strep sont à la disposition de nos correspondants et collaborateurs du Département de maladies infectieuses de Santé Publique France.
 - **Poursuite de la surveillance des souches de colonisation de SGA et SGB initiées en 2016 :**
 - Tous les deux ans nos correspondants sont 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-fœtales.
 - Tous les deux ans nos correspondants sont 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.
- **Les modalités de surveillance de la résistance aux traitements anti-infectieux**

- Afin d'évaluer l'incidence des souches de streptocoques du groupe *mitis* de sensibilité diminuée aux β -lactamines parmi les souches invasives, une enquête ponctuelle a été proposée à nos correspondants afin qu'ils adressent l'ensemble de leurs souches invasives de streptocoques quelle que soit leur sensibilité aux β -lactamines sur une période mars-avril 2021. Pour l'ensemble de ces souches l'identification sera confirmée et la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) aux β -lactamines sera réalisée.
- Les laboratoires disposent actuellement de techniques fiables, rapides permettant la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques. La détermination des CMI est également grandement facilitée par la technique de bandelettes de type E-test®. Le CNR-Strep répondra à toute demande d'étude de sensibilité aux antibiotiques des souches selon les techniques standardisées recommandées par le Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et de l'EUCAST. Le support génétique de la résistance par amplification génique des principaux déterminants connus est également réalisé en routine et rendu dans les résultats d'expertise communiqués. La recherche et la caractérisation génotypique des principaux gènes de résistance aux antibiotiques identifiés chez les streptocoques pourra éventuellement être réalisée sur les souches recueillies et ce, en collaboration avec le CNR des Antibiotiques.
- L'activité de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles indications pour le traitement des infections streptococciques par des molécules anciennes fera également partie des missions du CNR-Strep. Là encore ces études se feront en concertation avec les autres CNR notamment celui des antibiotiques et celui des pneumocoques.

- **Contribution à la détection et à l'investigation des cas groupés ou de phénomènes inhabituels**

Le CNR-Strep répondra à toute demande d'investigation approfondie concernant des souches responsables d'infections nosocomiales ou de cas groupés (infections à SGA, infections à SGB dans des maternités et dans les services de gynécologie) par le séquençage de génome complet. Nous avons en collaboration avec la plateforme de génomique de l'Institut Pasteur, séquencé plusieurs génomes de SGB et de SGA. Bien qu'annoncée la mise en place de ces nouvelles technologies nécessite *de facto* du personnel qualifié en bioinformatique.

- **Contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux**

- Le CNR-Strep participera à tous les programmes mis en œuvre pour la surveillance des infections streptococciques.
- Les responsables du CNR-Strep participent d'ores et déjà à des réseaux européens ; international Fondation Bill & Melinda Gates pour le SGB, OMS pour SGA et vaccin.

- **Projets d'enquête ou étude concourant à la surveillance**

La mise en place d'un observatoire «infections néonatales» est nécessaire en France. Demandé depuis 2 ans il n'a pu être mis en place, ce projet mérite d'être construit. En accord avec le Pr Stéphane Bonacorsi, responsable du Service de microbiologie de l'Hôpital Universitaire Robert Debré (APHP) et responsable du CNR-associé *E. coli*, les données épidémiologiques concernant l'incidence des infections néonatales en dehors de celles dues à SGB, en particulier celles dues à *E. coli* ou autres entérobactéries, méritent d'être recensées. Dans ce sens, en collaboration avec Santé Publique France, la mise en place de cet observatoire, permettrait **de renforcer l'exhaustivité du recueil des souches d'infections néonatales**, d'objectiver et de comparer les données nationales avec celles des autres pays notamment européens.

- **Recherche translationnelle, projet Inspire**

Poursuite du protocole Inspire qui bénéficie d'un financement de la banque publique d'investissement pour une durée de 5 ans.

- **Recherche translationnelle, projet PREPARE**

Poursuite du protocole PREPARE Inspire qui bénéficie d'un financement européen.

- **Mise en place du protocole «Pro-Strep »**

Etude multicentrique prospective des infections de prothèse articulaire à streptocoques en collaboration avec les centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC) d'Île de France. Le protocole a été soumis au CPP

8.4 Contribution à l'alerte

Comme lors des années précédentes, toute augmentation anormale du nombre de cas d'infections streptococciques, la prévalence anormale d'un type, ou la dissémination brutale d'une souche fera l'objet d'un signalement qui sera effectué le plus rapidement possible aux autorités compétentes.