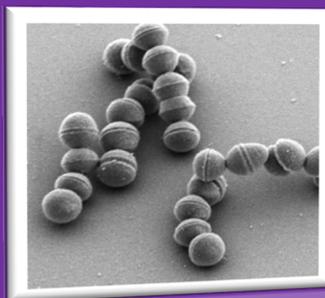




Centre National de Référence des Streptocoques



## Rapport d'activité 2017 – 2021

### Demande de récréation

2023 – 2027

Rédactrices :  
Céline Plainvert, Claire Poyart, Asmaa Tazi

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. NOTE DE PRÉSENTATION .....</b>	<b>3</b>
<b>2. DESCRIPTIF DES CAPACITÉS DU LABORATOIRE.....</b>	<b>6</b>
2.1. Organisation proposée pour répondre au cahier des charges.....	7
2.1.1. Missions et objectifs majeurs du CNR.....	7
2.1.2. Organisation proposée pour répondre au cahier des charges.....	7
2.2. Moyens affectés au CNR.....	10
2.2.1. Emplois affectés au CNR.....	10
2.2.2. Organigramme.....	11
2.2.3. Équipements et logistique.....	11
2.3. Travaux de recherche.....	14
2.3.1. Thématiques de recherche.....	14
2.3.2. Faits marquants 2017-2021.....	15
2.3.3. Collaborations.....	19
2.4. Capacités techniques du laboratoire.....	19
2.4.1. Diagnostic et identification des agents pathogènes.....	19
2.4.2. Typage des agents pathogènes.....	20
2.4.3. Collection de souches.....	21
2.4.4. Base de données de séquences.....	21
<b>3. ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES.....</b>	<b>23</b>
3.1. Expertise microbiologique.....	24
3.1.1. Réseau de partenaires du CNR-Strep.....	24
3.1.2. Collection biologique.....	25
3.1.3. Évolution des techniques.....	27
3.1.4. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs, trousse.....	29
3.1.5. Techniques transférées vers d'autres laboratoires.....	30
3.2. Conseil et formation aux professionnels de santé.....	30
3.2.1. Conseil, formation et expertise aux professionnels de santé.....	30
3.2.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires.....	32
3.2.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles.....	32
3.3. Contribution à la surveillance épidémiologique.....	34
3.3.1. Interactions avec les réseaux de surveillance.....	34
3.3.2. Infections à <i>Streptococcus pyogenes</i> (SGA).....	35
3.3.3. Infections à <i>Streptococcus agalactiae</i> (SGB).....	53
3.3.4. Infections à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (SGC, SGG).....	73
3.3.5. Streptocoques d'origine animale.....	78
3.3.6. Autres streptocoques.....	81
3.3.7. Espèces bactériennes apparentées aux streptocoques.....	89
3.3.8. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance.....	93
3.4. Activités contribuant à l'alerte.....	94
3.4.1. Veille épidémiologique.....	94
3.4.2. Investigations de cas groupés d'infections invasives à SGA.....	95

<b>4. LISTE DES PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LES ACTIVITÉS DU CNR-STREP, 2012-2022.....</b>	<b>98</b>
4.1. Participation à des ouvrages et chapitres de livres.....	99
4.2. Publications nationales.....	99
4.3. Publications internationales.....	99
4.4. Communications nationales.....	105
4.4.1. Communications orales.....	105
4.4.2. Communications affichées.....	106
4.5. Communications internationales.....	107
4.5.1. Communications orales.....	107
4.5.2. Communications affichées.....	108
4.6. Conférences sur invitation.....	110
4.6.1. Conférences nationales.....	110
4.6.2. Conférences internationales.....	111
<b>5. PROCESSUS QUALITÉ ET GARANTIES MISES EN ŒUVRE AU LABORATOIRE.....</b>	<b>112</b>
5.1. Démarche d'accréditation.....	113
5.1.1. Processus qualité.....	113
5.1.2. Examens accrédités et calendrier prévisionnel.....	114
5.2. Protection des données.....	115
<b>6. INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE.....</b>	<b>117</b>
6.1. Gestion informatique des demandes d'expertise.....	118
6.2. Transmission des données.....	118
<b>7. PROGRAMME DE TRAVAIL QUINQUENNAL POUR LA PÉRIODE 2023-2027.....</b>	<b>119</b>
7.1. Activités d'expertise.....	120
7.1.1. Réseau de partenaires et perspectives de renforcement.....	120
7.1.2. Techniques de détection, d'identification et de caractérisation des streptocoques.....	120
7.1.3. Mode de constitution, de stockage et de mise à disposition des collections biologiques.....	121
7.1.4. Travaux d'évaluation de techniques.....	122
7.1.5. Transfert de techniques vers d'autres laboratoires.....	123
7.1.6. Travaux de recherche appliquée en lien avec les missions du CNR.....	123
7.1.7. Montée en charge des capacités du CNR face à une situation sanitaire exceptionnelle.....	125
7.2. Conseil, formation et information.....	125
7.3. Contribution à la surveillance épidémiologique.....	126
7.3.1. Projets de constitution, développement et animation de réseaux partenaires.....	126
7.3.2. Surveillance de la résistance aux anti-infectieux.....	126
7.3.3. Contribution à la détection et à l'investigation de cas groupés ou de phénomènes inhabituels.....	127
7.3.4. Contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux.....	128
7.3.5. Projets d'études ou enquêtes concourant à la surveillance.....	128
7.4. Contribution à l'alerte.....	128
<b>ERRATUM : 3.2.3. Espèces bactériennes apparentées aux streptocoques.....</b>	<b>129</b>

## 1. NOTE DE PRESENTATION

## Etat de la question scientifique et enjeux de santé publique

Les streptocoques sont à l'origine de pathologies infectieuses fréquentes, souvent bénignes (infections non invasives), mais parfois très sévères (infections invasives). La morbidité, la gravité et la mortalité de ces infections restent élevées dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement malgré des progrès considérables dans les domaines du diagnostic clinique et bactériologique et de la prophylaxie (antibiotique et immunothérapie). Les principaux streptocoques responsables d'infections sont les **streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A et B** de Lancefield, respectivement *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *Streptococcus agalactiae* (SGB). Les **streptocoques bêta-hémolytiques des groupes C et G** (SGC, SGG), parmi lesquels sont classées des espèces humaines et animales, et les streptocoques alpha ou non-hémolytiques, également appelés **streptocoques viridans**, sont plus rarement isolés.

Les missions du Centre National de Référence des Streptocoques (CNR-Strep), créé en avril 2006, ont principalement été focalisées sur les deux pathogènes majeurs en médecine humaine : SGA et SGB. L'incidence des infections invasives causées par ces deux pathogènes est en augmentation dans tous les pays industrialisés. Une importante activité d'expertise épidémiologique et de surveillance de la résistance aux antibiotiques a également été développée au cours de la mandature 2017-2021 pour les SGC, SGG et les streptocoques *viridans*. En effet, une augmentation de l'incidence des infections à SGC et SGG est également rapportée en France et dans les pays industrialisés. Les streptocoques *viridans* sont quant à eux des espèces commensales de l'oropharynx et du tractus digestif considérées comme des pathogènes opportunistes mais font partie des principaux agents d'endocardites infectieuses ; l'augmentation de la résistance aux antibiotiques chez certaines espèces complexifie régulièrement leur prise en charge médicale. Enfin, une surveillance des espèces de streptocoques animales est indispensable au contrôle du franchissement de la barrière d'espèce et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques des espèces animales aux espèces pathogènes pour l'homme. Une meilleure connaissance des facteurs tant épidémiologiques que microbiologiques des infections invasives à streptocoques est donc nécessaire et justifie l'existence d'un CNR dédié. Dans ce préambule, les enjeux de santé publique relatifs au SGA et au SGB sont développés.

### ***Streptococcus pyogenes* (SGA)**

Le SGA est un pathogène strictement humain responsable d'infections non invasives bénignes, telles que l'angine et l'impétigo, ainsi que d'infections invasives graves (bactériémies, dermohypodermes et fasciites nécrosantes (DHN), infections puerpérales) qui peuvent être associées à un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) (Carapetis et *al.* Lancet Infect Dis. 2005, PMID : 16253886). En France, à l'exception de l'année 2020 marquée par une diminution importante de l'incidence probablement liée aux mesures barrière dues à la crise sanitaire de Covid-19, les données du réseau EPIBAC montrent que les infections invasives à SGA sont en constante augmentation depuis 20 ans, passant de 1,2 cas/100 000 habitants en 2000 à 4,1 cas/100 000 habitants en 2019 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>). Le taux de mortalité des infections invasives à SGA est estimé à 20% toutes pathologies confondues et est très élevé en cas de SCTS ou de DHN (20 à 80%). Des taux d'incidence comparables compris entre 2 et 4 cas/100 000 habitants sont retrouvés dans les pays industrialisés alors que dans les pays émergents et au sein de populations autochtones, des taux nettement plus élevés sont observés variant de 12 à 83 cas/100 000 habitants (Efstratiou A, Lamagni T. *In*: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. 2016, PMID: 26866208).

La surveillance épidémiologique des infections à SGA repose principalement sur la détermination du génotype *emm* et la recherche des gènes de virulence (toxines ou superantigènes et un facteur impliqué dans la résistance au complément sérique). La recherche de lien de clonalité entre les souches faisant état d'une possible transmission croisée, par des techniques d'électrophorèse en champ pulsé aujourd'hui largement remplacées par les analyses des séquences de génomes entiers (*Whole genome*

*sequencing*, WGS), est essentielle lors des investigations menées autour de cas groupés d'infections communautaires ou nosocomiales. Ainsi, au cours de la mandature 2017-2021, 125 signalements relatifs à des infections à SGA liées aux soins ont été investigués conjointement par la CNR-Strep et Santé Publique France (SPF). La surveillance de la sensibilité aux antibiotiques est également indispensable puisque le SGA reste sensible aux bêta-lactamines, traitement de référence des infections streptococciques, mais la surveillance exercée depuis plusieurs années montre une augmentation récente de la résistance aux antibiotiques du groupe des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) qui touchait en 2021 plus de 10% des souches.

### ***Streptococcus agalactiae* (SGB)**

Le SGB est la première cause d'infection néonatale et l'une des premières causes de mortalité chez le nouveau-né à terme en France et dans les pays industrialisés (Seale et *al.* Clin Infect Dis. 2017, PMID : 29117332). Les infections néonatales à SGB sont différenciées en *i)* syndrome précoce, qui apparaît dans la première semaine de vie (<7 j) et *ii)* syndrome tardif, qui est défini par une infection débutant au-delà de la première semaine de vie et pouvant survenir jusqu'à 3 mois après la naissance. La méningite, plus fréquente dans ce dernier contexte (26 à 66% des cas selon les études), entraîne dans près de 50% des cas des séquelles neurologiques importantes. Les taux de mortalité associés aux syndromes précoce et tardif sont similaires variant de 3 à 12% selon les études. Les recommandations des autorités de santé pour la prévention du risque infectieux néonatal précoce qui préconisent l'administration d'une antibioprophylaxie *perpartum* pour les femmes colonisées par le SGB ont permis de réduire de façon significative l'incidence des infections néonatales précoces en France (0,69 cas/1 000 naissances vivantes en 1997 à 0,16 cas/1 000 en 2020). En revanche, l'incidence des infections tardives n'a cessé d'augmenter, passant de 0,16 cas/1 000 naissances vivantes en 1997 à 0,35 cas/1 000 en 2020 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>).

Les études épidémiologiques et les travaux du CNR-Strep ont très largement contribué à démontrer que les infections néonatales à SGB étaient dans leur vaste majorité dues à un clone de type capsulaire III désigné CC-17. L'analyse des souches reçues au CNR-Strep montre que ce clone représente 66% des souches isolées d'infections néonatales invasives et plus de 80% de celles isolées de méningites (Poyart et *al.* Emerg Infect Dis. 2008, PMID : 18826837; Tazi et *al.* J Exp Med. 2010, PMID : 20956545; Joubrel et *al.* Clin Microbiol Infect. 2015, PMID : 26055414). L'association du clone «hypervirulent» CC-17 aux cas d'infections néonatales tardives et de méningites est décrite pour tous les pays ayant des données épidémiologiques disponibles (*i.e.* Europe, USA, Canada). Récemment, le CNR-Strep a rapporté l'émergence d'un sous-clone parmi ces souches CC-17 caractérisé par la résistance à l'amikacine, aux tétracyclines et aux MLS (Plainvert et *al.* Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049). Ce clone multirésistant a également été décrit au Canada, en Chine et au Portugal.

De même que pour le SGA, l'incidence des infections invasives à SGB chez l'adulte est en constante augmentation depuis plusieurs années dans tous les pays industrialisés (François Watkins et *al.* JAMA Intern Med. 2019, PMID : 30776079; <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>). Le CNR-Strep contribue à la surveillance de ces infections ainsi qu'à celle de la résistance aux antibiotiques chez le SGB pour lequel l'émergence et l'expansion de la résistance à la gentamicine et aux fluoroquinolones a été rapportée par le CNR-Strep (Vuillemin et *al.* Clin Microbiol Infect. 2021, PMID : 33007472). Enfin, l'émergence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, initialement au Japon, puis aux USA et très récemment en Allemagne, est préoccupante et doit également faire l'objet d'une surveillance au niveau national (van der Linden et *al.* J Antimicrobial Chemother 2020, PMID : 31740946).

## 2. DESCRIPTIF DES CAPACITÉS DU LABORATOIRE

## 2.1. Organisation proposée pour répondre au cahier des charges

### 2.1.1. Missions et objectifs majeurs du CNR

Les missions du Centre National de Référence des streptocoques (CNR-Strep), créé en avril 2006, ont principalement été focalisées sur les deux pathogènes majeurs : SGA et SGB. Ces missions incluent la surveillance et le typage des souches responsables des infections invasives à travers l'animation d'un réseau de laboratoires partenaires et en lien avec Santé Publique France, ainsi que des activités de conseil auprès des professionnels de santé et la contribution à l'alerte. Les missions du CNR incluent également l'expertise des streptocoques des groupes C et G et la surveillance de la résistance aux antibiotiques de l'ensemble des espèces de streptocoques.

Afin d'assurer les missions définies par son cahier des charges, le CNR-Strep a pour principaux objectifs :

- Le développement et l'animation d'un réseau de laboratoires partenaires en santé humaine et animale ;
- La collection et l'expertise phénotypique et moléculaire de l'ensemble des isolats adressés par les correspondants dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale ou pour expertise de phénotypes ou de cas cliniques particuliers ainsi que la mise à disposition des résultats dans les meilleurs délais ;
- Le développement, l'expertise et la mise à disposition à l'ensemble de la communauté médicale et scientifique des techniques innovantes de diagnostic et de typage des souches de streptocoques ;
- La participation à la formation professionnelle initiale et continue par l'encadrement de travaux de recherche d'étudiants en lien avec les projets de recherche du CNR et par la participation régulière à des enseignements de 3<sup>ème</sup> cycle, des séminaires et des congrès médicaux ;
- La communication à Santé Publique France de tout événement inhabituel, de toute suspicion d'épidémie et de toute émergence ou augmentation rapide de résistance aux antibiotiques.

### 2.1.2. Organisation proposée

#### A. Organisation générale de l'équipe

L'équipe du CNR Streptocoques est constituée depuis 2006 et située dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris Cité (APHP.CUP). Lors de la précédente mandature, elle était sous la responsabilité du Pr Claire Poyart et composée de 5 personnels médicaux qui consacraient une partie de leur activité hospitalière au CNR Streptocoques et de 2 techniciens de laboratoires dont l'activité était complètement dédiée au CNR. L'équipe médicale de la prochaine mandature sera reconduite et le CNR sera sous la responsabilité du Dr Asmaa Tazi, MCU-PH dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin depuis septembre 2014 et membre du CNR Streptocoques depuis 2007.

Le CNR-Strep agit en synergie avec l'équipe de recherche «Bactéries et périnatalité» co-dirigée par Claire Poyart et Agnès Fouet pour les travaux de recherche translationnelle, équipe située à l'Institut Cochin (Université Paris Cité, INSERM U1016, CNRS UMR 8104).

Enfin, un biologiste du CNR-Strep est présent ou joignable par téléphone directement ou par l'intermédiaire d'une secrétaire ou d'un technicien tous les jours, y compris les samedis, dimanches et jours fériés, de 7 h 30 à 19 h.

#### Coordonnées:

CNR des Streptocoques  
Service de Bactériologie  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques  
Bâtiment Jean Dausset, 5<sup>ème</sup> étage  
75014 Paris

- Secrétariat : 01 58 41 34 14 ; 15 60 ; 15 61.
- Fax : 01 58 41 15 48 ;
- Portables :
  - o Asmaa Tazi 06 86 17 91 88 ;
  - o Céline Plainvert : 06 89 62 28 27 ;
  - o Claire Poyart : 06 43 43 37 92
- Courriels : cnr.strep@cch.aphp.fr; asmaa.tazi@aphp.fr; celine.plainvert@aphp.fr; claire.poyart@aphp.fr; julien.loubinoux@aphp.fr.

## B. Expertise des souches et collections biologiques

### Circuit des échantillons

Les échantillons biologiques sont réceptionnés dans un centre de tri puis acheminés au laboratoire de bactériologie où ils sont enregistrés dans le système de gestion informatique du laboratoire (GLIMS ; traçabilité de la réception) dans une rubrique dédiée à l'activité du CNR-Strep selon le schéma suivant (Fig. 1). L'enregistrement dans le logiciel GLIMS permet d'avoir une activité chiffrée en actes et nombre de B de l'activité du CNR-Strep.

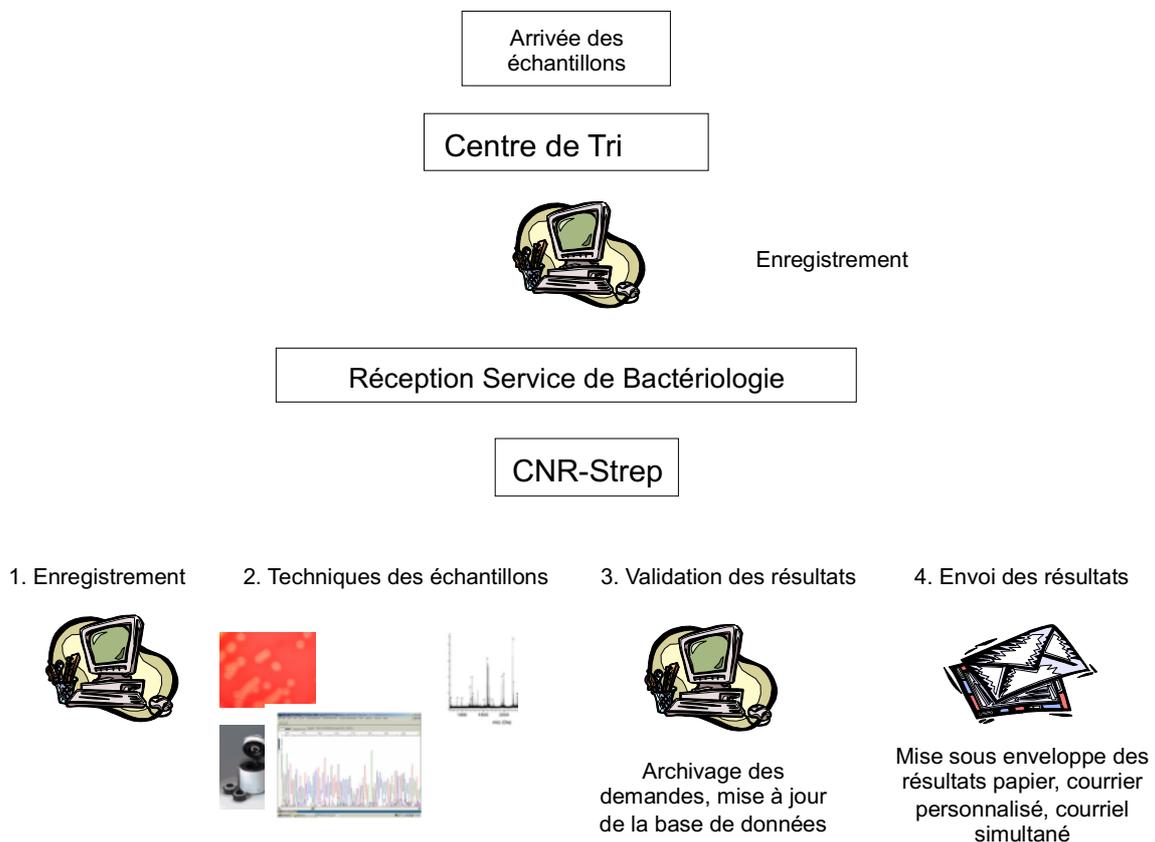


Figure 1. Circuit des échantillons à la réception par le CNR-Strep.

### 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. Un site web a été créé fin 2011 (<https://cnr-strep.fr/>). Ce site

entretenu par l'équipe du CNR-Strep fournit les actualités 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 d'expertise téléchargeables, et les résultats en ligne grâce à un accès nominatif sécurisé.

## 2.2. Moyens affectés au CNR

### 2.2.1. Emplois affectés au CNR

La composition en personnel médical, rattaché au service de Bactériologie de l'hôpital Cochin, APHP.CUP, et en personnel paramédical est détaillée dans le Tableau I.

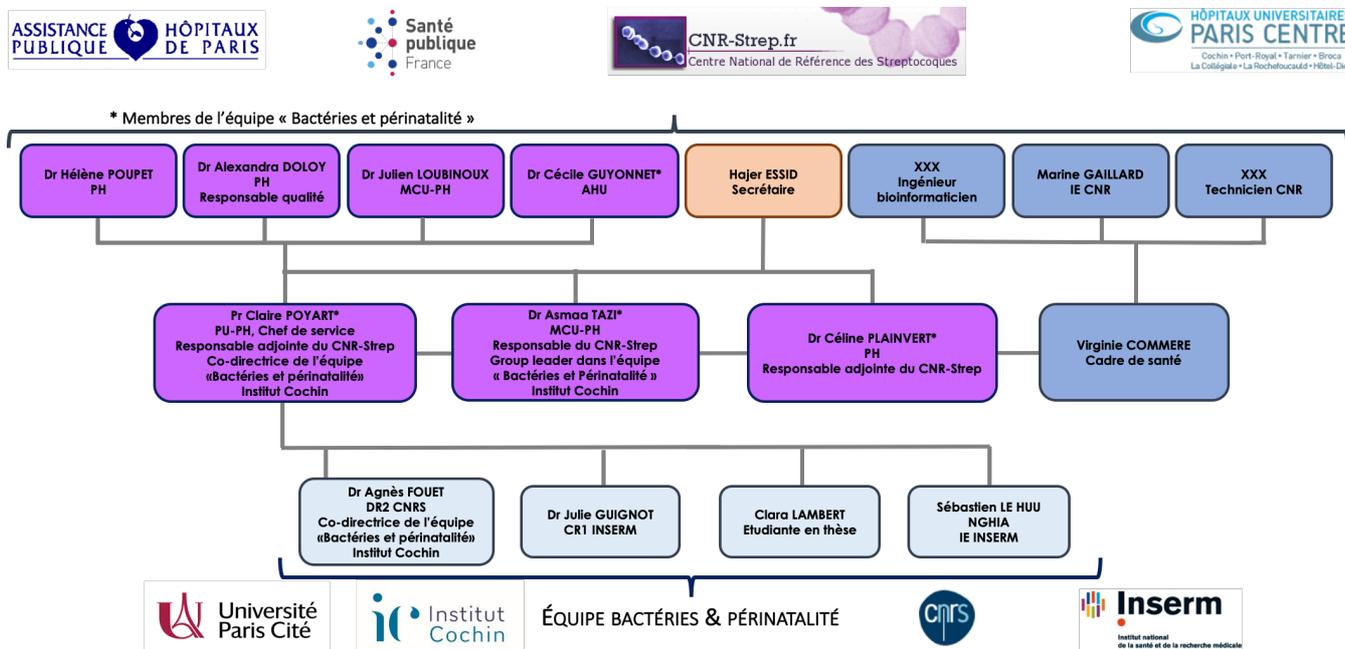
Jusqu'à présent, deux techniciens financés par la MIGAC assuraient l'intégralité de la prise en charge des missions du CNR-Strep. Le développement des activités d'expertise et de recherche clinique et translationnelle nous ont amené à remplacer l'un des postes de technicien par un poste d'ingénieur d'étude. Par ailleurs, le développement du séquençage à haut débit des génomes complets des souches de streptocoques d'intérêt clinique (phénotype de virulence ou de résistance particulier, comparaison de souches dans le cadre d'épidémies ou de cas groupés) et la gestion des bases de données génomiques du CNR-Strep nécessitera **l'embauche d'un ingénieur bio-informaticien à 0,5 ETP**, le reste de son activité pouvant être dévolue à l'expertise génomique pour les CNR Paludisme et Toxoplasmose sous l'encadrement du Pr Frédéric Arieu, service de Parasitologie-Mycologie de l'hôpital Cochin. Cette organisation est facilitée par la proximité géographique des 2 services, tous deux à l'hôpital Cochin, au même étage du bâtiment Jean Dausset, ainsi que par les collaborations déjà existantes entre les deux équipes.

*Tableau I. Composition de l'équipe du CNR-Strep pour la mandature 2023-2027.*

Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
TAZI Asmaa	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable du CNR-Strep	0,25
PLAINVERT Céline	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep	0,50
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Co-Directrice équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep, expert scientifique	0,15
LOUBINOX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,15
DOLOY Alexandra	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu Responsable qualité	0,10
POUPET Hélène	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
GUYONNET Cécile	AHU, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin	0,15
COMMERE Virginie	Cadre du service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
GAILLARD Marine	Ingénieure d'étude (financement MIGAC)	1
XXX (en recrutement)	Technicien de laboratoire (financement MIGAC)	1
XXX (à recruter)	Ingénieur bio-informaticien (financement MIGAC demandé)	0,5

ESSID Hajer	Secrétaire Médicale, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,15
-------------	--	------

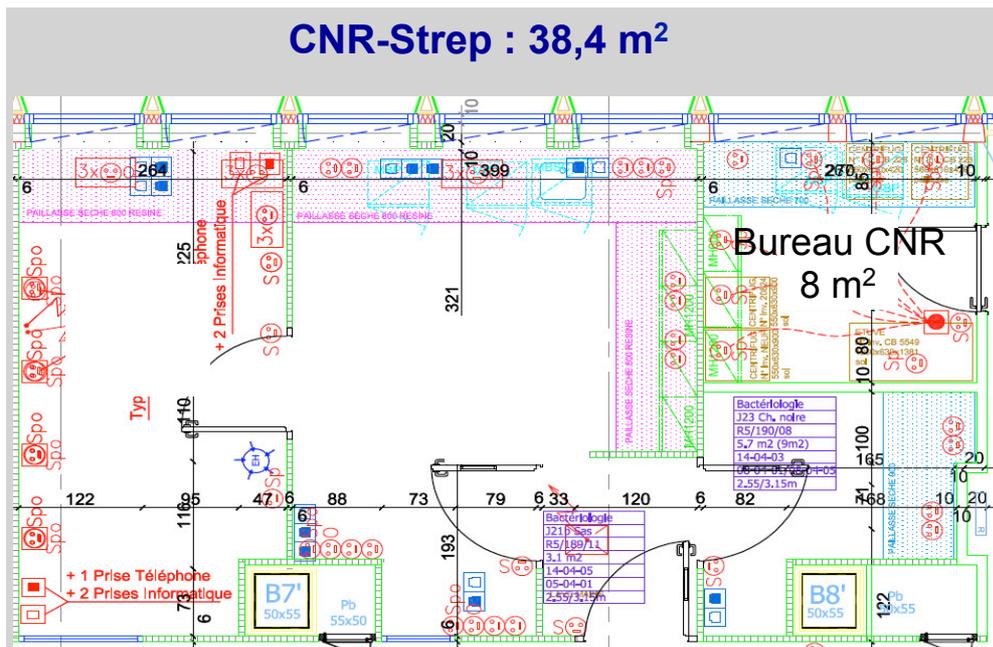
## 2.2.2. Organigramme



## 2.2.3. Équipements et logistique

### A. Les locaux

Le regroupement des activités des services de Bactériologie et Parasitologie-Mycologie a facilité la mutualisation des personnels et des techniques existantes. Le CNR-Strep est localisé au sein du service de Bactériologie du groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel Dieu des Hôpitaux Universitaires Paris Centre. Depuis 2011, le laboratoire de bactériologie est situé au 5<sup>ème</sup> étage du Bâtiment de biologie Jean Dausset, dont il occupe les deux tiers de la surface, soit 600 m<sup>2</sup>, l'autre tiers étant mutualisé avec le service de parasitologie-mycologie. **Une surface de 38 m<sup>2</sup> se répartissant en 30 m<sup>2</sup> de laboratoire de type L2 et 8 m<sup>2</sup> de bureau est dédiée à l'activité du CNR-Strep** (plan représenté ci-dessous). Il bénéficie de l'ensemble de la structure du service et partage notamment : un secrétariat, des bureaux pour les responsables et les biologistes, une bibliothèque - salle de réunion. Un espace supplémentaire de 6 m<sup>2</sup> situé dans **une pièce bureau de 16 m<sup>2</sup> partagée avec l'activité mycobactéries** du service de Bactériologie est également attribué au CNR-Strep. Il comprend un **ordinateur dédié au CNR-Strep pour l'analyse des données de séquences génétiques** et des espaces d'archivage des données.



Plan du secteur réservé à l'activité de biologie moléculaire et du CNR-Strep.

## B. Les équipements

Un équipement propre à l'activité du CNR-Strep est localisé dans ce laboratoire, les autres équipements étant mutualisés avec ceux des laboratoires hospitaliers, ceux de l'Institut Cochin et ceux des laboratoires universitaires.

### L'équipement dédié dans les locaux du CNR-Strep :

- Équipement de base pour culture de bactéries
- Microscope
- Étuve atmosphère normale et CO<sub>2</sub>
- Centrifugeuse de pailleuse réfrigérée pour microtubes
- Blocs chauffants
- 2 congélateurs à -20°C et 2 réfrigérateurs
- Poste de sécurité microbiologique de type II
- Rangements pour conservation des archives
- Équipements informatiques de bureau (3 ordinateurs, 2 imprimantes) en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital
- Logiciel de gestion de laboratoire (Glims v9, Septembre 2021)
- Logiciel de management de la qualité Kalilab
- Logiciels de bureautique (Pack Office)
- Logiciel d'analyse de séquence (accessible via l'INSERM et la plateforme de NGS du Service de génétique)
- Accès Internet sécurisé, messagerie sécurisée APHP

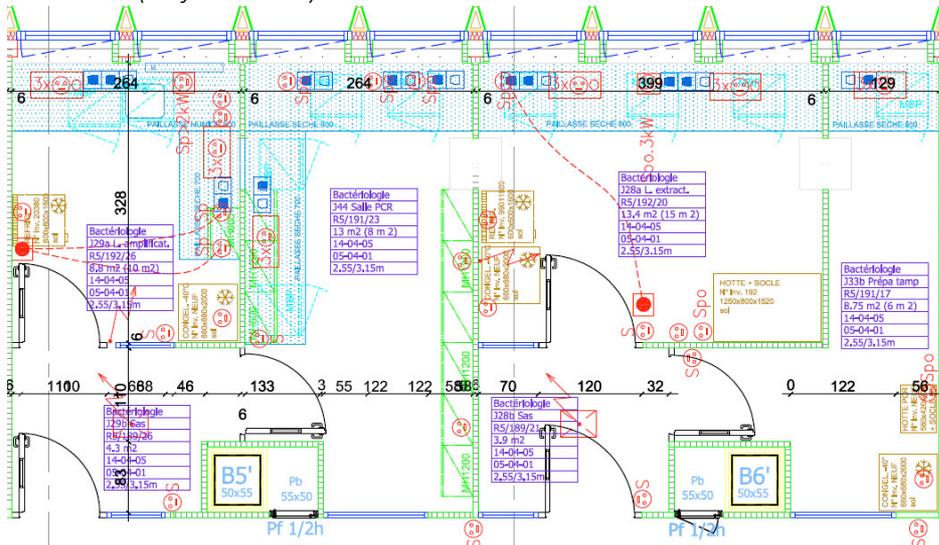
### L'équipement mutualisé avec le laboratoire hospitalier et l'équipe Institut Cochin :

#### *Techniques de microbiologie phénotypique*

- 1 chaîne robotisée d'ensemencement et lecture de type BD Kiestra (2015)
- 1 spectromètre de Masse MALDI-ToF (depuis février 2011, Bruker)
- 2 automates d'identification et d'antibiogramme de type Vitek2 (bioMérieux)
- 2 appareils SirScan permettant une lecture interprétative des antibiogrammes (i2A) couplés à une tour d'incubation et de lecture automatisée

- 1 système Sensititre Vision (Thermo Scientific) pour la lecture des antibiogrammes en milieu liquide
- 8 Congélateurs à -80°C

Techniques de biologie moléculaire réalisées dans des pièces dédiées organisées selon le plan ci-dessous (surface 52 m<sup>2</sup>)



- Une pièce Pré-PCR avec 1 poste de sécurité PCR
- Une pièce Extraction comprenant 2 extracteurs d'ADN (EasyMag, bioMérieux) et 1 scelleur de plaque (Bio-Rad)
- Une pièce Amplification comprenant :
  - 4 thermocycleurs en point final (3 Applied Biosystems et 1 Bio-Rad)
  - 5 thermocycleurs de PCR en temps réel (3 Bio-Rad, 2 Applied Biosystems)
- Une pièce Post-PCR comprenant :
  - Appareil d'électrophorèse en champ pulsé (Chef mapper Bio-Rad)
  - Matériel d'électrophorèse en gel d'agarose
  - Appareils de capture électronique des images (Gel docXRS /Biorad)

Le laboratoire s'équiperà à l'automne 2022 d'un séquenceur de nouvelle génération (*Next generation sequencing* NGS) Illumina iSeq 100 pour le séquençage en urgence des génomes complets de souches responsables d'épidémies et de cas groupés. Ce système permettra le séquençage de 8 échantillons en moins de 24h et remplacera la technique d'électrophorèse en champ pulsé pour les analyses de liens de clonalité entre les souches.

Le laboratoire possède un équipement informatique qui lui permet d'utiliser *in situ* les programmes informatiques nécessaires à l'analyse des séquences d'ADN et de génomes (Geneious), les analyses phylogénétiques (Geneious, Splitsree), la confection d'amorces pour la PCR en temps réel (Beacon Designer) pour lesquels les licences d'utilisation sont à jour.

L'équipement mutualisé avec le service de génétique du DMU Bio Phy Gen :

- 2 séquenceurs AB Prism 3500 XL Dx

L'équipement mutualisé avec la plateforme Genom'IC de l'Institut Cochin :

- Accès par VPN au serveur informatique (processeur 50 cœurs, 256 Go de RAM) permettant l'analyse des séquences de génome complet.

## 2.3. Travaux de recherche

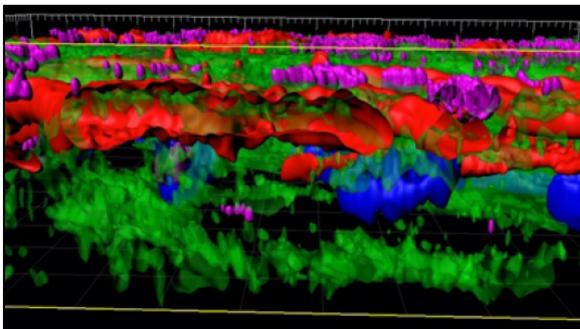
### 2.3.1. Thématiques de recherche

Les Dr Asmaa Tazi et Céline Plainvert et la Pr Claire Poyart sont membres de l'équipe « Bactéries et Périnatalité » à l'Institut Cochin (Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR8104), équipe co-dirigée par Claire Poyart et Agnès Fouet (DR CNRS). L'équipe a été recréée pour la période 2018-2024 (<https://institutcochin.fr/equipes/bacteries-perinatalite>).

Les principaux objectifs de nos travaux de recherche en lien avec le CNR-Strep visent à définir les bases moléculaires et à élucider les facteurs ainsi que les interactions hôte-pathogène impliqués dans la pathogenèse des infections à SGA et à SGB dans le contexte de la périnatalité en particulier.

#### A. *Streptococcus pyogenes* (SGA)

*S. pyogenes* est une bactérie strictement humaine commensale de l'oropharynx, responsable d'un vaste spectre de pathologies allant d'infections bénignes telles que l'angine ou la scarlatine à des infections sévères de mauvais pronostic telles que la fasciite nécrosante, le syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) ou la fièvre puerpérale, autrement dit l'endométrite du post-partum. Nos travaux de recherche fondamentale étudient les premières étapes des infections invasives qui impliquent l'adhésion du SGA au tissu endométrial, la multiplication et la colonisation de ce tissu et enfin son invasion (Fig. 2). L'objectif est d'identifier les facteurs bactériens impliqués au cours de ce processus infectieux ainsi que la réponse de l'hôte qui les accompagne. Pour ce projet, nous nous basons essentiellement sur une souche de SGA de type *emm28*, celui-ci étant fréquent en Europe et en Amérique du Nord et décrit comme associé aux infections gynéco-obstétricales.

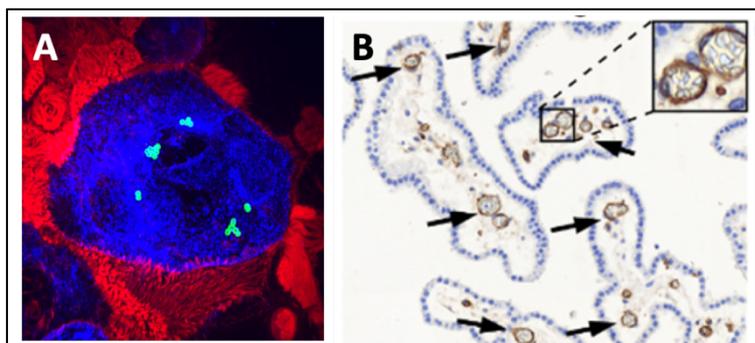


**Figure 2. Représentation d'un tissu endométrial infecté par le SGA.**

Représentation en 3 dimensions à l'aide du logiciel Imaris d'un tissu décidual infecté pendant 16h par le SGA et observé en microscopie optique confocale après immunomarquage. Les bactéries sont visibles en violet, la fibronectine (surface tissulaire) en rouge, le collagène en vert et les noyaux cellulaires en bleu. Grossissement x 40. (D'après Weckel et al, J Clin Invest. 2021).

#### B. *Streptococcus agalactiae* (SGB)

*S. agalactiae* est une bactérie commensale des tractus digestif et urogénital présente chez 10 à 30 % des individus mais également la première cause d'infection néonatale invasive (sepsis, méningite) à travers le monde et une cause majeure d'infection invasive chez les adultes de plus de 65 ans ou atteints de pathologies sous-jacentes (diabète, cancer, etc.). Nos travaux de recherche visent essentiellement à comprendre la dualité du comportement du SGB dans son comportement vis-à-vis de l'hôte et les mécanismes qui mènent du commensalisme à la pathogénicité. Nous nous intéressons en particulier aux facteurs de virulence bactériens qui permettent le franchissement des barrières physiologiques que sont la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique, aux mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le franchissement de ces barrières (Fig. 3), ainsi qu'aux facteurs de l'hôte (facteurs génétiques, développement physiologique, microbiote) qui le prédisposent aux infections à SGB.



**Figure 3. Franchissement par le SGB des barrières physiologiques de l'hôte.**

**(A) Franchissement de la barrière intestinale par transcytose à travers une cellule M.** Microscopie confocale permettant d'observer l'interaction du SGB (en vert) avec les cellules spécialisées de la barrière intestinale que sont les cellules M (en bleu), identifiées comme la porte d'entrée privilégiée du clone de SGB hypervirulent CC-17 pour les infections invasives. Les entérocytes apparaissent en rouge sur cette image. **(B) Franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les plexus choroïdes.** Analyse immunohistochimique sur coupes tissulaires de cerveau de nouveau-né montrant des SGB (brun dense) en contact avec les cellules endothéliales cérébrales exprimant des intégrines spécifiques (brun). Les noyaux des cellules épithéliales de plexus choroïdes apparaissent en bleu. (D'après Hays et al. *ELife*. 2019 ; Deshayes de Cambronne et al. *J Clin Invest*. 2021).

priviliégée du clone de SGB hypervirulent CC-17 pour les infections invasives. Les entérocytes apparaissent en rouge sur cette image. **(B) Franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les plexus choroïdes.** Analyse immunohistochimique sur coupes tissulaires de cerveau de nouveau-né montrant des SGB (brun dense) en contact avec les cellules endothéliales cérébrales exprimant des intégrines spécifiques (brun). Les noyaux des cellules épithéliales de plexus choroïdes apparaissent en bleu. (D'après Hays et al. *ELife*. 2019 ; Deshayes de Cambronne et al. *J Clin Invest*. 2021).

### C. Pathogénomique des infections à SGA et SGB

Ce dernier projet vise à élucider les événements moléculaires génétiques contribuant aux infections à SGA et SGB, notamment *i)* aux infections épidémiques à SGA, *ii)* aux infections néonatales récidivantes à SGB et *iii)* à certaines manifestations cliniques des infections à SGB, particulières par leur caractère exceptionnel, telles que dermohypodermite et fasciites nécrosantes. Nous nous appuyons sur la collection de souches du CNR-Strep et sur leur parfaite caractérisation sur le plan microbiologique et clinique grâce aux informations fournies par nos correspondants pour identifier des facteurs de virulence spécifiques, des polymorphismes génétiques et des modifications des circuits de régulation de l'expression des gènes impliqués dans la virulence.

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

- Séquençage à haut débit pour la caractérisation des populations de SGA et de SGB ;
- Mutagenèse par transposition ou remplacement allélique ;
- Approches biochimiques pour la caractérisation des interactions avec des ligands potentiels ;
- Modèles de culture cellulaire pour l'étude des capacités d'adhésion, d'invasion et de transcytose des différentes souches et mutants ;
- Modèle d'explants tissulaires *ex vivo*, en particulier de décidue pour l'étude de l'invasion tissulaire ;
- Modèles murins pour étudier les capacités de colonisation, de franchissement des barrières physiologiques et d'échappement à la réponse immune.

#### 2.3.2. Faits marquants 2017-2021

##### A. **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» labellisé en 2013. Il avait pour but de déterminer si les souches de SGB hypervirulent CC-17 colonisaient mieux le tube digestif du nouveau-né que les souches non CC-17. La constitution de la cohorte a eu lieu d'octobre 2012 à mars 2015 et a permis l'inclusion de 948 couples mère-enfant dans trois maternités d'Île-de-France (Port-Royal, Louis Mourier et St-Joseph). Cette étude a permis la constitution d'une banque biologique majeure, incluant des prélèvements sanguins et vaginaux maternels, des prélèvements de sang de cordon et des prélèvements de selles de nouveau-nés depuis la naissance jusqu'à 60 jours après l'accouchement.

Parmi les 948 couples mère-enfant inclus, les données recueillies pour 890 d'entre eux (94%) ont été analysées et ont fait l'objet de plusieurs publications et de plusieurs présentations dans des congrès internationaux au cours de la mandature 2017-2021 (Plainvert et *al.* Eur J Clin Microbiol. 2018, PMID : 29082442 ; Tazi et *al.* Clin Infect Dis. 2019, PMID : 30946447 ; Plainvert et *al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021, PMID : 32812077). Ils ont en particulier permis de démontrer que le clone néonatal hypervirulent de SGB CC-17 possédait des capacités accrues de colonisation post-natale, travaux qui ont fait l'objet d'un éditorial dans la revue Clin Infect Dis (Ratner. Clin Infect Dis. 2019, PMID : 30945730).

### **B. *Projet StrepB17 (Financement PRTS ANR DGOS)***

Le projet StrepB17 a été coordonné par le CNR-Strep et a associé quatre équipes qui ont mis leurs expertises en commun pour déterminer si des interactions réciproques entre le microbiote intestinal et le système immunitaire facilitaient 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 existait des facteurs prédisposant les nouveau-nés à l'acquisition d'une souche de SGB CC-17 et au développement d'une infection.

#### **Objectifs :**

1. Comprendre si et comment le microbiote intestinal influence la colonisation des nouveau-nés par le SGB CC-17.
2. Étudier l'impact du régime alimentaire (lait maternel, lait artificiel) sur la colonisation des nouveau-nés par le SGB CC-17.
3. Déterminer la protection conférée par l'immunité humorale maternelle (IgG et IgA) sur la colonisation des nouveau-nés par les SGB CC-17 et non CC-17.
4. Déterminer si les souches de SGB isolées des couples mères-enfants sont identiques et si l'environnement influence l'expression de facteurs de virulence spécifiques.

#### **Résultats :**

L'analyse métagénomique comparative des selles de nouveau-nés colonisés ou non par le SGB à 21 et 60 jours de vie (n=100) a été réalisée et montre des signatures métagénomiques spécifiques de chaque condition. Le travail effectué en collaboration avec MetaGenoPolis (INRAe) est finalisé et sera soumis pour publication en 2022.

Les taux d'anticorps maternels dirigés contre plusieurs protéines de surface de SGB ont été corrélés à la colonisation des nouveau-nés par le SGB. Les analyses montrent que le taux d'anticorps de certaines d'entre elles sont associées à une moindre colonisation digestive du bébé et auraient par conséquent un effet protecteur. Un article et une demande de brevet seront soumis d'ici la fin de l'année 2022.

L'analyse comparative des génomes de SGB isolées de couples mère-enfant a révélé des mutations pathoadaptatives et les résultats obtenus ont fait l'objet de deux publications réalisées en collaboration avec P. Glaser de l'Institut Pasteur (Almeida et *al.* J Bacteriol. 2015, PMID: 26283765 ; Almeida et *al.* mSystems. 2017, PMID: 28904998).

### **C. *Projet Antibiothérapie perpartum et microbiote intestinal du nouveau-né (Financement FRM « Microbes & Fungi »)***

**Objectifs :** Les objectifs de ce projet coordonné par Asmaa Tazi et Claire Poyart sont de déterminer, à partir d'une cohorte de couples mère-enfant, l'impact de l'antibioprophylaxie *perpartum* administrée pour la prévention du risque infectieux néonatal (en cas de colonisation maternelle à SGB par exemple) et de l'allaitement sur *i)* le microbiote vaginal maternel, *ii)* la composition et la fonction du microbiote néonatal, et *iii)* les conséquences sur le développement du système intestinal néonatal. L'atteinte des objectifs de ce projet repose sur la mise en œuvre de techniques de métagénomique fonctionnelle utilisant le séquençage à haut débit, de métabolomique, d'analyses immunologiques d'échantillons de selles de nouveau-nés et de modèles animaux. Ces analyses sont notamment réalisées sur les collections biologiques constituées lors des essais Col StreptoB (financement APHP, Institut Mérieux, Institut

Pasteur, clinical trial n°NCT 01719510 porté par Claire Poyart, mis en place dans le cadre du DHU « Risques et Grossesse ») et StrepB 17 (financement PRIS ANR DGOS) qui visaient eux-mêmes à étudier le rôle du microbiote et de l'immunité dans la colonisation néonatale à SGB.

**Méthodes :** Ce projet est divisé en 4 lots de travail ou workpackages (WP) dédiés aux analyses de métagénomique (WP1), de métabolomique (WP2), à l'analyse des capacités génétiques du SGB à coloniser le système intestinal (WP3) et à l'étude de modèles animaux pertinents pour l'analyse de l'impact du microbiote sur le développement du système intestinal et immunitaire du nouveau-né (WP4).

**Résultats préliminaires :** Par analyse métagénomique shotgun, des signatures métagénomiques à l'échelle du genre et de l'espèce bactérienne spécifiques de la colonisation intestinale infantile par le SGB et en particulier par le clone hypervirulent CC17 responsable du syndrome tardif ont été identifiées. La relation entre la diversité du microbiote, le régime alimentaire des nourrissons (lait maternel ou lait maternisé) et ces signatures métagénomiques est également étudiée. Les analyses par métabolomique des selles de nouveau-nés ont été effectuées par la société Proteomic Solutions fin 2021 et seront corrélées aux analyses métagénomiques. La publication de ces travaux initialement prévue en 2021 a été retardée par la crise sanitaire due au SARS-Cov2 et sera finalisée en 2022.

**Perspectives :** Le projet vise à identifier les facteurs du SGB essentiels à la colonisation intestinale ainsi que les interactions hôte-microbiote qui favorisent l'invasion par le SGB en modulant la maturation de la barrière intestinale. Nous espérons ainsi apporter des éléments qui permettront de mieux comprendre la physiopathologie des infections à SGB chez le nouveau-né et le nourrisson, d'identifier des biomarqueurs (microbiote intestinal, métabolites, marqueurs immunologiques) permettant de dépister les nouveau-nés à risque d'infection et les meilleures cibles pour le développement d'outils diagnostiques et thérapeutiques en particulier dans le domaine de la vaccinologie.

**D. *Projet Inspire, Innovative Strategies for Perinatal Infectious Risk Reduction (Financement BPI PSPC, porteur BforCure)***

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.

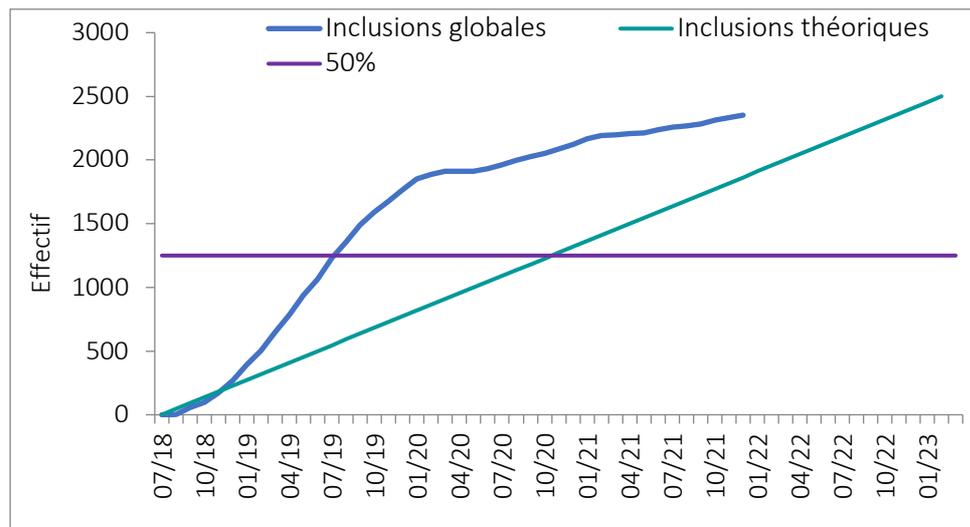
**Contexte :** Les infections néonatales sont un problème majeur de santé publique. Actuellement, leur prévention repose sur *i)* l'antibioprophylaxie *perpartum* en cas de colonisation vaginale maternelle à SGB et *ii)* l'antibiothérapie probabiliste en cas de facteurs de risque d'infection périnatale, tels que la rupture prolongée des membranes (RPM). Alors que l'antibiorésistance augmente, limiter 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 thérapeutique en urgence. Les équipes de la FHU PREMA qui incluent les équipes de l'ancien DHU « Risques et Grossesse », de l'Institut Pasteur, de l'Institut Cochin et l'entreprise BforCure, coordinatrice du projet, proposent une approche intégrative permettant d'optimiser la prévention des infections néonatales.

**Objectifs :** *i)* Développer un test de diagnostic rapide au lit de la patiente 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 à 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. Ce projet a débuté en août 2018 avec pour objectif l'inclusion

de 2 500 femmes enceintes sur 5 ans incluant différents contextes cliniques (grossesse sans particularité, menace d'accouchement prématuré, RPM à terme et avant terme) pour lesquelles des échantillons biologiques sont collectés.

**Résultats préliminaires :** Le total des inclusions au 31 décembre 2021 s'élevait à 2 352 réparties sur les 3 centres (Bichat, Cochin-Port Royal, Louis Mourier) (Fig. 4). La collection biologique en lien avec ces inclusions représente à ce jour plus de 3 330 prélèvements vaginaux dont les résultats de culture standard sont en cours d'analyse. En parallèle 1 184 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 et des issues de grossesse est en cours d'analyse.



**Figure 4.** Courbe des inclusions du protocole Inspire (31 décembre 2021).

**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.

**E. 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 (Financement EDCTP2 Union Européenne, porteur K. Le Doare, Saint George University of London)**

**Objectifs :** L'objectif principal du projet PREPARE est d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la vaccination maternelle contre le SGB pour la prévention des infections chez le nouveau-né et le nourrisson. Le projet est coordonné par la St George University of London dans le cadre d'un projet européen soutenu par l'EDCTP (partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques). Il implique des partenaires académiques européens (Angleterre, France, Italie, Pays-Bas), africains (Ouganda) et des partenaires privés (Minervax, Pfizer).

**Méthodes :** Le projet est basé sur la constitution de cohortes de mères-enfants et de nouveau-nés infectés ou non, sur l'analyse des échantillons de sérum issus de sang de cordon pour valider le degré de protection conféré par les anticorps maternels anti-SGB et enfin sur le développement par les partenaires industriels de vaccins anti-SGB et sur des essais cliniques menés en collaboration avec les partenaires hospitaliers pour la validation de ces vaccins. L'équipe du CNR-Strep participe à ce projet par la mise à disposition des échantillons de sérum issus de sang de cordon collectés dans le cadre des protocoles ColstreptoB et StreptB17.

**Résultats préliminaires :** un total de 50 échantillons sera envoyé à nos partenaires pour la quantification des anticorps présents dans le sang de cordon.

**Perspectives :** Le développement d'un vaccin anti-SGB efficace contre l'ensemble des souches responsables d'infection néonatale permettrait grâce au transfert placentaire des IgG maternelles de prévenir la très grande majorité des infections néonatales sans administration d'antibiotiques *perpartum*. Étant donné la demi-vie des IgG (21 jours), la vaccination permettrait également de conférer une protection vis-à-vis des infections tardives jusqu'à 6 à 8 semaines de vie, soit environ 75% d'entre elles.

#### **F. Valorisation industrielle**

- Production, en partenariat avec BioASTER, bioMérieux et l'Institut Pasteur de Paris, d'anticorps monoclonaux spécifiques du clone de SGB CC-17 pour le développement de tests immunoenzymatiques de diagnostic rapide.
- Partenariat avec Biosynex pour la validation des performances analytiques d'un test de dépistage rapide de SGB sur des souches cliniques ; un partenariat sera conclu pour le dépistage à partir de prélèvements vaginaux.
- Partenariat avec BforCure pour la validation des performances analytiques d'un test de dépistage rapide de SGB, d'identification du clone CC-17 et de la résistance à la clindamycine à partir d'échantillons vaginaux.

#### **2.3.3. Collaborations**

**Nationales :** L. Aymeric (Université de Nantes), S. Bonacorsi (CNR *E. coli*), V. Cattoir (CNR Antibiotique Entérocoques), B. Chassaing (I. Cochin), R. Cohen (réseau Active), J-W. Decousser (APHP), X. Duval (AEPEI, réseau COMBACTE méningite), A. Firon (I. Pasteur), P. Glaser (I. Pasteur), A. Gruss (INRAe), S. Kennedy (I. Pasteur), P. Lanotte (CHU de Tours), M-F. Lartigues (CHU de Tours), A. Le Monnier (Hôpital St Joseph, Paris), H. Lelouard (CIML), C. Méhats (I. Cochin), M.C. Ploy (réseau des ORP ; CHU de Limoges), C. Rodriguez (CHU Henri Mondor), P. Sikias (Observatoire INBP, Ile-de-France), P. Trieu-Cuot (I. Pasteur), F. Vandenesch (CNR Staphylocoques), E. Varon (CNR Pneumocoques), Maternités FHU PREMA (F. Goffinet, V. Tsatsaris, L. Mandelbrot).

**Internationales :** A. Berardi (Modena, Italie), MW. Bijlsma (Amsterdam, Pays-Bas), A. Carmo (Porto, Portugal), P. Heath (London, UK), G. Kahmeter (EUCAST, Suède), P. Kovarik (Vienne, Autriche), K. Le Doare (London, UK), E. Matuschek (EUCAST, Suède), P. Melin (CNR Strepto B, Liège, Belgique), A. Norrby-Teglünd (Stockholm, Suède), N. Opavski (CNR-Streptocoques, Belgrade, Serbie).

## **2.4. Capacités techniques du laboratoire**

### **2.4.1. Diagnostic et identification des agents pathogènes**

La liste des techniques disponibles au laboratoire pour le diagnostic et l'identification est répertoriée dans le tableau ci-dessous.

L'identification des souches réceptionnées est réalisée dans un premier temps par spectrométrie de masse MALDI-Tof (Bruker Daltonics) à partir de la base de spectres enrichie selon les données du CNR-Strep. Une identification moléculaire par séquençage du gène *sodA* n'est réalisée que si cette première identification est ambiguë.

**Tableau II.** Techniques pour le diagnostic et l'identification.

Techniques	Streptocoque du Groupe A (SGA)	Streptocoque du Groupe B (SGB)	Autres streptocoques
<b>Identification</b>			
Phénotypique	+	+	+
MALDI-Tof MS	+	+	+
Moléculaire ( <i>sodA</i> )	Ns	Ns	+/-
<b>Antibiogramme</b>			
Diffusion en milieu gélosé	+	+	+
Microdilution en milieu liquide	Ns	Ns	Ns
Mesure des CMI <sup>a</sup> (E-test)	Ns	Ns	Ns
<b>Sérologie</b>			
ASLO	sur demande	Na	Na
ASDOR	sur demande	Na	Na

<sup>a</sup> Concentration minimale inhibitrice ; Ns, non systématique, Na, non applicable.

#### 2.4.2. Typage des agents pathogènes

La liste des techniques disponibles au laboratoire pour le typage des streptocoques est répertoriée Tableau III.

**Tableau III.** Techniques pour le typage des streptocoques.

Techniques	Streptocoque des Groupes A, C et G (SGA, SGC, SGG)	Streptocoque du Groupe B (SGB)	Autres streptocoques
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques (PCR multiplex)	+	+	+
Génotypage <i>emm</i> (PCR – séquençage)	+	-	-
Typage capsulaire (PCR multiplex)	-	+	+/-
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent (PCR simplex / multiplex)	Toxines	CC-17	sur demande
ECP <sup>a</sup>	Ns	-	-
MLST <sup>b</sup> (PCR – séquençage)	Ns	Ns	Ns
WGS <sup>c</sup>	Ns	Ns	Ns

<sup>a</sup> Electrophorèse en champ pulsé, technique réalisée dans le cadre d'épidémie ou de cas groupés ; <sup>b</sup> *Multi-locus sequence typing*, typage réalisé dans le cadre de projets de recherche pour analyse d'une population ; <sup>c</sup> *Whole genome sequencing*, séquençage à haut débit du génome complet, technique réalisée dans le cadre d'épidémie ou de cas groupés et pour des projets de recherche pour analyse d'une population ; Ns, non systématique.

Les techniques de typage par électrophorèse en champ pulsé et MLST utilisées dans le cadre d'investigation de cas groupés ou pour des analyses globales de populations bactériennes sont de moins en moins utilisées au profit des techniques d'analyse par séquençage du génome complet (WGS). Néanmoins, ces techniques restent disponibles, notamment pour la comparaison des performances des différentes méthodes et la validation des techniques les plus récentes.

Pour les analyses non urgentes (analyses globales de populations bactériennes, études rétrospectives), le séquençage complet des génomes est réalisé par la Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur ou par la plateforme Genom'IC de l'Institut Cochin. Pour les analyses urgentes, le laboratoire a prévu de s'équiper à l'automne 2022 d'un séquenceur Illumina iSeq100 pour procéder lui-même au séquençage des génomes dans le cadre d'investigation de cas groupés.

### 2.4.3. Collection de souches

#### A. Collection biologique du CNR-Strep

Le CNR réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. Au cours de la dernière mandature 2017-2021, 7 949 souches ont été expertisées par le CNR, portant l'ensemble de la collection générée entre avril 2006 et décembre 2021 à un total de 20 079 isolats cliniques de streptocoques (SGA n=11 260, 56% ; SGB n=5 142, 25% ; SGC/SGG n=1 528, 8% ; autres streptocoques n=2 149, 11%).

Le CNR-Strep dispose également de souches de référence achetées à la collection de l'Institut Pasteur. Un souchier global informatisé sur une base de données Excel a été réalisé depuis la création du CNR-Strep en avril 2006 pour lequel l'ensemble des données figurant sur les feuilles de demande ainsi que les résultats d'expertise sont renseignés. Les souches sont systématiquement réisolées, vérifiées quant à leur identification, congelées à -80°C en bouillon BHI glycérolé. L'ensemble des congélateurs est placé sous surveillance informatique et localisé dans des pièces dédiées climatisées. Toutes les données sont sauvegardées sur le système informatique de l'hôpital et sur deux disques durs de manière automatique et journalière.

Les souches bactériennes qui sont confiées au CNR-Strep restent la propriété du « microbiologiste correspondant ». Dans le cas où une expertise complémentaire d'intérêt scientifique ou épidémiologique est envisagée, celle-ci est réalisée avec l'accord de celui-ci et le choix du laboratoire expert lui revient de droit.

Le CNR-Strep tient à la disposition de la communauté scientifique les souches de référence de sa collection ainsi que des isolats caractérisés phénotypiquement et génotypiquement qui auront fait l'objet de publications.

#### B. Collection de l'équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin (Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR8104)

L'équipe associée à l'Institut Cochin possède toutes les souches types nécessaires à son activité (streptocoques et germes apparentés) ainsi que les souches dont le génome a été séquencé. Ces souches sont incluses dans le souchier commun qui comprend également de nombreux mutants de streptocoques construits par le laboratoire ou obtenus de collègues. Ces mutants sont utilisés pour des études de virulence ou de sensibilité aux antibiotiques. Notre souchier contient 2 131 entrées accessibles par recherche indépendante dans une base de données «Filemaker Pro11» automatiquement sauvegardée sur 2 disques durs. Les souches bactériennes sont dupliquées et conservées à -80°C en bouillon BHI glycérolé dans 2 congélateurs placés sous surveillance et situés dans des bâtiments différents.

### 2.4.4. Bases de données de séquences

Pour l'ensemble des souches de SGA expertisées au cours des mandatures 2011-2016 puis 2017-2021, la détermination du génotype *emm* a été réalisée après séquençage de la portion du gène *emm* qui code la région variable N-terminale de la protéine M. L'ensemble de ces séquences (> 10 000) est conservé dans la base de données du CNR et stocké dans un serveur délocalisé de l'hôpital. La détermination systématique du génotype *emm* nous a permis d'identifier de nouveaux sous-types au

sein d'un même génotype et donc de participer à la mise à jour de la base de données des séquences de référence du CDC (Center for Disease Control).

De la même façon, les séquences du gène *sodA* réalisées pour les souches de streptocoques d'identification difficile (> 1 000) ainsi que les séquences obtenues par MLST pour les analyses de population des SGA et SGB sont conservées dans la base de données du CNR et stockées dans un serveur délocalisé de l'hôpital.

Enfin, les **génomés complets des souches de SGA (n=173) et SGB (n=323)** séquencés et publiés depuis 2011 sont accessibles dans les banques de données NCBI. Les données brutes de séquences réalisées par la Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur ou par la plateforme Genom'IC de l'Institut Cochin sont conservées dans les serveurs dédiés et sauvegardées par le CNR en 3 copies sur 3 disques durs distincts.

### 3. ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

### 3.1. Expertise microbiologique

#### 3.1.1. Réseau de partenaires du CNR-Strep

Le CNR-Strep se repose sur un réseau de laboratoires de biologie médicale afin de collecter le maximum de souches de streptocoques dans un souci de représentativité de la surveillance épidémiologique. Ce réseau est constitué de 399 laboratoires, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU (11%), 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61%) et 114 LBM privés de ville (28%). Ce réseau est réparti sur l'ensemble du territoire ainsi que parmi les territoires ultra-marins qui représentent 5% des correspondants (Fig. 5). Ces territoires ultra-marins incluent l'île de La Réunion, les Antilles françaises (Guadeloupe, Martinique, Saint Martin), la Guyane, la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie Française.

Parmi ces 399 laboratoires correspondants, 314 (79%) sont inscrits sur le site internet du CNR-Strep et disposent ainsi de leurs résultats sécurisés accessibles en ligne.

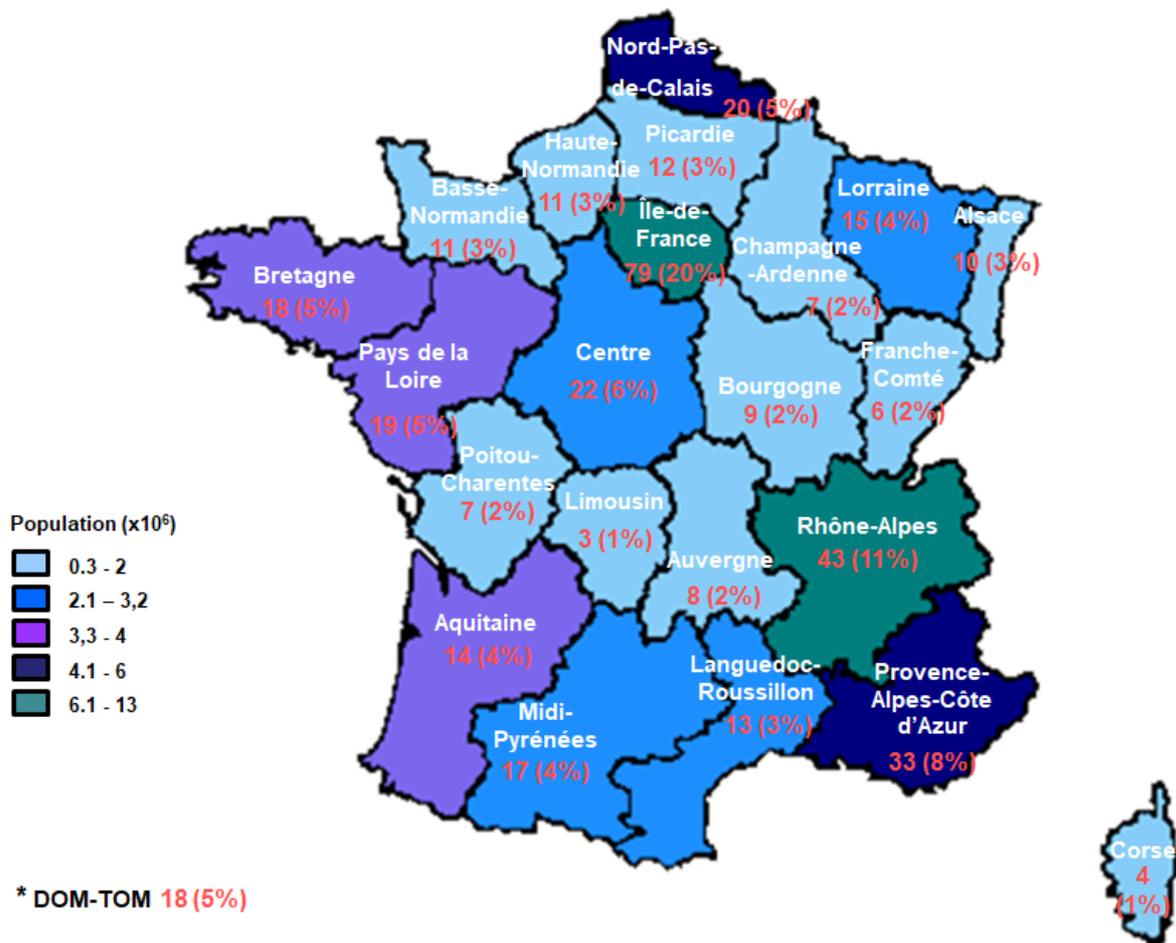


Figure 5. Répartition des 399 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2022).

### 3.1.2. Collection biologique

#### A. Mode de constitution

Les infections invasives à streptocoques ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire. Toutefois, les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique de 2006 invitent les biologistes à envoyer au CNR toutes les souches de SGA isolées au sein d'un même service sur une période de 6 mois pour comparaison des souches. Concernant les infections communautaires sévères à SGA nécessitant une hospitalisation, il est recommandé d'envoyer la souche au CNR. Enfin, dans le cadre de la surveillance épidémiologique par le réseau EPIBAC, le type capsulaire des souches de SGB est colligé mais il s'agit d'une donnée non bloquante. Ainsi, seul l'envoi des souches de SGA isolées dans des contextes particuliers est recommandé. Finalement, le recrutement des souches de streptocoques par le CNR-Strep est très largement tributaire du volontariat de ses correspondants.

Selon la charte du CNR-Strep l'ensemble des souches invasives de streptocoques est susceptible d'être adressé pour expertise. La **définition d'une souche invasive** retenue par le CNR-Strep est la suivante : souche isolée à partir d'un site normalement stérile (i.e. hémoculture, liquide cérébrospinal, liquide issu de ponction pleurale, articulaire, pus profond, etc.) ou d'un site non stérile en association avec des manifestations cliniques sévères telles que syndrome de choc toxique streptococcique, dermohypodermite nécrosante, pneumopathie ou encore endométrite.

Le CNR-Strep expertise également certaines souches non invasives principalement celles isolées au cours de l'enquête réalisée lors de la survenue d'un cas groupé ou bien sur justification (échec de traitement, difficultés d'identification, phénotype particulier...). Enfin, dans le cas où plusieurs isolats sont reçus pour un même patient et que les premiers marqueurs moléculaires sont identiques, le typage moléculaire est appliqué sur l'isolat le plus invasif, les autres étant considérés comme des doublons.

#### B. Collection biologique expertisée au cours de la mandature 2017-2021

Au cours de la mandature 2017-2021 **7 949 souches de streptocoques** ont été versées à la collection de 12 130 souches du CNR-Strep. Les souches expertisées au cours de la dernière mandature se répartissent comme suit : 4 064 souches de SGA (51%), 2 212 souches de SGB (28%), 1 673 souches de streptocoques autres (21%) (Fig. 6).

Entre 2012 et 2019, le nombre de souches reçues par le CNR-Strep était en augmentation atteignant 1 769 isolats en 2019. **En 2020, année marquée par la crise sanitaire, le nombre de souches reçues par le CNR-Strep a diminué de 30% sur sa globalité en lien avec une réduction de 50% du nombre de souches de SGA**, alors même que le nombre de souches de SGB était équivalent à celui des années précédentes. L'année 2021 se caractérise par les mêmes tendances exception faite du nombre de souches de streptocoques d'autres espèces dont le nombre est multiplié d'un facteur 3 consécutivement à une enquête effectuée par le CNR-Strep entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 avril 2021. La répartition de ces isolats selon leur origine géographique est présentée dans la Figure 7. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions à l'exception du nombre d'isolats provenant des régions Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Bretagne et Aquitaine qui est faible au regard du bassin de population.

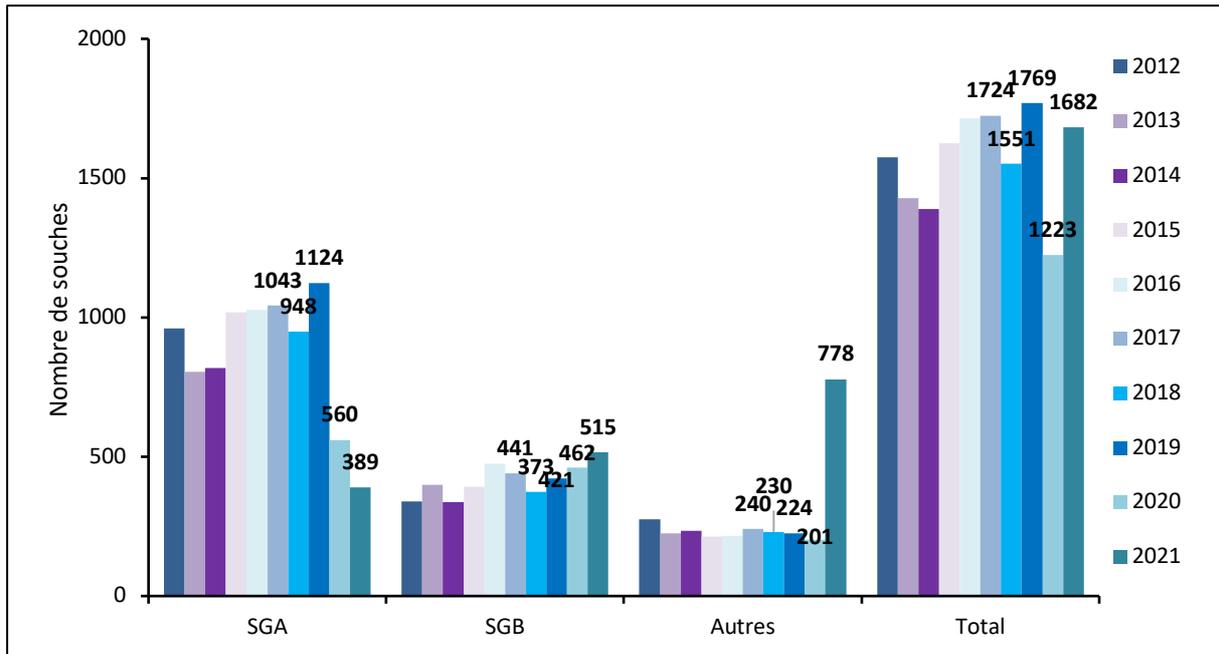


Figure 6. Évolution entre 2012-2021 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

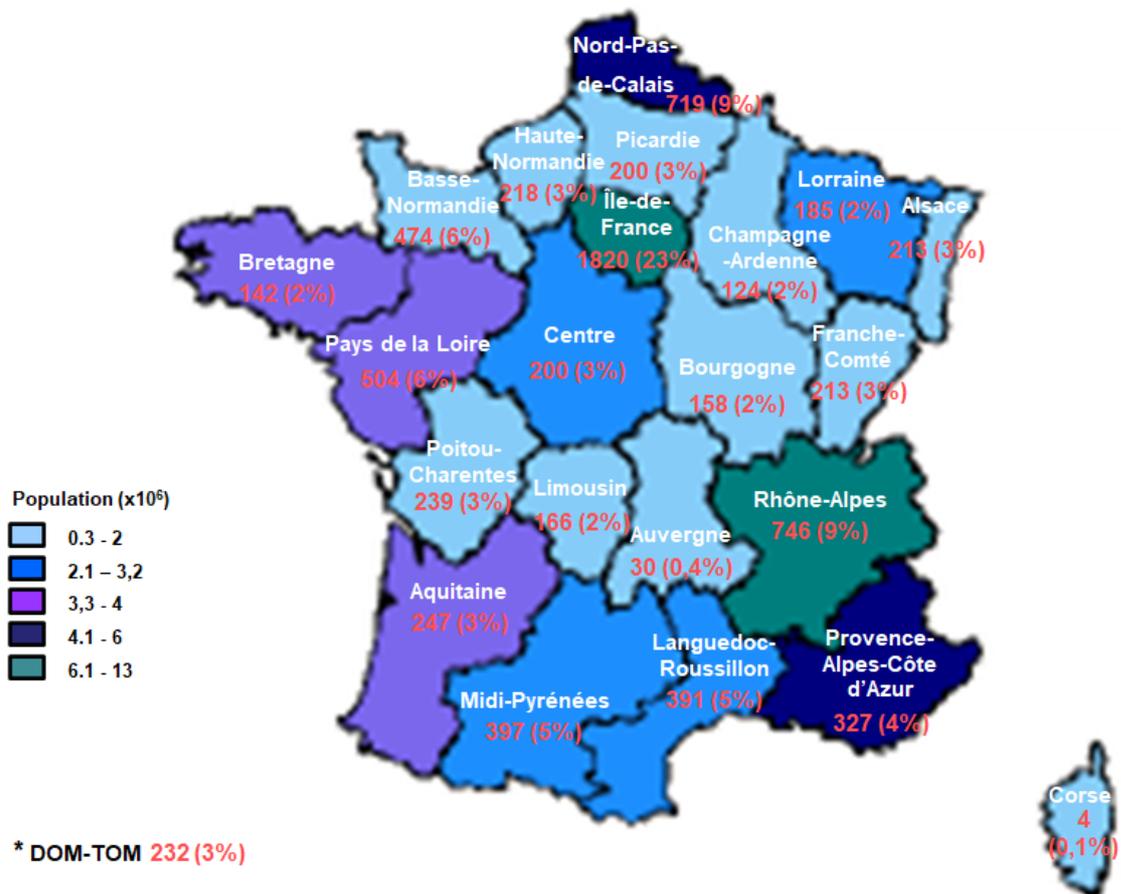


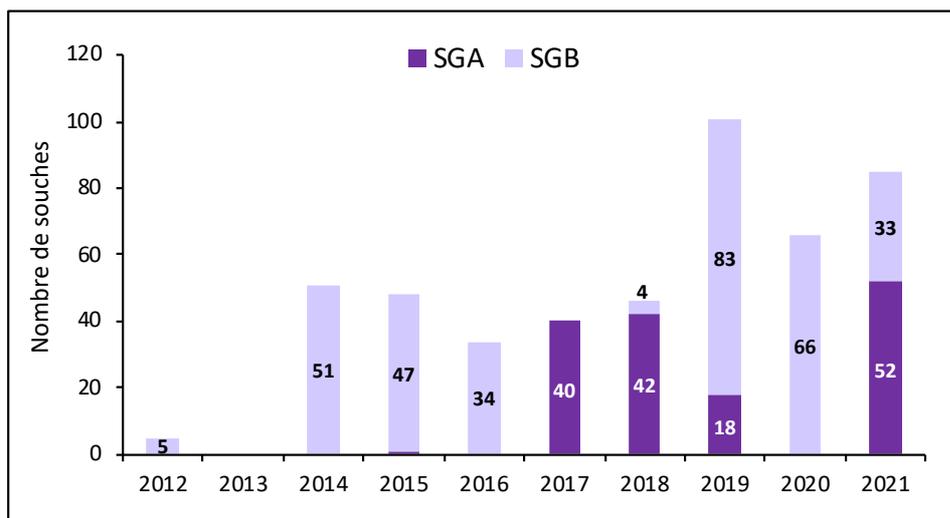
Figure 7. Répartition des 7 949 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep entre 2017 et 2021 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2022).

Entre 2017 et 2021, le CNR a également reçu 24 souches de streptocoques d'origine animale incluant 1 souche de *Streptococcus suis* isolée chez le sanglier et liée à un cas de méningite humaine et 23 souches responsables d'infections animales se répartissant comme suit : 13 *Streptococcus ruminantium*, 5 espèces du groupe *bovis/equinus*, 4 *S. suis* et 1 *Streptococcus ovis*. Les souches avaient principalement été adressées par le LABOCEA, laboratoire public de conseil, d'expertise et d'analyse en Bretagne dont l'activité est essentiellement dédiée aux analyses de biologie en santé animale.

### 3.1.3. Évolution des techniques

#### A. Séquençage complet du génome (Whole genome sequencing, WGS)

La principale évolution des techniques utilisées par le CNR-Strep pour l'expertise des souches au cours de la dernière mandature 2017-2021 concerne **l'utilisation du NGS** pour l'analyse des souches. Le nombre de souches pour lesquelles le CNR a réalisé un **WGS** au cours des 10 dernières années est représenté Figure 8. En 2018, le CNR-Strep a contractualisé avec la plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur le WGS par NGS (Illumina MiSeq) des souches de streptocoques. La montée en puissance jusqu'à un volume de 400 souches par an initialement prévue a été fortement impactée par la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19. En 2020, la baisse d'activité enregistrée par le CNR ajoutée au redéploiement du personnel paramédical vers les activités liées à la Covid-19 ont limité le recours à cette technique ; une réascension de cette activité est observée en 2021.



**Figure 8.** Évolution du nombre annuel de séquençages complets de génomes réalisés par le CNR-Strep au cours des 10 dernières années.

La mise en place de l'activité de WGS a été la suivante :

En 2017, le CNR-Strep a conduit une investigation autour d'une **épidémie d'infections nosocomiales** dues à des SGA de type *emm89* survenue dans une unité d'oncologie post-chirurgicale ayant concerné plus de 60 patients et s'étant prolongée sur une période de 20 mois malgré des mesures de contrôle des infections et des mesures de prophylaxie. Cinquante-six de ces souches de SGA ont été séquencées entre 2017 et 2018 et une relation phylogénétique a été établie (Plainvert *et al.*, Med Microbiol Immunol. 2018, PMID : 29936564).

Depuis 2018, le WGS par NGS des souches de SGA responsables de **cas groupés** pour la recherche de lien de clonalité est réalisé et les résultats sont comparés à ceux obtenus par électrophorèse en champ pulsé (ECP) pour validation de la technique. Au total, 78 souches ont été analysées dans ce cadre et l'analyse par WGS a été définitivement mise en place par le CNR en remplacement de l'ECP en 2022.

Depuis 2018, toutes les souches de streptocoques présentant des **phénotypes de résistance inhabituels** aux anti-infectieux sont systématiquement analysées par WGS afin d'identifier l'émergence et d'anticiper l'expansion de mécanismes de résistance et de clones multi-résistants. L'émergence en France d'un sous-clone de SGB néonatal hypervirulent et multi-résistant a ainsi été documentée en 2020 (Plainvert et *al.* Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049).

Depuis 2019, le typage phylogénétique par *Multi-Locus-Sequence-Typing* (MLST) initialement réalisé par PCR et séquençage des gènes de ménage a été progressivement remplacé par le **genome MLST (gMLST)** obtenu par WGS. Cette analyse est réalisée *via* le pipeline d'analyse bioinformatique de la plateforme institutionnelle galaxy de l'APHP (Vuillemin et *al.* Clin Microb Infect. 2021, PMID : 33007472).

Depuis 2019, toutes les souches de SGA et de SGB responsables de **manifestations cliniques particulières** telles que sévérité importante ou récurrence sont systématiquement analysées par WGS. Ainsi, une analyse des cas d'infections néonatales récidivantes à SGB répertoriées par le CNR-Strep depuis 2007 est en cours et a fait l'objet d'une communication orale à l'ECCMID en 2022 (article en préparation).

Au total, outre les génomes séquencés dans le cadre de projets scientifiques menés en collaboration avec ses partenaires, plus de **350 génomes de SGA et de SGB** ont été entièrement séquencés et déposés sur les bases de données publiques (NCBI) par le CNR-Strep au cours des 5 dernières années.

### **B. Identification et typage infra-spécifique**

En 2020, le CNR-Strep a mis en place le **typage moléculaire des souches de *S. suis*** en collaboration avec l'ANSES Laboratoire de Ploufragan/Plouzané, Unité d'Epidémiologie et bien-être du Porc, Ploufragan, France. Ce typage permet l'identification du type capsulaire et la détection de gènes de virulence.

En 2021, le CNR-Strep a été sollicité par le LABOCEA pour l'expertise de souches bovines, caprines et ovines non ou mal identifiées par les méthodes conventionnelles (automate Vitek®2, bioMérieux ; MALDI-Tof MS, Bruker). Une partie des souches expertisées a été identifiée par séquençage du gène *sodA* comme appartenant à l'espèce ***Streptococcus ruminantium*** (Pégné et *al.* Bulletin de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires. 2021). Les spectres correspondants (n=12) ont pu être incrémentés à la base MALDI-Tof locale du CNR-Strep, renforçant ainsi sa robustesse et ses performances.

### **C. Résistance aux anti-infectieux**

Deux principales évolutions ont été apportées au cours de la dernière mandature :

Depuis 2019, la **tolérance aux bêta-lactamines** (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) est recherchée pour l'ensemble des souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes. La recherche s'effectue dans un premier temps par mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) en milieu liquide (plaques Sensititre, ThermoFisher, réf. FRAMSPPC) puis dénombrement des bactéries survivantes dans les puits sans culture visible, mesure des et des concentrations minimales bactéricides (CMB) et calcul des ratios CMB/CMI.

La deuxième évolution concerne l'identification des **déterminants génétiques de la résistance des phénotypes L et LS<sub>A</sub>**, définis respectivement comme résistance isolée aux lincosamides et résistance aux lincosamides et aux streptogramines. Ces phénotypes demeurent exceptionnels parmi les souches de streptocoques bêta-hémolytiques (<1% des souches) mais concernent 4% des souches de streptocoques *viridans* et sont en particulier relativement fréquents chez les souches appartenant aux groupes *bovis/equinus* et *milleri*. Depuis 2019, le CNR-Strep a étendu le panel de déterminants

recherchés qui comprenait initialement uniquement *Inu(A)*, *Inu(B)*, *Inu(C)*, *Isa(A)* et *Isa(B)* pour inclure les déterminants *Inu(D)*, *Inu(E)*, *Isa(C)*, *Isa(D)* et *Isa(E)*.

### 3.1.4. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs, trousses

Les différents travaux d'évaluation des techniques et autres réactifs et trousses effectués par le CNR-Strep sur la période 2017-2021 sont détaillés ci-dessous par ordre chronologique. Ils incluent des évaluations d'automates, kits et réactifs commerciaux ainsi que l'évaluation de techniques mises en place par le CNR sur cette même période.

- Kit Xpert® GBS (Cepheid) pour le dépistage *intrapartum* de la colonisation vaginale à SGB (2014-2017). Le test de PCR en temps réel a été évalué dans le cadre du protocole ColStreptoB en comparaison à la culture conventionnelle (Plainvert *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018, PMID : 29082442).
- Performances analytiques du milieu MHF pour l'analyse de la sensibilité de SGB aux anti-infectieux (2017). A la demande du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), le CNR a évalué les performances de la gélose Mueller Hinton additionnée de 5 % de sang de cheval et 20 mg/L  $\beta$ -NAD (milieu MHF) pour la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques en comparaison des milieux MH et MH additionné de 5% de sang de mouton (gélose recommandée avant 2015). Cette étude menée sur un panel de 138 souches de SGB a montré que le milieu MHF présentait d'excellentes performances avec les limites suivantes : *i*) la détection du phénotype  $MLS_B$ -inductible est meilleure avec la lincomycine qu'avec la clindamycine dans les conditions d'espacement standard des disques et *ii*) l'effet inoculum est plus important sur milieu MHF, imposant un strict respect des recommandations émises par le CA-SFM pour la réalisation des antibiogrammes. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication au CA-SFM en novembre 2017 et d'une thèse / mémoire de DES de Biologie Médicale.
- Séquençage par NGS du génome complet des souches de SGA pour les recherches de lien de clonalité (2017-2019). En collaboration avec l'Institut Cochin et l'Institut Pasteur, le CNR-Strep a obtenu la séquence complète des génomes de souches de SGA responsables de cas groupés et d'épidémies nosocomiales (cf supra, Plainvert *et al.*, Med Microbiol Immunol. 2018, PMID : 29936564). La comparaison des résultats obtenus par WGS et de ceux obtenus par ECP ont permis de valider le NGS comme méthode fiable pour la recherche de lien de clonalité.
- Test syndromique Inspire « infections néonatales » (depuis 2018). Dans le cadre du protocole Inspire 2018-2023), 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 2 500 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 qui sera fourni par la société BforCure.
- Kit HiberGene GBS® commercialisé par la société AirDiag pour le dépistage *intrapartum* de la colonisation vaginale à SGB (2021). Le test de LAMP a été évalué dans une étude nationale prospective multicentrique (4 centres) coordonnée par le CNR-Strep (communication affichée RICAI 2021, article en préparation).
- Sensibilité aux antibiotiques des streptocoques « *viridans* » (2021). L'étude vise à comparer les méthodes d'étude de la sensibilité par diffusion en milieu gélosé et par dilution en milieu liquide. L'étude a été réalisée en collaboration avec l'EUCAST après sollicitation des correspondants du CNR-Strep pour l'envoi de l'ensemble des souches de streptocoques responsables d'infections invasives isolées entre mars et avril 2021 (communications affichées RICAI 2021, ECCMID 2022, article en préparation).

- Séquençage par NGS du génome complet des souches de SGB responsables de cas groupés d'infection néonatale en unité de soins intensifs (2021). Le caractère clonal des souches de SGB responsables d'infections néonatales limite l'utilisation des techniques classiques de typage pour l'analyse de lien de clonalité. L'analyse phylogénétique après WGS pour la recherche de lien de clonalité est apparue comme la technique la plus discriminante (article en préparation).
- Automate IR Biotyper® (Bruker) pour le typage et l'analyse épidémiologique des SGA et SGB (2021). La société Bruker s'est adressée au CNR en 2021 pour la présentation de l'automate IR Biotyper destiné au typage de souches microbiologiques par technologie infra-rouge. La mise à disposition de l'automate pour l'évaluation de ses performances a été programmée pour le 2<sup>ème</sup> trimestre 2022 et les résultats obtenus feront l'objet de communications à la RICAI et de publications.

### 3.1.5. Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Suite à l'accueil d'une biologiste du CNR serbe des streptocoques pour une durée de 4 mois en 2016, le CNR serbe des streptocoques a implémenté en 2017 dans le cadre de l'expertise des SGB la détermination moléculaire du sérotype capsulaire. Le travail de cette biologiste, intitulé « Molecular epidemiology of invasive and noninvasive group B *Streptococcus* circulating in Serbia » a consisté à caractériser sur le plan moléculaire une collection de 101 souches de SGB isolées en Serbie ainsi qu'à étudier la prévalence et les bases génétiques de la résistance aux antibiotiques de ces souches. Ce travail a fait l'objet d'une communication internationale à l'ECCMID en 2016 et d'une publication (Gajic et al. Int J Med Microbiol. 2019, PMID : 30389335).

## 3.2. Conseil et formation aux professionnels et aux autorités de santé

### 3.2.1. Conseil, formation et expertise aux professionnels de santé

#### A. Activités de formation

Les membres du CNR-Strep participent à la formation des cliniciens, des biologistes et d'autres professionnels de santé par le biais d'interventions dans des formations diplômantes, des publications de formation, des congrès et des séminaires. Les activités auxquelles les membres du CNR-Strep ont participé au cours de la dernière mandature, sont répertoriées ci-dessous.

#### Formations annuelles :

- Cours « Épidémiologie et diagnostic biologique des infections à SGB » (DIU Pathologies infectieuses de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né, Paris)
- Cours « Dépistage et diagnostic de l'infection à SGB » (DIU de médecine périnatale, Paris)
- Cours « Infections materno-fœtales » (DES de biologie médicale, Paris, 2 fois par an)
- Cours « Physiopathologie des infections à SGB » (M2 Institut Pasteur, Paris)
- 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 Paris Cité)

#### Publication de formation :

- Article « Identification de *Streptococcus ruminantium* chez les ruminants : première description à partir de 16 cas en France », Bulletin N°103 de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires, 2021

#### Séminaires et Webinaires :

- « Infections néonatales à SGB », Service de pédiatrie et réanimation néonatales, Hôpital Antoine Béclère, Clamart (2017)

- « Épidémiologie et bases génétiques de l'hypervirulence chez SGB », 33<sup>ème</sup> journée du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Nice (2017)
- « Bactéries émergentes en périnatalogie », 1<sup>ère</sup> journée d'infectiologie périnatale du DHU Risques et Grossesse, Paris (2017)
- « Colonisation des nouveau-nés par le SGB », Service de pédiatrie et réanimation néonatale, Hôpital Louis Mourier, Colombes (2018)
- « Facteurs prédisposant à la colonisation des nouveau-nés par le SGB », Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Cochin – Port-Royal, Paris (2019)
- « Facteurs prédisposant à la colonisation des nouveau-nés par le SGB », Service de réanimation néonatale, Hôpital Cochin – Port-Royal, Paris (2019)
- « Hypervirulence du SGB chez le nouveau-né : bases physiopathologiques », Institut Necker Enfants Malades, Paris (2020)
- « Dépistage *intrapartum* du SGB », XV<sup>ème</sup> journée de Microbiologie Clinique, congrès ESKA, Paris (2020)
- « Dépistage *intrapartum* du SGB », XXIV<sup>ème</sup> journée du collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière (ColBVH), Paris (2021)
- « Dépistage *intrapartum* du SGB : intérêt et retour d'expérience avec le test moléculaire Revogene GBS DS », Webinaire (2021)
- « Épidémiologie aujourd'hui en France des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* », Réseau des Hygiénistes du Centre – CPIAS, Blois (2021)

### **B. Encadrements d'étudiants**

Du fait de son intégration dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin, le CNR-Strep a l'opportunité de former et d'encadrer des internes du DES de biologie médicale pour des travaux de recherche en lien avec l'activité du CNR. Ces travaux font régulièrement l'objet de mémoires de DES ou de thèses d'exercice de médecine ou de pharmacie. Au cours de la dernière mandature, le CNR-Strep a encadré les travaux de **8 internes du DES de biologie médicale** qui ont conduit à **2 publications** (Vuillemin et al. Clin Microb Infect. 2021, PMID : 33007472 ; Plainvert et al. J Infect Dis. 2022, PMID : 35235664), **3 articles en préparation**, **2 thèses de pharmacie** (Anne Delette, 2018 ; Yasmina de Saint-Salvy Tabet, 2019) et **1 thèse de médecine** (Ghalia Sbaa, 2020).

### **C. Activités de conseil**

Depuis 2012, sur le **site web <https://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 d'expertise téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès nominatif 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 314 laboratoires inscrits, soit 79% de l'ensemble de nos correspondants.

D'autre part, un biologiste du CNR est joignable par téléphone ou par courriel pour répondre à des demandes spécifiques (questions thérapeutiques, prévention, etc.). Dans un souci de traçabilité, les appels téléphoniques sont répertoriés et les échanges par mail archivés.

Enfin, le CNR-Strep a été sollicité en 2020 pour la relecture et la correction d'une **fiche repère *S. pyogenes* rédigée par le CPIAS Auvergne Rhône-Alpes**. Cette fiche portait sur l'épidémiologie et la prévention des infections à SGA et était destinée aux équipes opérationnelles d'hygiène et aux équipes soignantes de la région.

### 3.2.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Le CNR se tient à la disposition de SPF, des ARS et des CPIas pour toute demande émanant de leur part. Tout au long des 2 mandatures précédentes, un courrier a été adressé avec le compte-rendu complet d'expertise de chaque souche, qu'il s'agisse de demandes en lien avec des cas groupés ou de demandes en lien avec des présentations cliniques particulières par leur sévérité notamment. En complément, les résultats intermédiaires sont 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.

En outre, le CNR reçoit régulièrement des souches de streptocoque pour expertise dans un cadre judiciaire ou médico-légal.

### 3.2.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles

#### A. Interventions auprès de sociétés savantes

En 2017, le **CA-SFM** a sollicité le CNR pour une expertise des nouvelles modalités de réalisation de l'antibiogramme des streptocoques fixées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en 2015 (cf. supra). Les résultats de cette expertise ont été communiqués au CA-SFM lors de sa réunion de novembre 2017.

En 2019, le CNR-Strep a été sollicité par l'**académie nationale de pharmacie** afin d'apporter son expertise au cours de la séance du 27 mars 2019 dédiée à des échanges avec le public et les patients sur les TROD (Tests Rapides d'Orientation Diagnostique).

En 2021, le CNR-Strep a été sollicité par l'**EUCAST** pour mettre à profit la collection de streptocoques *viridans* constituée grâce à l'enquête ponctuelle réalisée par le CNR en mars et avril afin de tester la sensibilité en milieu liquide à différents antibiotiques incluant des molécules récemment introduites en thérapeutique telles que la dalbavancine. Ces données permettront la mise à jour par l'EUCAST des cut-off épidémiologiques des CMI (E-COFF) de nombreux antibiotiques et la mise à jour des recommandations pour l'interprétation des antibiogrammes. Les résultats de cette étude ont fait l'objet de deux communications (RICAI 2021 et ECCMID 2022) et d'un article en cours de préparation.

#### B. Interventions et communication auprès du grand public

- Fête de la Science, Institut Cochin, participation annuelle à travers l'animation d'ateliers
- Interview de C. Poyart pour « Le Figaro Santé » du 10/11/2017
- Conférence-débat « Les antibiotiques, c'est pas automatique » par A. Tazi autour de l'œuvre « Antébiotique », du collectif Barecare (Barbara Fulneau & Kirkis Rose), médiathèque Jean Cocteau, Festival la Science de l'Art, Massy, 18/11/2017
- Émission télévisée e=M6 « Sommes-nous aussi propres que nous le pensons ? », participation d'A. Tazi, 2017
- Interview de C. Poyart par « France Inter » le 26/11/2018
- Vidéo « Pourquoi le Strepto B ? » (<https://www.youtube.com/watch?v=qRqWHD0E2qk>), C. Poyart, 2018
- Communiqué de presse de l'AP-HP « Des travaux montrent une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie des infections néonatales à Streptocoque du groupe B » (<https://aphp.fr/contenu/avancees-dans-la-comprehension-des-infections-neonatalesstreptocoque-b>), 08/04/2019
- Communiqué de presse de l'INRA, CNRS, Inserm, Université de Paris « L'émergence de résistances aux antibiotiques compromet les traitements actuels, incitant à l'identification de nouvelles cibles

d'agents antibactériens » (<https://www.inrae.fr/actualites/quand-bacteries-sadaptent-nouveaux-antimicrobiens>), 17/12/2019

- Fiche « Infection à *Streptocoques pyogenes* » avec l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) pour le guide en ligne EFICATT, exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail ([www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)), 2021

### 3.3. Contribution à la surveillance épidémiologique

#### FAITS MARQUANTS 2017-2021

<ul style="list-style-type: none"><li>◇ <b>SGA</b></li><li>◇ Seule espèce de streptocoque dont le recrutement a été impacté par la crise sanitaire</li><li>◇ Réduction de 50% des cas d'infections invasives rapportés au CNR-Strep depuis la pandémie</li><li>◇ Diminution de la fréquence des syndromes de choc toxique et du génotype <i>emm1</i></li><li>◇ Expansion du génotype <i>emm89</i> au dépend du génotype <i>emm28</i>, émergence du génotype <i>emm87</i></li><li>◇ Augmentation de la résistance à l'érythromycine atteignant 10% des souches invasives</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>◇ <b>SGB</b></li><li>◇ Augmentation du nombre de souches expertisées</li><li>◇ Confirmation de la prépondérance du clone néonatal hypervirulent CC-17 dans les infections néonatales</li><li>◇ Émergence d'un sous-clone CC-17 multi-résistant</li><li>◇ Augmentation de la résistance à haut niveau à la gentamicine et aux fluoroquinolones</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>◇ <b>SGC/SGG</b></li><li>◇ Augmentation d'un facteur 3 des cas d'infections invasives à SGC/SGG rapportés au CNR-Strep depuis 2012</li><li>◇ Expansion du génotype <i>emm</i> STG62647 au détriment du génotype <i>emm</i> STG6</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>◇ <b>Streptocoques d'origine animale</b></li><li>◇ Expertise de 40 souches de streptocoques responsables de zoonoses</li><li>◇ Expertise de 23 souches de streptocoques isolées chez l'animal pour confirmation d'identification</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>◇ <b>Streptocoques viridans</b></li><li>◇ Enquête ponctuelle en 2021 (n=522 souches)</li><li>◇ Résistance et sensibilité diminuée aux bêta-lactamines : 52% pour le groupe <i>sanguinis</i> ; 31% pour le groupe <i>mitis</i></li></ul>

#### 3.3.1. Interactions avec les réseaux de surveillance

Le CNR-Strep interagit avec **SPF** et le réseau **EPIBAC** pour la surveillance des bactériémies et méningites à SGA et SGB et se base sur ce réseau pour l'estimation de la représentativité des cas qui lui sont rapportés et des souches expertisées chaque année.

Le CNR interagit avec **l'Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)**, garantissant le recrutement de correspondants.

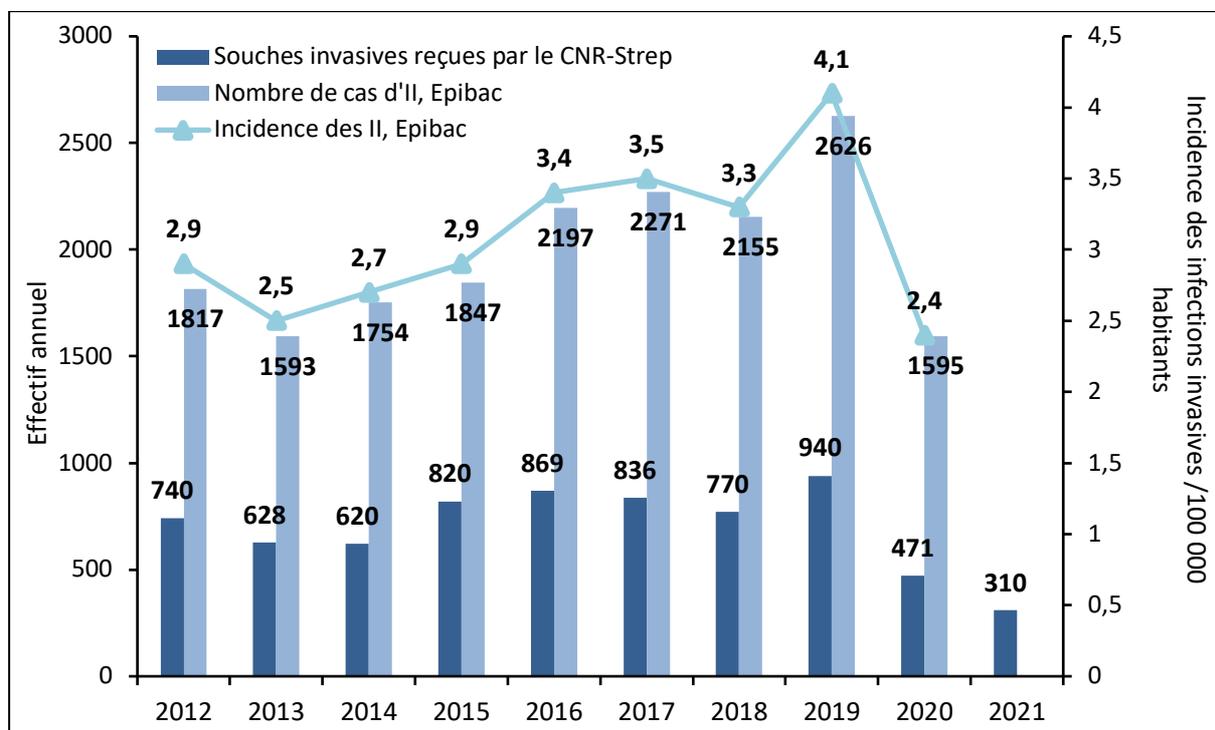
Le CNR a été partie prenante dans **l'observatoire des infections néonatales bactériennes précoces** d'Île-de-France pour la surveillance et l'expertise des infections à SGB (mars 2019 à février 2021).

Le CNR-Strep interagit avec les **Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)** par son implication dans l'ORP Île-de-France Ouest. Depuis 2020, les 250 souches de pneumocoques adressées à l'ORP Île-de-France Ouest 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.

Au niveau international, 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\\_17561185/fr/centre-national-de-reference-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil](https://www.chuliege.be/jcms/c2_17561185/fr/centre-national-de-reference-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil)) et le CNR de Serbie (N. Opavski).

### 3.3.2. Infections à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A, SGA)

Depuis 2012, **8 672 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep incluant **4 608 souches entre 2012-2016** et **4 064 entre 2017-2021** dont **389 en 2021**. Parmi ces souches le total des **souches invasives après dédoublement s'élevait à 7 004** dont **3 677 entre 2012-2016** et **3 327 entre 2017-2021** incluant **310 isolats en 2021** (Fig. 9). L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite entre 2012 et 2019 a été marquée par une **chute de 50% en 2020 qui s'est confirmée en 2021**. Cette tendance confirme les données du réseau national EPIBAC concernant les infections invasives à SGA. En effet, l'incidence des infections invasives à SGA a augmenté de 2,9 cas/100 000 habitants en 2012 à 4,1 cas/100 000 habitants en 2019 puis a drastiquement chuté à 2,4/100 000 habitants en 2020 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>).



**Figure 9.** Recrutement des souches invasives de SGA par le CNR-Strep comparativement aux données EPIBAC (2012-2021). II : infection invasive.

Cette baisse est probablement liée à la mise en place inédite sur tout le territoire de mesures barrières individuelles et collectives à partir du printemps 2020 dans le cadre de la gestion de la pandémie de COVID-19 (Fig. 10). Néanmoins, au regard des données recueillies sur la période 2012-2020 par le réseau EPIBAC, on peut estimer que le CNR-Strep expertise approximativement 38% des souches de SGA responsables d'infections invasives en France.

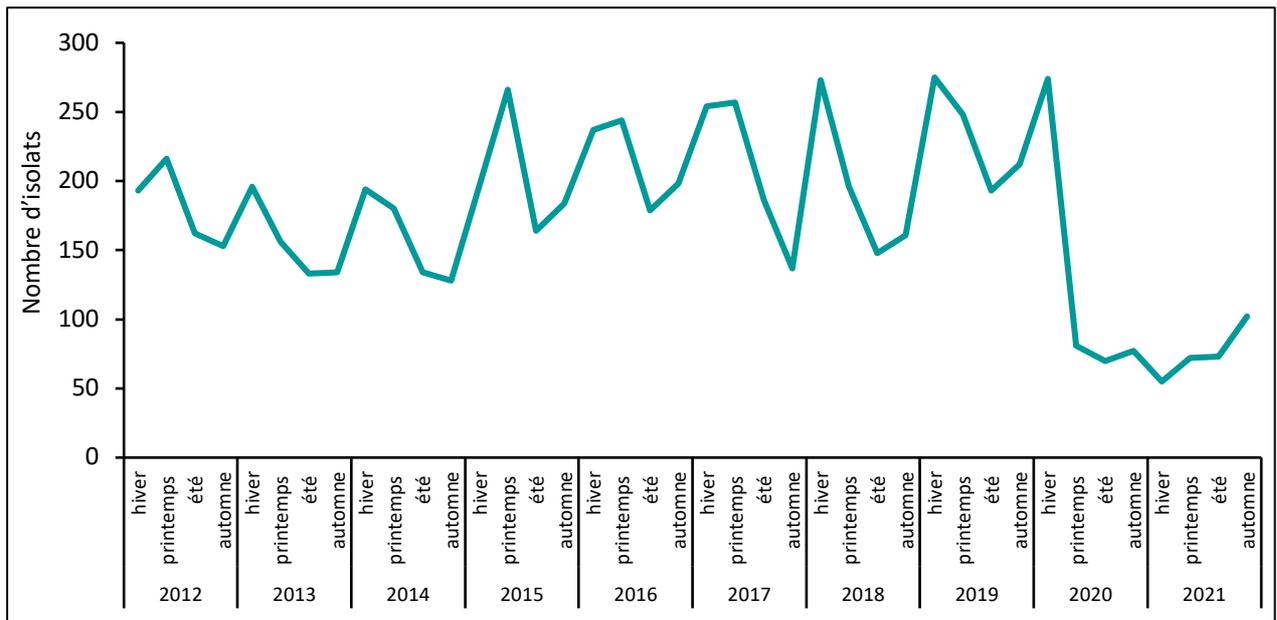


Figure 10. Répartition saisonnière des souches invasives de SGA reçues au CNR-Strep (2012-2021).

L'origine géographique des 4 064 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep au cours des 5 dernières années, entre 2017 et 2021, est représentée sur la Figure 11.

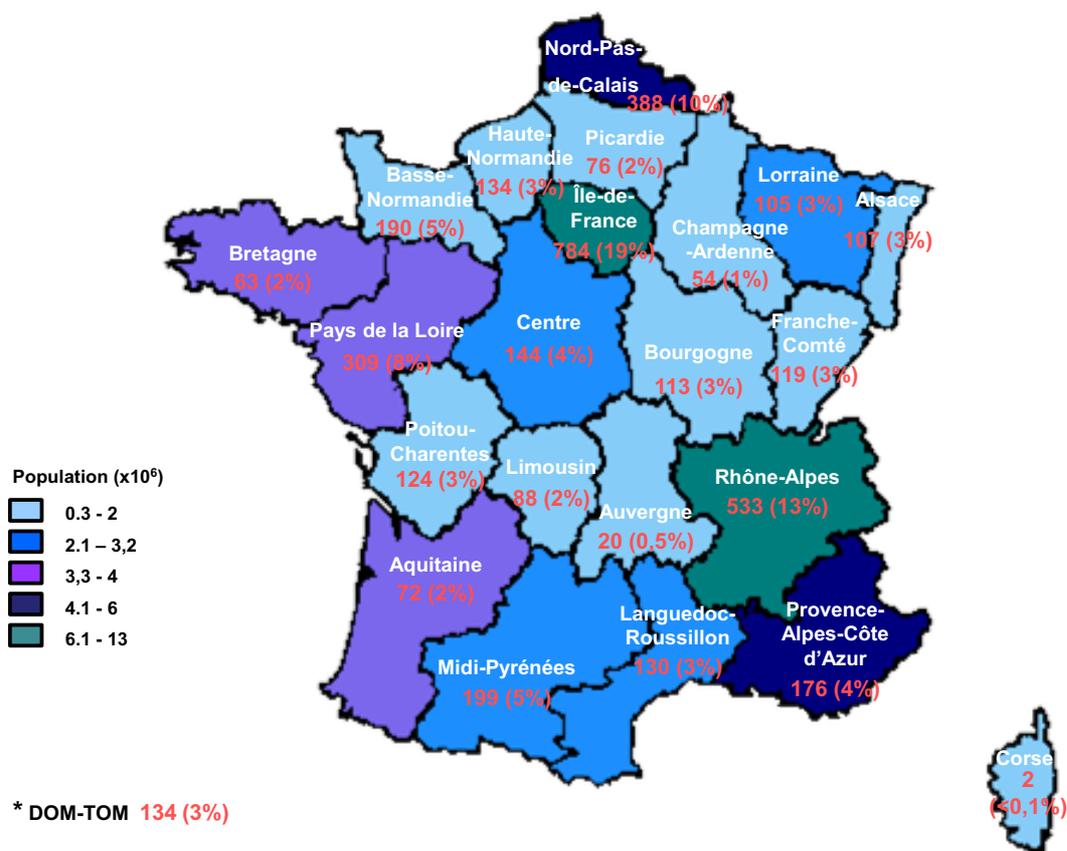
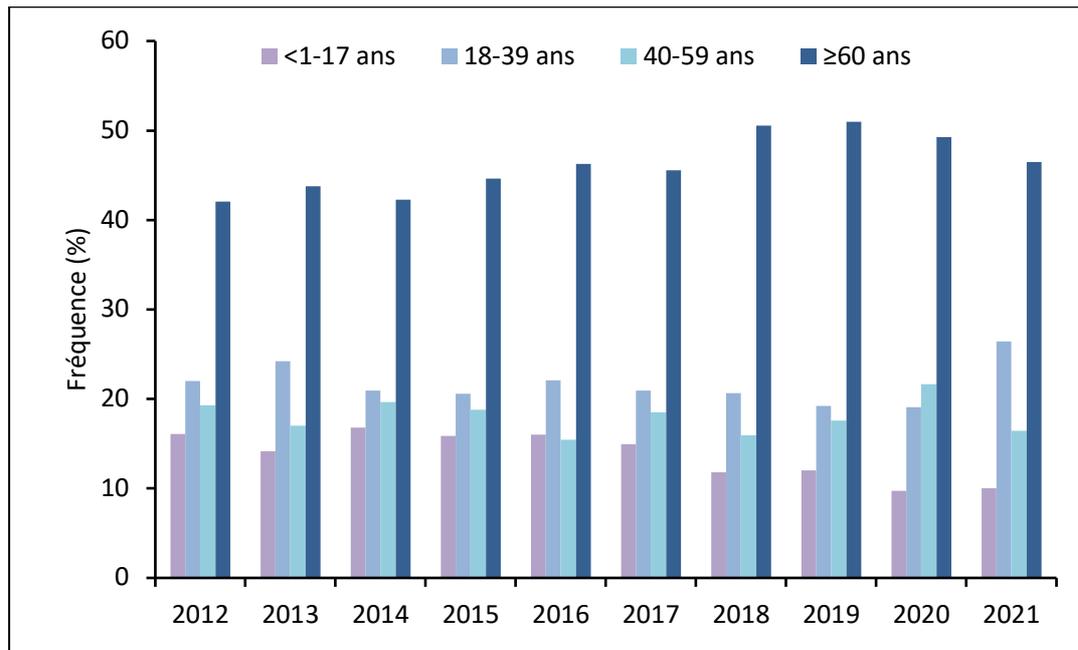


Figure 11. Répartition des souches de SGA expertisées par le CNR-Strep (2017-2021) par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2022).

La répartition des souches de SGA reçues par le CNR-Strep selon les régions géographiques entre 2017 et 2021 est strictement superposable à celle de 2012-2016. Ce sont les laboratoires situés en Île-de-France qui sont les plus importants pourvoyeurs de souches, suivis par ceux localisés en Rhône-Alpes (N=784/4 064 et N=533/4 064, soit 19% et 13%).

La distribution par tranches d'âge des souches invasives reçues en 2021 est similaire à celle observée depuis 2012 (Fig. 12). Les infections invasives à SGA sont rares avant 18 ans et au contraire plus fréquentes à partir de 60 ans. Les résultats d'expertise de ces souches et les évolutions épidémiologiques aux cours des 10 dernières années (mandature 2012-2016 et mandature 2017-2021) sont détaillés dans les sections suivantes.



**Figure 12.** Répartition par tranches d'âge des cas d'infections invasives de SGA expertisés par le CNR-Strep (2012-2021).

### A. SGA et infections invasives de l'adulte

Depuis 2012, **6 012 cas d'infections invasives à SGA chez d'adulte** ( $\geq 18$  ans) ont été expertisés, incluant **3 092 cas entre 2012-2016** et **2 920 entre 2017-2021** dont **278 cas en 2021**.

En complément des 6 012 isolats de SGA responsables d'infections invasives chez d'adulte expertisés depuis 2012, 990 isolats provenant d'infections non invasives ou de colonisations ont été analysés par le CNR-Strep. Ces souches ont été caractérisées sur demande des correspondants du CNR-Strep dans le cadre d'une comparaison de souches impliquées dans un cas groupé. Ce faible pourcentage est en accord avec la politique de recrutement du CNR dans laquelle seules les souches invasives sont demandées. Les résultats présentés dans cette section ne concernent que les isolats dédoublonnés responsables d'infections invasives.

#### Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les souches invasives de SGA est détaillée dans la Figure 13. En 2021 comme tout au long de la mandature 2017-2021 et de la précédente, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (72% ; n=201) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements de la peau et des tissus mous (n=28 ; 10%). La fréquence des prélèvements gynéco-obstétricaux est passé de 8% entre 2012-2016 à 5% entre 2017-2021. Celles des prélèvements ostéo-articulaires et pleuropulmonaires sont restées stables sur les 2 périodes autour

de respectivement 5% et 3%. Les prélèvements cérébro-méningés, intra-abdominaux et autres (incluant les prélèvements d'origine urinaire et oculaire) ne représentent qu'environ 1% du total quelle que soit la période considérée.

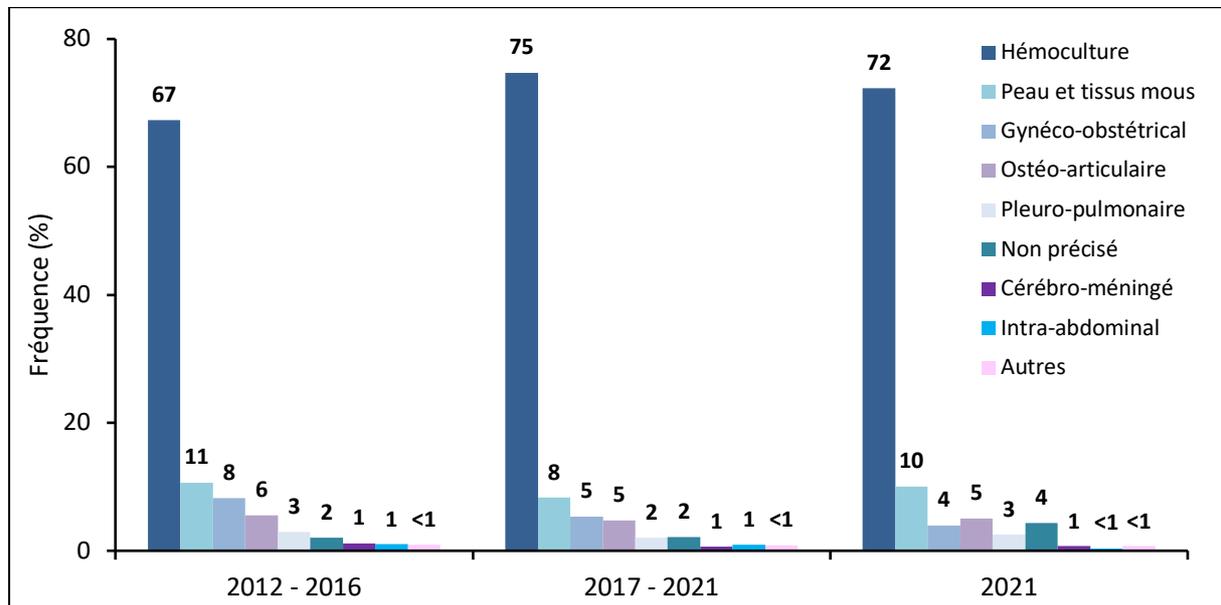


Figure 13. Répartition par type de prélèvement des souches invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

Le détail des manifestations cliniques relatives à ces souches invasives de SGA est présenté sur les Figures 14 et 15 et les Tableaux IV et V.

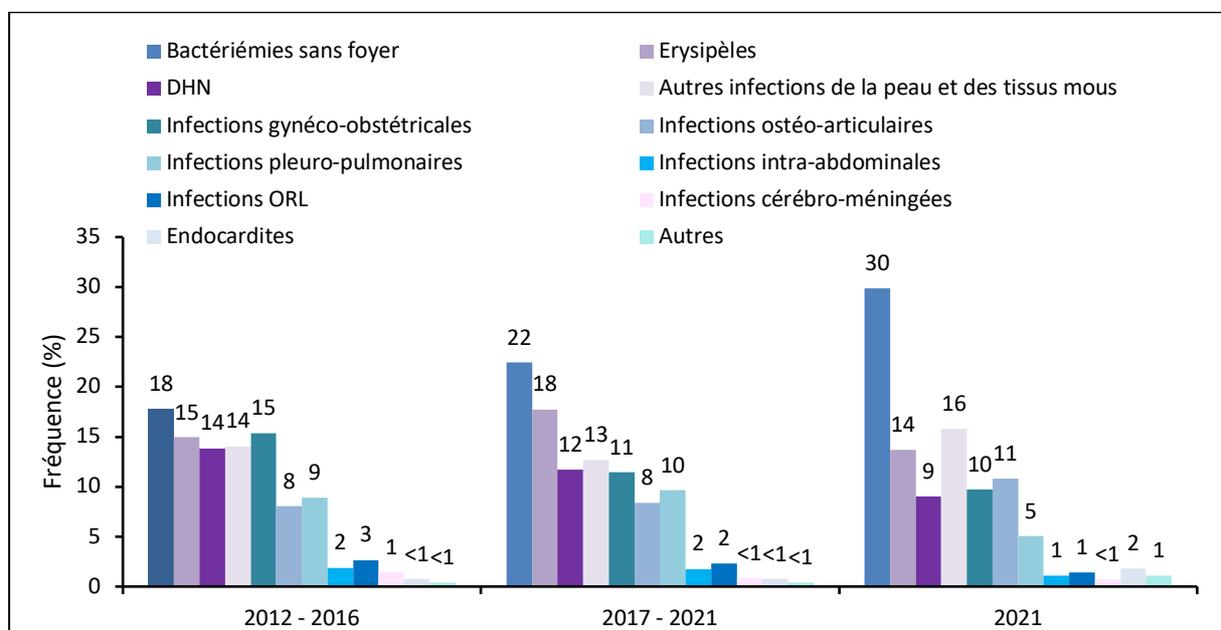


Figure 14. Fréquence des infections invasives à SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

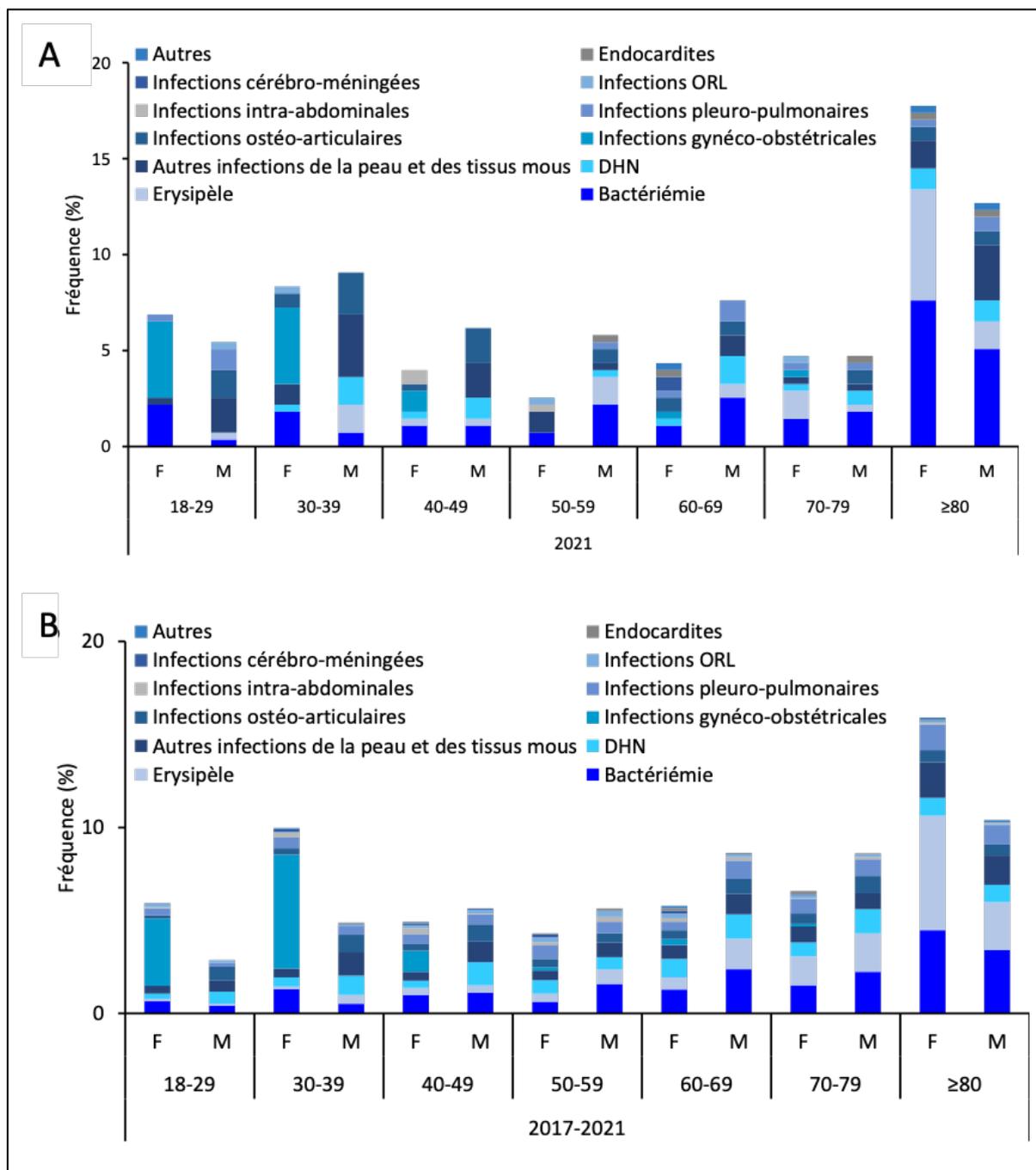
La fréquence des principales manifestations cliniques rapportées au CNR-Strep depuis 2012 est restée globalement stable (Fig. 14). Les **infections de la peau et des tissus mous (IPTM)** sont les **plus fréquentes** des infections invasives à SGA représentant **43%** des cas entre 2012-2016 et également

entre 2017-2021 et 39% sur la seule année 2021 (n=107). Parmi ces IPTM, les érysipèles représentaient 35% des cas entre 2012-2016, 42% entre 2017-2021 et 36% (n=38) en 2021. Les cas de **dermohypodermes nécrosantes (DHN)** représentaient 32% entre 2012-2016, **28%** entre 2017-2021 et 23% (n=25) en 2021. Les **bactériémies sans foyer infectieux** identifié représentaient 18% des cas entre 2012-2016, **22%** entre 2017-2021 et 30% (n=83) en 2021. Les cas **infections gynéco-obstétricales** représentaient quant à elles 15% entre 2012-2016, **11%** entre 2017-2021 et 10% en 2021 (n=27). 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. En 2021, parmi les 27 infections gynéco-obstétricales rapportées au CNR-Strep, 15 d'entre elles étaient survenues dans un contexte de grossesse incluant 9 endométrites, 5 bactériémies dont 3 post interruption de grossesse et une péritonite pelvienne. En dehors de ces cas survenus dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales (n=12) comprenaient 4 endométrites survenues en dehors de tout contexte obstétrical, 2 infections génitales hautes, 2 infections liées à un dispositif intra-utérin, 2 péritonites pelviennes et 2 bactériémies à porte d'entrée génitale dont une sur corps étranger intra-vaginal. Les cas d'**infections ostéo-articulaires** représentaient **8%** des cas entre 2012-2016 et également entre 2017-2021 et 11% sur la seule année 2021 (n=30). Enfin les **infections pleuropulmonaires** représentaient 9% des cas entre 2012-2016, **10%** en 2017-2021 et 5% en 2021 (n=14). La faible fréquence des infections pleuropulmonaires rapportées au CNR-Strep en 2021 est très probablement à mettre en lien avec les mesures barrières individuelles et collectives instaurées depuis le printemps 2020 sur l'ensemble du territoire. Ce phénomène a par ailleurs été décrit par le réseau EPIBAC pour d'autres bactéries à transmission aérienne telles *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Les infections intra-abdominales, ORL, cérébro-méningées, les endocardites et les infections autres incluant les infections urinaires et oculaires surviennent beaucoup plus rarement et représentent au maximum 3% des infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep. A titre d'exemple en 2021, ces infections invasives rares incluaient 3 cas d'infections intra-abdominales (1%), 4 cas d'infections ORL (1%), 2 cas d'infections cérébro-méningées (0,7%), 5 endocardites (2%) et 3 cas d'infections urinaires (1%).

### Manifestations cliniques par tranches d'âge

La fréquence des différentes manifestations cliniques invasives à SGA décrites en 2021 et sur l'ensemble des 5 dernières années est présentée selon les données démographiques des patients dans la Figure 15.

En 2021, contrairement à toutes les années précédentes depuis 2012, les IPTM ne sont pas survenues plus fréquemment chez les patients de 60 ans et plus. Cette tendance tout à fait inhabituelle sera à surveiller dans les années à venir afin de vérifier s'il s'agit d'un épiphénomène potentiellement en lien avec les mesures barrières ou non. De la même façon, alors que les DHN étaient surreprésentées chez les patients de sexe masculin sur la période 2012-2016 et 2017-2021, cette tendance non observée en 2020 se confirme en 2021. Les raisons d'une telle variation seront à investiguer au regard des données disponibles au cours des années à venir. Toutefois, **les cas d'érysipèles restent en 2021 comme les années précédentes surreprésentés chez les patients de 80 ans et plus** probablement en lien avec des troubles vasculaires. De plus, en 2021 comme toutes les années précédentes depuis 2012 à l'exception de 2020, **les bactériémies sans foyer infectieux identifié étaient surreprésentées chez les patients de 60 ans et plus** ( $p < 0,0001$ ). De la même façon **les infections gynéco-obstétricales restent en 2021 comme chaque année depuis 2012, la plus fréquente des manifestations cliniques chez les femmes avant 40 ans** ( $p < 0,0001$ ). Les infections ostéo-articulaires restent en 2021 plus fréquentes chez les patients de sexe masculin toutes tranches d'âges confondues ( $p < 0,05$ ). Enfin, la surreprésentation des infections pleuropulmonaires chez les patients de sexe masculin observée entre 2012-2016 ne s'est pas confirmée au cours de la période 2017-2021 ni en considérant la seule année 2021. Par ailleurs parmi les 282 cas d'infections pleuropulmonaires décrits par le CNR-Strep entre 2017-2021, un contexte de surinfection grippal a été rapporté pour 22 d'entre eux (8%) ainsi que 2 cas de COVID-19.



**Figure 15.** Fréquence des différentes manifestations cliniques des infections invasives à SGA expertisées par le CNR-Strep (A) en 2021 et (B) sur les 5 dernières années (2017-2021).

### Syndrome de choc toxique

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 26 patients en 2021, soit 9,5% des infections invasives (Tableau IV). La fréquence de survenue des SCTS est passée de 19,5% sur la période 2012-2016 à 16,5% entre 2017-2021. Malgré cette diminution significative de la fréquence des SCTS ( $p < 0,05$ ), certaines manifestations cliniques telles **les DHN et les infections pleuropulmonaires** sont **particulièrement surreprésentées** parmi les cas de SCTS ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau IV. Fréquence des syndromes de chocs toxiques streptococciques (2012-2021).**

Manifestations cliniques	2012-2016				2017-2021			
	Total	SCTS <sup>a</sup>	(%)	NR <sup>b</sup>	Total	SCTS	(%)	NR
Bactériémie sans foyer	549	106	(19,6)	7	655	113	(17,5)	10
Erysipèle	462	59	(12,8)	1	518	37	(7,3)	8
DHN	428	152	(35,5)		341	110	(32,3)	
Autres IPTM <sup>c</sup>	434	77	(17,8)	2	370	47	(12,7)	
Infections gynéco-obstétricales	475	53	(11,2)	1	334	34	(10,2)	1
Infections ostéo-articulaires	249	30	(12,1)	1	244	18	(7,5)	3
Infections pleuropulmonaires	274	79	(28,8)		282	89	(31,6)	
Infections intra-abdominales	58	18	(31,6)	1	51	16	(32,0)	1
Infections ORL	82	10	(12,3)	1	68	10	(14,7)	
Infections cérébro-méningées	45	11	(25,0)	1	24	3	(13,6)	2
Endocardites	23	5	(21,7)		22	1	(4,5)	
Autres	13	0	-		11	-	-	
Total	3092	600	(19,5)	15	2920	478	(16,5)	25

<sup>a</sup> SCTS : syndrome de choc toxique streptococcique ; <sup>b</sup> NR : non renseigné ; <sup>c</sup> IPTM : infection de la peau et des tissus mous.

La survenue d'un décès au décours d'un SCTS est particulièrement fréquente et atteignait 32,5% des cas entre 2012-2016, 25,1% entre 2017-2021 et 19,2% pour la seule année 2021. Ces données soulignent **l'association très forte entre décès et SCTS (p<0,0001)**. Les taux de mortalité associés aux différentes manifestations cliniques sont détaillés Tableau V. Les taux de mortalité les plus élevés concernaient les infections pleuropulmonaires, les DHN et les bactériémies sans foyer infectieux identifié. Toutes manifestations cliniques confondues, le taux de mortalité a significativement diminué depuis 10 ans passant de 11,0% sur la période 2012-2016 à 8,7% sur la période 2017-2021 (p<0,05). En 2021, 19 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 6,9% des cas.

**Tableau V. Taux de mortalités et manifestations cliniques (2012-2021).**

	2012-2016				2017-2021			
	Total	Décès	(%)	NR <sup>a</sup>	Total	Décès	(%)	NR
Bactériémie sans foyer	549	114	(18,1)	7	655	88	(13,6)	10
Erysipèle	462	30	(7,3)	1	518	28	(5,5)	8
DHN	428	70	(32,0)		341	40	(11,7)	
Autres IPTM <sup>b</sup>	434	32	(13,0)	2	370	26	(7,0)	
Infections gynéco-obstétricales	475	13	(10,0)	1	334	5	(1,5)	1
Infections ostéo-articulaires	249	10	(7,5)	1	244	-	-	3
Infections pleuropulmonaires	274	48	(32,0)		282	54	(19,1)	
Infections intra-abdominales	58	11	(32,0)	1	51	4	(8,0)	1
Infections ORL	82	5	(15,0)	1	68	4	(5,9)	
Infections cérébro-méningées	45	5	(14,0)	1	24	1	(4,5)	2
Endocardites	23	2	(4,5)		22	2	(9,1)	
Autres	13	-	-		11	-	-	
Total	3092	340	(11,0)	15	2920	252	(8,7)	25

<sup>a</sup> NR : non renseigné ; <sup>b</sup> IPTM : infection de la peau et des tissus mous.

### Caractéristiques moléculaires : génotype *emm*

Depuis 2012, un total de **126 génotypes *emm* différents** a été identifié parmi les souches invasives de SGA. Entre 2012-2016, les souches invasives de SGA se répartissaient parmi 107 génotypes *emm* différents alors que sur la période 2017-2021, les souches se répartissaient parmi 100 génotypes *emm*. Ainsi, 26 génotypes *emm* identifiés entre 2012-2016 n'ont plus été identifiés entre 2017-2021 et ceux-

ci ont été remplacés par 19 autres génotypes *emm*. En 2021, seuls 58 génotypes *emm* différents ont été identifiés. Cette moindre variabilité est à interpréter au regard du nombre de cas d'infections invasives à SGA moins important en 2021. La répartition des 10 génotypes *emm* les plus fréquents identifiés dans les infections invasives à SGA depuis 2012 est détaillée Figure 16.

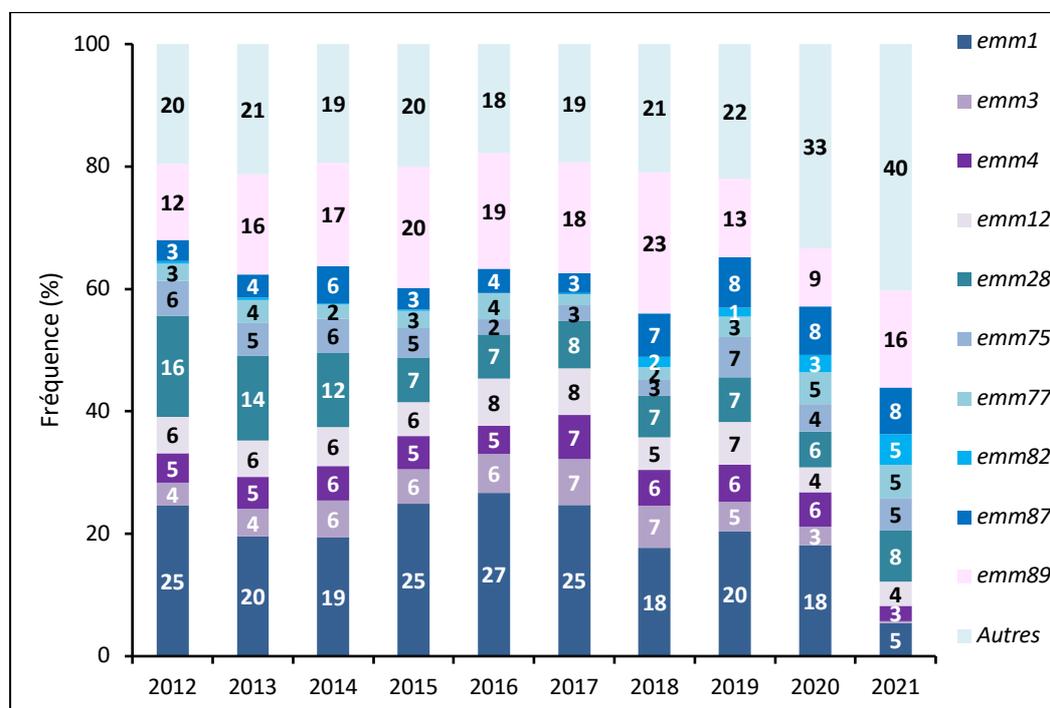
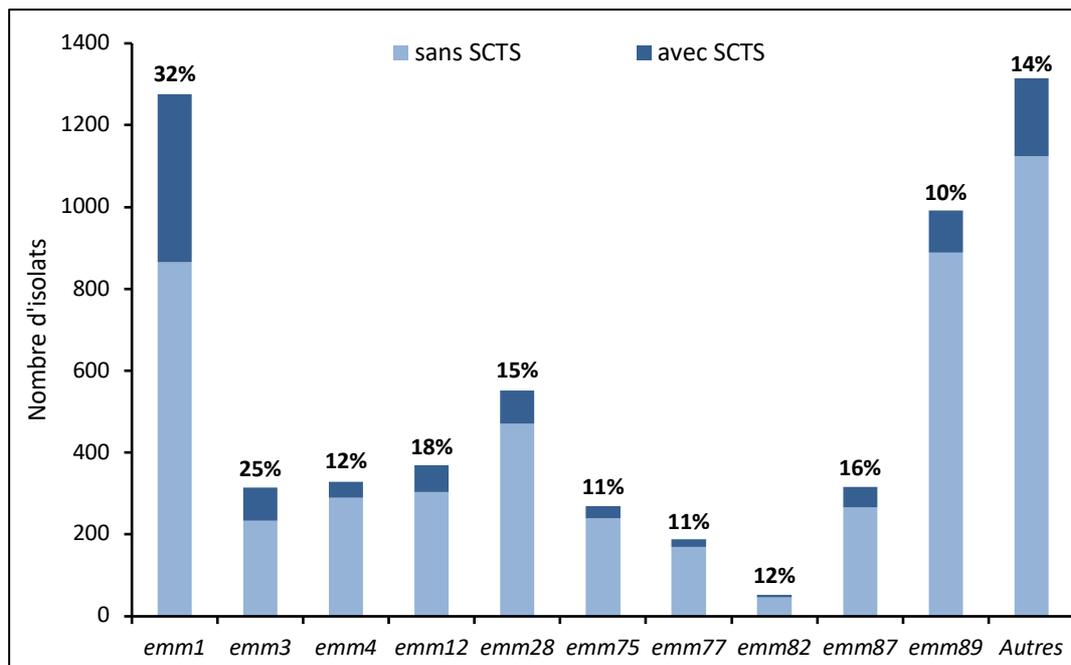


Figure 16. Fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives (2012-2021).

Entre 2012 et 2021, la fréquence annuelle des différents génotypes *emm* est variable. Néanmoins une certaine continuité est observée sur la période 2012-2017, caractérisée par une domination des génotypes *emm1* (majoritaire), *emm28* et *emm89*, ce dernier progressant au dépend du génotype *emm28*. Ainsi, chaque année entre 2012 et 2017, ces 3 génotypes *emm* représentaient au moins 50% des souches. A partir de 2018 cette relative stabilité a été bouleversée notamment car **la proportion annuelle des 3 génotypes *emm1*, *emm28* et *emm89* n'a cessé de diminuer pour n'atteindre que 29% en 2021**. Ce phénomène s'est accompagné de l'expansion d'autres génotypes *emm* en particulier *emm87* et *emm82* ainsi que par la progression des génotypes « autres » plus confidentiels. A noter que le génotype *emm1* ne représentait que 5% des souches invasives en 2021. L'évolution de ces tendances sera à surveiller très attentivement dans les années à venir.

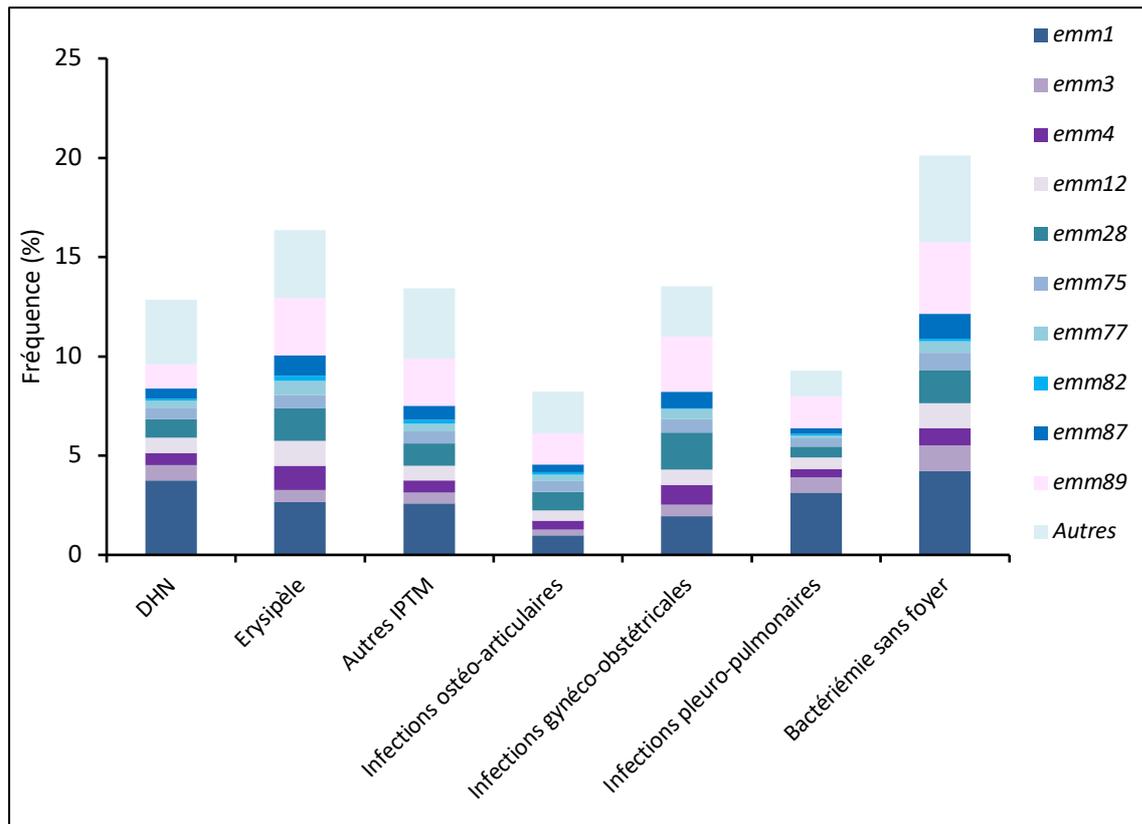
### Génotypes *emm* et manifestations cliniques

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées par le CNR-Strep depuis 2012, les souches de génotype *emm1* et *emm3* sont associées dans respectivement 32% et 25% des cas à un SCTS ( $p < 0.0001$ ). Au contraire la survenue d'un SCTS n'est rapportée que dans 10% des cas associés à une souche de génotype *emm89* (Fig. 17).



**Figure 17.** Fréquence de survenue d'un SCTS parmi les principaux génotypes emm responsables d'infections invasives (2012-2021).

La fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types de manifestations cliniques invasives décrites par le CNR-Strep depuis 2012 est présentée Figure 18. Entre 2012 et 2021, parmi les souches invasives de SGA, les IPTM impliquaient majoritairement des souches de génotype **emm1** responsables de 21,2% des cas. Les souches responsables des cas de DHN appartenait par ordre de fréquence aux génotype **emm1** (29,3%), **emm89** (9,4%) et **emm28** (7,3%). La plupart des infections ostéo-articulaires étaient provoquées par des souches de génotype **emm89** (19,3%) et **emm1** (11,8%). Les infections gynéco-obstétricales impliquaient dans 20,3% des souches de génotype **emm89** et dans 14,5% des cas des souches de génotype **emm1**, les souches de génotype **emm28** représentant 13,8% de ce type de manifestation clinique. Les infections pleuropulmonaires étaient principalement provoquées par des souches de génotype **emm1** et **emm89** dont la fréquence s'élevait respectivement à 33,8% et 17,1%. Enfin les bactériémies sans foyer infectieux identifié impliquaient principalement des souches de génotype **emm1** (21,1%) et **emm89** (17,0%).



**Figure 18.** Fréquence des principaux génotypes emm parmi les différents types d'infections invasives (2012-2021). DHN : dermohypodermite nécrosante ; IPTM : infection de la peau et des tissus mous.

L'analyse détaillée de la fréquence des génotypes *emm* en fonction des différentes manifestations cliniques au cours du temps a révélé des modifications significatives dans le contexte des infections gynéco-obstétricales (Fig. 19). La diminution de la fréquence des souches de génotype *emm28* s'est accompagnée de la disparition de l'association qui avait pu être mise en évidence entre les souches de génotype *emm28* et les infections gynéco-obstétricales sur la période 2006-2010 (Plainvert et al., Clin Microbiol Infect. 2012, PMID : 21883669). En effet entre 2012-2021, ce sont les souches *emm89* qui sont associées aux infections de la sphère gynéco-obstétricale ( $p < 0,05$ ). De même que pour les autres manifestations cliniques, la fréquence des souches de génotype *emm87* est en augmentation depuis l'année 2018 dans les infections gynéco-obstétricales.

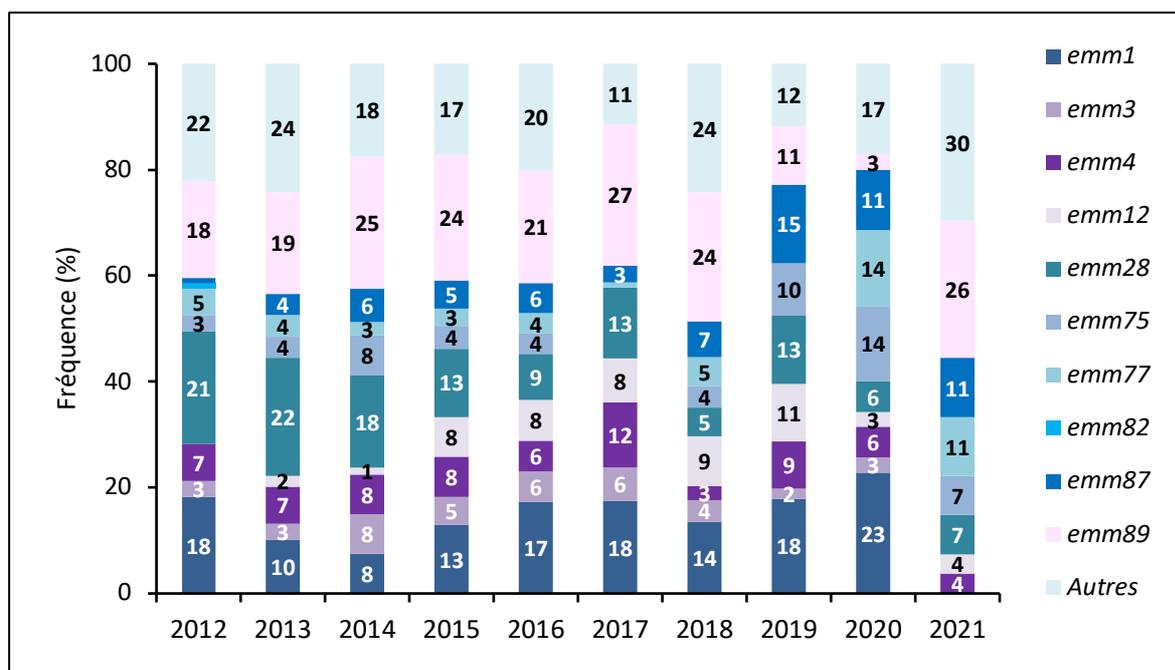


Figure 19. Fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections gynéco-obstétricales (2012-2021).

#### Caractéristiques moléculaires : profils toxiques et superantigènes streptococciques

La fréquence des gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques est présentée Figure 20. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase a été détecté parmi les 6 012 souches expertisées depuis 2012 à l'exception de 2 souches de génotype *emm11* qui feront l'objet d'un séquençage de leur génome complet (WGS). Le gène chromosomique *smeZ* est présent dans plus de 90% des souches analysées alors que le gène *speC* n'est détecté que dans environ 50% des souches. Enfin les gènes *speA* et *ssa* sont présents dans une moindre mesure avec une fréquence variable selon les années considérées. En 2021 les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* étaient présents dans respectivement 12%, 56%, 16% et 97% des souches de SGA responsables d'infections invasives.

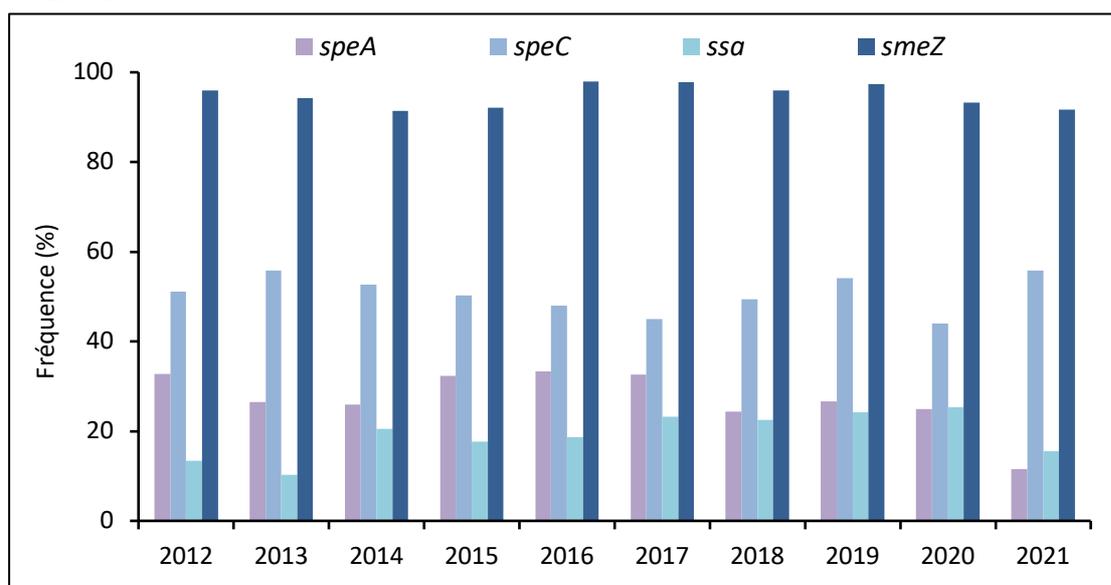
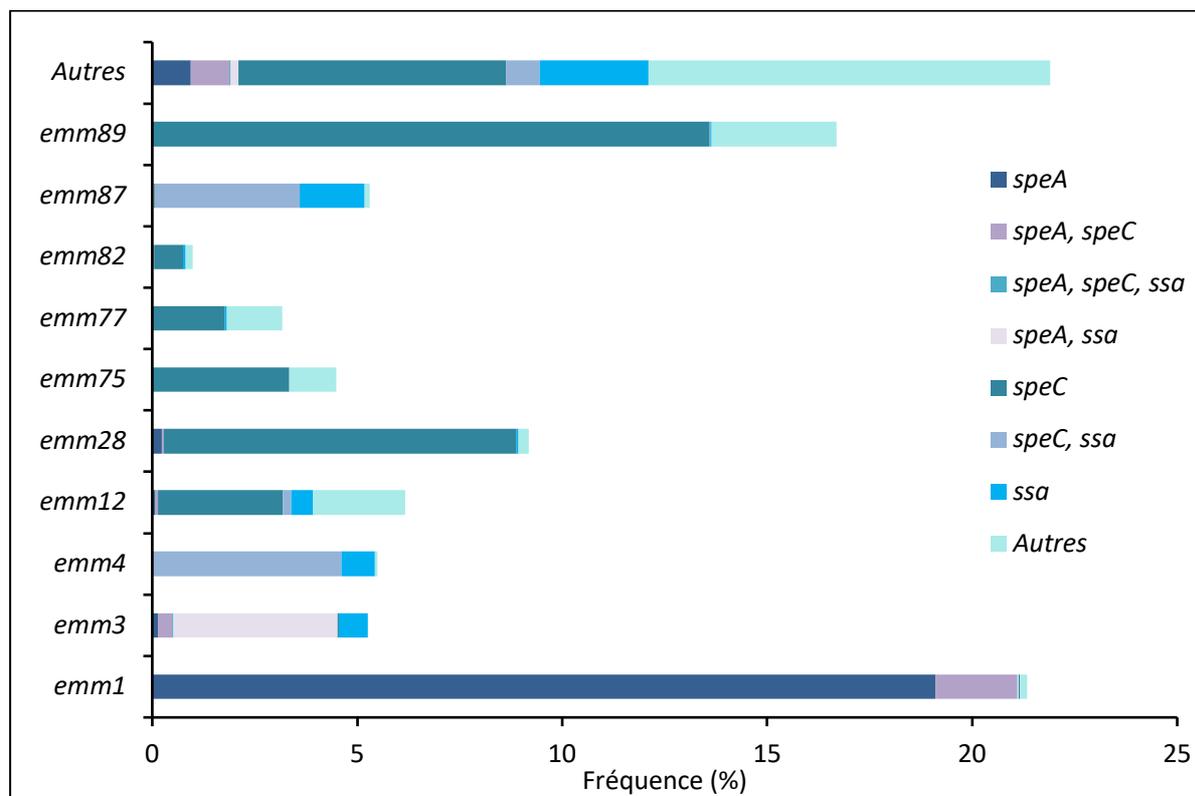


Figure 20. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les souches responsables d'infections invasives (2012-2021).

La corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* en 2021 est similaire à celle observée depuis 2012. Les résultats obtenus pour l'ensemble des souches expertisées depuis 2012 sont représentés Figure 21.



**Figure 21.** Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives (2012-2021).

Le gène *speA*, localisé sur un prophage a été détecté chez 1 699 souches (28,3%), en particulier de génotype *emm1* (n=1 270 ; 74,7% ; p<0,0001) et *emm3* (n=272 ; 16,0% ; p<0,0001). Le gène *speC* a été retrouvé parmi les 10 génotypes *emm* les plus fréquents et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm28* et *emm89*. Le gène *ssa* a été détecté parmi tous les génotypes *emm* les plus fréquents à l'exception du génotype *emm75*. Les souches porteuses du gène *ssa* représentent plus de 85% des souches de génotypes *emm3*, *emm4* et *emm87* (p<0,0001). Le gène *sic* a été détecté parmi 1 265 souches de génotype *emm1* expertisées (98,8%).

## B. SGA et infections invasives de l'enfant

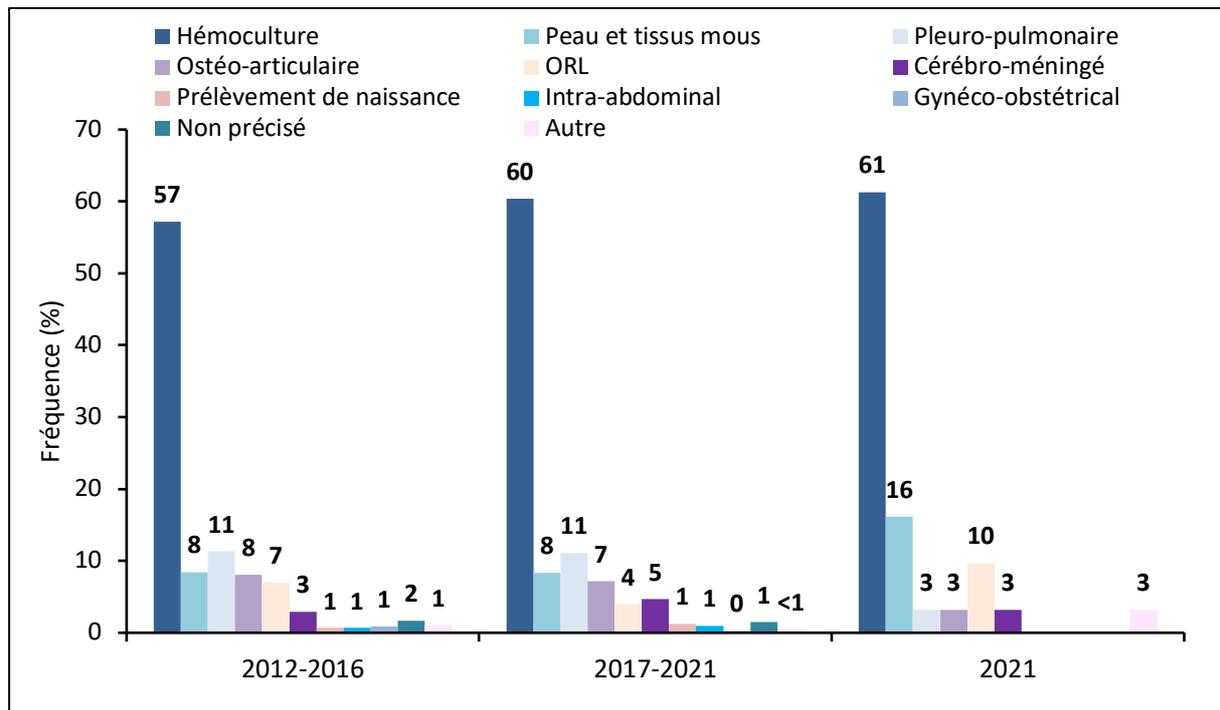
Depuis 2012, **988 cas d'infections invasives à SGA pédiatriques (< 18 ans)** ont été expertisés incluant **582 cas entre 2012-2016** et **406 entre 2017-2021** dont **31 cas en 2021**.

En complément de ces 988 isolats de SGA responsables d'infections invasives, 300 isolats provenant d'infections non invasives ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep sur demande des correspondants du CNR-Strep. Les résultats présentés dans cette section ne concernent que les isolats dédoublonnés responsables d'infections invasives.

### Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les souches invasives de SGA est détaillée dans la Figure 22. En 2021, comme tout au long de la mandature 2017-2021 et de la

précédente, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (61% ; n=19) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements de la peau et des tissus mous (n=5 ; 16%) et ORL (n=3 ; 10%).



**Figure 22.** Répartition par type de prélèvement des souches invasives pédiatriques de SGA expertisés par le CNR-Strep (2012-2021).

Les manifestations cliniques des infections invasives pédiatriques sont représentées Figure 23. Entre 2012 et 2021, **les infections de la peau et des tissus mous (IPTM) étaient majoritaires** (n=237 ; 24%), incluant 46 cas de DHN et 23 cas d'érysipèles. **Un contexte de varicelle a été rapporté dans 41% des cas.** Les infections ostéo-articulaires représentaient 18,3% des cas (n=181) dont 113 cas d'arthrites et 53 ostéomyélites. Les infections ORL représentaient 16,7% des cas (n=165) et les infections pleuropulmonaires 16,6% (n=164) accompagnées d'une pleurésie dans 42% des cas (n=69). Les infections cérébro-méningées, néonatales précoces, intra-abdominales, gynéco-obstétricales, les endocardites et les infections autres étaient beaucoup plus rares, représentant au maximum 5% des cas expertisés entre 2012 et 2021.

Un SCTS a été identifié chez 127 patients (12,9%) dont 35 cas (27,6%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi les 988 infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep depuis 2012, 83 décès (8,4%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données décrites sur la période 2006-2010 au cours de laquelle la mortalité globale observée était de 7%.

Les manifestations cliniques observées en fonction de l'âge des patients sont représentées Figure 24. Les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 45,3% des cas d'enfants entre 1 et 4 ans (n=448) et dans 56% des cas d'enfants de sexe masculin (n=552). Une surreprésentation des cas d'infections ostéo-articulaires a été observée chez les enfants âgés de 5 à 9 ans (p<0,05). Les tranches d'âges 10-14 et 15-17 ne représentaient respectivement que 9,1% (n=90) et 5,8% (n=57) des cas.

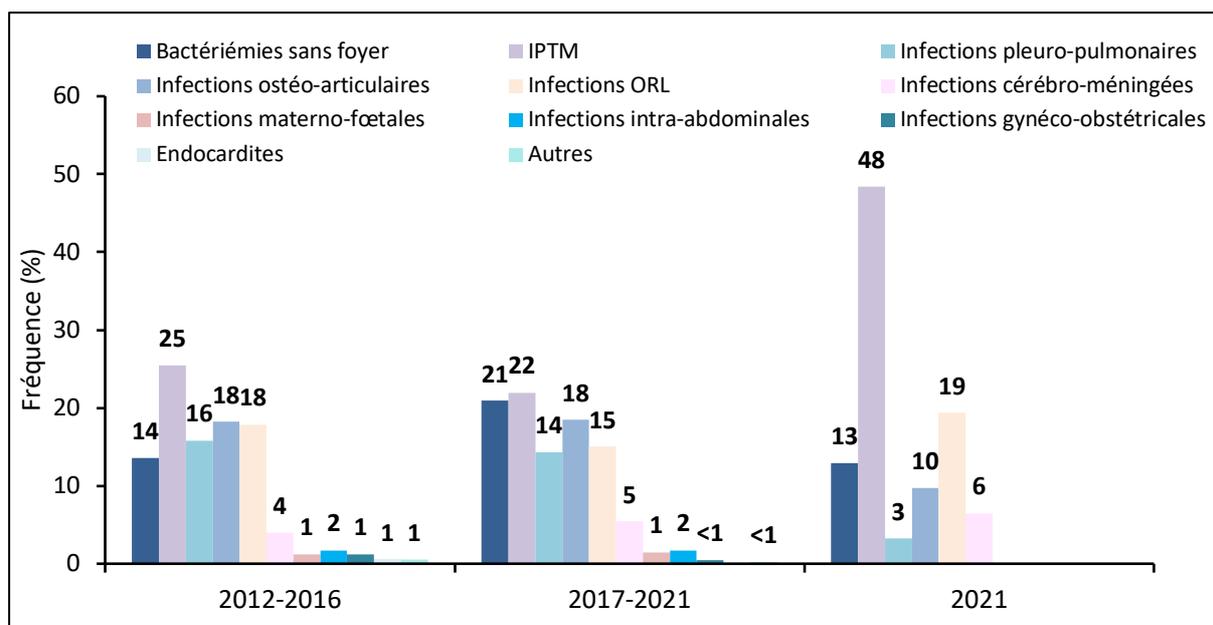


Figure 23. Fréquence des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

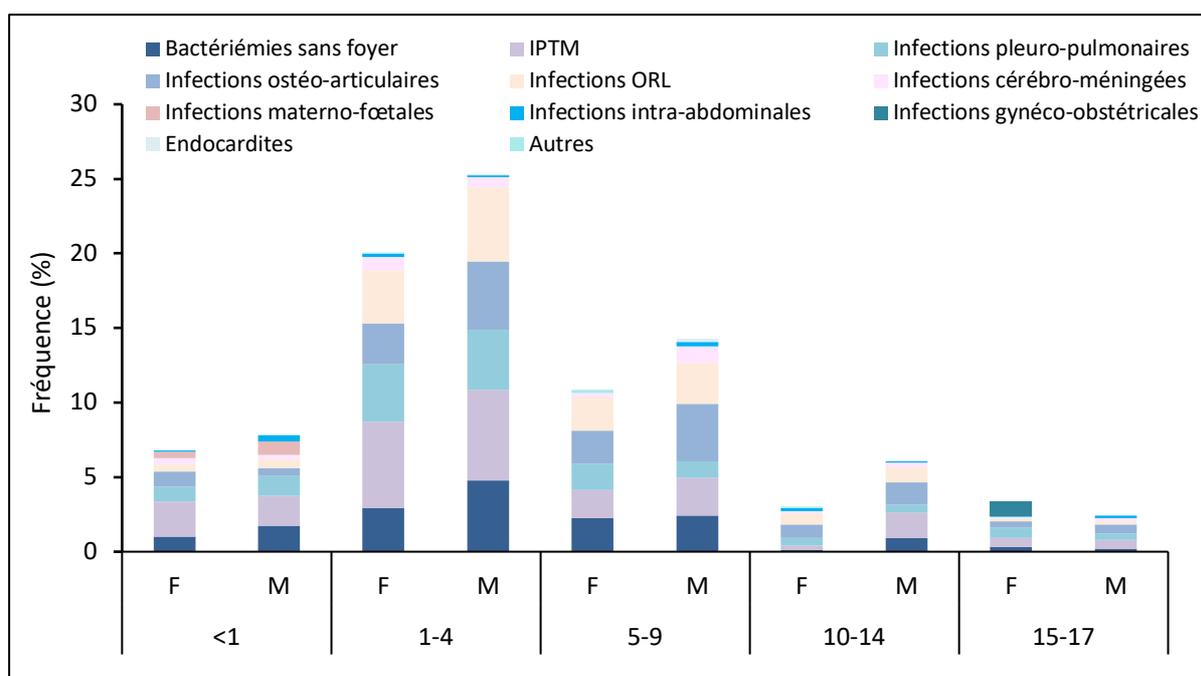


Figure 24. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

### Caractéristiques moléculaires : génotypes *emm*

Chez l'enfant, 58 génotypes *emm* différents ont été identifiés parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives entre 2012 et 2021. Comme chez l'adulte, on note une diminution de la fréquence du génotype *emm1* en 2021. Entre 2012 et 2021, les quatre génotypes prédominants sont *emm1* (n=341 ; 34%), *emm12* (n=119 ; 12%), *emm4* (n=84 ; 8%) et *emm89* (n=80 ; 8%) représentant 62% de l'ensemble des souches (Fig. 25). Il est à noter que la fréquence des génotypes *emm1* et *emm12* au sein des infections pédiatriques est supérieure à celle observée chez l'adulte contrairement aux génotypes *emm28*, *emm87* et *emm89* dont la fréquence au sein des infections pédiatriques reste inférieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,001$ ) (Fig. 26).

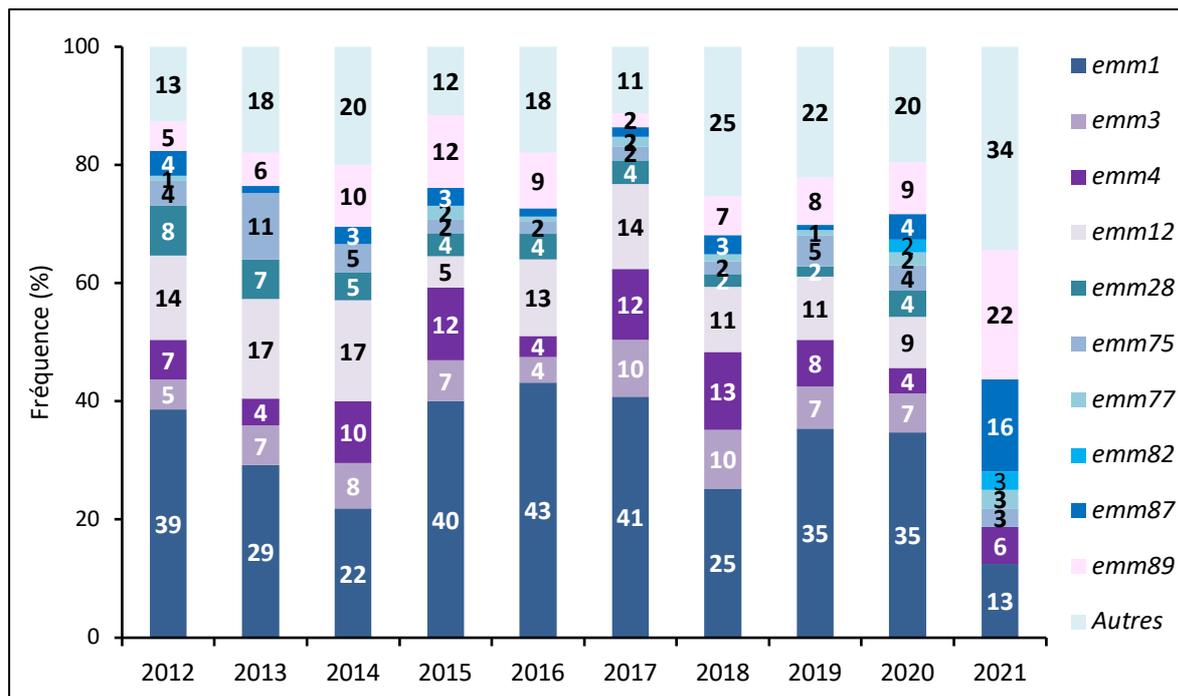


Figure 25. Fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives pédiatriques (2012-2021).

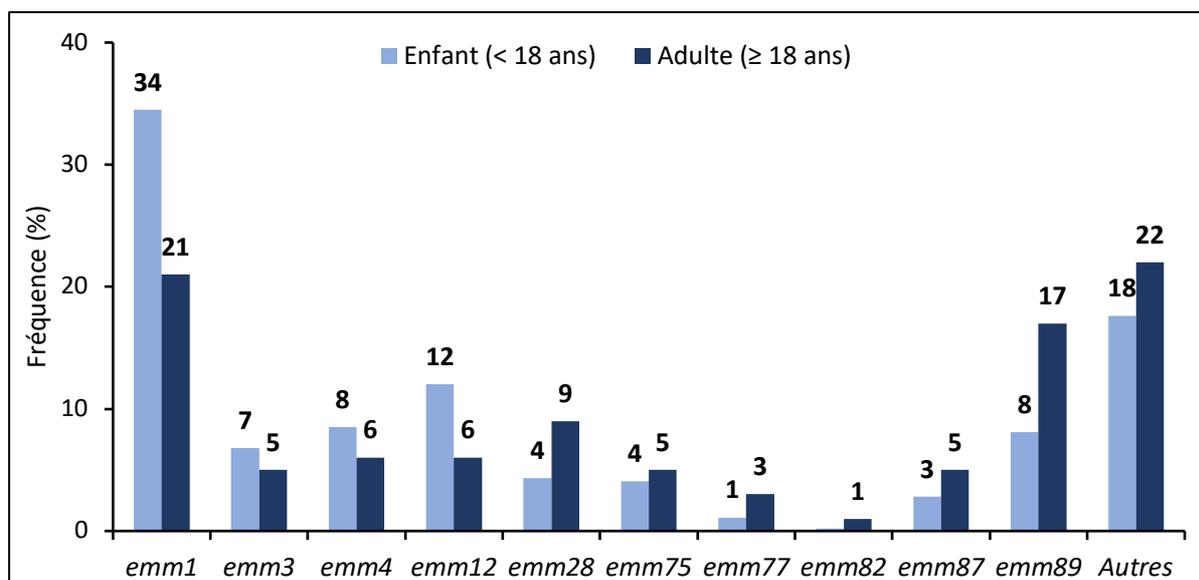


Figure 26. Comparaison adulte/enfant de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives (2012-2021).

La fréquence des différents génotypes *emm* en fonction des manifestations cliniques est représentée Figure 27. Les souches de génotype *emm1* sont majoritaires quelle que soit la manifestation clinique considérée et représentent jusqu'à 65% des souches responsables d'infections pleuropulmonaires et 33% de celles responsables d'IPTM.

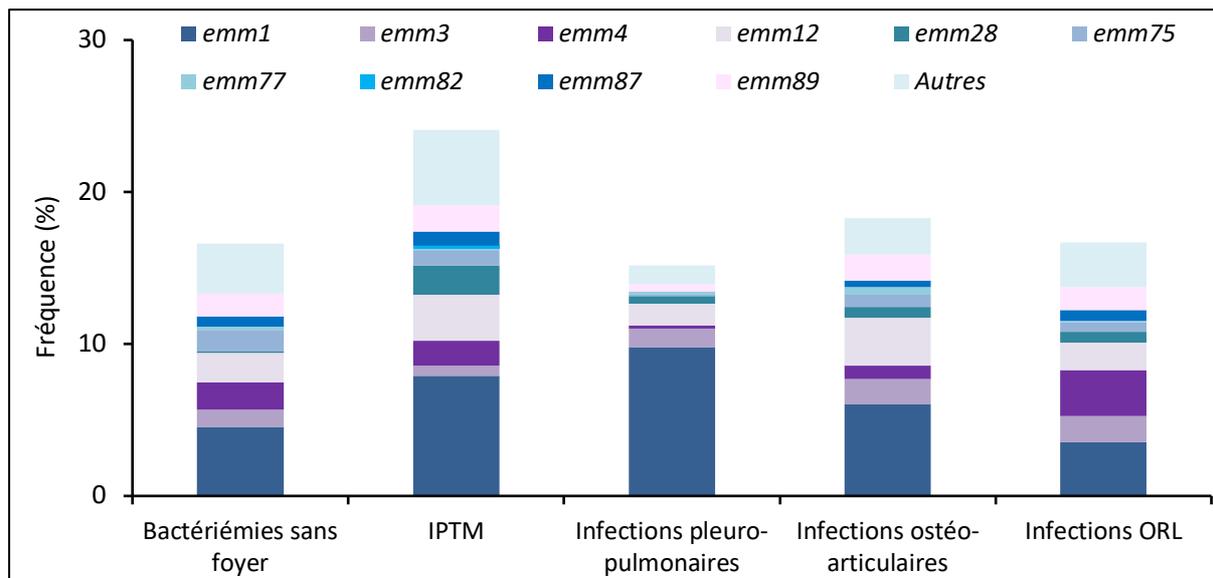


Figure 27. Fréquence des principaux génotypes emm parmi les différents types d'infections invasives pédiatriques (2012-2021).

### Caractéristiques moléculaires : toxines et superantigènes

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 43%, 46%, 23% et 96% des souches invasives pédiatriques de SGA. Le gène *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté dans toutes les souches expertisées depuis 2012. La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes *emm* identifiés depuis 2012 chez les souches invasives pédiatriques de SGA est présentée dans la Figure 28. La corrélation observée entre les différentes associations de gènes de toxines ou superantigènes et les génotypes *emm* est identique pour les souches pédiatriques et les souches invasives adultes.

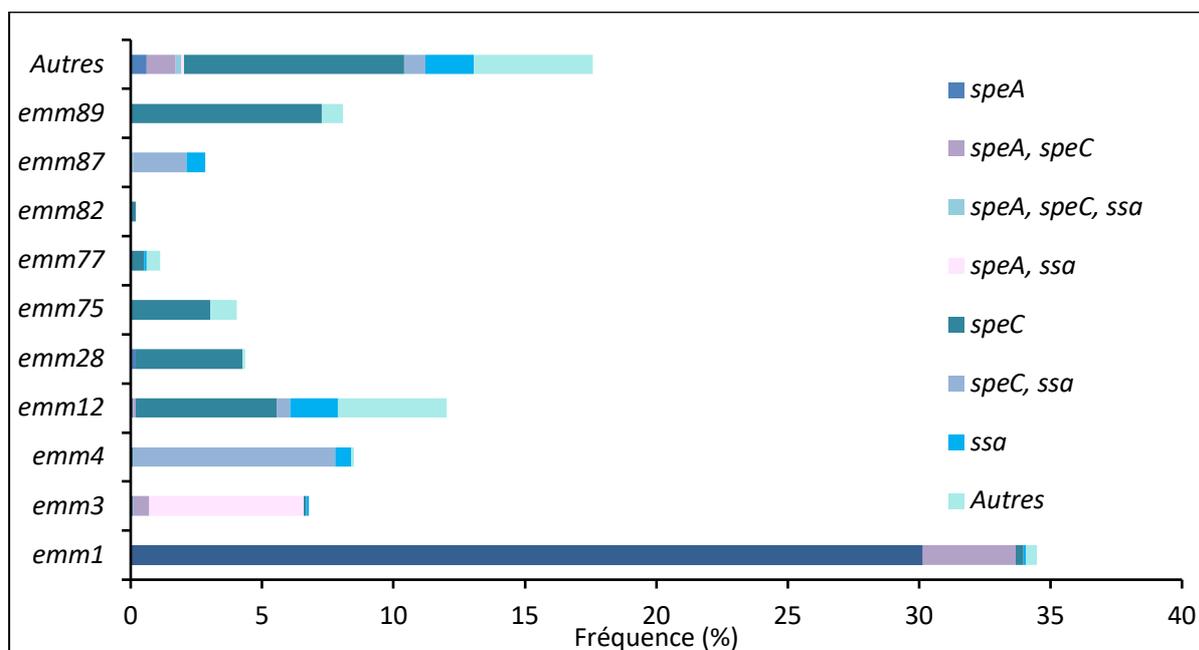


Figure 28. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes emm responsables d'infections invasives pédiatriques (2012-2021).

### C. SGA et sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime) aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine. Le seul élément développé dans cette section est celui de la résistance aux antibiotiques de la classe des macrolides et apparentés.

#### Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

L'évolution de la fréquence de la résistance aux MLS des souches invasives de SGA est présentée Figure 29. Concernant les souches pédiatriques, le taux de résistance à l'érythromycine est resté stable et très faible (< 3%) jusqu'en 2019 pour passer au-dessus des 6% en 2020 et atteindre 9,7% en 2021, soit une multiplication par 3 en 2 ans. Les souches invasives de l'adulte présentaient un taux de résistance aux MLS autour de 4% environ jusqu'en 2018 ; celui-ci a par la suite progressivement atteint 9,7% en 2021. On note donc une tendance à la hausse du taux de résistance à l'érythromycine à la fois pour les souches pédiatriques (x3 en 3 ans) et de l'adulte (x2,5 en 4 ans).

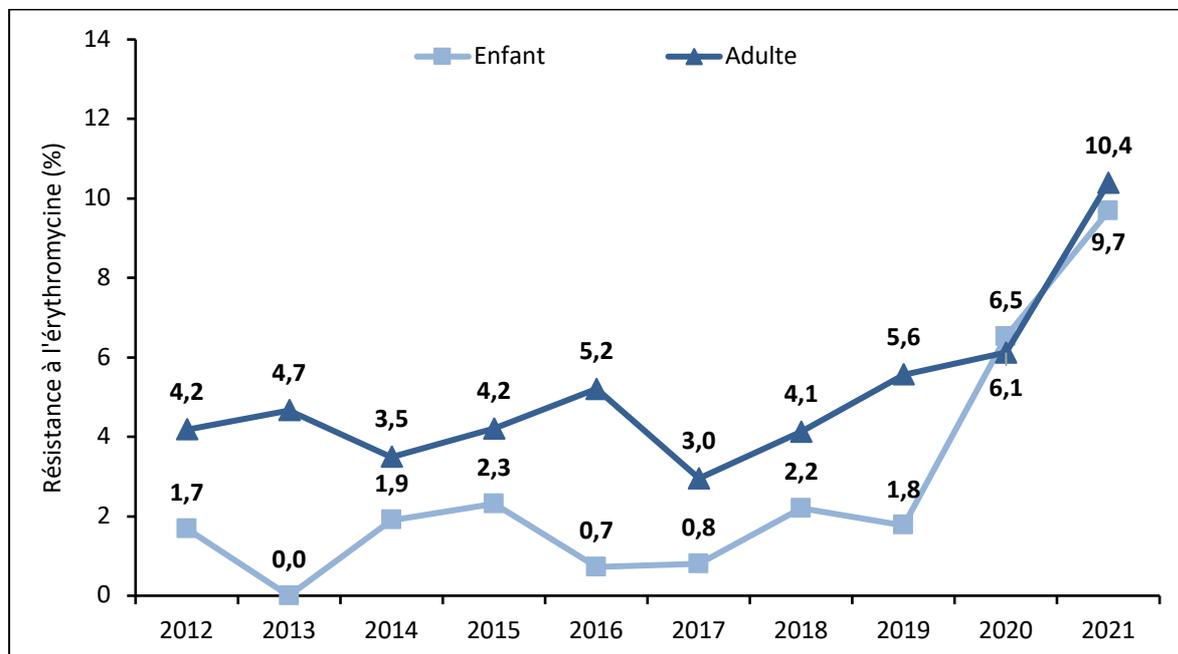
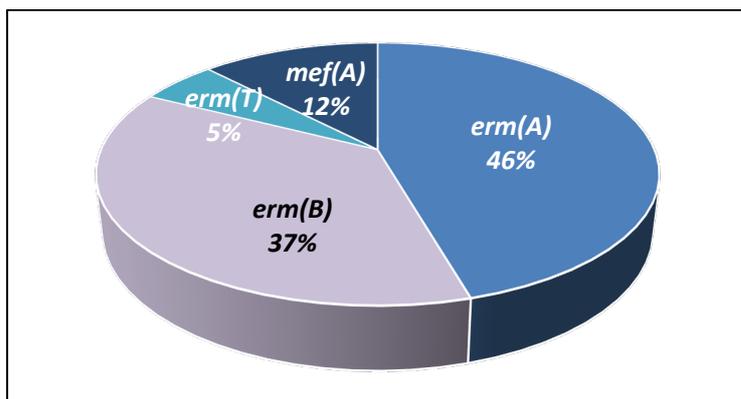


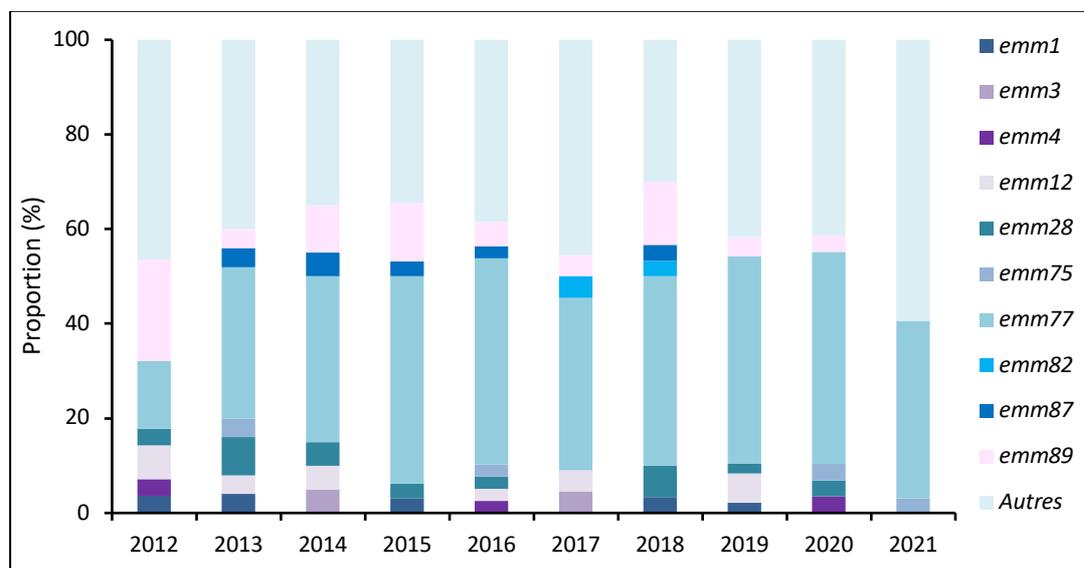
Figure 29. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches invasives de SGA (2012-2021).

Parmi les 305 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep depuis 2012, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS<sub>B</sub> constitutif pour 105 souches (34,4%), MLS<sub>B</sub> inducible pour 162 souches (53,1%) et 38 souches (12,5%) présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est présentée Figure 30. Au total, 16 souches (5%) étaient porteuses du gène *erm*(T), 37 (12%) du gène *mef*(A), 112 (37%) du gène *erm*(B) et 138 (46%) du gène *erm*(A). Pour deux souches présentant respectivement un phénotype M et MLS<sub>B</sub> constitutif, aucun gène de résistance aux MLS n'a été retrouvé ; ces souches feront l'objet d'un séquençage de génome complet (WGS) dans le but d'identifier le support génétique responsable de la résistance. Le gène *mef*(A) codant pour un système d'efflux spécifique des macrolides à 14 et 15 atomes de carbone a été identifié chez 37/38 souches présentant le phénotype M. Le phénotype MLS<sub>B</sub> inducible (n=162) était lié à la présence du gène *erm*(A) pour 115 souches (71%), *erm*(B) pour 31 souches (19%) et *erm*(T) pour 16 souches (10%) ; le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 105 souches, était lié à *erm*(B) pour 81 souches (77%) et *erm*(A) pour 23 souches (22%).



**Figure 30.** Fréquence des gènes de résistance aux MLS chez les souches invasives de SGA (2012-2021).

Parmi les 305 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep depuis 2012, 49 génotypes *emm* différents ont été identifiés (Fig. 31). Sur la période 2012-2021, le génotype *emm77* est prédominant chaque année à l'exception de 2012, représentant environ 40% des souches résistantes. L'augmentation du taux de résistance aux MLS ne semble pas en lien avec l'émergence d'un génotype *emm* en particulier. On peut toutefois noter que les génotypes « autres » regroupent une plus grande diversité de génotypes *emm*. Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=116), étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 99 d'entre elles (85%) et présentaient également une résistance à la tétracycline.

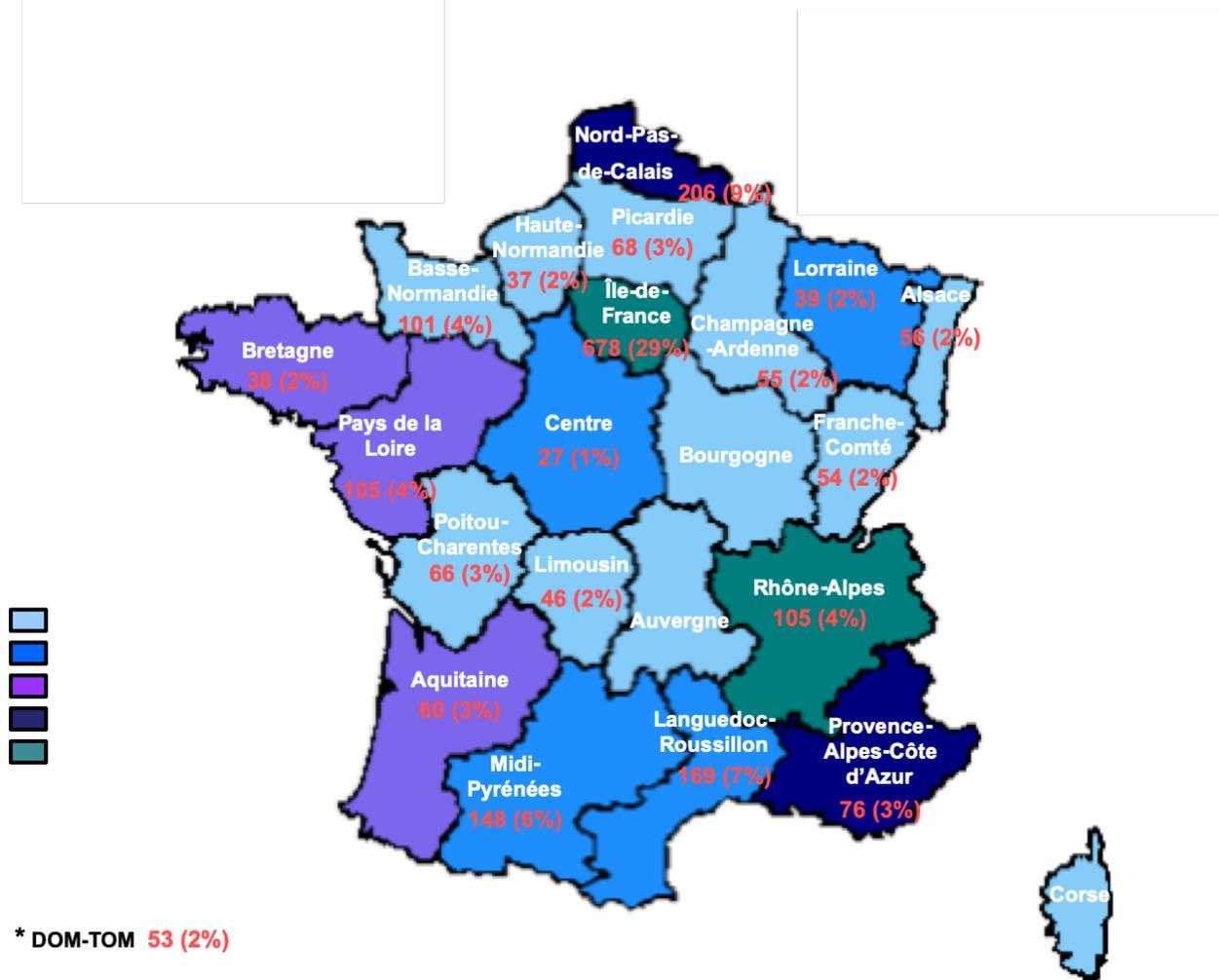


**Figure 31.** Proportion des principaux génotypes *emm* parmi les souches invasives de SGA résistantes à l'érythromycine (2012-2021).

L'évolution de la résistance aux MLS est un marqueur épidémiologique important dont la surveillance attentive au cours des années à venir sera fondamentale. L'émergence d'un clone résistant ou bien la diffusion d'un élément génétique support de cette résistance aux MLS et en particulier aux lincosamides, anti-infectieux majeur pour le traitement des syndromes toxiques, devra faire l'objet d'une surveillance attentive.

### 3.3.3. Infections à *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du Groupe B, SGB)

Au cours du dernier quinquennat (2017-2021), 2 212 souches de SGB ont été expertisées, parmi lesquelles 515 souches entre janvier 2021 et décembre 2021. Cet effectif annuel est en constante augmentation depuis 2007. La répartition sur le territoire de l'origine géographique de ces 2 212 souches de SGB est indiquée sur la Figure 31.

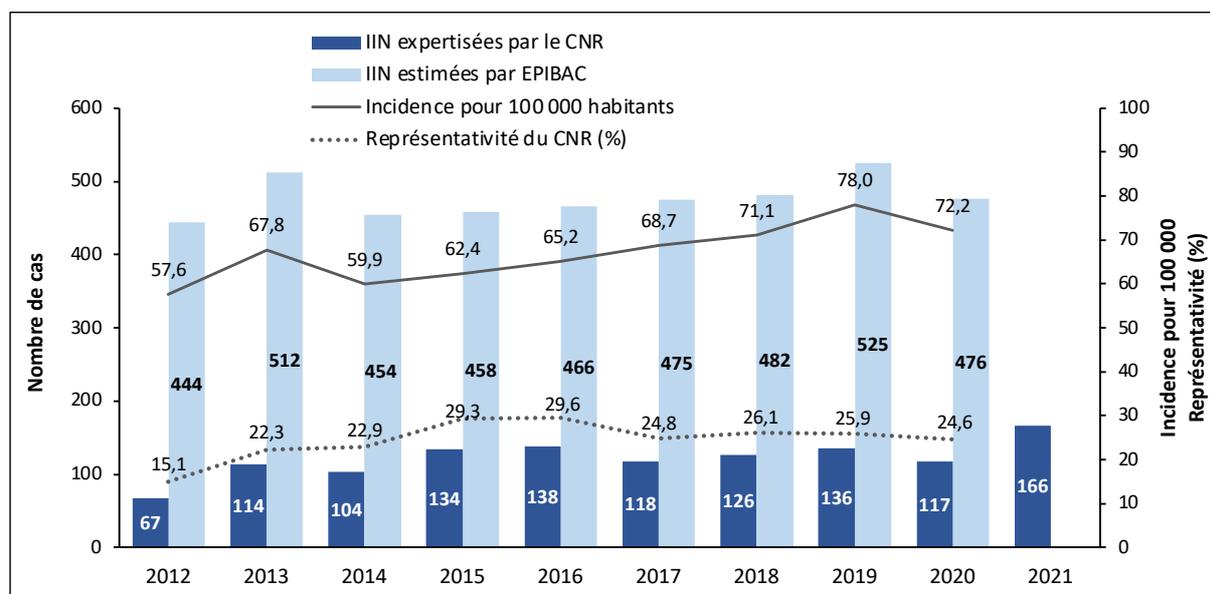


**Figure 32.** Répartition des 2 212 souches de SGB expertisées par le CNR-Strep entre 2017 et 2021 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2022).

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 ; hémocultures, liquides cérébrospinaux, liquides issus de ponctions pleurales, articulaires, pus profonds, etc.) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport et nous avons individualisé deux catégories de patients, *i*) les nouveau-nés et nourrissons < 1 an et *ii*) les adultes ≥ 18 ans.

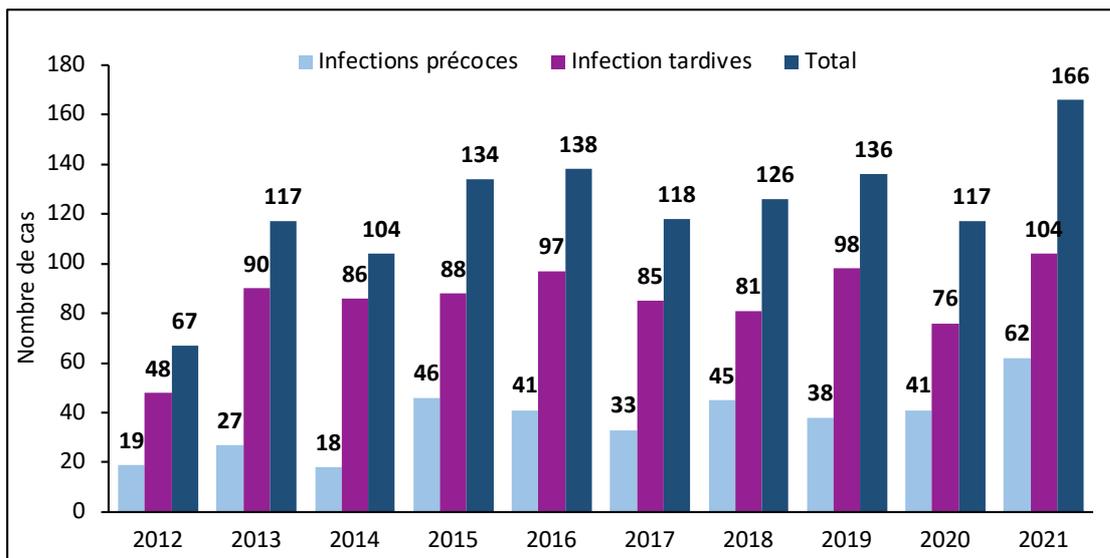
## A. SGB et infections néonatales invasives

Entre 2017 et 2021, 663 épisodes d'infections néonatales invasives certaines (souches isolées à partir de sites normalement stériles (hémocultures et/ou liquides cébrospinaux, ponctions articulaires, pleurales, pus profonds) ont été analysés, parmi lesquels 166 en 2021 (Fig. 33). **Au cours des dix dernières années, le nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysées par le CNR-Strep est passé de 67 en 2012 à 166 en 2021, soit une augmentation de 250%**. Cette augmentation a principalement concerné les années 2012 à 2015, le nombre total de cas analysés depuis étant globalement stable. Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites à SGB chez les enfants de moins de 1 an en France, estimée par le réseau national EPIBAC à 67,0/100 000 habitants entre 2012 et 2020 ce qui représente un total estimé de 4 292 cas au cours de cette période, le CNR-Strep a collecté et expertisé 25% des souches (n= 1 054) responsables d'infections néonatales invasives certaines en France (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>). Au cours de cette période, le nombre de souches et **la représentativité des souches de SGB responsables d'infections néonatales expertisées par le CNR-Strep, au regard des données EPIBAC, a augmenté de 2012 à 2013, passant de 15,1% à 22,3%, pour se stabiliser autour de 25% jusqu'en 2020.**

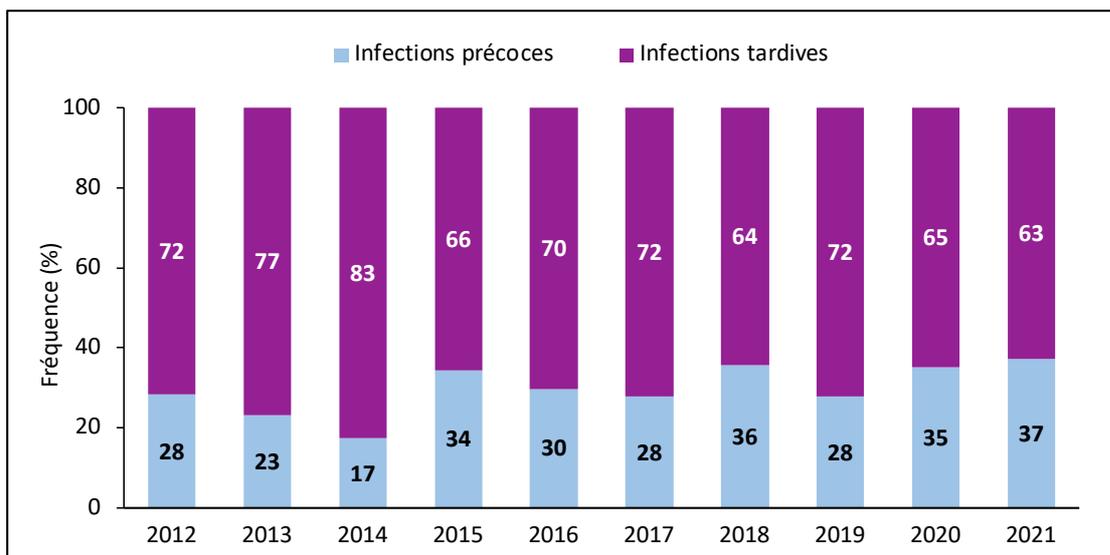


**Figure 33.** Nombre de cas d'infections invasives néonatales (IIN) expertisées par le CNR-Strep au cours des deux dernières mandatures (2012-2021) et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2020).

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 2012-2021 est présentée dans les Figures 34 et 35. En moyenne, les IP et IT représentaient respectivement 30% et 70% des cas expertisés par le CNR, distribution similaire à celle estimée par le réseau EPIBAC, de 35% et 65% respectivement. 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 légèrement sous-représentées par rapport aux IT (Fig. 35).



**Figure 34.** Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB expertisées par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2021).



**Figure 35.** Évolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB expertisées par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2021).

Les manifestations cliniques rencontrées au cours des IP et IT sont représentées Figure 36. Les IT demeurent plus fréquemment associées aux infections du système nerveux central que les infections précoces.

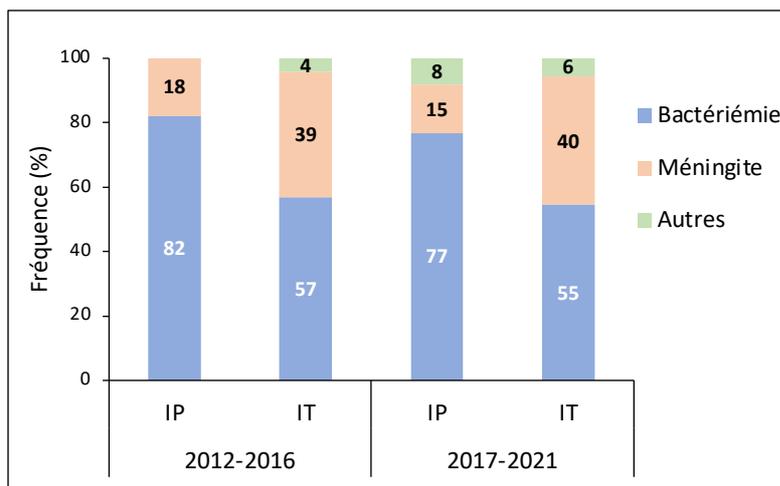


Figure 36. Symptomatologie clinique des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB.

### Infections précoces à SGB

Entre 2017 et 2021, 219 souches de SGB (33%) étaient responsables d'une infection précoce, parmi lesquelles 62 souches en 2021. Dans 85% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. Parmi les 219 cas d'IP, 77% (n=168) étaient des bactériémies sans méningite associée et 15% (n=33) étaient compliqués d'une méningite. Les autres manifestations cliniques observées au cours de cette période (n=18) incluaient principalement des pneumopathies et des morts fœtales *in utero*. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2012-2021 (Fig. 37).

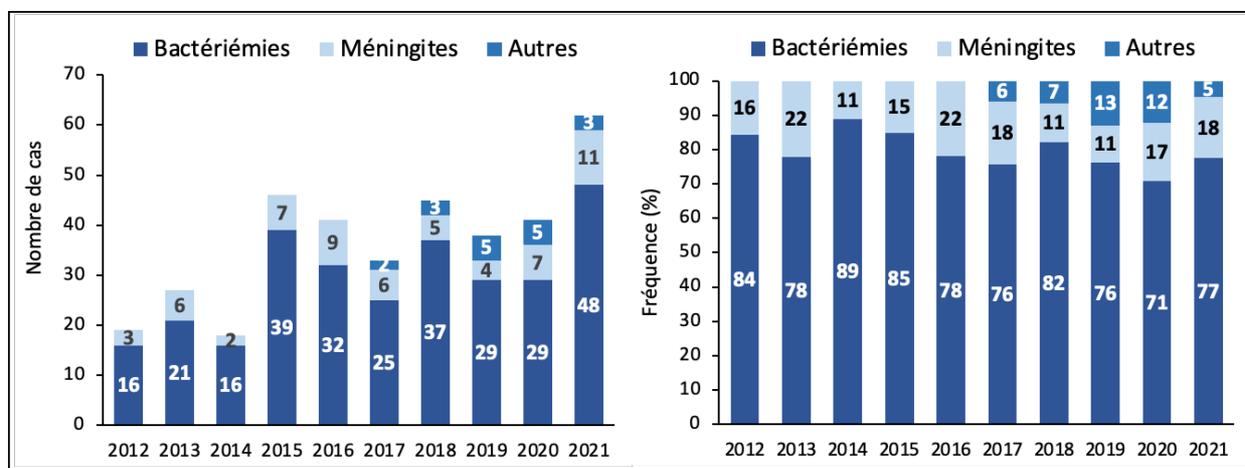
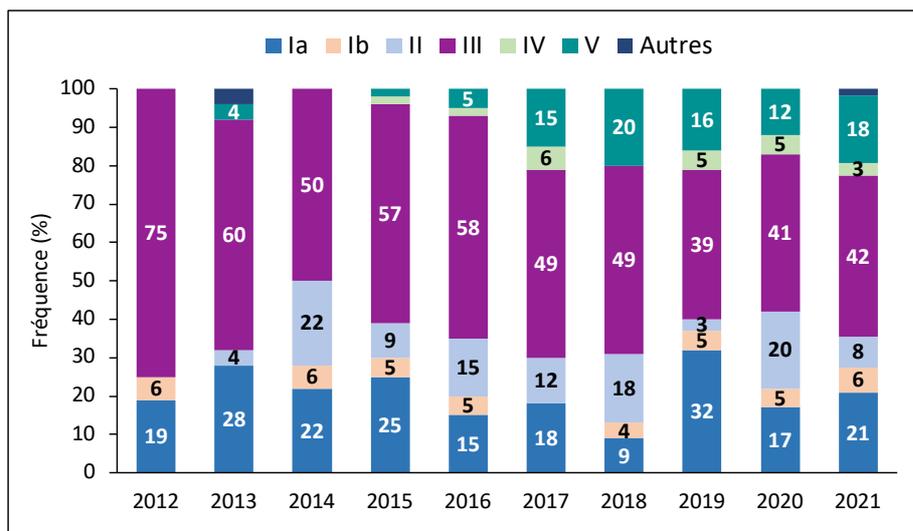


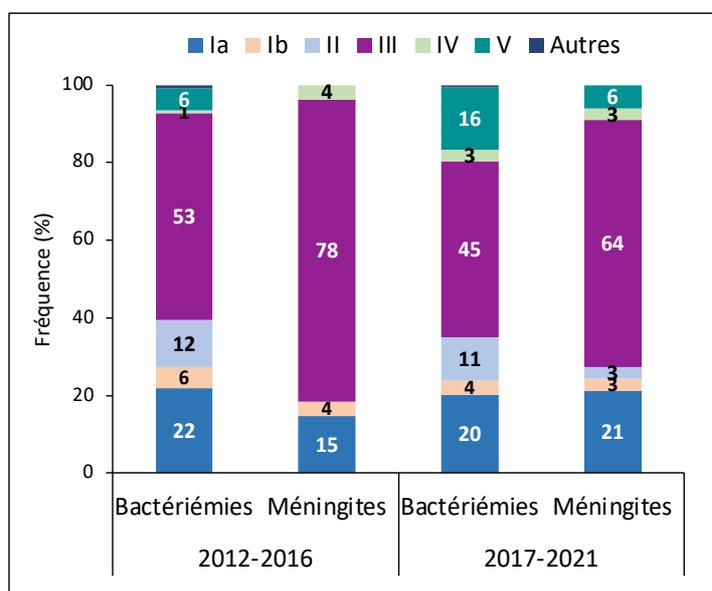
Figure 37. Évolution des cas d'infections invasives précoces à SGB rapportés au CNR en fonction de la symptomatologie clinique (2012-2021).

La distribution des géotypes capsulaires est restée globalement stable au cours du temps, les souches de type III étant largement majoritaires quelle que soit l'année considérée (Fig. 38). **Les données 2017-2021 confirment que les souches de capsule III sont responsables de plus de 40% des infections néonatales précoces** (n=96/219). Les types capsulaires Ia, II et V sont eux responsables respectivement de 19%, 12% et 16% des IP décrites sur cette même période. La moindre importance relative des types capsulaires Ib et IV, représentant chacun moins de 10% des cas parmi les souches responsables d'IP, est constante depuis 2012.



**Figure 38.** Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2012 et 2021.

Les souches de type capsulaire III sont largement majoritaires quelles que soient les manifestations cliniques et représentaient entre 2017 et 2021 64% des cas de méningite (n=21/33) (Fig. 39). Cette proportion n'est statistiquement pas différente de celle observée sur la période 2012-2016 au cours de laquelle le type capsulaire III a représenté 78% des cas de méningite (n=21/27). La distribution des types capsulaires de bactériémies montre une plus grande diversité, avec une plus grande représentativité notamment des capsules II et V.

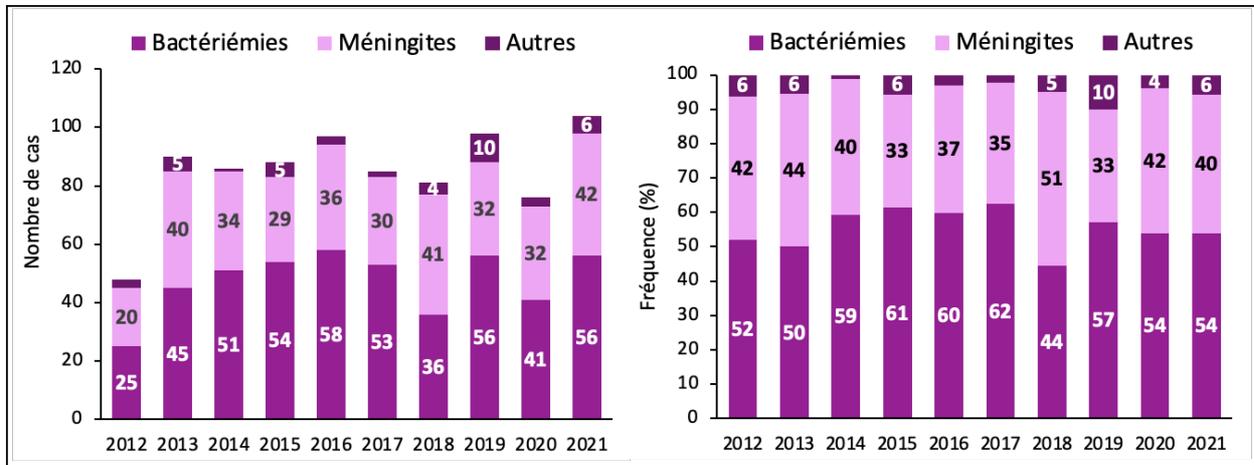


**Figure 39.** Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en fonction de la symptomatologie clinique.

### Infections tardives à SGB

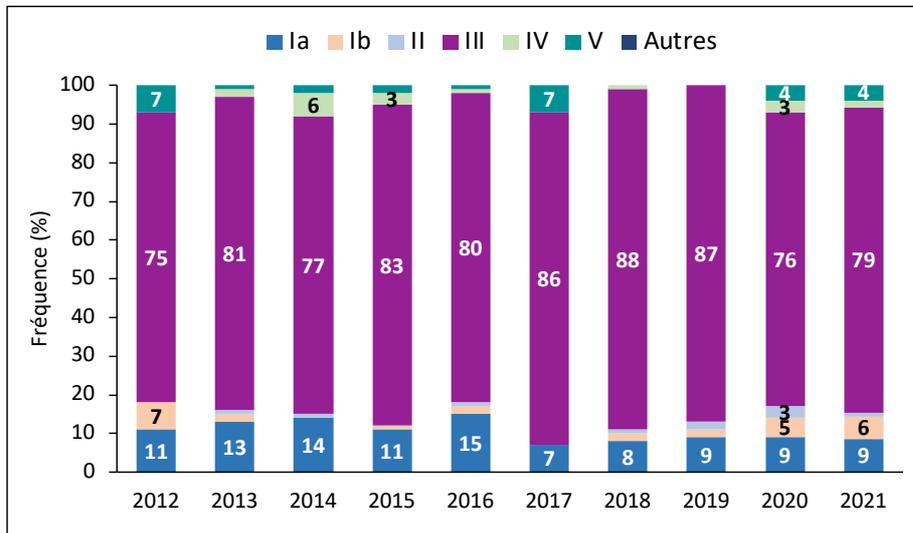
Entre 2017 et 2021, 444 souches de SGB (70%) étaient isolées dans un contexte d'IT, parmi lesquelles 104 en 2021. L'âge médian de survenue des IT, stable au cours des années, est de 29 jours et dans plus de 80% des cas, les IT surviennent avant la fin du 2<sup>ème</sup> mois de vie (résultats non montrés). Les bactériémies sans point d'appel étaient la principale manifestation clinique des IT (n=242, 55%) mais les méningites demeuraient une complication fréquente (n=177, 40%). Les autres manifestations cliniques

(n=25, 5%) incluaient principalement des infections ostéo-articulaires (n=6), des parotidites (n=5), des dermohypodermites (n=5), et des pneumopathies (n=5). Le nombre d'IT analysées par le CNR et leurs manifestations cliniques est resté stable depuis 2013 (Fig. 40).

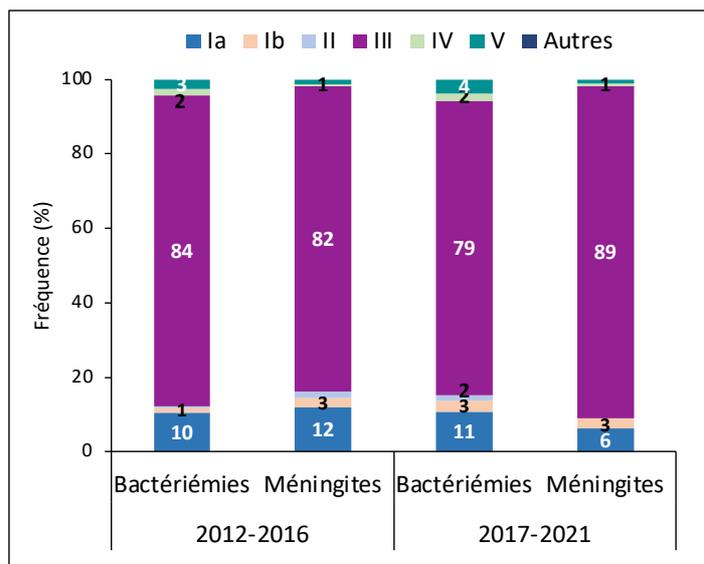


**Figure 40.** Évolution des cas d'infections invasives tardives à SGB rapportés au CNR en fonction de la symptomatologie clinique entre 2012-2021.

En 2021, la distribution des types capsulaires a montré que 79% des souches étaient de type III, 9% de type Ia, 6% de type Ib, les autres types capsulaires représentant chacun moins de 5% des cas (Fig. 41). Cette répartition est stable depuis 2012. En considérant le détail des manifestations cliniques, le type capsulaire III représentait au cours des 5 dernières années 89% des isolats de méningites et 79% des isolats de bactériémies isolées, fréquences similaires à celles des années 2012 à 2016 (Fig. 42).



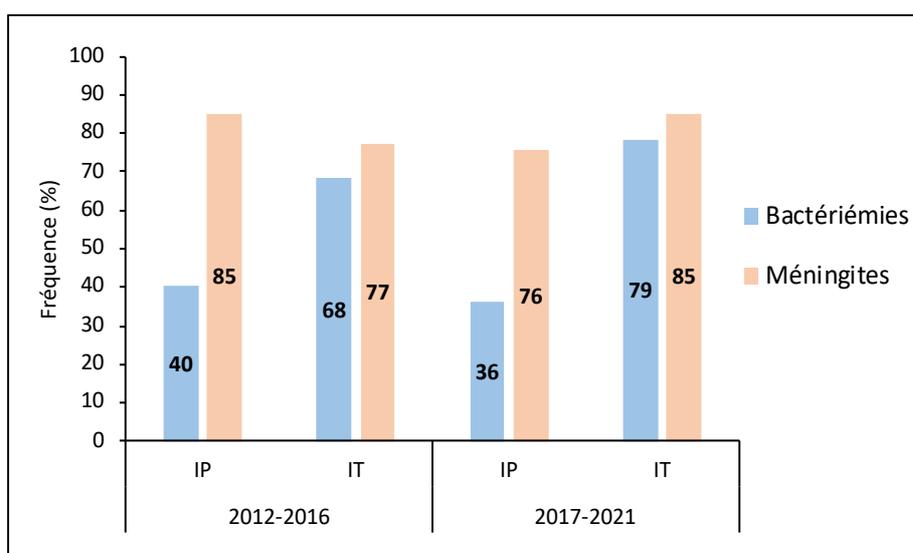
**Figure 41.** Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives entre 2012 et 2021.



**Figure 42.** Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives en fonction de la symptomatologie clinique.

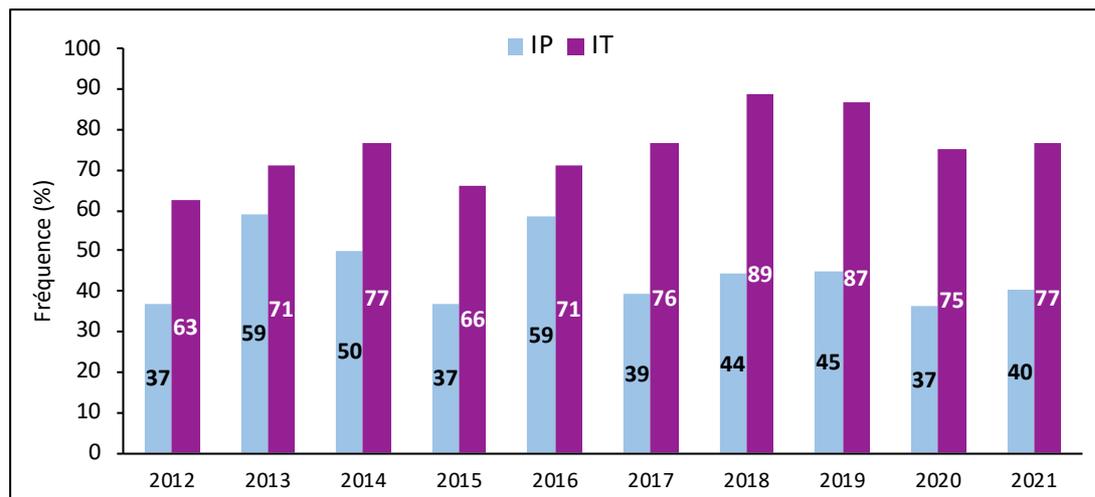
### Infections néonatales dues aux SGB du complexe clonal CC-17

Depuis 2007, les données du CNR-Strep ont permis de démontrer que les souches de SGB appartenant au CC-17 (de type capsulaire III dans 95% des cas) étaient responsables de la majorité des infections néonatales et de 70% des cas de méningites. Les données collectées ces cinq dernières années confirment ces résultats (Fig. 43). Il est maintenant universellement admis, notamment grâce aux travaux du CNR, que ce clone désigné comme hypervirulent dans le contexte néonatal est surreprésenté au sein des souches responsables d'infections tardives et de méningites néonatales (Davies et al. J Infect Dis. 2004, PMID : 14999614 ; Bohnsack et al. J Clin Microbiol. 2008, PMID : 18287314 ; Poyart et al. Emerg Infect Dis. 2008, PMID : 18826837 ; Tazi et al. J Exp Med. 2010, PMID : 20956545 ; Teatero et al. J Clin Microbiol. 2014, PMID : 24554752 ; Da Cunha et al. Nat Commun. 2014, PMID : 25088811 ; Joubrel et al. Clin Microbiol Infect. 2015, PMID : 26055414 ; Martins et al, Front Microbiol. 2017, PMID : 28400757 ; Jamrozny et al. Sci Rep. 2020, PMID : 32533007).



**Figure 43.** Proportion des SGB du CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

Par ailleurs, sur la période 2012-2021, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SGB responsables d'infections néonatales est globalement restée stable (Fig. 44). Néanmoins, **la fréquence des souches CC-17 parmi les souches responsables d'IT est en constante augmentation depuis plus de 10 ans ( $p < 0.05$ ), corrélée à l'émergence d'un sous-clone de souches CC-17 multi-résistant** porteur des déterminants génétiques de résistance *aphA-3*, *tet(O)* et *erm(B)* dont la fréquence parmi les souches responsables d'infections néonatales est passée de 3% en 2012 à 11% en 2021. Ces résultats basés sur le séquençage complet du génome d'un panel représentatif de souches du CC-17 (Plainvert et al. Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049) ont confirmé les données observées au Canada, en Chine et au Portugal (Campisi et al. Front Microbiol. 2016, PMID : 27574519 ; Teatero et al. Sci Rep. 2016, PMID : 26843175 ; Martins et al. Front Microbiol. 2017, PMID : 28400757).



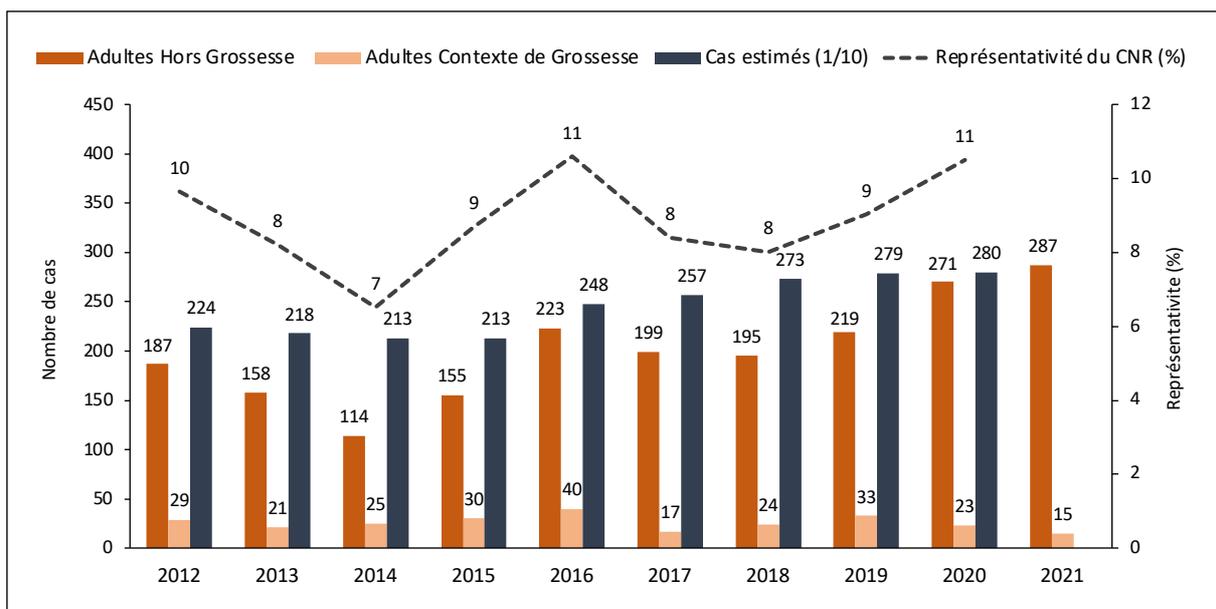
**Figure 44.** Proportion des SGB du CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB entre 2012 et 2021.

Au total, entre 2017 et 2021, les données du CNR-Strep en matière d'épidémiologie des infections néonatales à SGB soulignent :

1. Un recrutement en augmentation ainsi qu'une bonne représentativité des données collectées au regard des données EPIBAC.
2. La nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces.
3. La prédominance du type capsulaire III (70%) et du clone hypervirulent CC-17 (68%) toutes infections confondues, ainsi que la très large prédominance du clone CC-17 dans les méningites (84%).
4. L'émergence d'un sous-clone du CC-17 multi-résistant aux antibiotiques dont l'expansion sera à surveiller dans les années à venir.

## B. SGB et infections invasives de l'adulte

Entre 2017 et 2021, nous avons analysé 1 283 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte, parmi lesquelles 302 souches en 2021. Ces chiffres correspondent à une augmentation de 31% par rapport aux souches expertisées entre 2012 et 2016. Le nombre de souches expertisées par le CNR dans le cadre d'infections invasives de l'adulte est en constante augmentation, avec un accroissement de 40% entre les années 2017 et 2021 (Fig. 45). Ces données sont superposables à celles du réseau EPIBAC qui rapporte un nombre estimé de bactériémies et méningites à SGB sur le territoire national en augmentation régulière depuis plus de 10 ans. La quasi-totalité des souches expertisées par le CNR correspondaient à des cas d'infection hors contexte de grossesse (91%) et la majorité étaient isolées chez des adultes de plus de 65 ans (60%) ce qui corrobore les données du réseau EPIBAC qui indiquaient en 2021 que 70% des bactériémies et méningites à SGB de l'adulte étaient survenues chez des adultes de plus de 65 ans (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>). Par ailleurs, la représentativité des souches collectées par le CNR au regard du nombre de cas estimés par le réseau EPIBAC est restée stable au cours des 10 dernières années, autour de 10%. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (82%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 11%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3%), de liquides cérébro-spinaux (2%) ou d'autres prélèvements (3%).



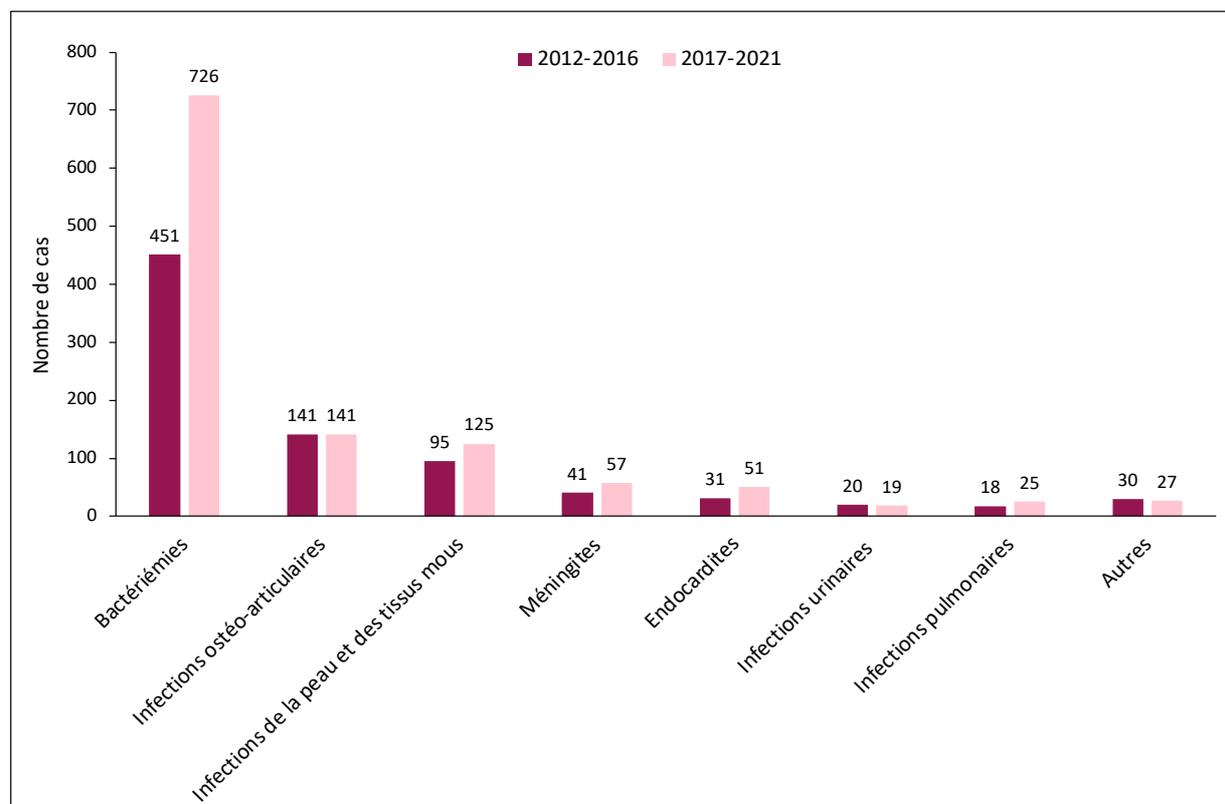
**Figure 45.** Nombre de cas d'infections invasives survenues chez l'adulte expertisées par le CNR-Strep au cours des deux dernières mandatures (2012-2021) et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2020).

Pour davantage de clarté, les analyses des cas survenus hors contexte de grossesse et dans un contexte de grossesse sont présentées de façon distincte.

### Infections de l'adulte en dehors du contexte de la grossesse

Entre 2017 et 2021, 1 171 souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en dehors de tout contexte de grossesse ont été analysées. La distribution des manifestations cliniques des infections survenues sur la période 2017-2021 est comparable à celle observée sur la période 2012-2016, avec toutefois une augmentation significative des cas de bactériémies isolées qui représentaient 62% des cas sur la période 2017-2021 contre 54% des cas sur la période 2012-2016 ( $p < 0,001$  ; Fig. 46).

Cette augmentation est le reflet de celle du nombre de souches collectées par le CNR sur la période 2017-2021.



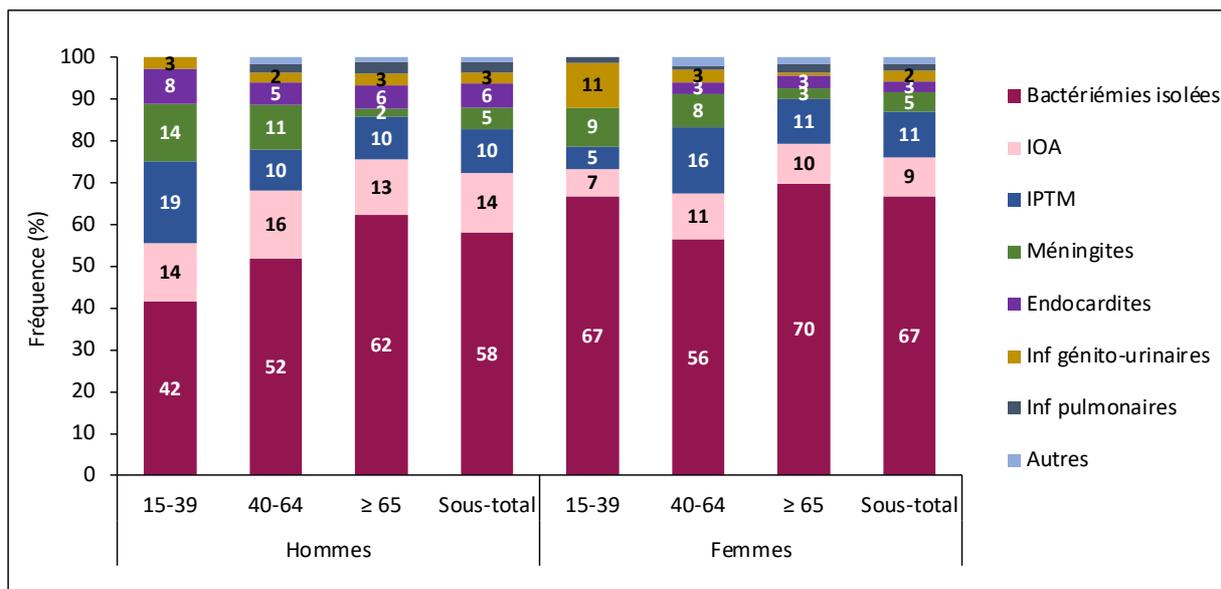
**Figure 46.** Manifestations cliniques des infections invasives survenues chez l'adulte et analysées par le CNR-Strep au cours des deux dernières mandatures (2012-2016 et 2017-2021).

Les manifestations cliniques observées sur la période 2017-2021 en fonction de l'âge et du sexe sont représentées Tableau VI et Figure 47. Les résultats obtenus confirment ceux publiés sur la période 2007-2011 (Tazi et *al.* Clin Microbiol Infect. 2011, PMID : 21883671) et les données décrites chez les adultes en dehors de tout contexte de grossesse sur la période 2007-2019 publiées en 2021 (Vuillemin et *al.* Clin Microbiol Infect. 2021, PMID : 33007472).

L'âge médian était de 71 ans (extrêmes 18-103 ans) sans modification notable au cours de la période et le sexe ratio H/F de 1,24. Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente représentaient 62,0% des cas et étaient significativement plus fréquentes à partir de 65 ans (65,6%,  $p < 0,001$ ). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont rares, représentant seulement 4,9% de la totalité des infections sur la période 2017-2021, et surviennent dans 70% des cas avant 65 ans ( $p < 0,0001$ ). Comme attendu, les infections ostéo-articulaires et les endocardites sont plus fréquentes chez les hommes ( $p < 0,05$ ) et les infections génito-urinaires plus fréquentes chez les femmes âgées de moins de 40 ans ( $p < 0,0001$ ).

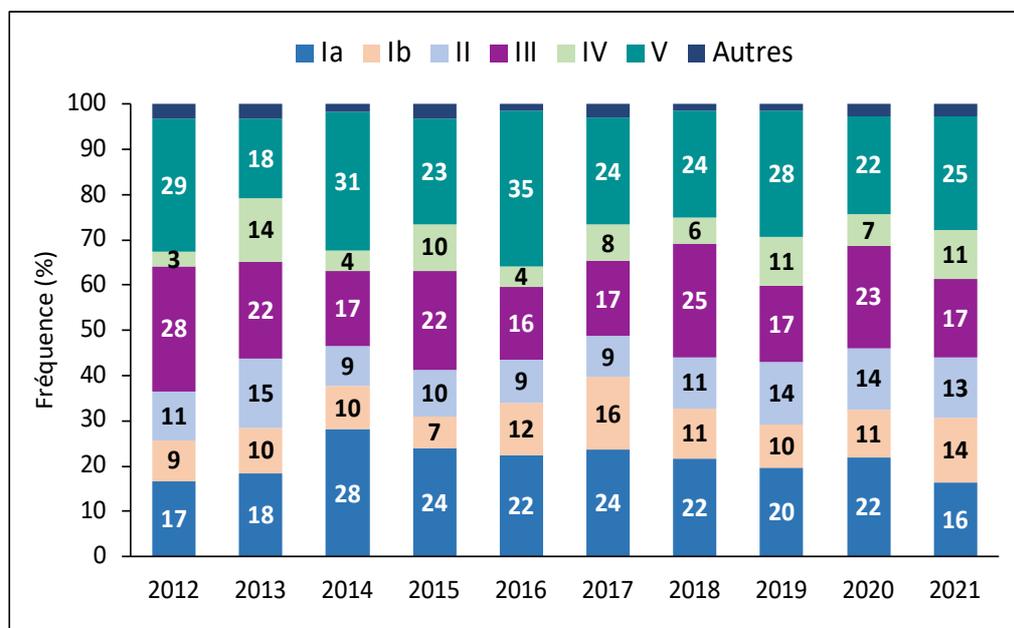
**Tableau VI.** Manifestations cliniques des infections invasives à SGB rapportées au CNR entre 2017 et 2021.

	Hommes				Femmes			
	18-39 ans	40-64 ans	≥ 65 ans	Sous-total	18-39 ans	40-64 ans	≥ 65 ans	Sous-total
Bactériémies isolées, n=726 (62,0)	15 (41,7)	96 (51,9)	266 (62,3)	377 (58,2)	50 (66,7)	57 (56,4)	242 (69,7)	349 (66,7)
Infections ostéo-articulaires, n=141 (12,0)	5 (13,9)	30 (16,2)	57 (13,3)	92 (14,2)	5 (6,7)	11 (10,9)	33 (9,5)	49 (9,4)
Infections de la peau et des tissus mous, n=125 (10,7)	7 (19,4)	18 (9,7)	43 (10,1)	68 (10,5)	4 (5,3)	16 (15,8)	37 (10,7)	57 (10,9)
Méningites, n=57 (4,9)	5 (13,9)	20 (10,8)	8 (1,9)	33 (5,1)	7 (9,3)	8 (7,9)	9 (2,6)	24 (4,6)
Endocardites, n=51 (4,4)	3 (8,3)	10 (5,4)	24 (5,6)	37 (5,7)	0	3 (3,0)	11 (3,2)	14 (2,7)
Infections génito-urinaires, n=30 (2,6)	1 (2,8)	4 (2,2)	12 (2,8)	17 (2,6)	8 (10,7)	3 (3,0)	2 (0,6)	13 (2,5)
Infections pulmonaires, n=25 (2,1)	0	4 (2,2)	12 (2,8)	16 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,0)	7 (2,0)	9 (1,7)
Autres types d'infections, n=16 (1,4)	0	3 (1,6)	5 (1,2)	8 (1,2)	0	2 (2,0)	6 (1,7)	8 (1,5)
<b>Total, n=1 171</b>	<b>36 (3,1)</b>	<b>185 (15,8)</b>	<b>427 (36,5)</b>	<b>648 (55,3)</b>	<b>75 (6,4)</b>	<b>101 (8,6)</b>	<b>347 (29,6)</b>	<b>523 (44,7)</b>



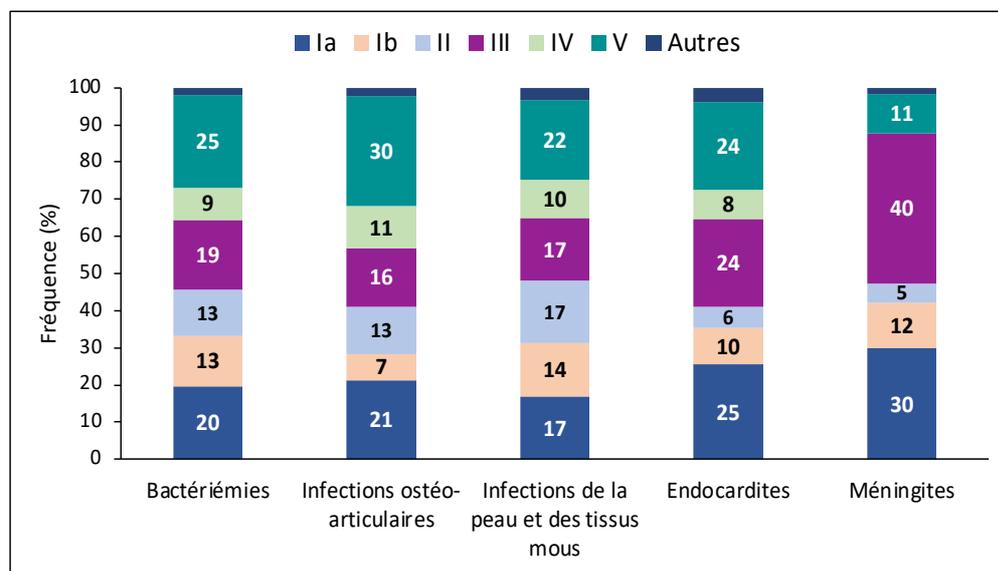
**Figure 47.** Manifestations cliniques des infections invasives survenues chez l'adulte et analysées par le CNR-Strep entre 2017 et 2021 selon l'âge et le sexe.

La répartition des types capsulaires en fonction de l'année d'isolement est représentée Figure 48. Celle-ci est stable depuis 10 ans et les trois types capsulaires majoritaires sur la période 2017-2021 sont par ordre de décroissance le type V (n=285 ; 24,3%), la (n=238 ; 20,3%) et III (n=230 ; 19,6%). Les autres types capsulaires moins fréquents se répartissent de la façon suivante : Ib (n=145 ; 12,4%), II (n=145 ; 12,4%), IV (n=101 ; 8,6%), VI (n=9 ; 0,8%), IX (n=8 ; 0,7%), VII (n=3 ; 0,3%). Sept souches (0,6%) étaient non typables. Contrairement à ce qui est observé chez le nouveau-né, les souches de SGB CC-17 ne sont pas associées aux infections invasives de l'adulte. Entre 2017 et 2021, celles-ci représentaient 13,3% des souches (n=156), fréquence similaire à celle observée entre 2012 et 2016 (n=114, 13,6%).



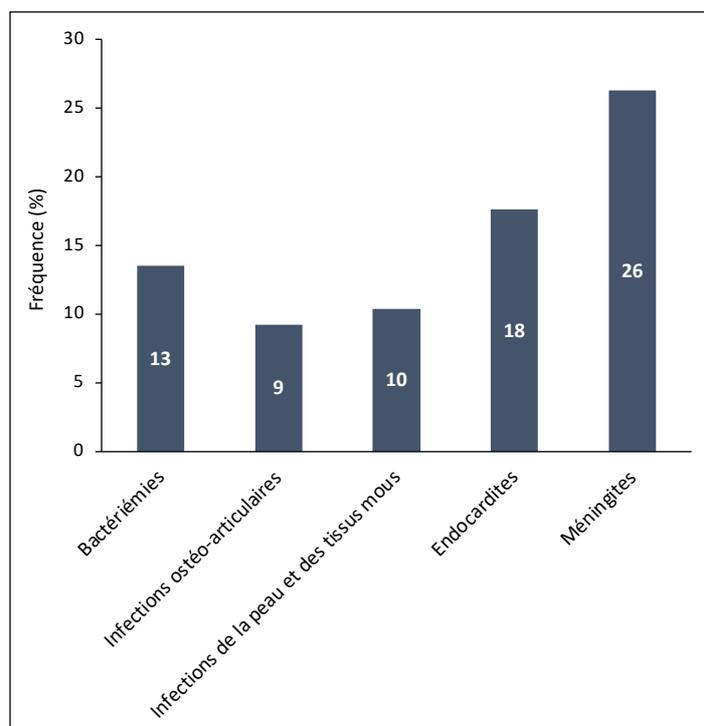
**Figure 48.** Fréquence des types capsulaires des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte entre 2012 et 2021.

La distribution des types capsulaires en fonction du type de manifestation clinique montre des variations significatives (Fig. 49). En particulier, le type capsulaire III est surreprésenté dans les méningites ( $p < 0,0001$ ).



**Figure 49.** Fréquence des types capsulaires des souches de SGB isolées d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques (2017-2021).

De même, les SGB appartenant au CC-17 sont, comme chez le nourrisson mais dans une moindre mesure, surreprésentés dans les méningites de l'adulte ( $p < 0,01$  ; Fig. 50).

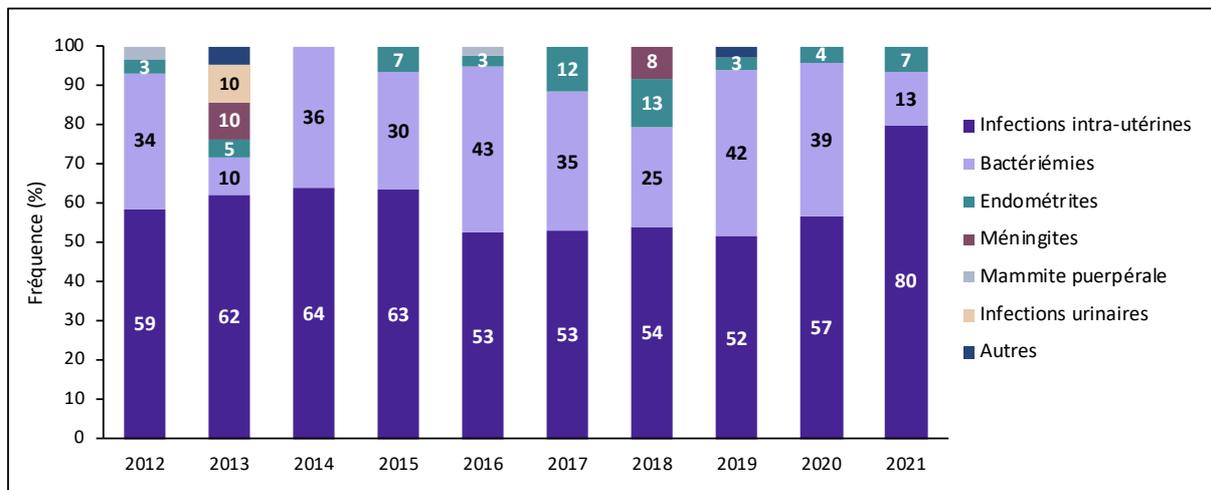


**Figure 50.** Fréquence des souches de SGB CC-17 isolées d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques (2017-2021).

## Infections invasives de l'adulte dans le contexte de la grossesse

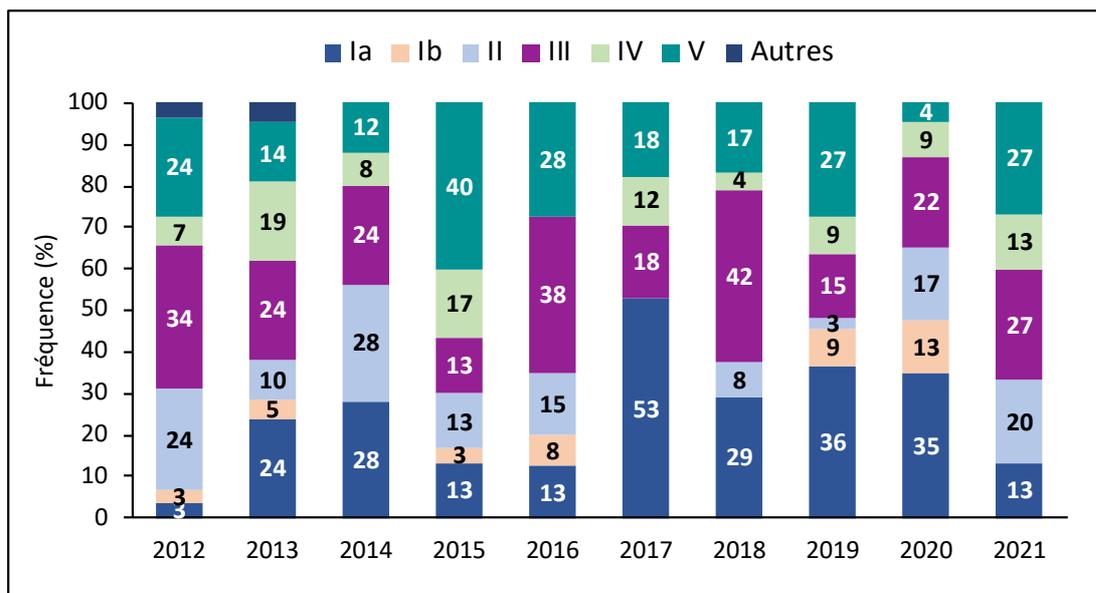
Entre 2017 et 2021, le CNR a analysé 112 souches dédoublonnées de SGB responsables d'infections invasives chez la femme dans un contexte de grossesse, définies comme étant liées à l'isolement de la bactérie de sites normalement stériles (sang, placenta, liquide amniotique, autres prélèvements profonds) au cours de la grossesse ou dans les 40 jours suivants l'accouchement. Le nombre de souches expertisées au cours de la période 2017-2021 (8,7% des souches adultes) est légèrement inférieur à celui de la période précédente (2012-2016) où il s'élevait à 145 souches (14,8% des souches adultes).

L'âge médian de survenue de l'infection était de 33 ans (32 ans pour la période 2012-2016). Les manifestations cliniques sont représentées Figure 51. Au total, entre 2012 et 2021, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient les infections intra-utérines (n=150, 58%), les bactériémies sans point d'appel (n=84, 33%) et les endométrites du post-partum (n=13, 5%). Les autres manifestations (méningites, mammites puerpérales, infections urinaires hautes) n'ont été qu'exceptionnellement rapportées.

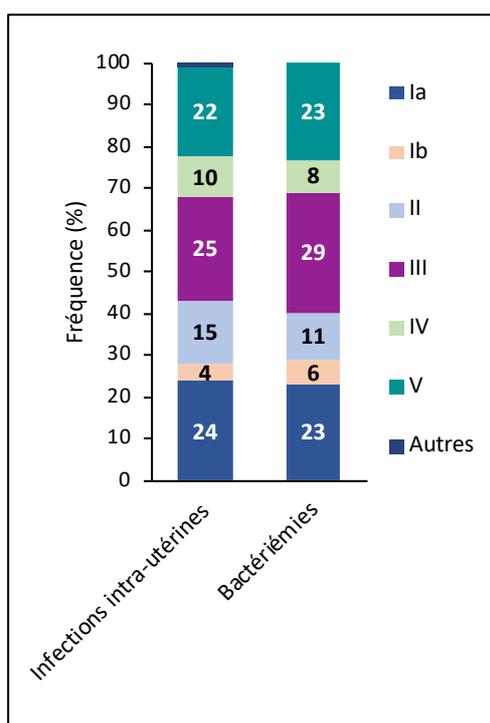


**Figure 51.** Manifestations cliniques associées aux infections à SGB survenant dans un contexte de grossesse entre 2012 et 2021.

Les types capsulaires impliqués dans les infections en lien avec la grossesse sont tous relativement bien représentés, avec une certaine variabilité au cours des 10 dernières années probablement en lien avec les faibles effectifs analysés (Fig. 52). Au total, entre 2012 et 2021, la distribution des types capsulaires est superposable à celle des infections invasives de l'adulte hors contexte de grossesse avec une prédominance, par ordre décroissant, des types capsulaires III (n=67, 26%), Ia (n=60, 23%), V (n=57, 22%) et II (n=36, 14%). Cette distribution était similaire entre infections intra-utérines et bactériémies sans point d'appel (Fig. 53).



**Figure 52.** Distribution des types capsulaires de SGB isolés d'infections invasives liées à la grossesse chez l'adulte entre 2012 et 2021.



**Figure 53.** Distribution des types capsulaires de SGB isolés d'infections invasives liées à la grossesse chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques (2012-2021).

Entre 2012 et 2021, les souches de SGB du CC-17 représentaient 20% (n=51) des souches de SGB responsables d'infections invasives en lien avec la grossesse. Cette proportion ne variait pas selon les manifestations cliniques.

Un article consacré aux infections invasives à SGB analysées entre 2012 et 2020 chez les femmes entre 18 et 50 ans a été récemment publié par l'équipe du CNR (Plainvert et al. J Infect Dis. 2022, PMID : 35235664). Au total 232 cas ont été analysés incluant 170 (73%) infections associées à la grossesse. Outre les principales manifestations cliniques des infections à SGB en lien avec la grossesse, la

chronologie des infections par rapport au terme de la grossesse a également été analysée, indiquant que les infections associées à la grossesse surviennent principalement pendant la période *intrapartum* (64/125, 51 %). Cette étude a également démontré que les infections par le clone CC-17 au cours de la grossesse étaient non pas associées à une manifestation clinique particulière mais à la chronologie de l'infection, le clone CC-17 étant associé aux infections *intrapartum* (OR = 3,5 ; IC 95 % 1,5-8,8).

### C. SGB et sensibilité aux antibiotiques

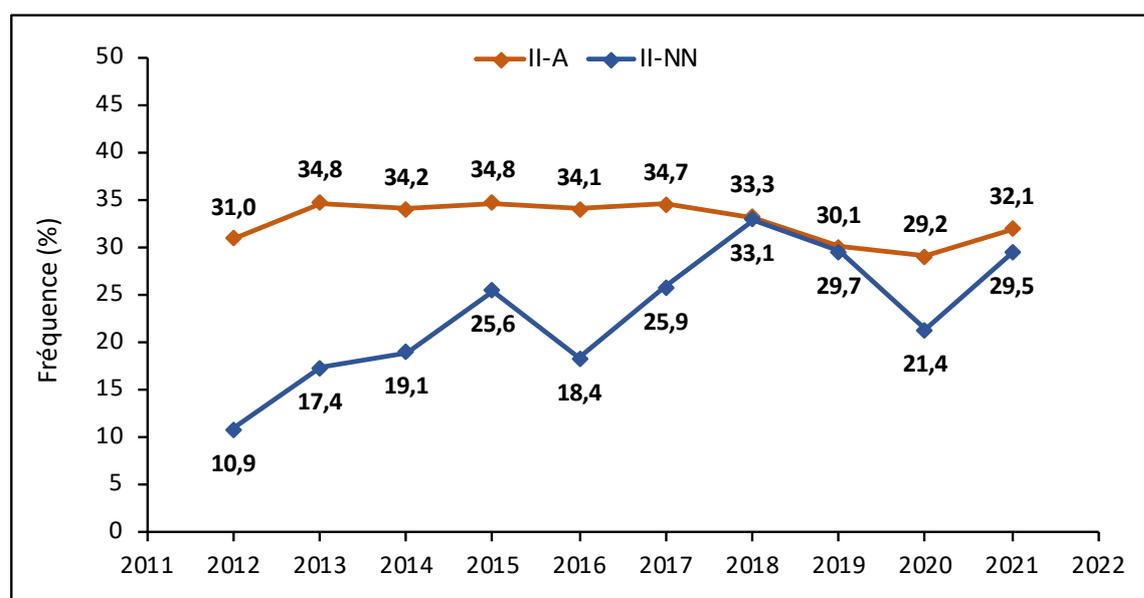
La détermination de la sensibilité aux antibiotiques est réalisée pour chaque souche expertisée par le CNR-Strep par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST. Les phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides sont confirmés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

#### Bêta-lactamines

À ce jour aucune modification de sensibilité aux bêta-lactamines n'a été détectée chez les SGB en France.

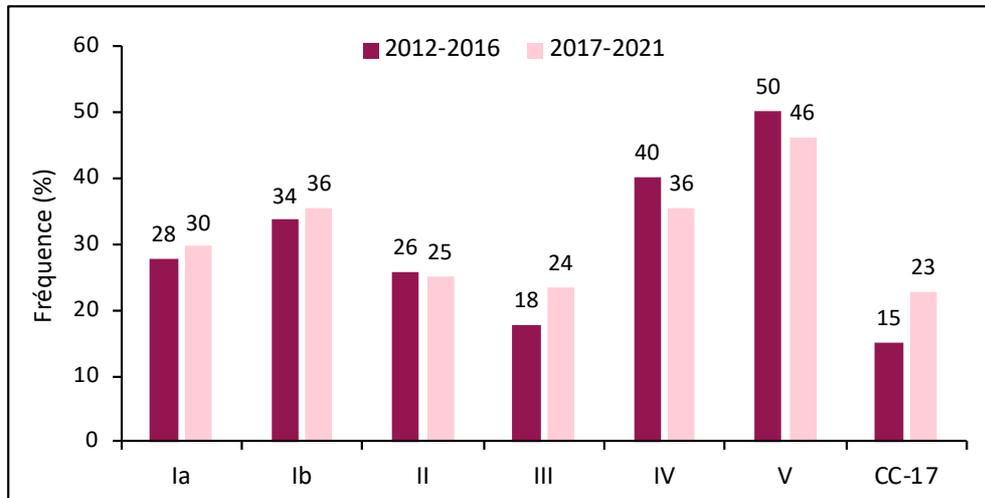
#### Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

L'incidence de la résistance aux MLS calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2021 est supérieure à 30% (Fig. 54). Sur la période 2012-2021, la résistance aux macrolides des souches invasives adultes est extrêmement 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, PMID : 33007472). L'augmentation très significative de l'incidence de la résistance aux macrolides observée pour les souches invasives néonatales entre 2007 et 2019 (Plainvert et al. Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049) semble s'être stabilisée ces deux dernières années et atteint 29,5% en 2021. Ce phénomène est en lien avec la prépondérance des souches du CC-17 et l'émergence d'un sous-type multirésistant aux antibiotiques parmi les souches néonatales (cf. infra).



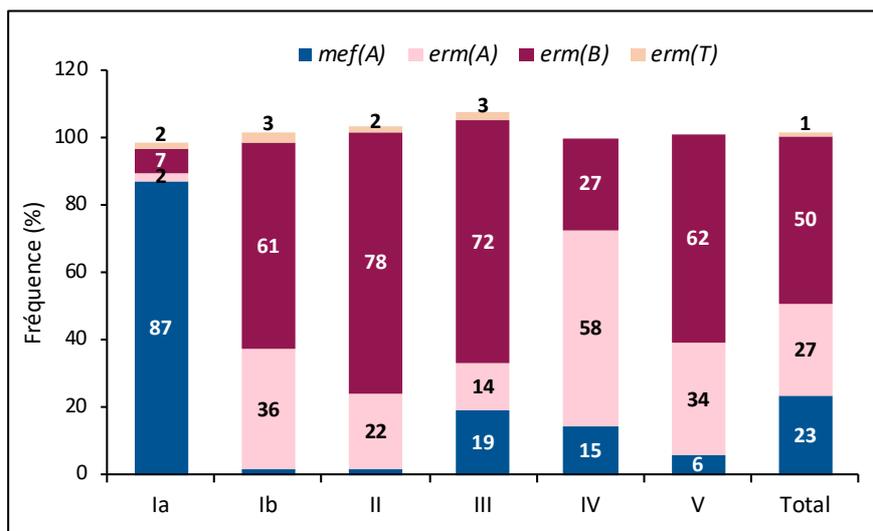
**Figure 54.** Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et apparentés des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II-A) et chez l'enfant (II-NN).

La résistance aux MLS est répartie parmi tous les types capsulaires et atteint près de 50% des souches pour le type V (Fig. 55). Entre les périodes 2012-2016 et 2017-2021, seule la fréquence de résistance des souches de type III ( $p<0.05$ ) et du CC-17 ( $p<0.001$ ), comme évoqué ci-dessus, a significativement augmenté.



**Figure 55.** Fréquence de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines chez les souches de SGB responsables d'infections invasives en fonction du type capsulaire au cours des périodes 2012-2016 et 2017-2021.

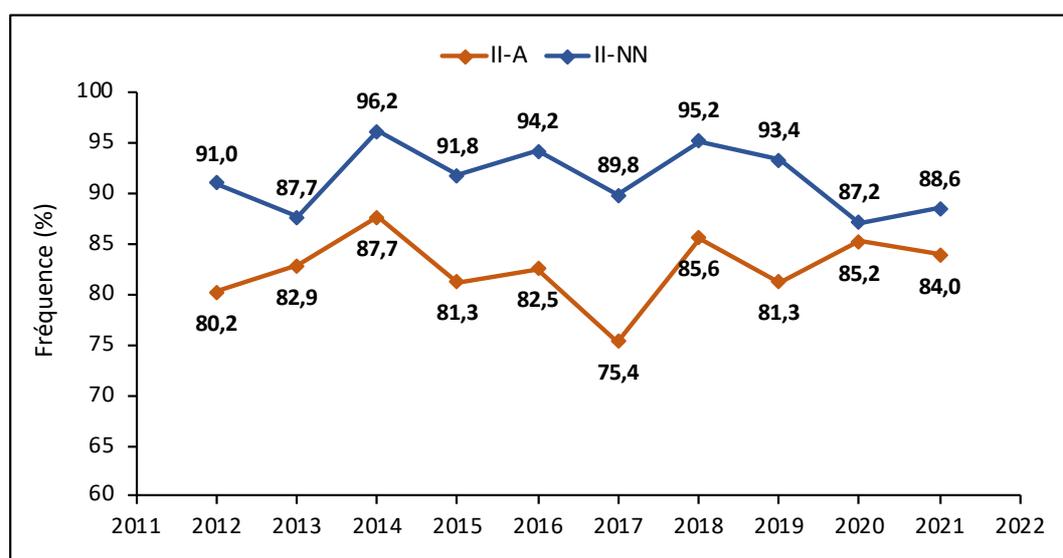
Les phénotypes de résistance aux MLS chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tous âges confondus se répartissent comme suit : MLS<sub>B</sub> constitutif (58%), MLS<sub>B</sub> inducible (19%) et M ou efflux (23%). La répartition des gènes de résistance aux MLS identifiés entre 2012 et 2021 est représentée selon le type capsulaire dans la Figure 56. Sur l'ensemble des souches invasives, le principal déterminant de la résistance aux MLS est le gène *erm(B)* qui confère la résistance aux macrolides et aux lincosamides. Cependant, la résistance aux MLS est plus fréquemment liée au déterminant *erm(A)* chez les souches de type IV et au déterminant *mef(A)* qui confère une résistance isolée aux macrolides à 14 et 15 atomes de carbone chez les souches de type Ia ( $p<0,0001$ ).



**Figure 56.** Distribution des gènes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines en fonction du type capsulaire chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tous âges confondus. Du fait de la présence possible de plusieurs déterminants génétiques pour une même souche, le total peut excéder 100%.

## Tétracyclines

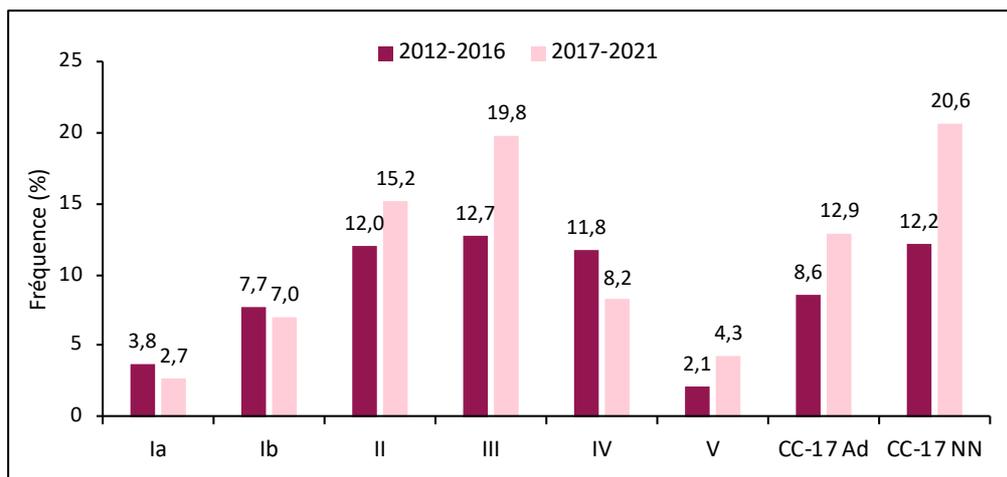
L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste stable à un niveau très élevé puisqu'elle concerne en 2021 86% des souches responsables d'infections invasives (Fig. 57). La résistance aux tétracyclines est très largement due au déterminant *tet(M)*, présent chez 95% des souches invasives de l'adulte résistantes aux tétracyclines expertisées entre 2012 et 2021. Chez l'adulte, le déterminant *tet(O)* était identifié dans 8% des cas et le déterminant *tet(L)* dans moins de 1% des cas.



**Figure 57.** Évolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II-A) et chez le nouveau-né (II-NN).

Chez les nouveau-nés, la prévalence du déterminant *tet(M)* parmi les souches résistantes aux tétracyclines était similaire à celle rencontrée chez l'adulte en 2012. Cependant, depuis 2014, une augmentation de la prévalence du déterminant *tet(O)* parmi celles-ci est observée. Nous avons mis en évidence qu'elle était liée à l'émergence d'un sous-type du clone CC-17 multirésistant aux antibiotiques et hébergeant les déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*, comme évoqué ci-dessus (Plainvert et al. Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049). La prévalence de ce clone parmi les souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales s'élevait à 11% en 2021, stable par rapport à celle rapportée en 2020 et 2019.

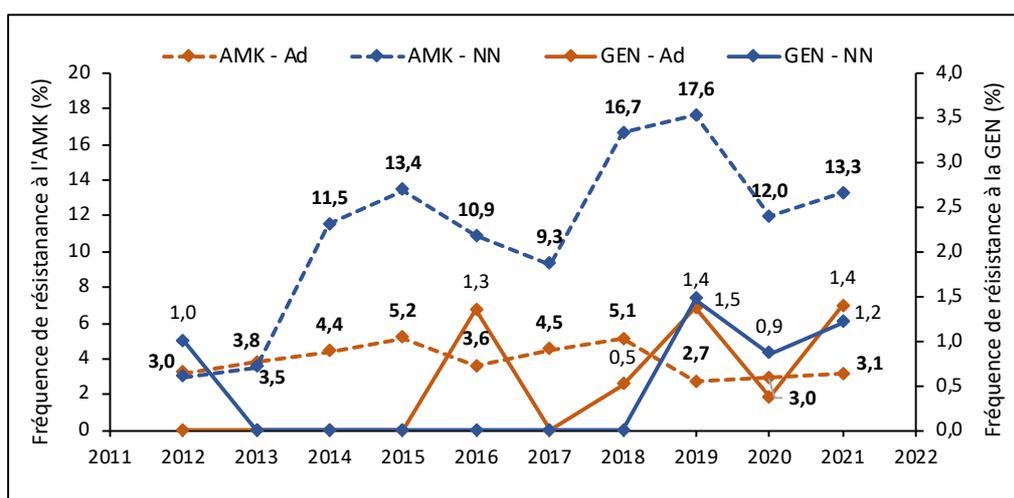
La fréquence des souches hébergeant le déterminant *tet(O)* au cours des 2 périodes 2012-2016 et 2017-2021 parmi les souches résistantes aux tétracyclines tous âges confondus est représentée dans la Figure 58. L'augmentation de la fréquence du déterminant génétique *tet(O)* semble spécifique aux souches du CC-17 isolées chez les nouveau-nés ( $p < 0.01$ ) ; celui-ci étant dans 97% des cas de type III, cette augmentation se reflète sur les souches de type capsulaire III ( $p < 0.05$ ).



**Figure 58.** Fréquence du déterminant génétique *tet(O)* parmi les souches de SGB responsables d'infections invasives et résistantes aux tétracyclines en fonction du type capsulaire au cours des périodes 2012-2016 et 2017-2021, tous âges confondus. Sont également représentée la fréquence de *tet(O)* parmi les souches du CC-17 responsables d'infections invasives de l'adulte (CC-17 Ad) et du nouveau-né (CC-17 NN).

### Aminosides

Les SGB, sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides. L'évolution de la résistance à haut niveau parmi les souches responsables d'infections invasives aux deux molécules testées par le CNR, amikacine selon les recommandations du CA-SFM 2013, et gentamicine, selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST 2019, est représentée Figure 59. Alors que la fréquence de résistance à haut niveau à l'amikacine parmi les souches de SGB isolées chez l'adulte est restée stable, elle a été multipliée par 4 parmi les souches isolées chez le nouveau-né au cours des 10 dernières années et concernait en 2021 13% des isolats dans ce contexte. Cette augmentation est en lien avec l'émergence du clone CC-17 multirésistant portant les déterminants génétiques *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*.



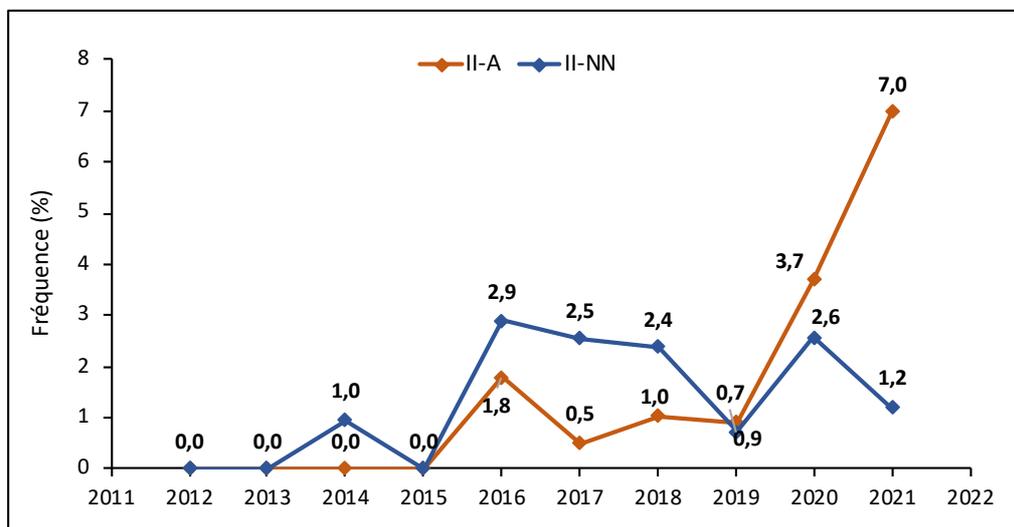
**Figure 59.** Évolution de la résistance à l'amikacine (AMK) et à la gentamicine (GEN) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (Ad) et chez le nouveau-né (NN).

L'émergence de souches de SGB présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine initialement rapportée parmi les souches de colonisation vaginale par le CNR-Strep s'est confirmée au cours des 10 dernières années (Hays et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016, PMID : 27736761). En 2021, la fréquence de résistance à haut niveau à la gentamicine parmi les souches responsables

d'infections invasives s'élevait à 1,4% chez l'adulte (n=4) et à 1,2% chez les nouveau-nés (n=2). Toutes les souches présentaient l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''*. On observe en particulier depuis 2019 l'émergence d'un clone de SGB du CC-17 et de type capsulaire IV qui présente une résistance à haut niveau isolée aux aminosides chez les adultes et les nouveau-nés. Ce clone en cours de caractérisation par séquençage complet du génome représente 62% des souches présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine depuis 2019 (n=8/13).

### Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux fluoroquinolones a été poursuivie au cours des années 2017-2021 Alors qu'une seule souche de SGB présentant une résistance acquise aux fluoroquinolones avait été décrite par le CNR-Strep en 2008 (Tazi et *al.* Emerg Infect Dis. 2008, PMID : 18258143), la résistance (CMI de la lévofloxacine > 2 mg/L) a progressivement augmenté parmi les souches responsables d'infections invasives de l'adulte pour atteindre 7% en 2021 (Fig. 60). Une évolution similaire a été observée dans d'autres pays européens dont l'Italie (Piccinelli G et *al.* Infect Genet Evol. 2015, PMID : 26144658). Chez le nouveau-né, la fréquence de la résistance semble stable autour de 2%. L'augmentation de la résistance parmi les souches invasives isolées chez l'adulte est particulièrement notable depuis 2 ans puisqu'elle a doublé entre 2020 et 2021.

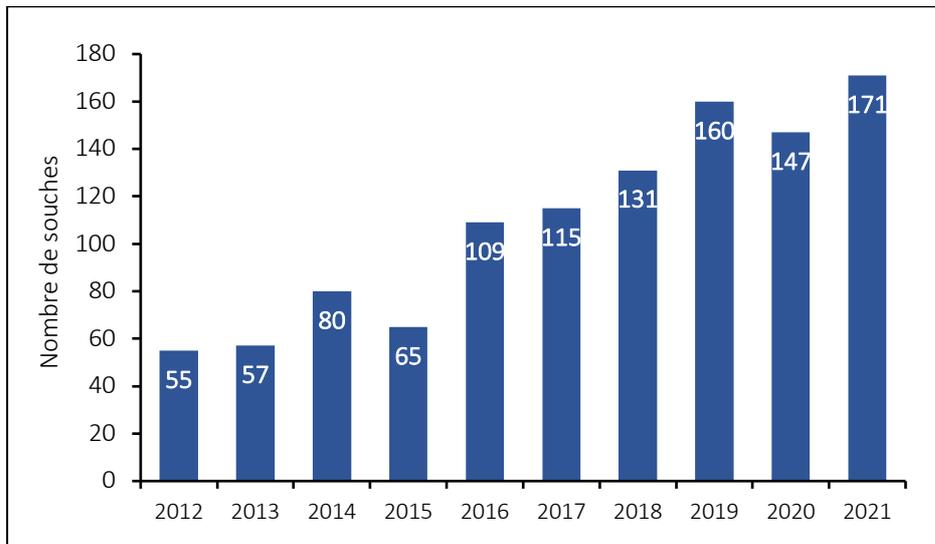


**Figure 60.** Évolution de la résistance à la lévofloxacine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (Ad) et chez le nouveau-né (NN).

Les souches de SGB résistantes aux fluoroquinolones sont réparties parmi tous les types capsulaires, en faveur de l'émergence de mutations indépendantes plutôt que d'une expansion clonale. Néanmoins, la fréquence de la résistance en 2020 et 2021 semble plus importante pour les types capsulaires Ib (9% des souches) et V (8% des souches). Le séquençage complet du génome de ces souches a été réalisé et leur caractérisation est en cours.

### 3.3.4. Infections à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (Streptocoques des groupes C et G)

L'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* représente la 3<sup>ème</sup> espèce commensale humaine appartenant au groupe des streptocoques bêta-hémolytiques. Depuis 2012, **1 227 isolats de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** ont été reçus par le CNR-Strep, incluant **446 souches entre 2012-2016** et **781 entre 2017-2021** et **188 en 2021**. Parmi ces souches, le total des **souches invasives après dédoublement s'élevait à 1 090** dont **366 entre 2012-2016** et **727 entre 2017-2021** incluant **171 isolats en 2021** (Fig. 61). Le recrutement des souches invasives de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* par le CNR-Strep a été doublé entre les 2 mandatures et ne cesse d'augmenter chaque année. 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).

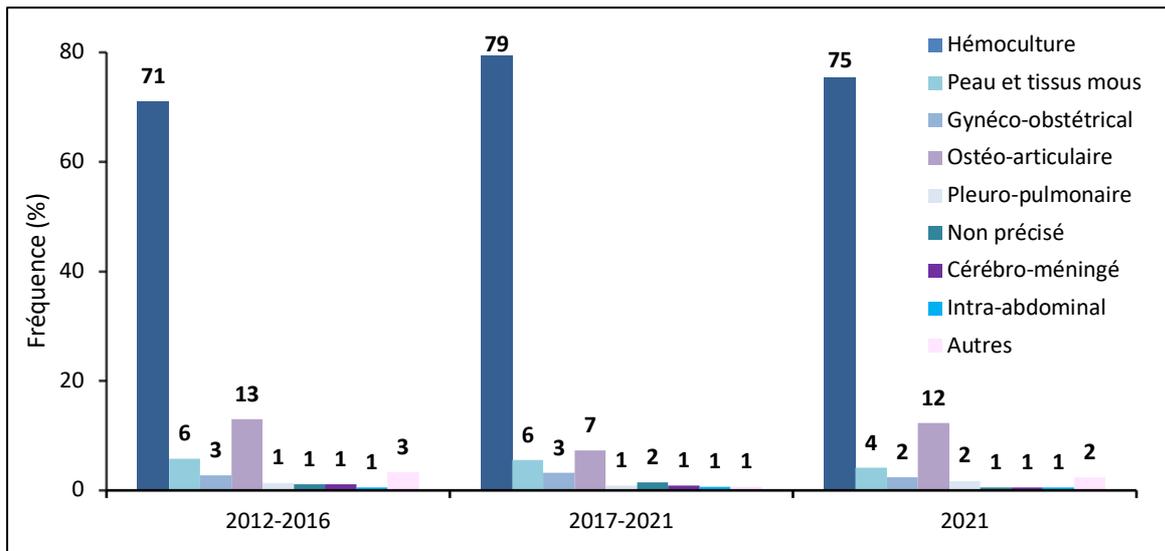


**Figure 61.** Recrutement des souches invasives de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* par le CNR-Strep (2012-2021)

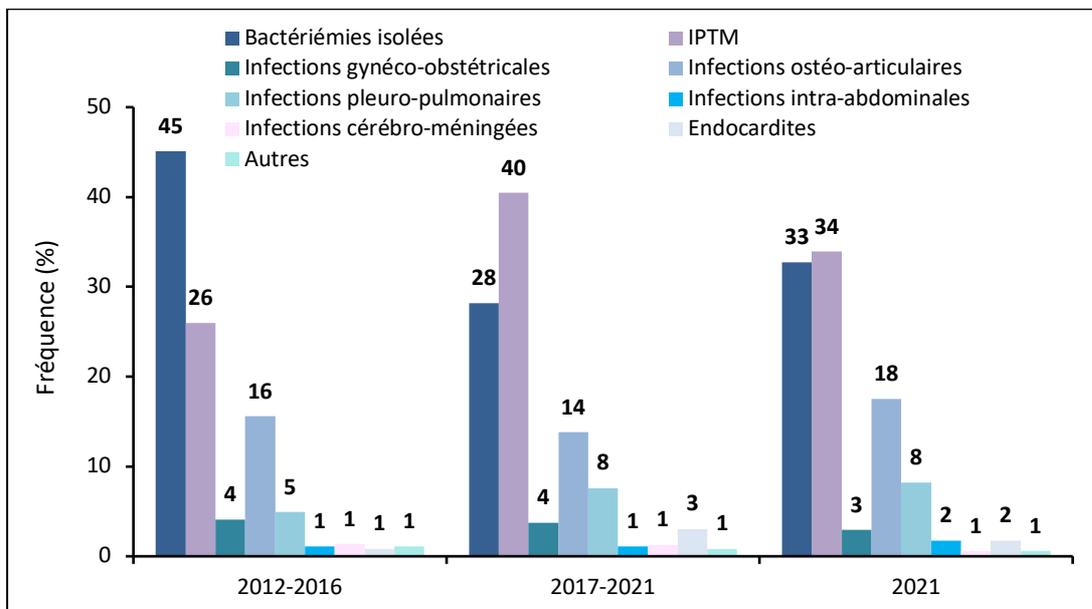
#### Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements dont les 1 090 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ont été isolées est détaillée dans la Figure 62. La très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (n=831 ; 77%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements ostéo-articulaires (n=100 ; 9%) et de la peau et des tissus mous (n=61 ; 6%).

Les caractéristiques cliniques et démographiques des 1 090 souches invasives de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont détaillées ci-dessous (Fig. 63 et 64). Au cours de la période 2012-2016, les bactériémies sans foyer infectieux identifié étaient prédominantes (n=165) constituant 45% des infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites par le CNR-Strep, suivies par les IPTM (n=95 ; 26%) et les infections ostéo-articulaires (n=57 ; 16%). Lors de la mandature 2017-2021, ce sont les IPTM qui prédominaient (n=293 ; 40%), suivies par les bactériémies sans foyer identifié (n=204 ; 28%) et les infections ostéo-articulaires (n=100 ; 18%). Les infections gynéco-obstétricales (n=42) ne représentaient que 4% des infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*.

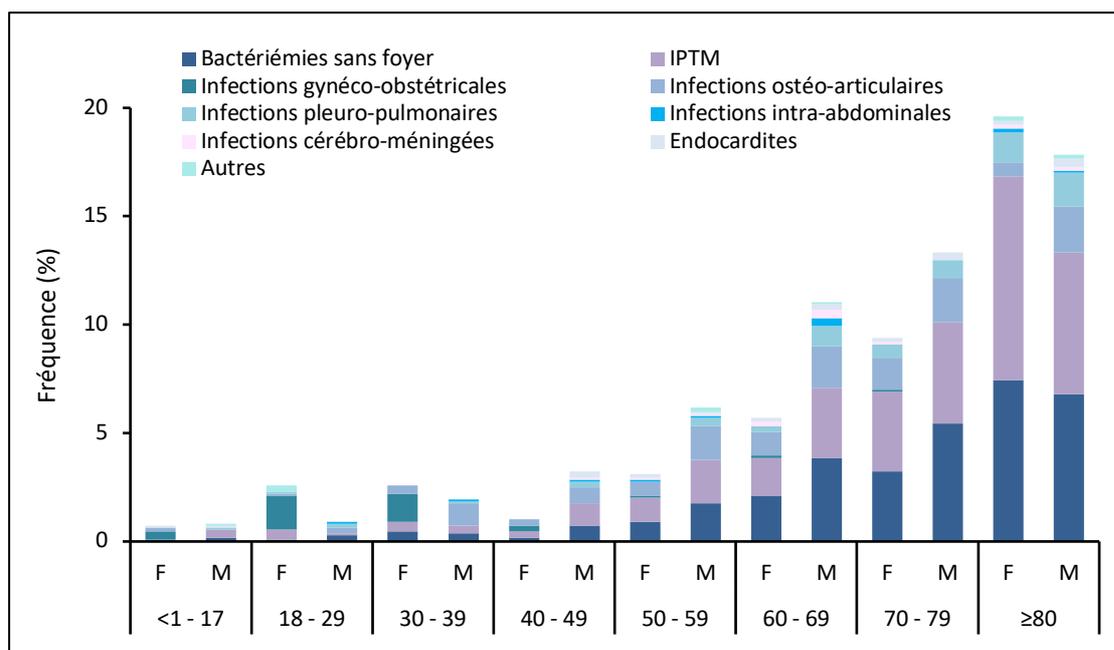


**Figure 62.** Répartition par type de prélèvement des souches invasives de *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).



**Figure 63.** Manifestations cliniques des infections invasives à *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

La fréquence des infections invasives à *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* est très variable selon les tranches d'âges considérées et particulièrement plus fréquentes à partir de 60 ans (Fig. 64). L'âge médian des patients s'élève à 74 ans et le ratio homme/femme est de 1,2. Les principales manifestations cliniques sont décrites dans chacune des tranches d'âges ; les IPTM et les bactériémies sans foyer identifié sont significativement plus fréquentes chez les patients à partir de 60 ans ( $p < 0,001$ ). Toutes tranches d'âges confondues, les infections ostéo-articulaires prédominaient chez les hommes ( $p < 0,001$ ). Chez les femmes entre 18 et 39 ans, les infections gynéco-obstétricales constituaient la manifestation clinique la plus fréquente ( $n = 31$  ; 55%).

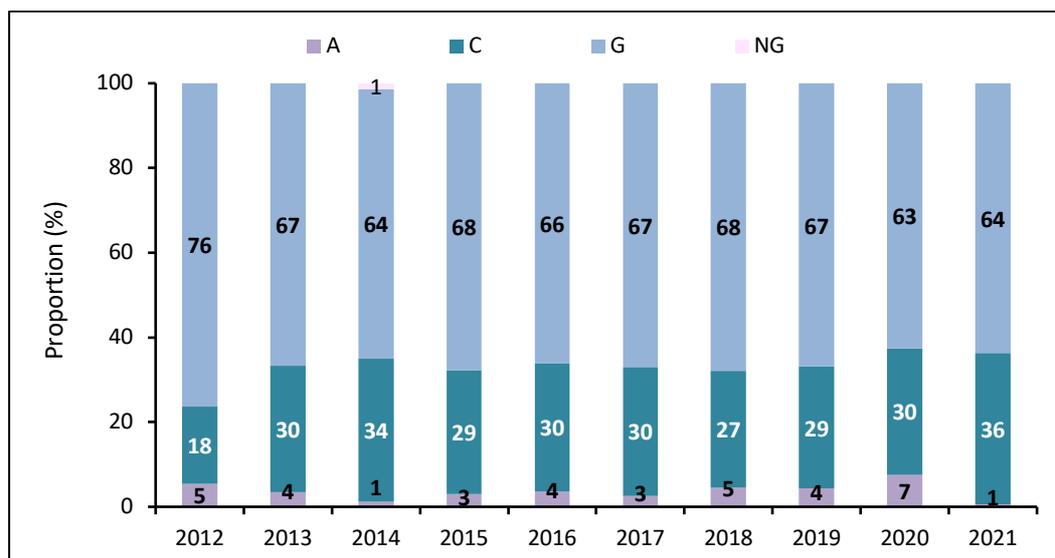


**Figure 64.** Manifestations cliniques des infections invasives à *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep selon les tranches d'âge (2012-2021).

### Caractéristiques phénotypiques et moléculaires

L'espèce *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* comprend des souches humaines appartenant aux groupes de Lancefield C ou G et plus rarement 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.

La fréquence des sérogroupes identifiés au cours des années 2012 à 2021 est représentée Figure 65 ; le séroroupe G représente environ 2/3 des isolats.



**Figure 65.** Groupe de Lancefield des souches invasives de *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021). NG : non groupable.

Comme pour *S. pyogenes*, le typage du gène *emm* codant la protéine M a été réalisé. Cinquante et un génotypes *emm* différents ont été identifiés depuis 2012 (Fig. 66). Les trois génotypes *emm* dominants sont STG62647, STC74A et STG485. Ces génotypes *emm* représentent respectivement 23%,

13% et 12% de l'ensemble des souches expertisées depuis 2012. Au cours des périodes 2012-2016 et 2017-2021, la proportion de souches de génotype *emm* STG62647 est passée de 20% en 2012 à 28% en 2021 au détriment des souches de génotype *emm* STG6 qui à l'inverse sont passées de 20% en 2012 à 9% en 2021. Ces données sont en accord avec Oppegaard et al. (Sci Rep. 2017, PMID : 28790435) rapportant l'émergence du génotype STG62647 responsable d'infections sévères chez l'adulte.

Par ailleurs une certaine corrélation a pu être observée entre la fréquence de détection du gène de toxine ou superantigène *spegg* et certains génotypes *emm*, en particulier STG62647 (Fig. 67).

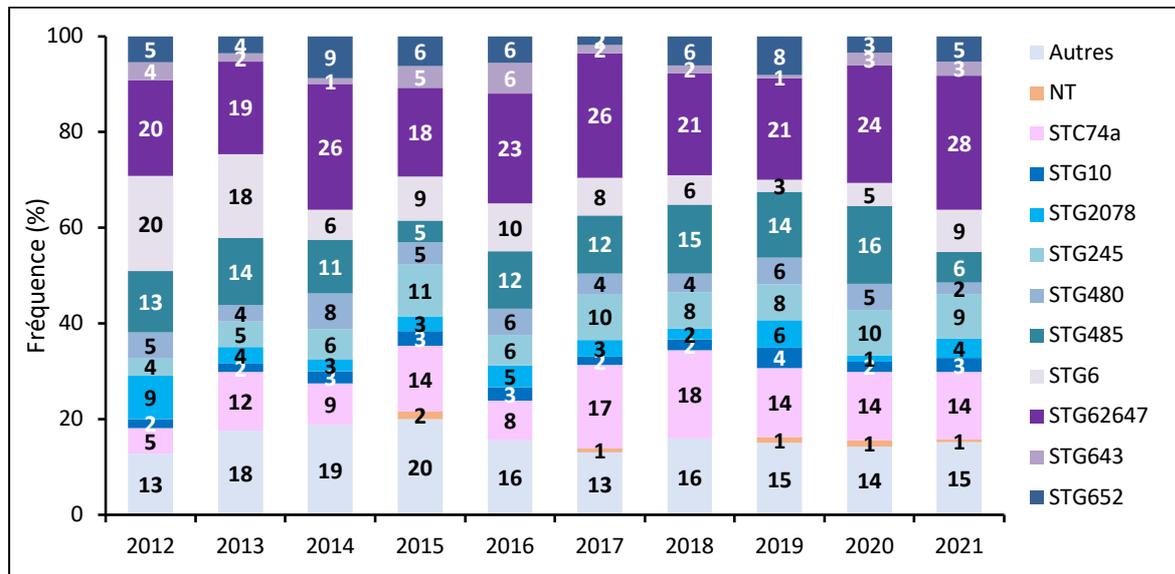


Figure 66. Fréquence des principaux génotypes *emm* des souches invasives de *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021). NT : non typables.

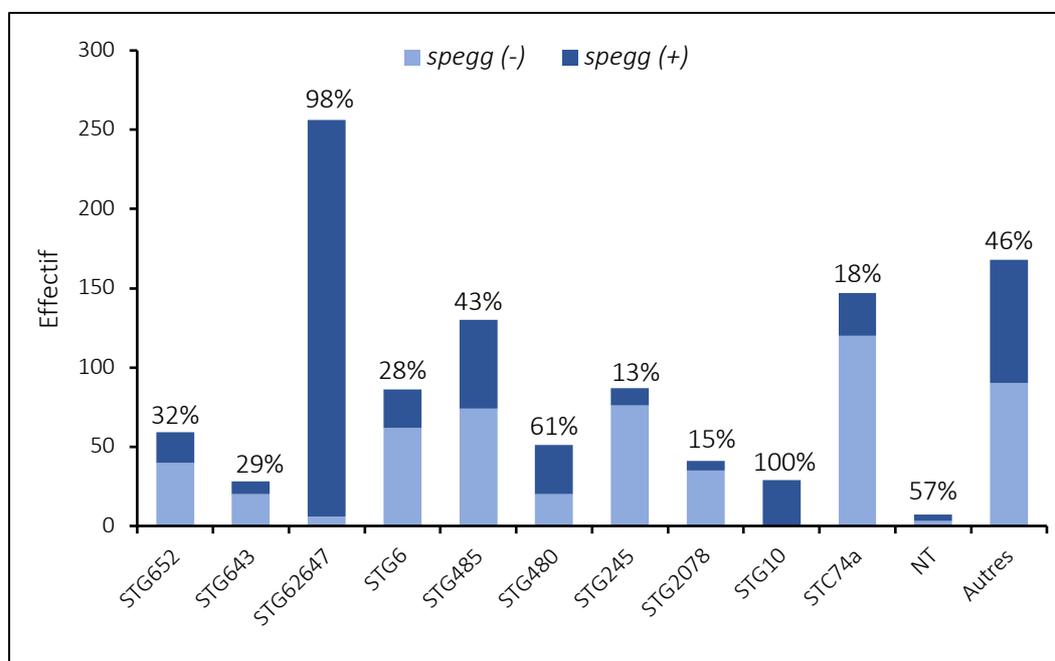
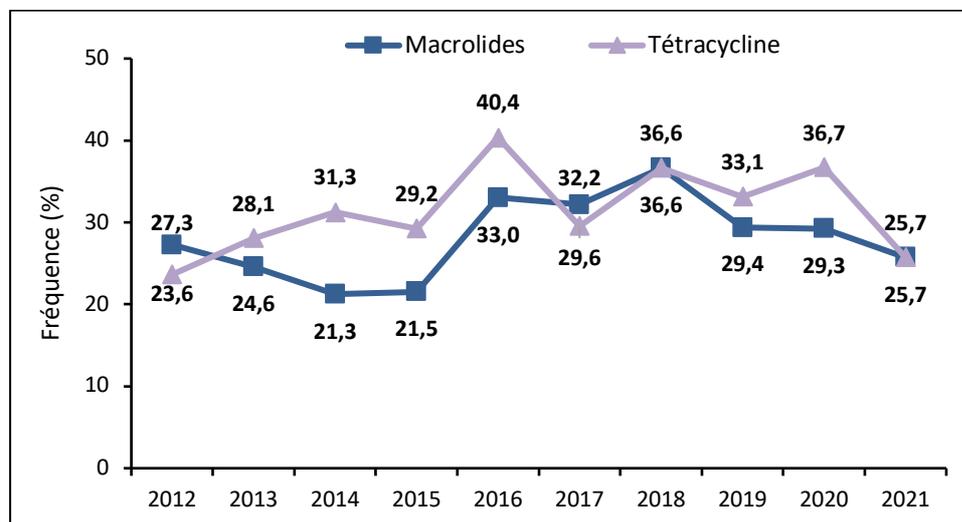


Figure 67. Fréquence de détection de *spegg* parmi les principaux génotypes *emm* des souches invasives de *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021). NT : non typables.

### *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* et sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine. L'évolution entre 2012 et 2021 de la fréquence de la résistance aux MLS et à la tétracycline des souches invasives de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* est présentée Figure 68.



**Figure 68.** Évolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches invasives de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

Le taux de résistance aux MLS est resté globalement stable sur la période considérée avec une valeur de 25,7% en 2021. Parmi les 315 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS<sub>B</sub> constitutif pour 130 souches (41,3%), MLS<sub>B</sub> inductible pour 165 souches (52,4%) et 20 souches (6,3%) présentaient un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés parmi ces 315 souches était la suivante : *erm*(A) 64%, *erm*(B) 26%, *erm*(T) 3% et *mef*(A) 6%. Pour deux souches présentant un phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif, aucun gène de résistance aux macrolides n'a été retrouvé ; ces souches feront l'objet d'un séquençage de génome complet (WGS) dans le but d'identifier le support génétique responsable de cette résistance. Parmi les 315 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides, 28 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

Sur la période 2012-2021, la fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* est restée globalement stable avec une valeur de 25,7% en 2021. La résistance à la tétracycline a été observée chez 350 souches parmi lesquelles 204 (80%) possédaient le gène de résistance *tet*(M), 36 souches (14%) le gène *tet*(O), 2 souches (1%) *tet*(L), 4 souches (4%) *tet*(S) et une souche (0,4%) *tet*(T). La présence de deux gènes de résistance au sein d'une même souche a été observée pour 7 souches parmi lesquelles 5 souches (2%) possédaient les gènes *tet*(M) et *tet*(O) et 2 souches (1%) les gènes *tet*(M) et *tet*(L). La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 96 souches (37%) (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(S), *tet*(T), *tet*(D), *tet*(K) négatifs) qui étaient réparties parmi 18 génotypes *emm* différents. Ces 96 souches feront l'objet d'un séquençage de génome complet (WGS) dans le but d'identifier le support génétique de la résistance à la tétracycline. Parmi les 350 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline, 38 génotypes *emm* différents ont été identifiés. Ces résultats sont similaires aux données décrites par le CNR-Strep sur la période 2006-2010 par Loubinoux et al. (J Clin Microbiol. 2013, PMID : 23698531). L'épidémiologie des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* en France entre 2009 et 2017 a été présentée au cours du congrès ECCMID 2019. L'article relatif à cette présentation est en cours de rédaction.

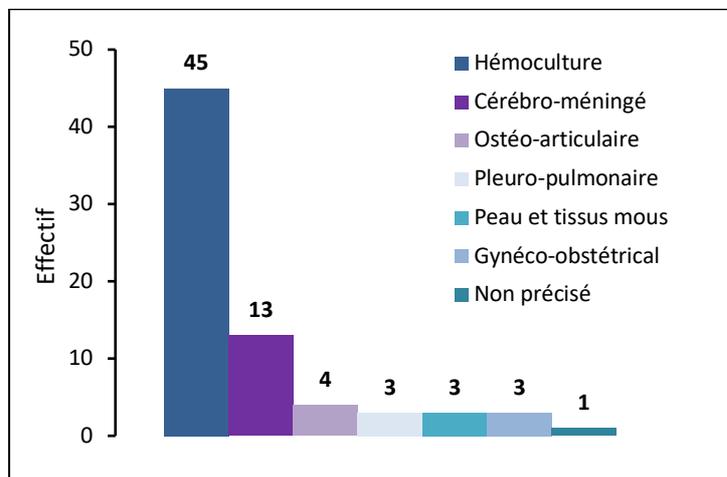
### 3.3.5. Streptocoques d'origine animale

Les espèces de streptocoques commensales ou pathogènes chez les animaux peuvent occasionnellement franchir la barrière d'espèce et être responsables d'infections chez l'homme, causant ainsi des zoonoses. Ces infections surviennent le plus souvent à la suite d'un contact contaminant avec l'animal source de l'infection. Les infections chez l'homme sont donc rares et le plus souvent dues à des espèces de streptocoques bêta-hémolytiques, en particulier les espèces *Streptococcus porcinus* (groupe B), *equi* (groupe C), *canis* (groupe G) et *suis*.

#### Infections humaines invasives à streptocoques d'origine animale

Depuis 2012, 72 souches de streptocoque d'origine animale responsables de zoonoses ont été expertisées par le CNR-Strep dont 9 souches en 2021. Ces 72 souches appartenaient aux espèces *S. equi* subsp. *zooepidemicus* (n=25 ; 35%), *S. canis* (n=24 ; 33%), *S. suis* (n=17 ; 24%), *S. porcinus* (n=2 ; 3%), *S. uberis* (n=2 ; 3%), *S. gallinaceus* (n=1 ;1%) et *S. halichoeri* (n=1 ;1%).

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées ces souches est détaillée dans la Figure 69.



**Figure 69.** Répartition par type de prélèvement des 72 souches de streptocoques d'origine animale expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

L'ensemble de ces souches de streptocoques d'origine animale a été isolé chez des adultes à l'exception d'une souche isolée chez un enfant de 1 an dans le cadre d'une cellulite de la face consécutive à une morsure. Le ratio homme/femme était de 1,2 et l'âge médian de survenue de l'infection, identique entre les deux sexes, était de 64 ans.

Toutes ces souches présentaient une hémolyse complète de type bêta sur gélose Columbia enrichie au sang de cheval à l'exception de 7 souches (une souche de *S. canis*, une souche de *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, une souche de *S. suis* ainsi que les souches de *S. uberis*, *S. gallinaceus* et *S. halichoeri*). La détermination du groupe de Lancefield a été effectuée sur toutes les souches bêta-hémolytiques et était comme attendu (Tableau VII).

**Tableau VII.** Groupe de Lancefield des souches de streptocoques bêta-hémolytiques d'origine animale.

Groupe de Lancefield	Effectif	Espèce
C	24	<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>
G	23	<i>S. canis</i>
B	2	<i>S. porcinus</i>
D	5	<i>S. suis</i>
Non groupable	12	<i>S. suis</i>

### **Infections humaines invasives à *S. suis***

La description détaillée des caractéristiques cliniques et microbiologiques des 21 cas d'infections à *S. suis* rapportés au CNR-Strep entre 2006 et 2018 a fait l'objet d'une communication à la RICAI en 2018. Les données épidémiologiques étaient les suivantes : âge médian de 50 ans et dans 81% des cas patient de sexe masculin. Les cas se manifestaient par une méningite dans 76% des cas (n=16) ou par une bactériémie dans 24% des cas (n=5). 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.

Pour chaque isolat, la détection moléculaire de gènes codant pour des facteurs de virulence a été réalisée. 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 MLST. Parmi les 21 souches expertisées, 19 présentaient un sérotype capsulaire de type 2 reconnu comme le plus fréquent en Europe. Trois modèles de génotype de virulence ont été détectés pour 19 souches : i) *mrp+* *ef+* *sly+* pour 14 souches (74%), ii) *mrp+* *ef* variant+ *sly+* pour 4 souches (21%) et iii) *mrp-* *ef-* *sly+* pour 1 souche (5%). 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. L'article correspondant est en cours de rédaction.

### **Infections animales à *S. ruminantium***

En complément des 72 souches de streptocoques responsables de zoonoses entre 2012 et 2021, le CNR-Strep a été sollicité par le LABOCEA pour l'expertise de 23 souches de streptocoques isolées dans différents contextes pathologiques (arthrites, infections pulmonaires, mammites) chez des ruminants (bovins, caprins et ovins). Ces souches n'étaient pas identifiées par streptométrie de masse MALDI-Tof MS et identifiées *S. suis* par les galeries biochimiques (API 20 Strep et Vitek® 2). Ces incohérences avaient été à l'origine de la sollicitation du CNR-Strep par le LABOCEA. Le séquençage du gène *sodA* a permis d'identifier l'espèce *S. ruminantium* pour 15 souches. S'agissant des 8 autres souches, l'identification de l'espèce *S. suis* avait été confirmée pour 2 d'entre elles et les autres souches appartenaient aux espèces *S. equinus* (n=2), *S. infantarius* (n=1), *S. lutetiensis* (n=2) et *S. ovis* (n=1).

La description détaillée de ces cas d'infections à *S. ruminantium* a fait l'objet d'un article dans le bulletin de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (Pégné et al. 2021) qui souligne les limites de certaines techniques de routine pour l'identification de certaines espèces de streptocoques.

### **Streptocoques d'origine animale et sensibilité aux antibiotiques**

Toutes les souches de streptocoques d'origine animale expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine. La fréquence de la résistance aux macrolides et apparentés ainsi qu'à la tétracycline est détaillée dans le Tableau VIII. Les déterminants génétiques de la résistance qui ont été identifiés sont également présentés dans le Tableau VII. Le taux de résistance aux macrolides et apparentés est variable selon les espèces, allant de 13% pour *S. canis* à 35% pour *S. suis*. En revanche toutes les espèces à l'exception de *S. uberis* présentent un taux de résistance à la tétracycline élevé, d'au moins 48%.

**Tableau VIII.** Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) et à la tétracycline des souches de streptocoques d'origine animale.

Espèce	Résistance aux MLS			Résistance à la tétracycline		
	Fréquence	Phénotype	<i>erm</i> (B)	Fréquence	<i>tet</i> (M)	<i>tet</i> (O)
<i>S. canis</i> (n=23)	13% (n=3)	MLS <sub>B-C</sub>	67% (n=2)	48% (n=11)	18% (n=2)	55% (n=6)
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> (n=25)	0	-	-	48% (n=12)	17% (n=2)	0
<i>S. gallinaceus</i> (n=1)	0	-	-	0	-	-
<i>S. halichoeri</i> (n=1)	100% (n=1)	MLS <sub>B-C</sub>	100% (n=1)	100% (n=1)	0	100% (n=1)
<i>S. porcinus</i> (n=2)	0	-	-	100% (n=2)	100% (n=2)	0
<i>S. suis</i> (n=17)	35% (n=6)	MLS <sub>B-C</sub>	83% (n=5)	53% (n=9)	11% (n=1)	89% (n=8)
<i>S. uberis</i> (n=2)	50% (n=1)	MLS <sub>B-C</sub>	100% (n=1)	0	-	-

### 3.3.6. Autres streptocoques

Sur la période 2012-2021, le CNR-Strep a reçu pour expertise des souches de streptocoques *viridans* caractérisés par une absence d'hémolyse ou une hémolyse de type alpha sur gélose au sang frais. La nature de la demande des correspondants en lien avec ces souches était soit la confirmation de l'espèce soit la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques notamment des bêta-lactamines (souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération). Alors que le CNR-Strep recevait régulièrement pour expertise près de 200 souches de streptocoques *viridans* par an, cette demande a progressivement chuté depuis la démocratisation des techniques d'identification par spectrométrie de masse dans les années 2010. Ainsi, entre 2012 et 2020, le CNR a reçu en moyenne 67 souches de streptocoques *viridans* par an (Fig. 70).

L'effectif de souches reçues étant insuffisant pour une surveillance épidémiologique des souches responsables d'infections invasives et de leur sensibilité aux antibiotiques, le CNR-Strep a sollicité ses correspondants pour une enquête ponctuelle, initialement prévue en 2020 et repoussée à 2021 à cause du contexte sanitaire particulier de l'année 2020. Cette étude reposait sur l'envoi systématique par les correspondants du CNR de toutes les souches invasives de streptocoques *viridans* isolées entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 avril 2021 quelle que soit la sensibilité aux bêta-lactamines. L'adhésion des correspondants du CNR-Strep à cette enquête a été importante car 522 souches ont été reçues sur la période considérée soit une multiplication d'un facteur 10 en 2 mois de l'effectif annuel. Ainsi sur la période 2012-2021, le CNR-Strep a expertisé 1 178 souches de streptocoques *viridans* (Fig. 70).

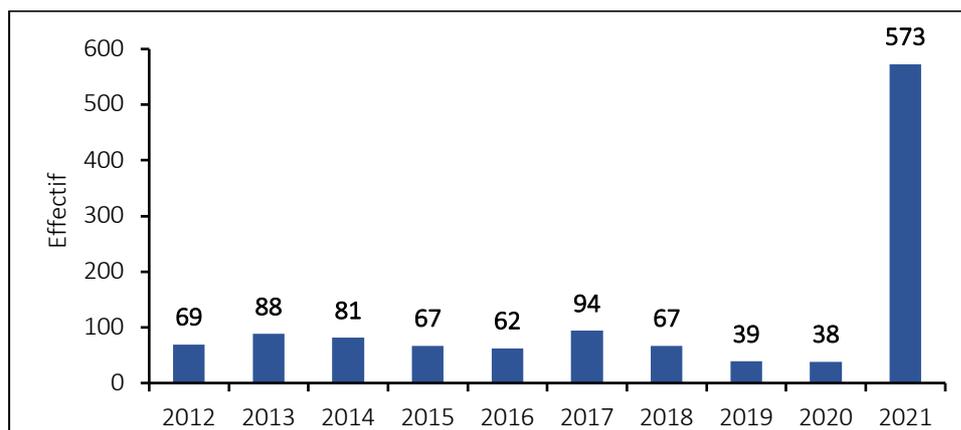
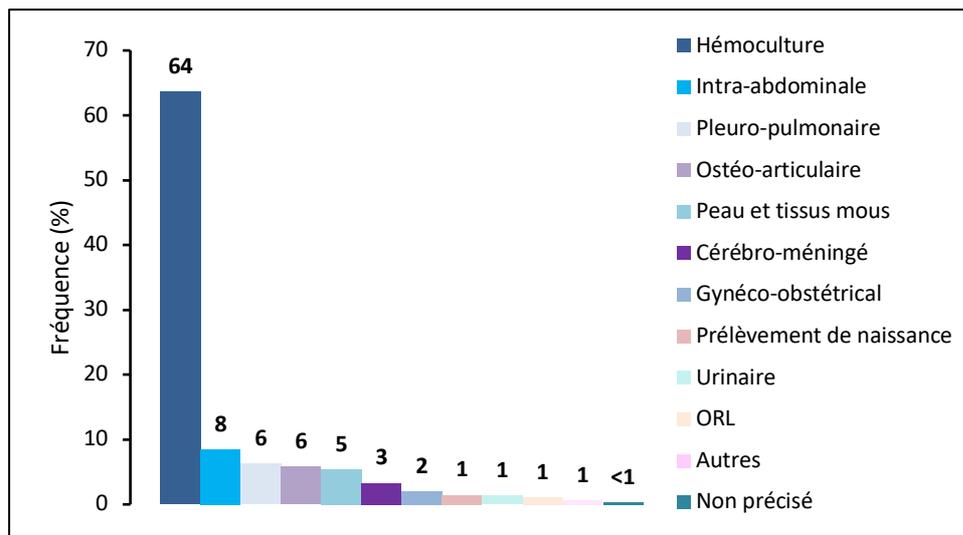


Figure 70. Recrutement des souches de streptocoques *viridans* par le CNR-Strep (2012-2021).

#### A. Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les souches est détaillé dans la Figure 71. La répartition de ces 1 178 souches parmi les différents groupes de streptocoques (*bovis*, *milleri*, *mitis*, *mutans*, *salivarius* et *sanguinis*) est détaillée Tableau IX. Les groupes *mitis* et *milleri* sont les deux groupes les plus importants, représentant respectivement 32% et 28% de l'ensemble des isolats.

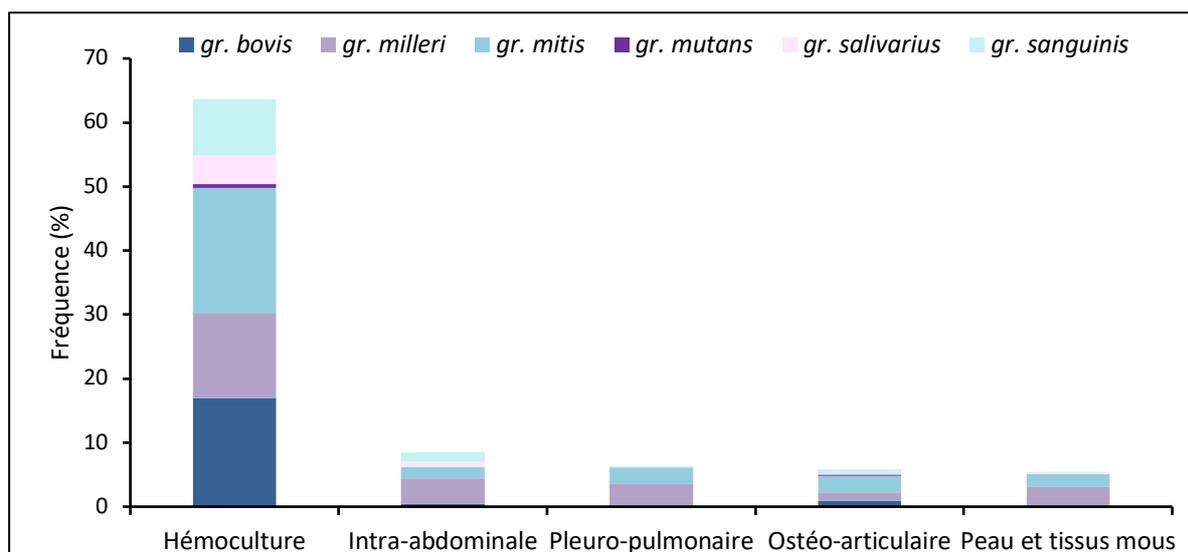


**Figure 71.** Répartition par type de prélèvement des 1 178 souches de streptocoques viridans expertisés par le CNR-Strep (2012-2021).

**Tableau IX.** Fréquence des différents groupes de streptocoques parmi les 1 178 souches de streptocoques viridans.

Groupe <i>bovis/equinus</i> (n=233 ; 20%)	Groupe <i>milleri</i> (n=335 ; 28%)	Groupe <i>mitis</i> (n=376 ; 32%)	Groupe <i>mutans</i> (n=9 ; 1%)	Groupe <i>salivarius</i> (n=79 ; 7%)	Groupe <i>sanguinis</i> (n=142 ; 12%)
<i>S. equinus</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. australis</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. gordonii</i>
<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. cristatus</i>		<i>S. thermophilus</i>	<i>S. parasanguinis</i>
<i>S. infantarius</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. infantis</i>		<i>S. vestibularis</i>	<i>S. sanguinis</i>
<i>S. lutetiensis</i>		<i>S. massiliensis</i>			
<i>S. pasteurianus</i>		<i>S. mitis</i>			
		<i>S. oralis</i>			
		<i>S. peroris</i>			
		<i>S. pseudo-pneumoniae</i>			
		<i>S. sinensis</i>			

La proportion de chacun des groupes de streptocoques en fonction de la nature du prélèvement dont les souches ont été isolées est présentée Figure 72. Seuls les types de prélèvements dont l'effectif est supérieur à 50 sont présentés dans cette figure. La très grande majorité des souches de streptocoques appartenant au groupe *bovis/equinus* a été isolée par hémoculture (n=200 ; 86%). Au contraire, les souches de streptocoques appartenant au groupe *milleri* étaient prédominantes dans les prélèvements d'origine intra-abdominale (n=47 ; 47%), pleuropulmonaire (n=41 ; 55%) et de la peau et tissus mous (n=37 ; 58%). Concernant les souches de streptocoques appartenant au groupe *mitis*, elles étaient prédominantes dans les hémocultures (n=232 ; 31%) et les prélèvements d'origine ostéo-articulaire (n=31 ; 45%).



**Figure 72.** Fréquence des différents groupes de streptocoques viridans en fonction de la nature du prélèvement (2012-2021).

Ces 1 178 souches de streptocoques *viridans* avaient été isolées pour 99 d'entre elles (8,4%) dans le cadre d'infections pédiatriques. S'agissant des souches isolées chez l'adulte, 380 souches (35%) avaient été isolées chez des femmes dont l'âge médian s'élevait à 66 ans et 699 souches (65%) provenaient de patients masculins avec un âge médian de 68 ans. Les proportions des différents groupes de streptocoques dans les infections pédiatriques et de l'adultes étaient similaires.

## B. Streptocoques *viridans* et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 1 178 souches de streptocoques *viridans* reçues par le CNR-Strep depuis 2012. Néanmoins, comme évoqué en préambule, le recrutement de ces souches est marqué par un certain biais notamment lorsque le motif d'envoi de la souche est la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques. Ainsi, afin de présenter les résultats les plus représentatifs de l'épidémiologie actuelle, seuls sont détaillés les résultats de l'enquête réalisée par le CNR-Strep entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 avril 2021 visant à évaluer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et totalisant 522 souches invasives de streptocoques *viridans*.

Chacune des 522 souches reçues au cours de cette enquête a été confirmée du point de vue de son identification d'espèce par spectrométrie de masse MALDI-Tof (Bruker) avec le recours au séquençage du gène *sodA* en cas de discordance avec l'espèce annoncée ou en cas de mauvais score d'identification. La répartition de ces 522 souches parmi les différents groupes de streptocoques (*bovis/equinus*, *milleri*, *mitis*, *mutans*, *salivarius* et *sanguinis*) est détaillée Tableau X. Parmi ces 522 souches, ce sont les streptocoques appartenant au groupe *milleri* qui prédominent (33%). Concernant les manifestations cliniques, les bactériémies sans foyer identifié constituaient la manifestation clinique la plus fréquente (n=241 ; 46%). Une surreprésentation des souches de streptocoques appartenant au groupe *milleri* a été observée au sein des infections digestives et pulmonaires (n=43/95 et n=26/51 ; p<0,05) alors que dans le cas des endocardites, ce sont les streptocoques appartenant au groupe *sanguinis* qui étaient surreprésentés (n=19/58 ; p<0,05).

**Tableau X.** Fréquence des différents groupes de streptocoques parmi les 522 souches de streptocoques viridans isolées entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 avril 2021.

Groupe <i>bovis/equinus</i> (n=77 ; 15,2%)	Groupe <i>milleri</i> (n=172 ; 33%)	Groupe <i>mitis</i> (n=148 ; 28%)	Groupe <i>mutans</i> (n=5 ; 1%)	Groupe <i>salivarius</i> (n=39 ; 8%)	Groupe <i>sanguinis</i> (n=81 ; 16%)
<i>S. equinus</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. australis</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. gordonii</i>
<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. cristatus</i>		<i>S. thermophilus</i>	<i>S. parasanguinis</i>
<i>S. infantarius</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. infantis</i>		<i>S. vestibularis</i>	<i>S. sanguinis</i>
<i>S. lutetiensis</i>		<i>S. massiliensis</i>			
<i>S. pasteurianus</i>		<i>S. mitis</i>			
		<i>S. oralis</i>			
		<i>S. peroris</i>			
		<i>S. pseudo-pneumoniae</i>			
		<i>S. sinensis</i>			

Sur chacune de ces souches ont été réalisés un antibiogramme en diffusion et la détermination des CMI de la pénicilline G (PEN), amoxicilline (AMX), céfotaxime (CTX) et ceftriaxone (CRO) par test en gradient (bandelettes E-test). À la demande de l'EUCAST (G. Kahlmeter et E. Matuschek) et en vue de la mise à jour des recommandations de la prise en charge des endocardites à streptocoques, la détermination des CMI en milieu liquide a également été effectuée. Les antibiotiques testés incluaient PEN, AMX, CTX, CRO, ampicilline, rifampicine, gentamicine, clindamycine, moxifloxacine, vancomycine et dalbavancine (plaques Sensititre, ThermoFisher, fournies par l'EUCAST).

### Bêta-lactamines

La corrélation entre les CMI des bêta-lactamines obtenues par bandelettes et celles obtenues par microdilution en milieu liquide est en cours d'analyse et certaines CMI en cours de confirmation. Globalement, le degré de concordance semble > 92% pour PEN, AMX et CTX. Des analyses plus fines de biais de lecture, notamment pour la CRO sont en cours. Les résultats présentés ci-dessous sont les plus exhaustifs, à savoir ceux obtenus par microdilution en milieu liquide. Ils sont synthétisés Tableau XI.

Toutes les souches de streptocoques appartenant aux groupes *bovis/equinus*, *milleri* et *mutans* avaient des CMI inférieures ou égales à 0,25 mg/L pour la pénicilline G et inférieures à 0,5 mg/L pour l'ampicilline, l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone. Ces souches étaient catégorisées sensible à toutes les bêta-lactamines testées. On peut néanmoins souligner que dans le traitement de l'endocardite à streptocoque, la valeur critique de la CMI retenue pour la pénicilline G est de 0,125 mg/L et qu'une souche de *S. infantarius*, appartenant donc au groupe *bovis*, présentait une CMI à la pénicilline G de 0,25 mg/L.

S'agissant des souches de streptocoques appartenant aux groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis*, la fréquence des CMI > 0,25 mg/l pour la pénicilline G s'élevait respectivement à 26%, 28% et 40% des souches. En considérant la valeur critique de la CMI pour la pénicilline G du traitement de l'endocardite, la fréquence des souches présentant une CMI > 0,125 mg/L est de 42% pour le groupe *mitis*, 51% pour le groupe *salivarius* et 58% pour le groupe *sanguinis*. Ces trois groupes de streptocoques présentaient également des niveaux de CMI élevées pour les aminopénicillines et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Ainsi en tenant compte de l'ensemble des molécules testées, 99 souches présentaient une CMI de valeur intermédiaire ou résistante à au moins une molécule, soit 31% des souches appartenant au groupe *mitis*, 28% des souches du groupe *salivarius* et 52% des souches du groupe *sanguinis*.

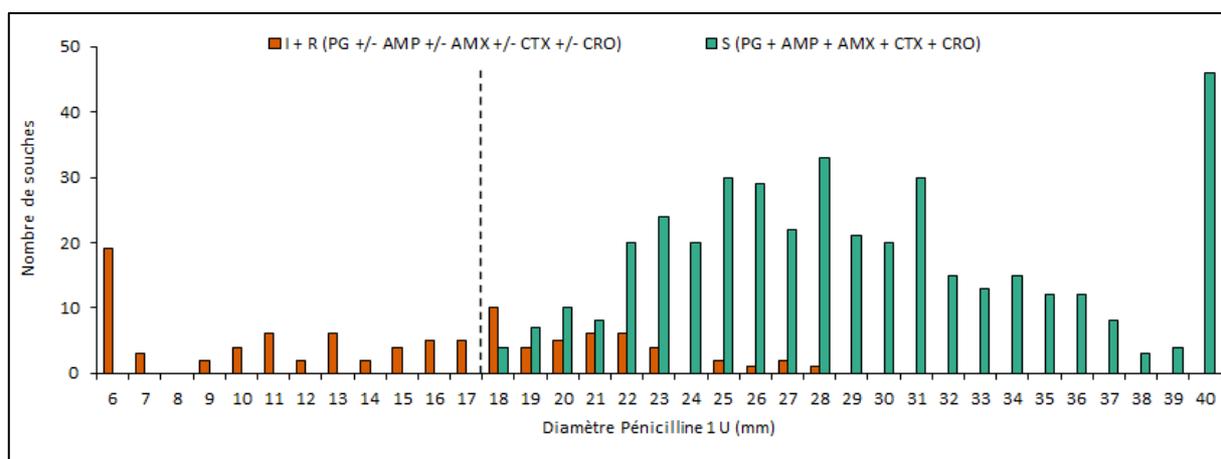
**Tableau XI.** Synthèse de la sensibilité aux bêta-lactamines déterminée en milieu liquide pour 522 souches de streptocoques viridans.

	S <sup>a</sup> (PG + AMP + AMX + CTX + CRO)	I <sup>b</sup> + R <sup>c</sup> (PG +/- AMP +/- AMX +/- CTX +/- CRO)
<i>S. milleri</i> (n=172)	172 (100%)	-
<i>S. bovis</i> (n=77)	77 (100%)	-
<i>S. mitis</i> (n=148)	102 (69%)	46 (31%)
<i>S. mutans</i> (n=5)	5 (100%)	-
<i>S. salivarius</i> (n=39)	28 (72%)	11 (28%)
<i>S. sanguinis</i> (n=81)	39 (48%)	42 (52%)

<sup>a</sup>S : sensible (CMI à la pénicilline G ≤ 0,25 mg/L, ampicilline ≤ 0,5 mg/L, amoxicilline ≤ 0,5 mg/L, céfotaxime ≤ 0,5 mg/L, ceftriaxone ≤ 0,5 mg/L) ; <sup>b</sup>I : intermédiaire (CMI à la pénicilline G > 0,25 mg/L et ≤ 2 mg/L, ampicilline > 0,5 mg/L et ≤ 2 mg/L, amoxicilline > 0,5 mg/L et ≤ 2 mg/L) ; <sup>c</sup>R : résistant (CMI à la pénicilline G > 2 mg/L, ampicilline > 2 mg/L, amoxicilline > 2 mg/L, céfotaxime > 0,5 mg/L, ceftriaxone > 0,5 mg/L).

Les recommandations actuelles du CA-SFM/EUCAST afin de détecter les souches de streptocoques *viridans* non sensibles aux bêta-lactamines reposent sur la lecture du diamètre d'inhibition autour du disque de pénicilline G chargé à une unité. Si ce diamètre est ≥ 18 mm, la souche peut être rendue sensible aux bêta-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées. Ainsi, la **corrélation des résultats de CMI déterminées en milieu liquide avec la valeur du diamètre d'inhibition autour du disque de pénicilline G** a été établie (Fig. 73).

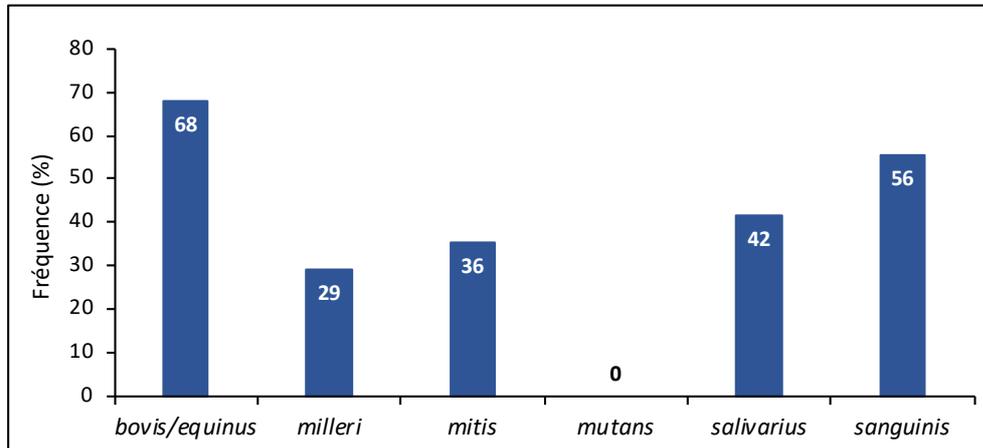
L'ensemble des souches catégorisées sensibles à toutes les molécules testées présentaient bien un diamètre d'inhibition autour du disque de pénicilline G ≥ 18 mm. En revanche, parmi les 99 souches présentant une CMI de valeur intermédiaire ou résistante à au moins une molécule, 41 souches (41,4%) avaient un diamètre à la pénicilline G ≥ 18 mm. Le dépistage par le disque de pénicilline G avait donc été mis en défaut. Cette information a été transmise à l'EUCAST et des tests pour déterminer de meilleurs marqueurs de diminution de sensibilité aux bêta-lactamines pour les streptocoques *viridans* sont en cours.



**Figure 73.** Corrélation entre le diamètre autour du disque de pénicilline G (1 U) et les concentrations minimales inhibitrices déterminées en milieu liquide (n=522).

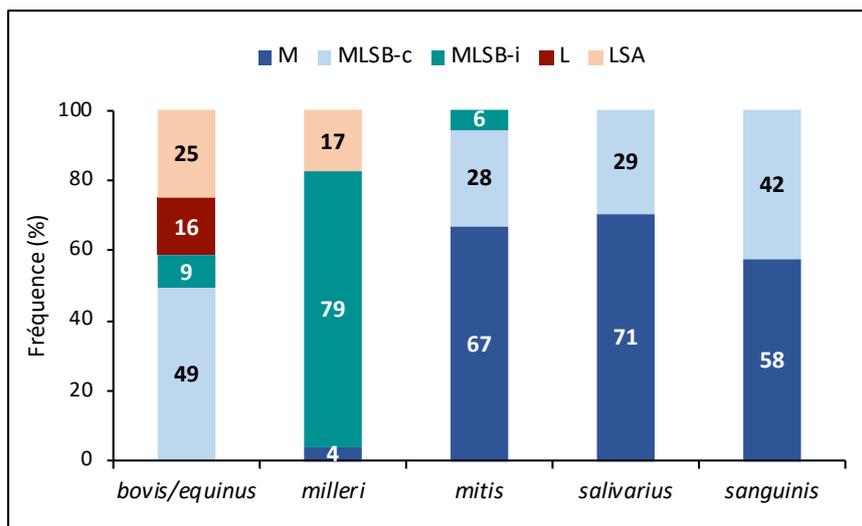
## Macrolides et apparentés

L'étude de la résistance aux macrolides et apparentés des 522 souches selon les différents groupes de streptocoques est présentée ci-dessous (Fig. 74 et 75). Les résultats présentés correspondent à ceux obtenus par méthode de diffusion en milieu gélosé. Au total 218 souches (41,7%) ont été identifiées comme présentant une résistance aux MLS. **La fréquence de résistance est supérieure à 29%** pour tous les groupes à l'exception de *S. mutans* pour lequel seuls 5 isolats ont été analysés. Elle atteint près de 70% pour les streptocoques du groupe *bovis/equinus*.



**Figure 74.** Fréquence de la résistance aux macrolides et apparentés parmi les 522 souches de streptocoques viridans.

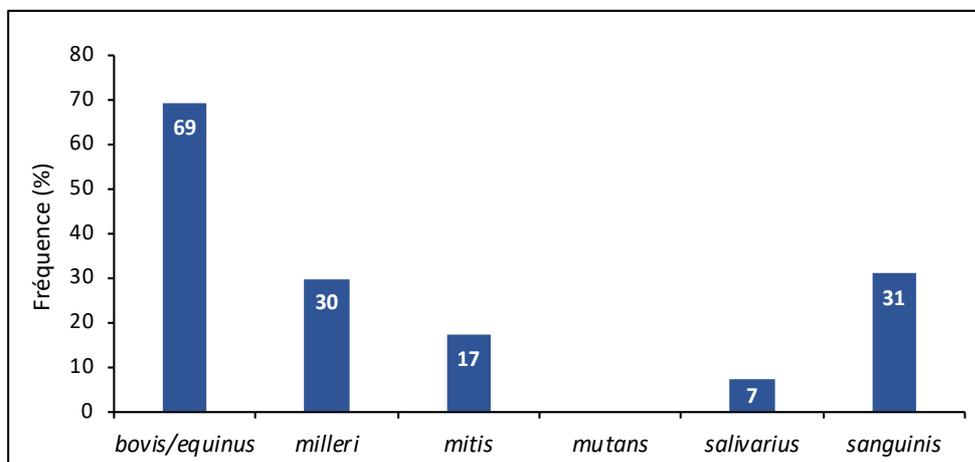
Les phénotypes associés à la résistance aux MLS étaient extrêmement variables selon les groupes (Fig. 75). Les streptocoques des groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis* présentaient dans 60 à 70% des cas une résistance de phénotype M alors que les streptocoques du groupe *milleri* présentaient dans près de 80% des cas un phénotype MLS<sub>B</sub> inductible. Enfin, le groupe *bovis/equinus* se caractérisait par une plus grande diversité, le phénotypes MLS<sub>B</sub> constitutif (49%) étant prédominant. **Les phénotypes L et LS<sub>A</sub>, extrêmement rares parmi les streptocoques bêta-hémolytiques, représentaient à 41% et 17% des phénotypes de résistance aux MLS chez les streptocoques des groupes *bovis/equinus* et *milleri* respectivement.** Les gènes de résistance identifiés étaient en accord avec les phénotypes observés : le phénotype MLS<sub>B</sub> était associé à la présence des gènes *erm*(A) (11%), *erm*(B) (81%) ou *erm*(T) (6%), ce dernier n'ayant été identifié que parmi les souches de streptocoques du groupe *bovis/equinus* ; le phénotype L était lié au déterminant *lnu*(C) ; le phénotype LS<sub>A</sub> aux déterminants *lsa*(A) (44%), *lsa*(B) (16%) et *lsa*(E) (6%). L'association de plusieurs déterminants de résistance aux lincosamides et streptogramines dans le phénotype LS<sub>A</sub> était fréquente (16% des cas). Le déterminant génétique de la résistance de phénotype LS<sub>A</sub> n'a pas pu être identifié pour la plupart des souches du groupe *bovis/equinus* (13/15). Leur génome a été séquencé et sera soumis aux bases de données pour identification de déterminants génétiques pouvant justifier leur phénotype.



**Figure 75.** Fréquence des phénotypes de résistance parmi les 218 souches de streptocoques viridans résistantes aux macrolides (M), lincosamides (L) et streptogramines A ( $S_A$ ) et B ( $S_B$ ). MLSB-c : phénotype  $MLS_B$  constitutif ; MLSB-i : phénotype  $MLS_B$  inducible.

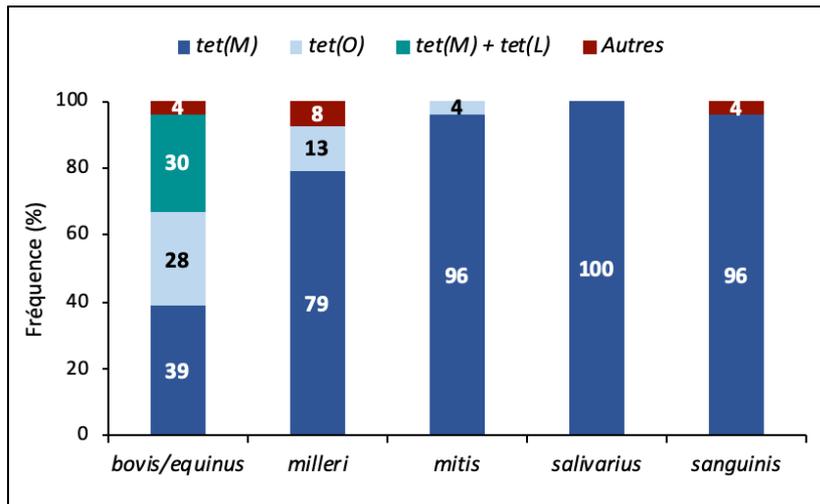
### Tétracyclines

La fréquence de la résistance aux tétracyclines des 522 souches étudiées réparties selon le groupe est présentée ci-dessous (Fig. 76 et 77). Les résultats présentés correspondent à ceux obtenus par méthode de diffusion en milieu gélosé. Un total de 158 souches résistantes aux tétracyclines a été identifié. La fréquence de ces souches résistantes parmi les différents groupes de streptocoques était variable, allant de 7% pour le groupe *salivarius* à 69% pour le groupe *bovis/equinus*.



**Figure 76.** Fréquence de la résistance aux tétracyclines parmi les 522 souches de streptocoques viridans.

Les déterminants génétiques de la résistance aux tétracyclines étaient variables selon les groupes (Fig. 77). La résistance aux tétracyclines était associée au gène *tet(M)* dans plus de 90% des souches appartenant aux groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis*. Au contraire, le déterminant *tet(O)* n'avait été identifié que dans les groupes *bovis*, *milleri* et *mitis*. Comme pour la résistance aux MLS, Le groupe *bovis/equinus* se caractérise par une plus grande diversité des gènes supports de la résistance.



**Figure 77.** Fréquence des déterminants génétiques supports de la résistance aux tétracyclines parmi les 158 souches de streptocoques viridans.

### Autres antibiotiques

Toutes les souches (n=522) étaient sensibles à la vancomycine (100% présentaient une CMI  $\leq 1$  mg/L) et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine (100% présentaient une CMI  $\leq 32$  mg/L). La résistance à la moxifloxacin (CMI  $> 0,5$  mg/L) concernait 1,5% des souches (n=8).

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une communication à la RICAI 2021 et ont également été présentés à l'ECCMID 2022 et au congrès Lancefield 2022. La rédaction de l'article en collaboration avec l'EUCAST est en cours.

### 3.3.7. Espèces bactériennes apparentées aux streptocoques

Sur la période 2012-2021, le CNR-Strep a reçu pour expertise 196 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques (Fig. 78). De même que pour les streptocoques *viridans*, la démocratisation des techniques de spectrométrie de masse a fortement réduit le nombre de souches adressées au CNR-Strep depuis les années 2010. Les demandes des correspondants concernaient soit la confirmation de l'espèce (plus rarement désormais), soit la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques notamment aux bêta-lactamines (souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération).

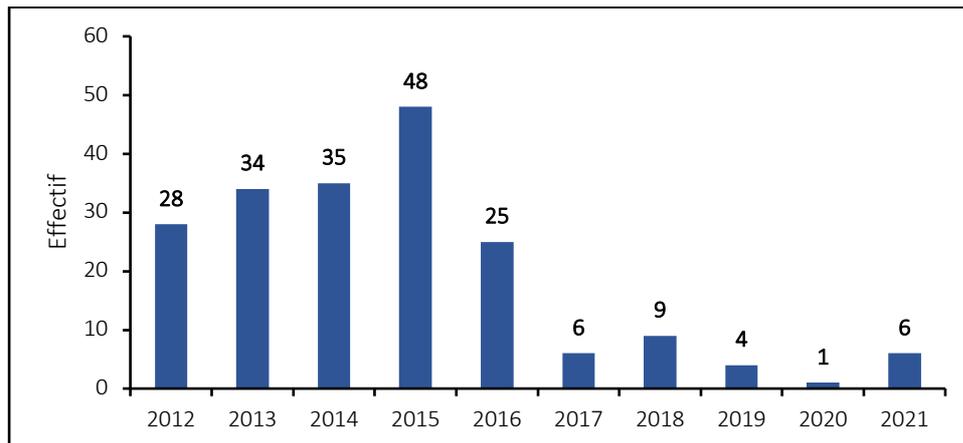


Figure 78. Recrutement des souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques par le CNR-Strep (2012-2021).

#### Espèces expertisées et origine des prélèvements

La distribution de ces 196 souches parmi les différents genres bactériens apparentés aux streptocoques est présentée Figure 79 et montre une nette prédominance du genre *Aerococcus*, suivi par les genres *Granulicatella* et *Helcococcus*.

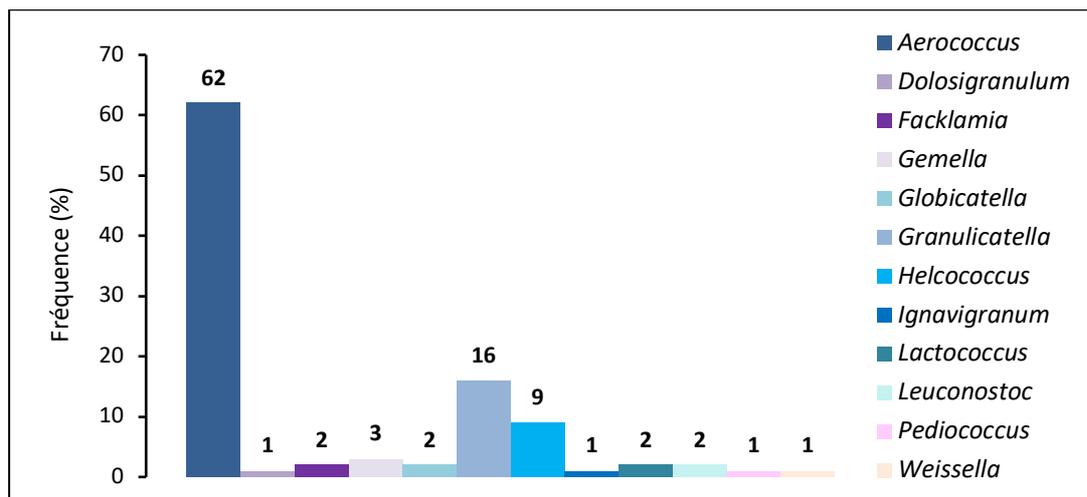
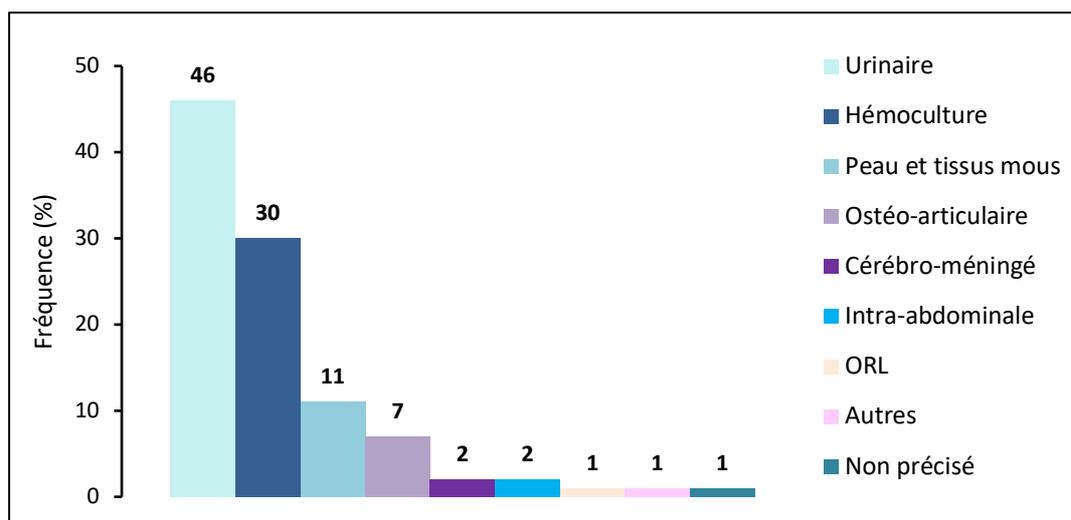


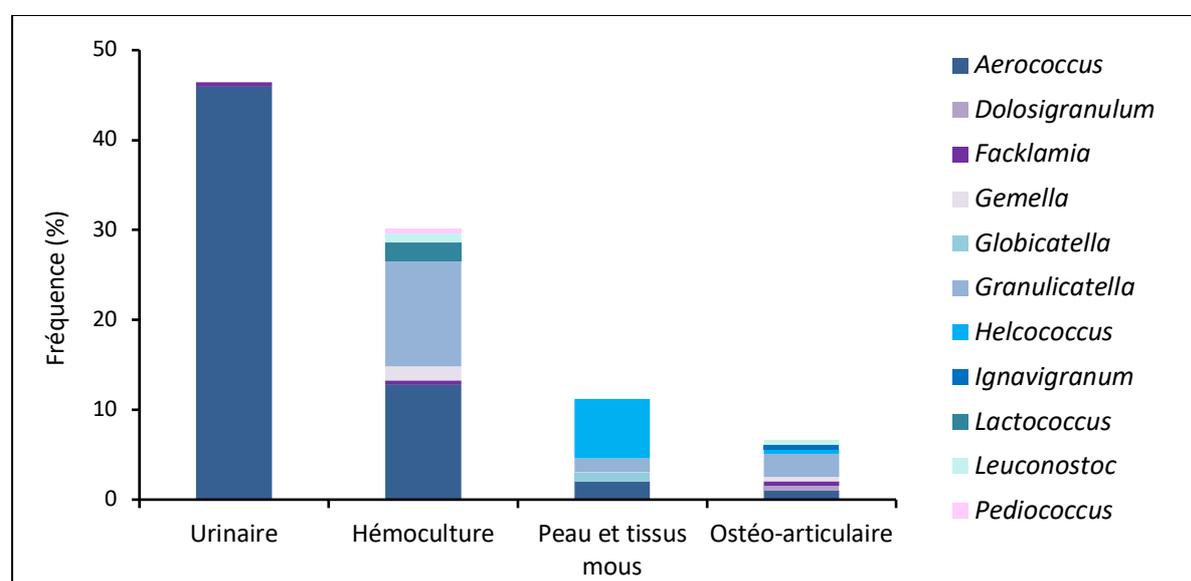
Figure 79. Distribution des souches apparentées aux streptocoques expertisées entre 2012 et 2021 parmi les différents genres bactériens.

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées ces 196 souches est détaillée Figure 80.



**Figure 80.** Répartition par type de prélèvement des souches apparentées aux streptocoques expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

La proportion de chacun des genres bactériens en fonction de la nature du prélèvement dont les souches ont été isolées est présentée Figure 81. Seuls les types de prélèvements dont l'effectif est supérieur à 10 sont présentés dans cette figure. Les souches appartenant au genre *Aerococcus* étaient majoritaires dans les prélèvements d'origine urinaire alors que dans les prélèvements de la peau et des tissus mous, ce sont les souches du genre *Helcococcus* qui prédominaient. Les 2 genres les plus fréquents dans les hémocultures étaient *Aerococcus* et *Granulicatella*. Le genre *Granulicatella* était également prédominant dans les prélèvements ostéo-articulaires.



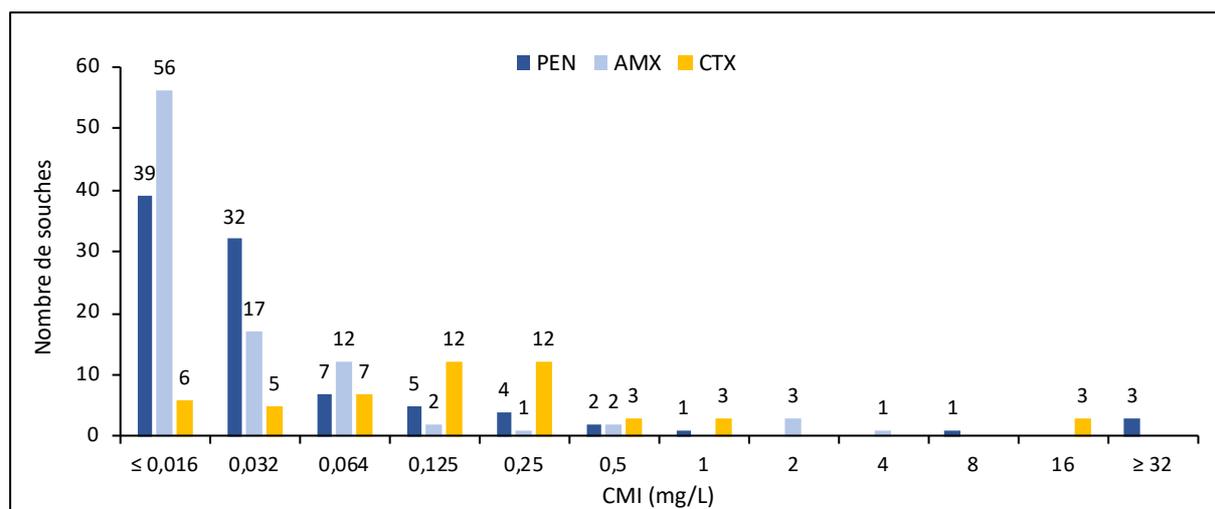
**Figure 81.** Fréquence des différentes espèces apparentées aux streptocoques en fonction de la nature du prélèvement (2012-2021).

### Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 196 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques reçues par le CNR-Strep depuis 2012. Compte-tenu du faible effectif pour chacun des genres identifiés, seuls sont présentés ci-dessous les résultats relatifs aux genres *Aerococcus* et *Granulicatella*.

## 1. *Aerococcus*

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines des 94 souches d'*Aerococcus* spp. a été effectuée par détermination de la CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime par test en gradient E-test (Fig. 82). Les CMI modales étaient plus basses pour la pénicilline G (CMI<sub>50</sub>=0,032 mg/L, CMI<sub>90</sub>=0,25 mg/L) et l'amoxicilline (CMI<sub>50</sub>=0,016 mg/L, CMI<sub>90</sub>=0,064 mg/L) que pour le céfotaxime (CMI<sub>50</sub>=0,125 mg/L, CMI<sub>90</sub>=1 mg/L). Ces données sont néanmoins difficiles à interpréter dans la mesure où de nombreuses souches nous ont été adressées du fait de leur phénotype de sensibilité aux bêta-lactamines. Parmi les 94 souches étudiées, 6 présentaient une CMI > 0.25 mg/L à la pénicilline G (6%), incluant 3 souches hautement résistantes (CMI ≥ 32 mg/L) ; 4 souches présentaient une CMI > 0,5 mg/L à l'amoxicilline et 6 souches une CMI > 0,5 mg/L au céfotaxime.



**Figure 82.** Distribution des CMI de la pénicilline G (PEN, n=94), de l'amoxicilline (AMX, n=94) et du céfotaxime (CTX, n=51) des souches d'*Aerococcus* spp.

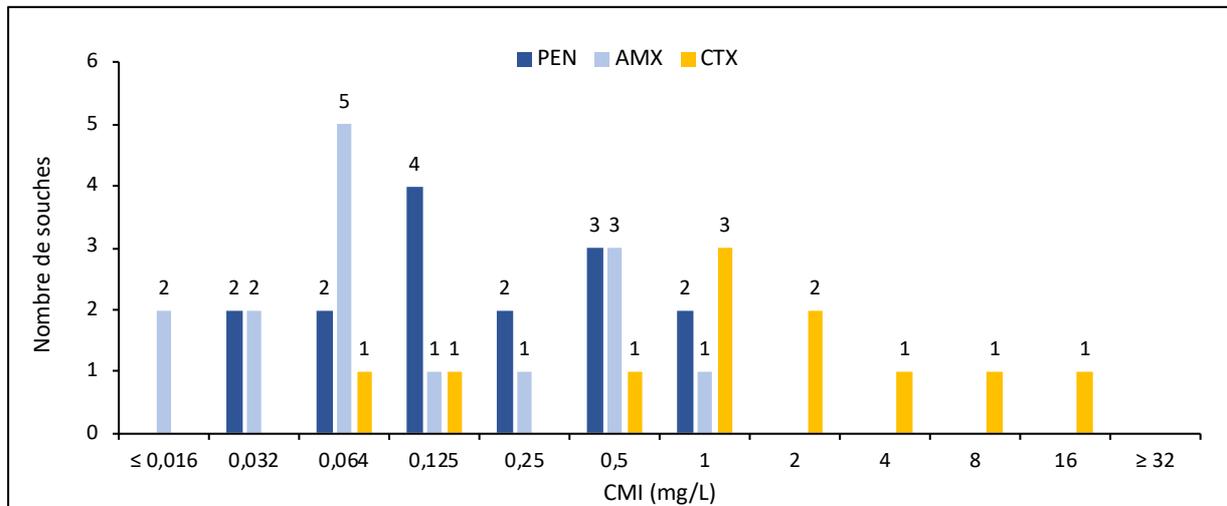
Concernant la sensibilité aux autres familles d'antibiotiques, 19 souches présentaient une résistance aux MLS avec un phénotype M pour 7 d'entre elles en lien avec la présence du gène *mef(A)* (n=3). Onze souches présentaient un phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif lié à la présence du déterminant *erm(A)* (n=8) et *erm(B)* (n=1) et une souche présentait un phénotype MLS<sub>B</sub> inductible en lien avec *erm(T)*. Au total, la recherche du déterminant génétique support de la résistance aux MLS est restée négative pour 6 souches. Enfin, 2 souches étaient résistantes à la tétracycline en lien avec la présence du gène *tet(M)*.

## 2. *Granulicatella*

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines de 15 souches de *Granulicatella* spp. a été effectuée par détermination de la CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime par test en gradient E-test (Fig. 83). Malgré l'effectif très faible, les CMI modales sont données à titre indicatif : Pénicilline G, CMI<sub>50</sub>=0,125 mg/L, CMI<sub>90</sub>=1 mg/L ; Amoxicilline, CMI<sub>50</sub>=0,064 mg/L, CMI<sub>90</sub>=0,5 mg/L ; Céfotaxime, CMI<sub>50</sub>=1 mg/L, CMI<sub>90</sub>=8 mg/L.

Concernant la sensibilité aux autres familles d'antibiotiques, 7 souches de *Granulicatella adiacens* présentaient une résistance aux MLS avec un phénotype M pour 4 d'entre elles en lien avec la présence du gène *mef(A)*. Les 3 autres souches présentaient un phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif lié à la présence du déterminant *erm(B)*. Enfin, 4 souches étaient résistantes à la tétracycline dont 3 souches porteuses du gène *tet(M)* et une souche du gène *tet(O)*. Ces résultats sont similaires à ceux décrits dans la littérature qui rapportent 60% de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup>

génération ainsi que 50% de résistance aux MLS parmi les souches isolées d'hémoculture (Alberti et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; PMID: 26666926).



**Figure 83.** Distribution des CMI de la pénicilline G (PEN, n=15), de l'amoxicilline (AMX, n=15) et du céfotaxime (CTX, n=11) des souches de *Granulicatella* spp.

### 3.3.8. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Les différentes études ponctuelles concourant à la surveillance réalisées par le CNR-Strep au cours de la mandature 2017-2021 sont listées ci-dessous.

En 2017, les caractéristiques moléculaires des **souches invasives de SGB résistantes aux fluoroquinolones** ont été étudiées par l'un des internes du service de Bactériologie. Ces données ont été enrichies par la caractérisation clinique et microbiologique des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte survenues en France entre 2007 et 2019 et ont fait l'objet d'une publication (Vuillemin et *al.* Clin Microbiol Infect. 2021 ; PMID : 33007472).

En 2017, le CNR-Strep a entrepris la caractérisation des **souches de colonisation de SGA et de SGB** afin de comparer les souches circulantes aux souches responsables d'infections invasives. Les souches ont été recueillies en 2016, le CNR ayant sollicité ses correspondants pour l'envoi de 2 souches de SGA isolées de colonisation oropharyngée chez l'adulte et l'enfant et de 2 souches de SGB de colonisation vaginale. La collection ainsi constituée de 75 souches de SGA et 140 souches de SGB a été analysée et les résultats seront soumis pour publication.

En 2018, le CNR-Strep a sollicité ses correspondants pour l'étude des **infections invasives à SGB en lien avec la grossesse**. Ce travail d'étude rétrospective mené sur les années 2012 à 2020 par une interne du service dans le cadre de son mémoire de DES de Biologie médicale nous a permis de comparer les contextes de survenue et les caractéristiques moléculaires des différentes souches de SGB responsables d'infections chez les femmes en âge de procréer. Ces données ont fait l'objet d'une communication orale à la RICAI et ont été publiées (Plainvert et *al.* J Infect Dis. 2022 ; PMID : 35235664).

En 2019, le CNR-Strep a entrepris la caractérisation des **infections néonatales récidivantes à SGB**. Cette étude rétrospective basée notamment sur le WGS des souches a été menée par une interne du service dans le cadre de son mémoire de DES de Biologie Médicale pour la partie clinique et par un étudiant en Master 2 – Année Recherche en Biologie Médicale pour la partie bioinformatique. Elle a fait l'objet de deux communications orales (ECCMID 2022 et Lancefield 2022) et l'article est en cours de rédaction.

En 2020, le CNR-Strep a conduit **l'analyse rétrospective des 1 262 souches invasives de SGB responsables d'infections néonatales entre 2007 et 2019**. Le CNR-Strep a ainsi mis en évidence l'augmentation de la responsabilité du clone hypervirulent CC-17 dans les infections néonatales tardives au cours de cette période et l'émergence et l'expansion du sous-clone CC-17 multi-résistant aux antibiotiques récemment décrit, caractérisé par le remplacement du locus codant le pilus 1 par des éléments génétiques mobiles portant les déterminants de résistance *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* (Plainvert et *al.* Emerg Infect Dis. 2020 ; PMID : 33079049).

Enfin, en 2021, devant le nombre croissant de souches de streptocoques *viridans* adressées au CNR-Strep pour confirmation de phénotype de résistance aux antibiotiques, une étude ponctuelle a été menée du 1<sup>er</sup> mars au 30 avril dont le but était de déterminer **l'épidémiologie actuelle de la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques viridans** (cf. supra). En parallèle le CNR-Strep a été contacté en février 2021 par l'EUCAST (G. Kahlmeter) pour collaborer à la mise à jour de l'épidémiologie de la sensibilité des différentes espèces de streptocoques *viridans* et des recommandations relatives à l'interprétation de l'antibiogramme concernant ces espèces. Les souches collectées au cours de l'étude menée par le CNR (> 500) ont été mises à profit pour l'étude de leur sensibilité en milieu liquide. Les résultats de cette enquête sont en cours de rédaction. Ils ont fait l'objet de 3 communications (RICAI 2021, ECCMID 2022 et Lancefield 2022).

### 3.4. Activités contribuant à l'alerte

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. Sur la période 2017-2021, 126 signalements ont été répertoriés par le CNR-Strep dont 7 en 2021 et ont fait l'objet d'interactions avec SPF ainsi qu'avec les ARS concernées quand nécessaire.

#### 3.4.1. Veille épidémiologique

##### 2017

Le CNR-Strep a contribué en lien avec SPF et la CIRE Nord-Picardie au suivi des infections invasives à SGA dues au clone *emm1.3*, suivi initié en 2016 suite à la recrudescence des cas rapportés dans la région Hauts-de-France en 2016. L'alerte a pris fin en mars 2017.

Le CNR-Strep a été sollicité par la direction « Maladies Infectieuses » de SPF afin d'apporter des données récentes d'épidémiologie microbienne : évolution de la fréquence, des critères de gravité, répartition régionale, prédominance de certains clones, cas groupés, au sujet des infections invasives à SGA signalées par les établissements de soins, leur fréquence et la frontière artificielle ville/hôpital. Ces données visaient à évaluer une éventuelle révision des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) qui datent de 2005 et 2006.

##### 2018

Le CNR-Strep a reçu en juin une délégation de la direction « Maladies Infectieuses » de SPF. Cette rencontre a permis la visite des locaux du CNR ainsi que la confrontation de nos données avec celles de SPF afin de partager les données récentes d'épidémiologie microbienne : évolution de l'incidence des infections invasives à SGA et SGB en France, retour sur les signalements nosocomiaux des infections à SGA et la situation de la scarlatine en France.

##### 2019

Le CNR-Strep a participé à 3 réunions téléphoniques avec l'ARS dans le cadre d'une cellule d'aide à la décision suite à la survenue d'une infection invasive à SGA chez un praticien exerçant dans 3 établissements différents de la région Auvergne-Rhône-Alpes. D'autre part, 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 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 août 2019 a permis de souligner que pour 61,5% des épisodes signalés (N=234), les souches de SGA avaient été envoyées au CNR-Strep. Cette étude pointe également 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. Le CNR-Strep est très satisfait par ces conclusions et a indiqué à SPF se tenir prêt à participer à ce groupe de travail.

##### 2020

Le CNR-Strep a 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>).

Le CNR-Strep a 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 Hauts-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.

## 2021

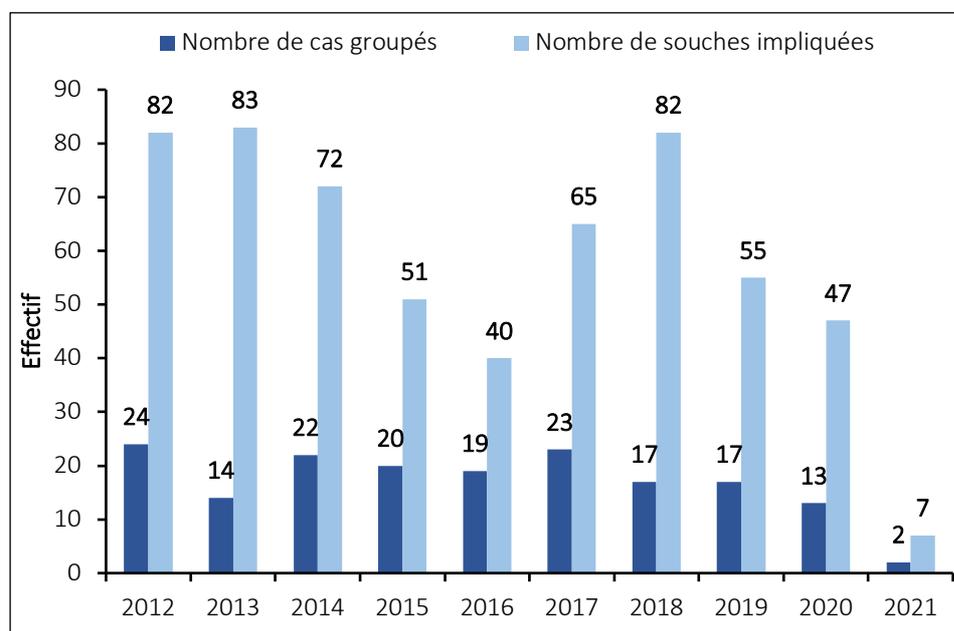
Le CNR-Strep a reçu le Dr Berger-Carbone, responsable de l'unité « Infections associées aux soins et Résistance aux Antibiotiques » en novembre 2021 afin de discuter des modalités de croisement des données microbiologiques du CNR-Strep avec celles de SPF concernant les cas groupés. L'analyse globale de ces cas groupés est en cours et fera l'objet d'un article en collaboration avec SPF.

### En 2022

Le CNR-Strep a été contacté par SPF suite à un message d'alerte des Pays-Bas signalant une augmentation des infections invasives à SGA depuis le mois de mars 2022 notamment chez les enfants âgés de 0 à 5 ans. Le CNR-Strep a fourni en temps réel les données épidémiologiques dont il dispose afin de donner à SPF des éléments de réponse à la DGS.

### 3.4.2. Investigations de cas groupés d'infections invasives à SGA

Depuis 2012, 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. Depuis 2012, le CNR-Strep a analysé **171 épisodes de cas groupés** d'infection ou de colonisation par SGA (en moyenne 20/an). Ces cas groupés ont fait l'objet d'investigations dans l'entourage familial ou en milieu hospitalier du fait de la possibilité d'une origine nosocomiale, notamment lors de la survenue de plusieurs cas en quelques semaines dans un même site géographique. Parmi ces 171 cas groupés d'infections à SGA, 99 ont été analysés entre 2012-2016 et 72 entre 2017-2021 (Fig. 84). **L'ensemble de ces cas groupés totalisait 584 souches.** En 2021, seuls 2 cas groupés d'infections à SGA ont été rapportés au CNR-Strep, probablement en lien avec la chute globale de l'incidence des infections à SGA consécutive aux mesures barrières et d'isolement prises pour endiguer la crise sanitaire. Les détails des épisodes de 2012 à 2020 figurent dans les précédents rapports annuels, ceux de 2021 sont présentés Tableau XII.



**Figure 84.** Nombre de cas groupés d'infections à SGA et nombre de souches impliquées analysés par le CNR-Strep (2012-2021).

Les détails relatifs à ces cas groupés, en particulier leur caractère communautaire ou nosocomial, sont présentés Figure 85. Parmi les 171 cas groupés analysés par le CNR-Strep, 80 étaient survenus dans une maternité avec dans 65% des cas un caractère nosocomial retenu. Les autres cas groupés liés aux soins étaient survenus dans des services d'hospitalisation conventionnelle, de chirurgie, ainsi que dans des services de soins de suite et rééducation, voire des EHPAD.

Le CNR-Strep a notamment investigué une épidémie d'infections nosocomiales dues à des SGA *emm89* survenue dans une unité d'oncologie post-chirurgicale ayant concerné plus de 60 patients et s'étant prolongée sur une période de 20 mois malgré des mesures de contrôle des infections et des mesures de prophylaxie. Toutes les souches de SGA ont été caractérisées par WGS et une relation phylogénétique a été établie. La capacité de former un biofilm et l'interaction avec les cellules épithéliales pulmonaires humaines et les macrophages ont été déterminées. Les résultats ont fait l'objet d'une publication (Plainvert C et al., Med Microbiol Immunol. 2018 ; PMID : 29936564).

Les cas groupés communautaires représentaient 22% de la totalité des cas. Parmi ceux-ci, la description génomique des souches impliquées dans le cas groupé survenu dans la métropole lilloise au sein d'une communauté marginalisée est en cours de rédaction et fera l'objet d'une publication.

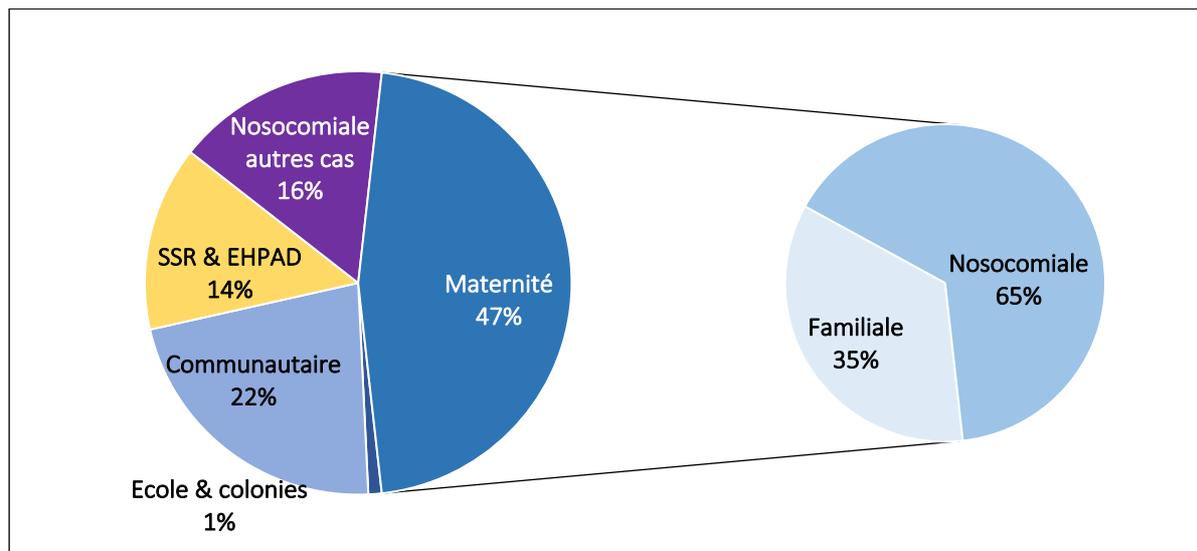


Figure 85. Origine des 171 cas groupés d'infections à SGA analysés par le CNR-Strep (2012-2021).

La caractérisation moléculaire des souches impliquées dans des cas groupés entre 2012 et 2021 montre un total de 29 génotypes *emm* différents, variable selon les années de 2 à 12 génotypes *emm* différents (Fig. 86). Plus de 80% des souches appartenaient aux génotypes les plus fréquemment identifiés au CNR-Strep au cours de ces dix dernières années. Les souches de génotype *emm28* et *emm89* se distinguent par une grande diversité, présentant chacune 10 et 22 pulsotypes différents.

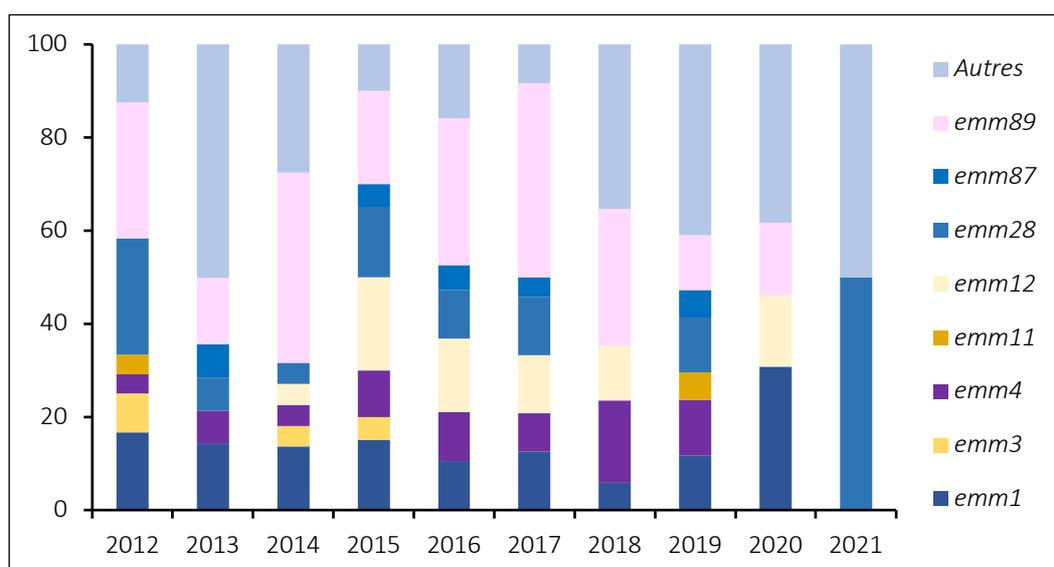


Figure 86. Fréquence des principaux génotypes *emm* des souches de SGA isolées de cas groupés (2012-2021).

**Tableau XII.** Épisodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2021.

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Pulsotype	Conclusion
1	<b>Index</b>	M	84	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm110.0</i>	110-A	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	53	Liquide broncho-alvéolaire	Pneumopathie	<i>emm110.0</i>	110-A	
	Malade n°3	M	66	Liquide broncho-alvéolaire	Pneumopathie	<i>emm110.0</i>	110-A	
	Malade n°4	M	65	Aspiration trachéale	Pneumopathie	<i>emm110.0</i>	110-A	
2	<b>Index</b>	F	81	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm28.0</i>		Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	103	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm28.0</i>	28-B	
	Malade n°3	M	90	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm28.0</i>	28-B	
	Malade n°4	F	88	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm28.0</i>	28-B	
	Malade n°5	M	84	Ostéo-articulaire	Infection ostéo-articulaire	<i>emm28.0</i>		
	Malade n°6	F	96	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm28.0</i>		

#### 4. LISTE DES PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LES ACTIVITÉS DU CNR-STREP, 2012-2022

Dans cette section, les ouvrages et publications correspondant aux activités directement issues de l'activité du CNR sont surlignés en gris, 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 Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104 sont soulignés.

#### 4.1. Participation à des ouvrages et chapitres de livres

1. Edition 2012 « L'Antibiogramme » P. Courvalin et R. Leclercq ESKA Ed. ; chapitre Tétracyclines. Auteurs : **A. Tazi**, **C. Poyart**.
2. Edition 2013 « L'innovation médicale par ceux qui la pratiquent » P. Cramer. Ed. ; chapitre Innovation dans le diagnostic en microbiologie. Auteurs : S. Spinali, **C. Poyart**.
3. Edition 2016 « Précis de Bactériologie clinique » J. Frenet ESKA Ed. ; chapitre *Streptococcus* et autres genres apparentés. Auteurs : **A. Tazi**, **C. Plainvert**, **A. Bouvet**, **C. Poyart**, **J. Loubinoux**.
4. Edition 2016 « Bactériologie Médicale : Techniques usuelles » F. Denis Masson Ed. ; chapitre Famille des *Streptococcaceae* et des *Enterococcaceae*. Auteurs : **J. Loubinoux**, **C. Plainvert**, **A. Tazi**, **C. Poyart**.

#### 4.2. Publications nationales

1. **Plainvert C**, **Loubinoux J**, Bidet P, **Doloy A**, **Touak G**, **Dmytruk N**, Collobert G, Bingen E, **Bouvet A**, **Fouet A**, **Poyart C**. Épidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (France 2007-2011). Arch Pediatr. **2014** Nov;21 Suppl 2:S62-8.
2. **Six A**, **Joubrel C**, **Tazi A**, **Poyart C**. Infections materno-foetales à *Streptococcus agalactiae*. Presse Med. **2014** Jun;43(6 Pt 1):706-14.
3. Auzou M, Caillon J, **Poyart C**, Weber P, Ploy MC, Leclercq R, Cattoir V. *In vitro* activity of josamycin against *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with upper respiratory tract infections in France. Med Mal Infect. **2015** Jul;45(7):293-6.
4. **Tazi A**, **Joubrel C**, **Six A**, **Dmytruk N**, **Touak G**, **Poyart C**. Infections néonatales à *Streptococcus agalactiae*: épidémiologie, physiopathologie et diagnostic biologique. Feuilletts Biol. Mars **2015**;323.
5. **Plainvert C**, Martin C, **Loubinoux J**, **Touak G**, **Dmytruk N**, Collobert G, **Fouet A**, Ploy MC, **Poyart C**. Highly virulent M1 *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to clindamycin. Med Mal Infect. **2015** Nov-Dec;45(11-12):470-4.
6. Pégny JC, Thuillier B, Le Piouffle A, Turci S, Bayon-Auboyer MH, **Poyart C**, **Plainvert C**, **Tazi A**, Lequeux G. Identification de *Streptococcus ruminantium* chez les ruminants : première description à partir de 16 cas en France. Bull Soc Nat Group Tech Vet. **2021** ;103.

#### 4.3. Publications internationales

1. **Tazi A**, **Bellais S**, **Tardieux I**, Dramsi S, Trieu-Cuot P, **Poyart C**. Group B *Streptococcus* surface proteins as major determinants for meningeal tropism. Curr Opin Microbiol. **2012** Feb;15(1):44-9.
2. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Celard M, **Poyart C**, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Lung B, Selton-Suty C, Hoen B; AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol. **2012** May 29;59(22):1968-76
3. Selton-Suty C, Célar M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, **Bouvet A**, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B; AEPEI Study Group. Preeminence of

- Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis. 2012 May;54(9):1230-9.
4. Plainvert C, Doloy A, Loubinoux J, Lepoutre A, Collobert G, Touak G, Trieu-Cuot P, Bouvet A, Poyart C; CNR-Strep network. Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010). Clin Microbiol Infect. 2012 Jul;18(7):702-10.
  5. Lopez-Sanchez MJ, Sauvage E, Da Cunha V, Clermont D, Ratsima Hariniaina E, Gonzalez-Zorn B, Poyart C, Rosinski-Chupin I, Glaser P. The highly dynamic CRISPR1 system of *Streptococcus agalactiae* controls the diversity of its mobilome. Mol Microbiol. 2012 Sep;85(6):1057-71.
  6. Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, Melin P, Decheva A, Orefici G, Poyart C, Telford J, Efstratiou A, Killian M, Krizova P, Baldassarri L, Spellerberg B, Puertas A, Rosa-Fraile M. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Sep;31(9):2097-104.
  7. Dramsi S, Morello E, Poyart C, Trieu-Cuot P. Epidemiologically and clinically relevant Group B *Streptococcus* isolates do not bind collagen but display enhanced binding to human fibrinogen. Microbes Infect. 2012 Oct;14(12):1044-8.
  8. Dauwalder O, Venet F, Javouhey E, Badiou C, Gillet Y, Guignant C, Plainvert C, Etienne J, Poyart C, Vandenesch F, Lina G, Monneret G. Assessment of cellular immune parameters in paediatric toxic shock syndrome: a report of five cases. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012 Oct;66(1):116-9.
  9. Bidet P, Liguori S, Plainvert C, Bonacorsi S, Courroux C, d'Humières C, Poyart C, Efstratiou A, Bingen E. Identification of group A streptococcal *emm* types commonly associated with invasive infections and antimicrobial resistance by the use of multiplex PCR and high-resolution melting analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Oct;31(10):2817-26.
  10. Grohs P, Trieu-Cuot P, Podglajen I, Grondin S, Firon A, Poyart C, Varon E, Gutmann L. Molecular basis for different levels of *tet(M)* expression in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Oct;56(10):5040-5.
  11. Patterson H, Saralahti A, Parikka M, Dramsi S, Trieu-Cuot P, Poyart C, Rounioja S, Rämetsä M. Adult zebrafish model of bacterial meningitis in *Streptococcus agalactiae* infection. Dev Comp Immunol. 2012 Nov;38(3):447-55.
  12. Bellais S, Six A, Fouet A, Longo M, Dmytruk N, Glaser P, Trieu-Cuot P, Poyart C. Capsular switching in group B *Streptococcus* CC17 hypervirulent clone: a future challenge for polysaccharide vaccine development. J Infect Dis. 2012 Dec 1;206(11):1745-52.
  13. Oliveira L, Madureira P, Andrade EB, Bouaboud A, Morello E, Ferreira P, Poyart C, Trieu-Cuot P, Dramsi S. Group B *streptococcus* GAPDH is released upon cell lysis, associates with bacterial surface, and induces apoptosis in murine macrophages. PLoS One. 2012;7(1):e29963.
  14. Morrissey I, Seifert H, Canton R, Nordmann P, Stefani S, Macgowan A, Janes R, Knight D; Oritavancin Study Group. Activity of oritavancin against methicillin-resistant staphylococci, vancomycin-resistant enterococci and beta-haemolytic streptococci collected from western European countries in 2011. J Antimicrob Chemother. 2013 Jan;68(1):164-7.
  15. Firon A, Tazi A, Da Cunha V, Brinster S, Sauvage E, Dramsi S, Golenbock DT, Glaser P, Poyart C, Trieu-Cuot P. The Abi-domain protein Abx1 interacts with the CovS histidine kinase to control virulence gene expression in group B *Streptococcus*. PLoS Pathog. 2013 Feb;9(2):e1003179.
  16. Bergeron JD, Deslauriers J, Grignon S, Fortier LC, Lepage M, Stroh T, Poyart C, Sébire G. White matter injury and autistic-like behavior predominantly affecting male rat offspring exposed to group B streptococcal maternal inflammation. Dev Neurosci. 2013;35(6):504-15.
  17. Papasergi S, Galbo R, Lanza-Cariccio V, Domina M, Signorino G, Biondo C, Pernice I, Poyart C, Trieu-Cuot P, Teti G, Beninati C. Analysis of the *Streptococcus agalactiae* exoproteome. J Proteomics. 2013 Aug 26;89:154-64.

18. **Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C**; CNR-Strep Network. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol*. **2013** Aug;51(8):2724-7.
19. Firon A, **Dinis M**, Raynal B, **Poyart C**, Trieu-Cuot P, Kaminski PA. Extracellular nucleotide catabolism by the Group B *Streptococcus* ectonucleotidase NudP increases bacterial survival in blood. *J Biol Chem*. **2014** Feb 28;289(9):5479-89.
20. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, Hoen B, Chosidow O, Duval X; **AEPEI Study Group**. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol*. **2014** May;150(5):494-500.
21. **Plainvert C, Dinis M, Ravins M, Hanski E, Touak G, Dmytruk N, Fouet A, Poyart C**. Molecular epidemiology of *sil* locus in clinical *Streptococcus pyogenes* strains. *J Clin Microbiol*. **2014** Jun;52(6):2003-10.
22. **Dinis M, Plainvert C, Kovarik P, Longo M, Fouet A, Poyart C**. The innate immune response elicited by Group A *Streptococcus* is highly variable among clinical isolates and correlates with the *emm* type. *PLoS One*. **2014** Jul 3;9(7):e101464.
23. **Gendron N, Joubrel C, Nedellec S, Campagna J, Agostini A, Doucet-Populaire F, Casetta A, Raymond J, Poyart C, Kernéis S**. Group A *Streptococcus* endometritis following medical abortion. *J Clin Microbiol*. **2014** Jul;52(7):2733-5.
24. Da Cunha V, Davies MR, Douarre PE, Rosinski-Chupin I, Margarit I, **Spinali S**, Perkins T, Lechat P, **Dmytruk N**, Sauvage E, Ma L, Romi B, Tichit M, Lopez-Sanchez MJ, Descorps-Declere S, Souche E, Buchrieser C, Trieu-Cuot P, Moszer I, Clermont D, Maione D, Bouchier C, McMillan DJ, Parkhill J, Telford JL, Dougan G, Walker MJ; DEVANI Consortium, Holden MT, **Poyart C**, Glaser P. *Streptococcus agalactiae* clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. *Nat Commun*. **2014** Aug 4;5:4544.
25. **Compain F, Hays C, Touak G, Dmytruk N, Trieu-Cuot P, Joubrel C, Poyart C**. Molecular characterization of *Streptococcus agalactiae* isolates harboring small *erm*(T)-carrying plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*. **2014** Nov;58(11):6928-30.
26. **Joubrel C, Gendron N, Dmytruk N, Touak G, Verlaguet M, Poyart C, Réglier-Poupet H**. Comparative evaluation of 5 different selective media for Group B *Streptococcus* screening in pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2014** Dec;80(4):282-4.
27. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, Hakansson S, Hod M, Hughes R, Kurtzer M, **Poyart C**, Shinwell E, Stray-Pedersen B, Wielgos M, El Helali N. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. **2015** May;28(7):766-82.
28. Camuset G, Picot S, Jaubert J, Borgherini G, Ferdynus C, Foucher A, Maïza JC, Fels O, **Poyart C**, Poubeau P, Gérardin P. Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults, Réunion Island, 2011. *Int J Infect Dis*. **2015** Jun;35:46-50.
29. **Longo M, De Jode M, Plainvert C, Weckel A, Hua A, Château A, Glaser P, Poyart C, Fouet A**. Complete genome sequence of *Streptococcus pyogenes emm28* clinical isolate M28PF1, responsible for a puerperal fever. *Genome Announc*. **2015** Jul 16;3(4). pii: e00750-15.
30. Vergne A, Guérin F, Lienhard R, Le Coustumier A, Daurel C, Isnard C, Marty N, **Poyart C**, Cattoir V. Identification and clinical significance of *Helcococcus kunzii* in human samples. *J Clin Microbiol*. **2015** Aug;53(8):2703-5.
31. Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, **Poyart C**, Cohen R. Late-onset group B streptococcal meningitis, potential effectiveness of a vaccine by maternal immunization? *Pediatr Infect Dis J*. **2015** Sep;34(9):1039.
32. Six A, Bellais S, Bouaboud A, Fouet A, Gabriel C, **Tazi A**, Dramsi S, Trieu-Cuot P, **Poyart C**. Srr2, a multifaceted adhesin expressed by ST-17 hypervirulent Group B *Streptococcus* involved in binding to both fibrinogen and plasminogen. *Mol Microbiol*. **2015** Sep;97(6):1209-22.

33. Almeida A, Villain A, Joubrel C, Touak G, Sauvage E, Rosinski-Chupin I, Poyart C, Glaser P. Whole-genome comparison uncovers genomic mutations between group B streptococci sampled from infected newborns and their mothers. *J Bacteriol.* **2015** Oct;197(20):3354-66.
34. Plainvert C, Duquesne I, Touak G, Dmytruk N, Poyart C. *In vitro* evaluation and comparison of 5 rapid antigen detection tests for the diagnosis of beta-hemolytic group A streptococcal pharyngitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2015** Oct;83(2):105-11.
35. Vergne A, Guérin F, Lienhard R, Le Coustumier A, Daurel C, Isnard C, Marty N, Poyart C, Cattoir V. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Helcococcus kunzii* and molecular analysis of macrolide and tetracycline resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2015** Oct;34(10):2057-61.
36. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, Raymond J, Trieu Cuot P, Fouet A, Kernéis S, Poyart C. Group B *streptococcus* neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect.* **2015** Oct;21(10):910-6.
37. Douarre PE, Sauvage E, Poyart C, Glaser P. Host specificity in the diversity and transfer of *Isa* resistance genes in group B *Streptococcus*. *J Antimicrob Chemother.* **2015** Dec;70(12):3205-13.
38. Six A, Firon A, Plainvert C, Caplain C, Touak G, Dmytruk N, Longo M, Letourneur F, Fouet A, Trieu-Cuot P, Poyart C. Molecular characterization of nonhemolytic and nonpigmented group B streptococci responsible for human invasive infections. *J Clin Microbiol.* **2016** Jan;54(1):75-82.
39. Regnier E, Grange PA, Ollagnier G, Crickx E, Elie L, Chouzenoux S, Weill B, Plainvert C, Poyart C, Batteux F, Dupin N. Superoxide anions produced by *Streptococcus pyogenes* group A-stimulated keratinocytes are responsible for cellular necrosis and bacterial growth inhibition. *Innate Immun.* **2016** Feb;22(2):113-23.
40. Lung B, Doco-Lecompte T, Chocron S, Strady C, Delahaye F, Le Moing V, Poyart C, Alla F, Cambau E, Tattevin P, Chirouze C, Obadia JF, Duval X, Hoen B; AEPEI Study Group. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis: discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. *Eur Heart J.* **2016** Mar 7;37(10):840-8.
41. Dinis M, Plainvert C, Longo M, Guignot J, Gabriel C, Poyart C, Fouet A. Group A *Streptococcus emm3* strains induce early macrophage cell death. *Pathog Dis.* **2016** Mar;74(2).
42. Gazzano V, Berger A, Benito Y, Freydiere AM, Tristan A, Boisset S, Carricajo A, Poyart C, Vandenesch F, Descours G. Reassessment of the role of rapid antigen detection tests in diagnosis of invasive group A streptococcal infections. *J Clin Microbiol.* **2016** Apr;54(4):994-9.
43. Plainvert C, Doloy A, Joubrel C, Maataoui N, Dmytruk N, Touak G, Collobert G, Fouet A, Poyart C, Loubinoux J. Characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates responsible for adult meningitis in France from 2003 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2016** Apr;84(4):350-2.
44. Hays C, Louis M, Plainvert C, Dmytruk N, Touak G, Trieu-Cuot P, Poyart C, Tazi A. Changing epidemiology of Group B Streptococcus susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin in France. *Antimicrob Agents Chemother.* **2016** Nov 21;60(12):7424-7430.
45. Prince-David M, Salou M, Marois-Créhan C, Assogba K, Plainvert C, Balogou K, Poyart C, Tazi A. Human case of *Streptococcus suis* meningitis in Lomé, Togo: a case report. *BMC Infect Dis.* **2016** Nov 8;16(1):651.
46. Allard MJ, Bergeron JD, Baharnoori M, Srivastava LK, Fortier LC, Poyart C, Sébire G. A sexually dichotomous, autistic-like phenotype is induced by Group B *Streptococcus* maternofetal immune activation. *Autism Res.* **2017** Feb;10(2):233-245. doi: 10.1002/aur.1647. Epub 2016 May 25.
47. Almeida A, Rosinski-Chupin I, Plainvert C, Douarre PE, Borrego MJ, Poyart C, Glaser P. Parallel evolution of group B *Streptococcus* hypervirulent Clonal Complex 17 unveils new pathoadaptive mutations. *mSystems.* **2017** Sep 5;2(5). pii: e00074-17. doi: 10.1128/mSystems.00074-17. eCollection 2017 Sep-Oct.
48. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, Duval X, Lung B, Alla F, Chirouze C, Selton-Suty C, Hoen B, Sinagra G, Delahaye F, Tattevin P, Le Moing V, Pappalardo A, Chocron S; AEPEI Study Group. Simple scoring

- system to predict in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc.* **2017** Jul 20;6(7). pii: e004806. doi: 10.1161/JAHA.116.004806.
49. Kernéis S, **Plainvert C**, Barnier JP, **Tazi A**, **Dmytruk N**, Gislain B, **Loubinoux J**, El Sayed F, Cattoir V, Desplaces N, Vernet V, Morand P, **Poyart C**. Clinical and microbiological features associated with group B *Streptococcus* bone and joint infections, France 2004-2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2017** Sep;36(9):1679-1684. doi: 10.1007/s10096-017-2983-y.
50. Périchon B, Szili N, du Merle L, Rosinski-Chupin I, Gominet M, **Bellais S**, **Poyart C**, Trieu-Cuot P, Dramsi S. Regulation of PI-2b pilus expression in hypervirulent *Streptococcus agalactiae* ST-17 BM110. *PLoS One.* **2017** Jan 20;12(1):e0169840. doi: 10.1371/journal.pone.0169840. eCollection 2017.
51. **Hays C**, Vermeë Q, Agathine A, Dupuis A, Varon E, **Poyart C**, Ploy MC, Raymond J; and the ORP Ile de France Ouest. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2017** May;36(5):831-838. doi: 10.1007/s10096-016-2868-5. Epub 2016 Dec 20.
52. Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, Marques Maggio E, **Poyart C**, Schuepbach RA, Zinkernagel AS. Clindamycin affects group A *Streptococcus* virulence factors and improves clinical outcome. *J Infect Dis.* **2017** Jan 15;215(2):269-277. doi: 10.1093/infdis/jiw229.
53. Javouhey E, Bolze PA, Jamen C, Lina G, Badiou C, **Poyart C**, Portefaix A, Tristan A, Laurent F, Bes M, Vandenesch F, Gilletand Y, Dauwalder O. Similarities and differences between staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes in children: Results from a 30-case cohort. *Front Pediatr.* **2018** Nov 28;6:360. doi: 10.3389/fped.2018.00360. eCollection 2018.
54. Périchon B, **Guignot J**, Szili N, Gao C, **Poyart C**, Trieu-Cuot P, Dramsi S. Insights into *Streptococcus agalactiae* PI-2b pilus biosynthesis and role in adherence to host cells. *Microbes Infect.* **2018** Nov 10. pii: S1286-4579(18)30166-7. doi: 10.1016/j.micinf.2018.10.004.
55. Weckel A, **Ahamada D**, **Bellais S**, Méhats C, **Plainvert C**, **Longo M**, **Poyart C**, **Fouet A**. The N-terminal domain of the R28 protein promotes *emm28* group A *Streptococcus* adherence to host cells *via* direct binding to three integrins. *J Biol Chem.* 2018 Oct 12; 293(41): 16006–16018. Published online **2018** Aug 27. doi: 10.1074/jbc.RA118.004134
56. **Plainvert C**, **Longo M**, Seringe E, Saintpierre B, Sauvage E, Ma L, Beghain J, **Dmytruk N**, Collobert G, Hernandez E, Manuel C, Astagneau P, Glaser P, Ariey F, **Poyart C**, **Fouet A**. A clone of the emergent *Streptococcus pyogenes emm89* clade responsible for a large outbreak in a post-surgery oncology unit in France. *Med Microbiol Immunol.* **2018** Nov;207(5-6):287-296. doi: 10.1007/s00430-018-0546-1. Epub 2018 Jun 23.
57. Aymeric L, Donnadiou F, Mulet C, du Merle L, Nigro G, Saffarian A, Bérard M, **Poyart C**, Robine S, Regnault B, Trieu-Cuot P, Sansonetti PJ, Dramsi S. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2018** Jan 9;115(2):E283-E291. doi: 10.1073/pnas.1715112115. Epub 2017 Dec 26.
58. Del Giudice P, **Plainvert C**, Hubiche T, **Tazi A**, Fribourg A, **Poyart C**. Infectious cellulitis caused by *Streptococcus halichoeri*. *Acta Derm Venereol.* **2018** Mar 13;98(3):378-379. doi: 10.2340/00015555-2837.
59. **Plainvert C**, El Alaoui F, **Tazi A**, **Joubrel C**, Anselem O, Ballon M, **Frigo A**, Branger C, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**. Intrapartum group B *Streptococcus* screening in the labor ward by Xpert® GBS real-time PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2018** Feb;37(2):265-270. doi: 10.1007/s10096-017-3125-2. Epub 2017 Oct 29.
60. Romain AS, Cohen R, **Plainvert C**, **Joubrel C**, Béchet S, Perret A, **Tazi A**, **Poyart C**, Levy C. Clinical and laboratory features of group B *Streptococcus* meningitis in infants and newborns: Study of 848 cases in France, 2001-2014. *Clin Infect Dis.* **2018** Mar 5;66(6):857-864. doi: 10.1093/cid/cix896.
61. Gajic I, **Plainvert C**, Kekic D, **Dmytruk N**, Mijac V, **Tazi A**, Glaser P, Ranin L, **Poyart C**, Opavski N. Molecular epidemiology of invasive and non-invasive group B *Streptococcus* circulating in Serbia. *Int J Med Microbiol.* **2019** Jan;309(1):19-25. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.10.005. Epub 2018 Oct 22

62. **Tazi A, Plainvert C**, Anselem O, Ballon M, Marcou V, Seco A, El Alaoui F, **Joubrel C**, El Helali N, Falloukh A, **Frigo A**, Raymond J, Trieu-Cuot P, Branger C, Le Monnier A, Azria E, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**. 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.
63. **Hays C, Touak G, Bouaboud A, Fouet A, Guignot J, Poyart C, Tazi A**. Perinatal hormones favor CC17 group B *Streptococcus* intestinal translocation through M cells and hypervirulence in neonates. *eLife*. **2019**; 8: e48772. Published online 2019 Nov 11. doi: 10.7554/eLife.48772
64. Rosinski-Chupin I, Sauvage E, **Fouet A, Poyart C**, Glaser P. Conserved and specific features of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* transcriptional landscapes. *BMC Genomics*. **2019**; 20: 236. Published online 2019 Mar 22. doi: 10.1186/s12864-019-5613-5
65. **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.
66. 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.
67. 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.
68. Berardi A, Cassetti 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.
69. **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.
70. 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.
71. **Deshayes de Cambronne R, Fouet A, Picart A, Bourrel AS, Anjou C, Bouvier G, Candeias C, Bouaboud A, Costa L, Boulay AC, Cohen-Salmon M, Plu I, Rambaud C, Faurobert E, Albigès-Rizo C, Tazi A, Poyart C, Guignot J**. CC17 group B *Streptococcus* exploits integrins for neonatal meningitis development. *J Clin Invest*. **2021** Mar 1;131(5):e136737. doi: 10.1172/JCI136737.
72. **Weckel A, Guilbert T, Lambert C, Plainvert C, Goffinet F, Poyart C, Méhats C, Fouet A**. *Streptococcus pyogenes* infects human endometrium by limiting the innate immune response. *J Clin Invest*. **2021** Feb 15;131(4):e130746. doi: 10.1172/JCI130746. PMID: 33320843
73. **Beauruelle C, Treluyer L, Pastuszka A, Cochard T, Lier C, Mereghetti L, Glaser P, Poyart C, Lanotte P**. CRISPR typing increases the discriminatory power of *Streptococcus agalactiae* typing methods. *Front Microbiol*. **2021** Jul 19;12:675597. doi: 10.3389/fmicb.2021.675597. eCollection 2021. PMID: 34349737
74. **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.

75. **Plainvert C**, de Saint Salvy-Tabet Y, **Dmytruk N**, **Frigo A**, **Poyart C**, **Tazi A**. Group B *Streptococcus* invasive infections in women of childbearing age, France, 2012 - 2020 : GBS CC-17 hypervirulence in intrapartum infections. J Infect Dis. 2022 Mar 2;jiac076. doi: 10.1093/infdis/jiac076. Online ahead of print.

## 4.4. Communications nationales

### 4.4.1. Communications orales

1. **A. Tazi**, A. Firon, **H. Réglie-Poupet**, **N. Dmytruk**, **M. Longo**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**. Broad host range transferable high-level gentamicin resistance in group B *Streptococcus*. **RICAI 2012**.
2. **A. Six**, **S. Bellais**, **A. Fouet**, P. Glaser, **M. Longo**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**. Capsular switching in group B *Streptococcus* ST-17 hypervirulent clone. **RICAI 2012**.
3. M. Delsarte, A. Vergne, N. Wilhelm, **C. Joubrel**, **C. Poyart**, A. Le Coustumier. *Aerococcus urinae* et *Aerococcus sanguinicola* : revue sur une série continue de 34 isolats au CH de Cahors. **RICAI 2013**.
4. **M. Dinis**, **C. Plainvert**, **M. Longo**, **C. Poyart**, **A. Fouet**. The innate immune response elicited by *Streptococcus pyogenes* is highly variable among clinical strains and correlated to the *emm* type. **RICAI 2013**.
5. L. Billon, I. Collinson, A. Mari, **C. Plainvert**, **C. Poyart**, M. Grare. Étude épidémiologique des infections invasives et non invasives à *Streptococcus pyogenes* au CHU de Toulouse (2009-2013) : relations entre facteurs de virulence des souches, présentation clinique et issue des cas. **RICAI 2014**.
6. F. Compain, **C. Hays**, **G. Touak**, **N. Dmytruk**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**, **C. Joubrel**. Molecular characterization of group B *Streptococcus* isolates harboring small *erm*(T)-carrying plasmids. **RICAI 2014**.
7. V. Da Cunha, M. Davies, P.E. Douarre, I. Rosinski-Chupin, **N. Dmytruk**, P. Lachat, E. Sauvage, P. Trieu-Cuot, C. Bouchier, The Devani Consortium, M.T. Holden, **C. Poyart**, P. Glaser. Rôle of tetracycline resistance in the emergence of group B *streptococcus* neonatal infections. **RICAI 2014**.
8. **C. Hays**, M. Louis, **C. Plainvert**, **N. Dmytruk**, **G. Touak**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**, **A. Tazi**. Changing epidemiology of Group B *Streptococcus* susceptibility to fluoroquinolones in France. **RICAI 2015**.
9. **A. Tazi**, **A. Six**, **S. Bellais**, **A. Bouaboud**, **C. Gabriel**, S. Dramsi, **J. Guignot**, P. Trieu-Cuot, **A. Fouet**, **C. Poyart**. Deciphering the role of ST-17 specific surface anchored proteins in Group B *Streptococcus* hypervirulence and meningial tropism. **DIM-Malinf 2015**.
10. P. Douarre, E. Sauvage, **C. Poyart**, P. Glaser. Genomic characterisation of the resistome and mobilome of group B *Streptococcus*. **RICAI 2015**.
11. **A. Tazi**, **C. Joubrel**, **A. Six**, **N. Dmytruk**, **G. Touak**, J. Raymond, P. Trieu-Cuot, **A. Fouet**, S. Kernéis, **C. Poyart**. Group B *Streptococcus* neonatal invasive infections, France 2007-2012. **RICAI 2015**.
12. A. Almeida, A. Villain, **C. Joubrel**, **G. Touak**, E. Sauvage, I. Rosinski-Chupin, **C. Poyart**, P. Glaser. Investigating the genomic adaptation of group B *Streptococcus* following maternal transmission. **RICAI 2015**.
13. **A. Six**, **S. Bellais**, **A. Bouaboud**, **A. Fouet**, **C. Gabriel**, **A. Tazi**, S. Dramsi, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**. Srr2, a multifaceted adhesin expressed by ST-17 hypervirulent Group B *Streptococcus* involved in binding to both fibrinogen and plasminogen. **RICAI 2015**.
14. **C. Plainvert**, **J. Loubinoux**, **N. Dmytruk**, **H. Réglie-Poupet**, **A. Fouet**, **C. Poyart**. Review from the CNR-Strep: 10 years of invasive group A streptococcal infections in adults (2006-2015). **RICAI 2016**.

15. C. Plainvert, C. Hays, N. Dmytruk, A. Doloy, H. Réglie-Poupet, C. Poyart, A. Tazi. Review from the CNR-Strep: 10 years of invasive group B streptococcal infections in adults (2006-2015). **RICAI 2016**.
16. A. Tazi, Alvarez AS, Zacharioudaki V, Plainvert C, Chamailard M, Kennedy S, Ehrlich SD, Poyart C. Interactions between the hypervirulent *Streptococcus agalactiae* CC-17 and the intestinal microbiota. **RICAI 2016**.
17. C. Plainvert, A. Frigo, N. Dmytruk, A. Fouet, C. Poyart, A. Tazi. Characterization of colonizing group A *Streptococcus* strains in France (2015-2016), **RICAI 2017**.
18. C. Plainvert, F. El Alaoui, O. Anselem, C. Joubrel, V. Marcou, M. Ballon, N. El Helali, A. Frigo, J. Raymond, P. Trieu-Cuot, C. Branger, A. Le Monnier, E. Azria, P.Y. Ancel, P.H. Jarreau, L. Mandelbrot, F. Goffinet, C. Poyart, A. Tazi. Dynamics of vaginal group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. **RICAI 2018**.
19. A. Tazi, C. Plainvert, O. Anselem, V. Marcou, M. Ballon, A. Séco, F. El Alaoui, C. Joubrel, N. El Helali, A. Frigo, J. Raymond, P. Trieu-Cuot, C. Branger, A. Le Monnier, E. Azria, P.Y. Ancel, P.H. Jarreau, L. Mandelbrot, F. Goffinet, C. Poyart. Risk factors for CC17 hyper-virulent Group B *Streptococcus* colonization in infants: avenues to understanding late-onset infection. **RICAI 2018**.
20. N. Gastli, A. Tazi, N. Dmytruk, A. Frigo, C. Poyart, C. Plainvert. Characterization of human *Streptococcus suis* clinical isolates in France (2006–2017). **RICAI 2018**.
21. Kouby F, Hua C, Gomart C, Rodriguez C, Bernigaud C, Lavaud J, Gricourt G, Desmontant V, Costes B, Tazi A, Bosc R, de Prost N, Botterel F, Woerther PL, Chosidow O, Decousser JW au nom de Fasciites Nécosantes. Apport des PCR ciblées et de la métagénomique 16S pour la détection des Streptocoques bêta-hémolytiques dans les dermohypodermes bactériennes nécrosantes-fasciites nécrosantes. **Journées Dermatologiques de Paris 2019**.
22. C. Hays, G. Touak, A. Bouaboud, A. Fouet, J. Guignot, C. Poyart, A. Tazi. Perinatal hormones regulate CC17 group B *Streptococcus* intestinal translocation and hypervirulence. **RICAI 2019**.
23. C. Plainvert, Y. De Saint Salvy-Tabet, A. Frigo, N. Dmytruk, C. Poyart, A. Tazi. Clinical and microbiological epidemiology of invasive Group B *Streptococcus* infections in women aged 18 to 50. **RICAI 2019**.
24. C. Plainvert, C. Hays, G. Touak, C. Joubrel, N. Dmytruk, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Multidrug resistant hypervirulent Group B *Streptococcus* in neonatal invasive infections, France, 2007-2019. **RICAI digitale 2020**.
25. C. Plainvert, J. Loubinoux, A. Frigo, N. Dmytruk, C. Poyart, A. Tazi. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates in adults, France 2006-2019. **RICAI digitale 2020**.
26. X. Vuillemin, C. Hays, C. Plainvert, N. Dmytruk, M. Louis, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Invasive Group B *Streptococcus* infections in non-pregnant adults: a retrospective study, France, 2007-2019. **RICAI digitale 2020**.
27. Deshayes de Cambronne R, Fouet A, Picart A, Bourel AS, Anjou C, Bouvier G, Candeias C, Bouaboud A, Costa L, Boulay AC, Cohen-Salmon M, Plu I, Rambaud C, Faurobert E, Albigès-Rizo C, Tazi A, Poyart C, Guignot J. CC17 group B *Streptococcus* exploits integrins for neonatal meningitis development. **SFM 2021**.
28. C. Plainvert, N. Dmytruk, M. Gaillard, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Résistance aux antibiotiques des souches invasives de streptocoques non  $\beta$ -hémolytiques. **RICAI 2021**.

#### 4.4.2. Communications affichées

1. S. Spinali, C. Plainvert, M. Saada, A. Billoët, G. Collobert, A. Bouvet, C. Alauzet, C. Poyart. Identification of *Streptococcus bovis* - *Streptococcus equinus* group endocarditis isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. **RICAI 2012**.

2. N. Maataoui, C. Plainvert, A. Doloy, N. Dmytruk, G. Touak, G. Collobert, J. Loubinoux, P. Trieu-Cuot, A. Bouvet, C. Poyart. *Streptococcus pyogenes* meningitis in adults : report of 42 cases occurred in France. **RICAI 2012**.
3. C. Plainvert, M. Dinis, P. Trieu Cuot, G. Touak, N. Dmytruk, G. Collobert, A. Fouet, C. Poyart. Prevalence of *sil* locus in group A *Streptococcus*. **RICAI 2013**.
4. N. Gendron, C. Joubrel, N. Czarna, C. Poyart, H. Réglie-Poupet. Comparative evaluation of different selective chromogenic media and granada media for screening of Group B *Streptococcus* in pregnant women. **RICAI 2013**.
5. A. Vergne, F. Guérin, R. Lienhard, A. Le Coustumier, M. Auzou, C. Poyart, V. Cattoir. *Helcococcus kunzii* : méthodes d'identification et sensibilité aux antibiotiques. **RICAI 2013**.
6. C. Plainvert, G. Touak, N. Dmytruk, C. Poyart. *In vitro* evaluation and comparison of 3 rapid antigen diagnostic tests for the detection of group A beta-haemolytic Streptococci in pharyngitis. **RICAI 2013**.
7. C. Plainvert, M. Dinis, P. Trieu Cuot, G. Touak, N. Dmytruk, G. Collobert, A. Fouet, C. Poyart. Prevalence of *sil* locus in group A *Streptococcus*. **RICAI 2013**.
8. V. Gazzano, A. Berger, Y. Benito, A.M. Freydière, A. Tristan, S. Boisset, A. Carricajo, C. Poyart, F. Vandenesch, G. Descours. Repositioning of rapid antigen detection tests (RADT) for the diagnosis of invasive group A streptococcal infections. **RICAI 2014**.
9. C. Plainvert, A. Fouet, M. Longo, E. Sauvage, N. Dmytruk, G. Touak, G. Collobert, E. Seringe, L. Ma, E. Hernandez, C. Manuel, P. Glaser, C. Poyart. A large nosocomial outbreak by clonal strains of group A *Streptococcus* in an oncology surgical unit. **RICAI 2015**.
10. C. Plainvert, F. El Alaoui, C. Joubrel, C. Diogon, A. Tazi, C. Branger, G. Kayem, L. Mandelbrot, V. Fauroux, F. Ketrroussi, O. Anselem, F. Goffinet, C. Poyart. Comparison of antenatal to intrapartum screening of group B *Streptococcus* by Cepheid's *Xpert*<sup>®</sup> *GBS* test versus bacteriological culture. **RICAI 2015**.
11. A. Firon, A. Six, C. Plainvert, C. Caplain, G. Touak, N. Dmytruk, M. Longo, F. Letourneur, A. Fouet, P. Trieu-Cuot, C. Poyart. Invasive infections by non-haemolytic and non-pigmented group B *Streptococcus*. **RICAI 2015**.
12. C. Plainvert, N. Dmytruk, J. Raymond, C. Poyart, A. Tazi. Review from the CNR-Strep: 10 years of invasive group B streptococcal neonatal infections (2006-2015). **RICAI 2016**.
13. S. Kernéis, C. Plainvert, J.P. Barnier, A. Tazi, N. Dmytruk, B. Gislain, J.L. Gaillard, V. Cattoir, N. Desplaces, V. Vernet, P. Morand, C. Poyart. Group B-*Streptococcus* bone and joint infections, France 2004-2014. **RICAI 2016**.
14. M. Templé M, G. Touak, N. Dmytruk, A. Frigo, C. Plainvert, C. Poyart, A. Tazi. Caractérisation des souches de *Streptococcus agalactiae* responsables de dermohypodermite. **RICAI 2019**.
15. M. Cheminet, C. Lemaire, C. Duployez, M. Artus, Y. Ballaa, L. Devos, M. Le Grand, E. Le Breton, C. Plainvert, C. Poyart, F. Le Gall, P. Lanotte, A. Tazi. Dépistage rapide de *Streptococcus agalactiae* par HiberGene Group B *Streptococcus* test. **RICAI 2021**

## 4.5. Communications internationales

### 4.5.1. Communications orales

1. S. Bellais, A. Six, A. Fouet, P. Glaser, M. Longo, P. Trieu-Cuot, C. Poyart. Capsular Switching in Group B *Streptococcus* ST-17 hypervirulent clone. **ECCMID, Londres 2012**.
2. V. Da Cunha, M. Davies, P. Douarre, I. Margarit, I. Rosinski-Chupin, T. Perkins, P. Lechat, E. Sauvage, L. Ma, M. Tichit, M.J. Lopez-Sanchez, P. Trieu-Cuot, I. Moszer, C. Bouchier, M. Walker, The Devani

- Consortium, M. Holden, C. Poyart, P. Glaser. The intensive use of tetracycline has shaped the structure of human *Streptococcus agalactiae* population. **10<sup>th</sup> international meeting on microbial epidemiological markers, Paris 2013.**
3. C. Plainvert, A. Doloy, N. Maataoui, N. Dmytruk, G. Touak, G. Collobert, J. Loubinoux, P. Trieu-Cuot, A. Bouvet, C. Poyart. *Streptococcus pyogenes* meningitis in adults: report of 41 cases from the French National Center for Streptococci. **Current Diagnostic and therapeutic dilemmas in the clinical management of GAS infections, Rome 2013.**
  4. P. Glaser, M-J. Lopez-Sanchez, L. Treluyer, C. Joubrel, E. Sauvage, C. Poyart. CRISPR sequencing is a cost effective method for accurate typing and subtyping Group B *streptococcus* isolates. **10<sup>th</sup> international meeting on microbial epidemiological markers, Paris 2013**P-A. Bolze, O. Dauwalder, C. Jamen, G. Lina, C. Badiou, C. Poyart, A. Tristan, M. Bes, F. Vandenesch, Y. Gillet, E. Javouhey. Toxic shock syndrome in children: clinical characteristics, toxin profiles and V-beta signatures. **ECCMID, Copenhagen 2015.**
  5. C. Plainvert, F. El Alaoui, M. Ballon, S. Bellais, C. Guyot, O. Anselem, N. El Helali, A. Frigo, C. Vedrine, M. Mistretta, P. Trieu-Cuot, C. Branger, A. Le Monnier, E. Azria, L. Mandelbrot, F. Goffinet, C. Poyart, A. Tazi. Risk factors for infant colonization by group B *Streptococcus* and by the hypervirulent CC-17 clone: a French prospective longitudinal cohort of 890 mother-baby pairs. **ECCMID, Madrid 2018.**
  6. C. Plainvert, F. El Alaoui, C. Joubrel, O. Anselem, A. Frigo, M. Ballon, J. Raymond, P.Y. Ancel, P.H. Jarreau, L. Mandelbrot, F. Goffinet, C. Poyart, A. Tazi. Group B *Streptococcus* vaginal colonisation: a French prospective longitudinal study of 906 pregnant women from antenatal screening to 2 months after delivery. **ECCMID, Amsterdam 2019.**
  7. C. Plainvert, J. Loubinoux, A. Fouet, N. Dmytruk, A. Frigo, G. Collobert, G. Touak, A. Tazi, C. Poyart. Group A streptococcal invasive obstetrical and gynaecological infections: a 12-year survey by the French National Reference Centre for streptococci (2006-2017). **ECCMID, Amsterdam 2019.**
  8. C. Plainvert, Y. De Saint Salvy-Tabet, N. Dmytruk, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Group B *Streptococcus* invasive infections in women of childbearing age. **ECCMID online 2021.**
  9. Deshayes de Cambronne R, Fouet A, Picart A, Bourel AS, Anjou C, Bouvier G, Candeias C, Bouaboud A, Costa L, Boulay AC, Cohen-Salmon M, Plu I, Rambaud C, Faurobert E, Albigès-Rizo C, Tazi A, Poyart C, Guignot J. CC17 group B *Streptococcus* exploits integrins for neonatal meningitis development. **2<sup>nd</sup> International Symposium on Streptococcus agalactiae Disease (ISSAD), Online, 2021.**
  10. G. Sbaa, C. Plainvert, G. Touak, N. Dmytruk, C. Poyart, A. Tazi. Group B *Streptococcus* recurrent neonatal invasive infections: a retrospective study between 2007 and 2020 in France. **ECCMID, Lisbonne 2022.**
  11. G. Sbaa, C. Plainvert, G. Touak, N. Dmytruk, C. Poyart, A. Tazi. Group B *Streptococcus* recurrent neonatal invasive infections: a retrospective study between 2007 and 2020 in France. **21st Lancefield International Symposium for Streptococci and Streptococcal Diseases, Stockholm 2022.**

#### 4.5.2. Communications affichées

1. A. Tazi, A. Firon, H. Réglie-Poupet, N. Dmytruk, M. Longo, P. Trieu-Cuot, C. Poyart. Broad host range transferable high-level gentamicin resistance in Group B *Streptococcus*. **ECCMID, Londres 2012.**
2. C. Joubrel, C. Plainvert, A. Tazi, N. Dmytruk, G. Touak, J. Raymond, P. Trieu-Cuot, C. Poyart. Group B streptococcal invasive disease: a five-year survey (2007-2011) by the French national reference center for streptococci. **ECCMID, Berlin 2013.**
3. C. Plainvert, P. Bidet, A. Doloy, G. Collobert, G. Touak, E. Bingen, A. Bouvet, C. Poyart. Group A streptococcal invasive disease: a five-year survey by the French national reference center for streptococci. **ECCMID, Berlin 2013.**
4. S. Spinali, C. Plainvert, G. Collobert, A. Billoet, G. Pondemme, P. Grohs, L. Gutmann, C. Poyart. A

matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)-database enabling accurate identification of *viridans* streptococci. **ECCMID, Berlin 2013.**

5. V. Gazzano, A. Berger, Y. Benito, A-M. Freydière, A. Tristan, S. Boisset, A. Carricajo, **C. Poyart**, F. Vandenesch, G. Descours. Repositioning of rapid antigen detection tests (RADT) for the diagnosis of invasive group A streptococcal infections. **ECCMID, Barcelone 2014.**
6. M. Auzou, J. Caillon, **C. Poyart**, P. Weber, M-C. Ploy, R. Leclercq, V. Cattoir. *In vitro* activity of josamycin against *Streptococcus pyogenes* isolated from upper respiratory tract infections in France. **ECCMID, Barcelone 2014.**
7. A. Vergne, F. Guérin, R. Lienhard, A. Le Coustumier, M. Auzou, C. Daurel, **C. Poyart**, V. Cattoir. Clinical significance, bacterial identification and antimicrobial susceptibility of the emerging pathogen *Helcococcus kunzii*. **ECCMID, Barcelone 2014.**
8. E. Seringe, M. Cognet, I. Novakova, E. Hernandez, C. Manuel, **C. Plainvert**, **C. Poyart**, P. Astagneau. Associated factors to a large nosocomial outbreak of a clonal strain of group A *Streptococcus* in a French hospital: a case-control study. **ECCMID, Barcelone 2014.**
9. A. Perret, **C. Joubrel**, P. Bidet, S. Bonacorsi, C. Levy, J. Raymond, R. Cohen, **C. Poyart**. Neonatal group B streptococcal meningitis in France (2001-2011). **ECCMID, Barcelone 2014.**
10. L. Billon, I. Collinson, A. Mari, **C. Plainvert**, M. Archambaud, J. Lourtet-Hascoet, N. Marty, **C. Poyart**, M. Grare. Association between virulence genes, clinical presentation and outcome in patients with *Streptococcus pyogenes* infections. **ECCMID, Barcelone 2014.**
11. **A. Six**, S. Bellaisr, A. Bouaboud, **A. Fouet**, C. Gabriel, **A. Tazi**, S. Dramsi, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**. Srr2, a multifaceted adhesin expressed by ST-17 hypervirulent Group B *Streptococcus* involved in binding to both fibrinogen and plasminogen. **Meningitis & septicaemia in children & adults 2015, Londres 2015.**
12. **C. Plainvert**, F. El Alaoui, **C. Joubrel**, C. Diogon, **A. Tazi**, C. Branger, G. Kayem, L. Mandelbrot, V. Fauroux, F. Ketrroussi, O. Anselem, F. Goffinet, **C. Poyart**. Comparison of Xpert® GBS real-time PCR versus culture for intrapartum detection of group B *Streptococcus*. **ECCMID, Amsterdam 2016.**
13. **C. Hays**, M. Louis, **C. Plainvert**, **N. Dmytruk**, **G. Touak**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**, **A. Tazi**. Changing epidemiology of Group B *Streptococcus* susceptibility to fluoroquinolones in France. **ECCMID, Amsterdam 2016.**
14. I. Gajic, **C. Plainvert**, D. Kekic, **N. Dmytruk**, V. Mijac, L. Ranin, **C. Poyart**, N. Opavski. Antimicrobial resistance and molecular characterisation of capsular types and CRISPR1 loci of group B streptococci recovered from colonised female adult. **ECCMID, Amsterdam 2016.**
15. **A. Tazi**, **A. Six**, S. Bellais, **A. Bouaboud**, C. Gabriel, S. Dramsi, **J. Guignot**, P. Trieu-Cuot, **A. Fouet**, **C. Poyart**. Deciphering the Role of ST17 Specific Surface Anchored Proteins in Group B *Streptococcus* Hypervirulence and Meningeal Tropism. **8<sup>th</sup> ASM Conference on Streptococcal Genetics, Washington 2016.**
16. **A. Tazi**, **C. Plainvert**, **C. Hays**, **N. Dmytruk**, **A. Frigo**, S. Kerneis, P. Morand, J. Raymond, **C. Poyart**. Review from the French national reference centre for streptococci: a 10-year survey of invasive group B streptococcal infections (2006–2015). **ECCMID, Vienne 2017.**
17. **C. Poyart**, **C. Plainvert**, **J. Loubinoux**, **N. Dmytruk**, G. Collobert, **A. Frigo**, M. Longo, H. Poupet, **A. Fouet**. Review from the French national reference centre for streptococci: a 10-year survey of adults group A streptococcal invasive infections (2006–2015). **ECCMID, Vienne 2017.**
18. X. Vuillemin, **C. Hays**, **C. Plainvert**, **N. Dmytruk**, **A. Frigo**, **C. Poyart**, **A. Tazi**. Increasing resistance of invasive group B *Streptococcus* isolates to fluoroquinolones in France. **ECCMID, Madrid 2018.**
19. **C. Plainvert**, **C. Hays**, **N. Dmytruk**, J. Raymond, S. Bonacorsi, P. Bidet, **J. Guignot**, **A. Frigo**, P. Trieu-Cuot, **C. Poyart**, **A. Tazi**. Review from the French CNR-Strep: 11 years of neonatal invasive group B streptococcal infections (2006-2016). **1<sup>st</sup> International Symposium on Streptococcus agalactiae Disease (ISSAD), Cape Town 2018.**

20. C. Plainvert, A. Tazi, N. Dmytruk, A. Frigo, G. Collobert, G. Touak, C. Poyart, J. Loubinoux. Review from the French national reference centre for streptococci: a 9-year survey of adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2009-2017). **ECCMID, Amsterdam 2019.**
21. C. Plainvert, N. Dmytruk, M. Gaillard, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Epidemiology of antibiotic resistance in invasive non-beta-hemolytic streptococci, results from a 2021 French national survey. **ECCMID, Lisbonne 2022.**
22. C. Plainvert, N. Dmytruk, M. Gaillard, A. Frigo, C. Poyart, A. Tazi. Epidemiology of antibiotic resistance in invasive non-beta-hemolytic streptococci, results from a 2021 French national survey. **21<sup>st</sup> Lancefield International Symposium for Streptococci and Streptococcal Diseases, Stockholm 2022.**

## 4.6. Conférences sur invitations

### 4.6.1. Conférences nationales

- C. Poyart : Paris février 2012 ; Service de Gynécologie Obstétrique, Colombes, Pr Mandelbrot
- C. Poyart : Paris avril 2012 ; Service de Gynécologie Obstétrique, Le Kremlin Bicêtre, Pr Hernandez
- C. Poyart : Paris novembre 2012 RICAI ; « Contreverse Enfant /adulte : *Streptococcus agalactiae*, les données du CNR-Strep »
- C. Poyart : Férrolles-Attilly novembre 2013 CH Forcilles ; « Les streptocoques du Groupe A »
- C. Poyart, A. Tazi, J. Loubinoux : mars 2014 Congrès SFM ; session DPC « Les streptocoques »
- C. Poyart : Lyon septembre 2014; Service de Microbiologie, Pr Vandenesch
- C. Poyart : Paris septembre 2014 ; Département Microbiologie, Institut Pasteur
- C. Poyart : Paris novembre 2014 ;INSERM UMR 722, Pr Denamur
- C. Poyart : Paris novembre 2014: INSERM U1016, Dr D. Vaiman
- C. Poyart : Paris novembre 2014 RICAI ; « Le streptocoque du groupe B, un pathogène aux deux extrêmes de la vie »
- C. Poyart : Paris novembre 2014 RICAI ; session DPC « Infections néonatales à SGB »
- C. Poyart : Paris mai 2015 ; Service de Microbiologie, Pr S. Bonacorsi
- C. Poyart : Colombes octobre 2015 : Département Gynéco-Obstétrique, Pr L. Mandelbrot
- C. Poyart : Paris janvier 2016 : Département Pédiatrie, Pr M. Chalumeau
- A. Tazi : Paris décembre 2016 RICAI ; « Interactions between the hypervirulent *Streptococcus agalactiae* CC-17 and the intestinal microbiota »
- A. Tazi : Paris Janvier 2017 1ère journée d'infectiologie périnatale du DHU Risques et Grossesse : « Bactéries émergentes en périnatalogie »
- A. Tazi : Nice Juin 2017 33<sup>ème</sup> journée annuelle du GPIIP ; « *Streptococcus agalactiae* : épidémiologie et bases génétiques de l'hypervirulence »
- C. Poyart : Paris septembre 2017 10<sup>ème</sup> Journée Jean Gérard Guillet de Vaccinologie Clinique ; « Comment prévenir les infections à Strepto B du nouveau-né ? »
- A. Tazi : Clamart décembre 2017 : Service de Pédiatrie et réanimation néonatales, Dr D. De Luca
- C. Poyart : Paris octobre 2018 : 35<sup>ème</sup> journées Institut Cochin - JC Dreyfus; « Gut microbiota influence on the colonization of newborns by Group B *Streptococcus* during the first two months of life »
- J. Loubinoux : Mougins novembre 2018 : Journée du RésO-InfectiO-PACA-Est ; « Physiopathologie des infections cutanées liées au Streptocoque A (*Streptococcus pyogenes*) »
- C. Poyart : Limoges février 2019 : Unité INSERM 1092/Université de Limoges, Pr MC. Ploy
- A. Tazi: Paris octobre 2019 : Service de gynécologie-obstétrique, Pr F. Goffinet
- A. Tazi : Paris novembre 2019 : Service de réanimation néonatale, Pr P.H. Jarreau
- A. Tazi : « Dépistage *intrapartum* du streptocoque du groupe B », XV<sup>e</sup> Journée de Microbiologie Clinique, Paris, 24 janvier 2020

- A. Tazi** : Paris mars 2020 : INEM, Pr X. Nassif
- A. Tazi** : Paris janvier 2020 congrès ESKA ; « Dépistage *intrapartum* du SGB »
- J. Loubinoux** : Blois mars 2021 Réseau des Hygiénistes du Centre – CPIAS ; « Epidémiologie aujourd’hui en France des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* »
- A. Tazi** : Paris juin 2021 journée annuelle du ColBVH ; « Dépistage *intrapartum* du SGB »
- A. Tazi** : Nantes septembre 2021 Congrès SFM; « *Streptococcus agalactiae* neonatal infection: the role of perinatal sex hormones »
- C. Poyart** : Paris décembre 2021 : réunion Groupe Microb UP, Université Paris Cité ; « New insights in Group B *Streptococcus* pathogenesis »

#### 4.6.2. Conférences internationales

- C. Poyart** : Sienna, Italie, juin 2012 Novartis Vaccine
- C. Poyart** : London, UK, septembre 2012; Health Protection Agency, Dr A. Esfratiou
- C. Poyart** : Warwick, Canada, octobre 2012; SGM Gram positive bacteria.
- C. Poyart** : Sienna, Italie, octobre 2012 Novartis Vaccine
- C. Poyart** : Paris, France, octobre 2015 Pfizer European Advisory board; vaccins Strepto B
- C. Poyart** : Genève, Suisse, mars 2016 : Département Microbiologie et Médecine Moléculaire, Pr P. Linder.
- C. Poyart** : Lausanne, Suisse, octobre 2016 : 5<sup>ème</sup> journée de microbiologie Clinique ; J Schrenzel G. Greub
- C. Poyart** : Vienne, Autriche, avril 2017 ; ECCMID
- C. Poyart** : Madrid, Espagne, avril 2018 ECCMID : « Diagnostic stewardship in high-throughput diagnostics »
- C. Poyart** : Cape Town, Afrique du Sud, février 2018 1<sup>st</sup> International Symposium on *Streptococcus agalactiae* Disease (ISSAD); « Invasive infections by non-haemolytic and non-pigmented group B *Streptococcus*: Epidemiology and genetic support a retrospective study from the French NRC on a collection of 3,287 clinical isolates »
- C. Poyart** : London, UK, mai 2018; WHO Consultation on GAS Vaccine R&D
- C. Poyart** : Houston Texas, USA, février 2019; Methodist Hospital; « Epidemiology of GAS adult invasive infections in France from 2006-2017 »
- C. Poyart** : Amsterdam, Pays-Bas, avril 2019 ECCMID; « Group B *Streptococcus*: why did it emerge to be the major pathogen responsible for neonatal infection? »Amsterdam
- A. Tazi**: London, virtual, octobre 2020 ESPID; « Deciphering Group B *Streptococcus* intestinal translocation and hypervirulence in neonates »
- A. Tazi**: Genève, virtual, mai 2021 ESPID; « Alternative preventive strategies for invasive Group B *Streptococcus* disease »
- A. Tazi & C. Meex**: Webinar, juin 2021, Meridian Bioscience ; « Dépistage *intrapartum* du SGB : intérêt et retour d’expérience avec le test moléculaire Revogene GBS DS »
- A. Tazi** : London, virtual, novembre 2021 ISSAD; « Deciphering Group B *Streptococcus* intestinal translocation and hypervirulence in neonates »
- C. Poyart** : Stockholm, décembre 2021; Karolinska Institute, « New insights in Group B streptococcal pathogenesis: when a bacterium finds its prey »

## 5. PROCESSUS QUALITÉ ET GARANTIES MISES EN ŒUVRE AU SEIN DU LABORATOIRE

## 5. PROCESSUS QUALITÉ ET GARANTIES MISES EN ŒUVRE AU SEIN DU LABORATOIRE

### 5.1. Démarche d'accréditation

Une démarche pour l'accréditation du CNR-Strep selon la norme NF EN ISO 15189, décret n°2007-960 du 15/05/07, a été débutée en 2011 et se poursuit afin d'améliorer le fonctionnement interne, de fidéliser les demandes d'expertise et de collaboration des correspondants nationaux et internationaux et de favoriser la reconnaissance de la qualité de son expertise par les autres partenaires d'organismes de santé publique, de recherche ou de l'industrie.

#### 5.1.1. Processus qualité

Le programme de la démarche d'accréditation mis en place en conformité avec les exigences de la norme NF EN ISO 15189 comprend à la fois la validation des examens déjà mis en place et ceux en cours de développement, la formalisation des processus d'analyse et de rendu des résultats, l'identification d'indices d'appréciation de la qualité et l'habilitation des personnes participant aux missions du CNR-Strep, ainsi que toutes les exigences relatives au management et à l'organisation.

Les dispositions mises en place dans le cadre de l'accréditation du DMU BioPhyGen du GHU APHP.Centre Université de Paris Cité s'appliquent également au CNR-Strep. En effet la démarche d'accréditation du CNR-Strep se fait en parallèle de l'ensemble des activités du service de Bactériologie de l'Hôpital Cochin. A ce titre le CNR-Strep utilise le **logiciel de management de la qualité « Kalilab »** dans lequel est accessible l'ensemble des documents relatifs à l'organisation, la gestion des ressources documentaires, la gestion du matériel et la gestion des ressources humaines.

En termes de **ressources documentaires** spécifiques au CNR-Strep, la gestion dans Kalilab des procédures techniques et des dossiers de vérification et validation de méthodes ont été mis en place progressivement. De la même manière, les procédures **d'habilitation des personnels** paramédicaux et médicaux impliqués dans le CNR-Strep sont mises en place depuis 2015 et gérées dans Kalilab. Les procédures de **gestion du matériel et de la métrologie** sont communes au CNR-Strep et au service de Bactériologie ; le CNR bénéficie ainsi du suivi métrologique nécessaire (pipettes, étuves, enceintes thermiques, thermocycleurs).

Le CNR-Strep a recours à des **contrôles internes de qualité (CIQ)** pour l'ensemble de ses analyses. Les techniques communes à l'activité de bactériologie de routine (identification, antibiogramme) bénéficient des CIQ mis en place par le service de bactériologie. Concernant les antibiogrammes de streptocoques et selon les recommandations du CA-SFM, la souche contrôle utilisée est la souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Celle-ci est testée toutes les 2 semaines et les résultats sont colligés dans un fichier dédié. Concernant les analyses de biologie moléculaire, les CIQ ont été étendus par l'analyse de souches de notre propre collection et de souches de référence dont les caractéristiques génomiques ont été publiées dans les revues scientifiques internationales. Ces CIQ sont testés pour chaque analyse qui appelle une réponse binaire (positif / négatif) et toutes les 2 semaines pour les autres analyses de typage moléculaire.

Le CNR-Strep participe à des **évaluations externes de la qualité (EEQ)** des analyses de bactériologie de routine et des analyses spécifiques au CNR. De même que pour les CIQ, le CNR bénéficie, du fait de son intégration dans le service de Bactériologie, de son programme d'EEQ qui comprend notamment un EEQ « Examen cyto bactériologique des urines » (CTCB, 3/an) et un EEQ « Culture bactérienne » (CTCB, 2/an) qui incluent tous deux l'identification et l'antibiogramme de souches bactériennes, ainsi que d'un EEQ annuel dédié à la recherche des anticorps ASLO antistreptolysine O (Labquality). De plus, un EEQ des analyses de génotypage capsulaire, de sensibilité aux antibiotiques et d'identification des

gènes de résistance aux antibiotiques des souches de SGB a été organisé avec le CNR belge des SGB (P. Melin) dès l'année 2013. Ce programme consiste en l'échange d'un panel de souches de SGB pour expertise et comparaison des résultats et a lieu annuellement. Les résultats concernant cet EEQ pour les 5 dernières années ont toujours été concordants et sont ajoutés en annexe. Des EEQ similaires seront mis en place avec d'autres laboratoires experts pour les analyses relatives aux SGA (CNR belge, G. Herman), aux *S. suis* (laboratoire de Ploufragan, ANSES) et pour toutes les analyses non évaluables par des EEQ commerciaux. Enfin, le CNR-Strep a participé à plusieurs reprises à des audits de pratique à l'occasion de travaux en coopération avec d'autres pays européens (harmonisation des procédures, contrôles de qualité internes et externes).

Dans le cadre du système de management de la qualité (SMQ) et pour répondre aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 concernant la transmission dématérialisée de nos résultats, le CNR-Strep a mis en place et contractualisé des « **conventions de preuve** » avec ses correspondants et laboratoires partenaires destinataires des comptes rendus (191 au 31/12/2021). Le CNR-Strep garantit ainsi le respect de la confidentialité des données transmises à ses correspondants.

La **dynamique d'amélioration continue** repose sur la gestion des non-conformités, des réclamations et sur l'exploitation des résultats d'enquêtes de satisfaction. Dans ce contexte, Une **enquête de satisfaction** a été envoyée à l'ensemble des correspondants du CNR-Strep début janvier 2019. Cette enquête avait pour objectif d'évaluer la qualité de différents processus du CNR-Strep notamment les interactions des correspondants avec le CNR, leur appréciation du site internet, des comptes rendus ainsi que de la prestation générale fournie par le CNR-Strep. Pour chaque réponse attendue, l'indice de satisfaction allait de 0 (pas du tout satisfait) à 5 (très satisfait). Au total 214 correspondants ont répondu au questionnaire dont 77 (36%) affiliés à un CHU, 109 (51%) provenant d'un CH autre et 28 d'un LBM (13%). Les notes attribuées étaient en moyenne de 4,4 pour les interactions avec le CNR, 4,3 pour le site web, 4,2 pour les comptes rendus et 4,2 pour l'appréciation générale de la prestation du CNR. Cette enquête qui a mis en évidence un degré de satisfaction relativement élevé de nos correspondants a néanmoins soulevé des **pistes d'amélioration** en particulier en ce qui concerne la facilité à contacter le CNR par téléphone (note moyenne 4,0, note  $\leq 2$  pour 7% des réponses) et le délai de rendu des résultats (note moyenne 3,8, note  $\leq 2$  pour 7% des réponses), notamment des expertises concernant les cas groupés. Pour améliorer l'accès téléphonique aux biologistes du CNR, une ligne téléphonique portable sera demandée spécifiquement en plus de la ligne téléphonique fixe actuelle située dans l'espace bureau des techniciens du CNR. Concernant le délai de rendu des résultats d'investigations de cas groupés, celui-ci sera réduit par l'installation et l'utilisation du séquenceur iSeq100 au laboratoire pour les analyses par WGS dans ce contexte. Cette enquête de satisfaction sera renouvelée en 2023 puis tous les 3 ans.

### 5.1.2. Examens accrédités et calendrier prévisionnel

**Des techniques de routine de bactériologie en portée A, communes au CNR-Strep, sont accréditées depuis fin avril 2017.** Ces techniques incluent en particulier l'examen cyto-bactériologique des urines qui, en dehors des spécificités particulières à cet examen, partage avec le CNR-Strep l'ensemble des processus pré-analytiques, les processus post-analytiques et, en termes de processus analytiques, les procédures d'identification bactérienne et de détermination de la sensibilité aux antibiotiques par technique de diffusion et par microdilution en milieu liquide.

En 2019, le CNR s'était engagé dans la démarche d'accréditation de ses analyses spécifiques incluant notamment les techniques de biologie moléculaire non commerciales utilisées pour l'expertise des souches de streptocoques. **Une demande d'extension de la ligne biologie moléculaire BA2 en portée B 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. Cet audit a été reporté *sine die* en raison du contexte sanitaire lié à la COVID-19 pour être finalement à nouveau planifié

en juin 2022. Le dossier de vérification validation de méthode a été jugé satisfaisant par les experts (rapport émis le 31 mai 2022). Le calendrier prévisionnel des futures demandes d'accréditation est présenté Tableau XIII. Au total, le CNR-Strep prévoit l'accréditation de plus de 90% de ses examens d'ici 2024. L'équipe comportera un biologiste responsable de la qualité (A. Doloy, responsable qualité du service de Bactériologie de l'Hôpital Cochin).

**Tableau XIII. Calendrier prévisionnel d'accréditation des analyses du CNR-Strep**

Analyses	2022	2023	2024	2025	2026
Génotypage capsulaire SGB par PCR	■				
Identification du clone hypervirulent SGB CC-17 par PCR		■			
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques par PCR		■			
Identification et antibiogramme des streptocoques <i>viridans</i>		■			
Sérologie anti-streptocoque A (ASLO, ASDN)		■			
Détection des gènes de virulence du SGA par PCR			■		
Génotypage <i>emm</i> par PCR et séquençage			■		
Génotypage capsulaire de <i>S. suis</i> par PCR				■	
Détection des gènes de virulence de <i>S. suis</i> par PCR				■	
Analyse du SGB par WGS					■
Analyse du SGA par WGS					■

## 5.2. Protection des données

Le CNR-Strep garantit le respect de la confidentialité des données transmises à ses correspondants ainsi que la protection des données patients archivées.

**La confidentialité des données analysées et transmises aux correspondants** suit les règles communes aux laboratoires d'analyses médicales, en particulier, concernant les données non anonymisées et enregistrées dans le système de gestion de laboratoire (logiciel GLIMS institutionnel APHP) :

- toutes les personnes accédant aux données sont soumises au secret professionnel ;
- les personnes accédant aux données sont légitimes et font partie du personnel médical et paramédical du service de Bactériologie du CNR-Strep ;
- la transmission dématérialisée des résultats sur le site internet du CNR est contractualisé par des conventions de preuve et les résultats, édités sous forme de comptes rendus d'analyses de biologie médicale, sont accessibles uniquement aux utilisateurs inscrits et authentifiés par un mot de passe personnel ;
- les résultats et comptes rendus sous forme papier sont archivés dans des locaux accessibles uniquement aux personnes autorisées à accéder au service de Bactériologie (accès par badge nominatif).

**Le traitement des données du CNR-Strep à visée de surveillance et de recherche** est soumis aux règles du Bureau de la Protection des Données de l'APHP relatif aux recherches n'impliquant pas la personne humaine. Les données d'expertise du CNR-Strep sont sauvegardées sur un serveur local du service de Bactériologie, dans un dossier accessible uniquement aux personnels du CNR, sous forme de tableurs excel annuels. La base de données qui en résulte a été déclarée à la CNIL. La protection de ces données est assurée par les mesures de sécurité suivantes :

- les données personnelles de santé sont stockées sur espace partagé dédié géré par la Direction des Systèmes d'Information de l'AP-HP et accessible uniquement aux personnels habilités du CNR-Strep ;

- les tableurs excels sont protégés par un mot de passe connu des seuls personnels habilités du CNR-Strep ;
- lorsque des données personnelles (même indirectement identifiantes) sont copiées sur un support amovible (clef USB, disque dur externe, etc.), les supports sont chiffrés ;
- des sauvegardes régulières sont effectuées (en moyenne 1 fois par mois) ;
- pour accéder aux données, les règles suivantes sont respectées :
  - o Les données personnelles ne sont accessibles qu'après une identification et une authentification réussie ;
  - o L'identifiant de connexion est individuel et non partagé (pas d'accès par des comptes génériques) ;
  - o L'authentifiant est robuste et respecte les recommandations de la CNIL (<https://www.cnil.fr/fr/authentification-par-mot-de-passe-les-mesures-de-securite-elementaires>) ;
  - o L'authentifiant n'est pas partagé et sous la seule responsabilité de son utilisateur ;
  - o Seuls les responsables du CNR peuvent ouvrir ou supprimer des accès aux données ;
  - o Les responsables du CNR passent en revue les comptes autorisés à accéder aux données tous les 6 mois et procèdent aux mises à jour nécessaires.

## 6. INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE

## 6. INFRASTRUCTURE INFORMATIQUE

### 6.1. Gestion informatique des demandes d'expertise

Les demandes d'expertise sont enregistrées dans le système informatique (traçabilité de la réception), puis acheminées au laboratoire où **la demande est enregistrée dans le système informatique du laboratoire**, dans une rubrique dédiée à l'activité du CNR-Strep et ce depuis 2011. Comme pour les demandes d'examen de biologie médicale adressées au service de Bactériologie, l'enregistrement de la demande génère une feuille de travail sur laquelle les résultats des différentes analyses sont reportés. La feuille de travail est numérisée sur des scanners qui permettent la transmission informatisée des résultats au système informatique de laboratoire et leur sauvegarde. Toutes les étapes de l'expertise sont donc tracées et enregistrées, les feuilles de demandes sont numérisées avec le dossier et l'ensemble est stocké et sauvegardé sur le serveur institutionnel de l'APHP (durée d'archivage 10 ans). L'enregistrement dans ce logiciel permet également de chiffrer l'activité et de suivre son évolution en nombre d'actes et d'actes innovants hors nomenclature selon le référentiel RIHN.

Par ailleurs, un souchier global informatisé sur une base de données Excel a été réalisé depuis la création du CNR-Strep en avril 2006 pour lequel l'ensemble des données figurant sur les feuilles de demande ainsi que les résultats d'expertise sont renseignés. Là encore, la confidentialité des données est respectée car seules les personnes habilitées ont accès à ce fichier. Toutes les données sont sauvegardées sur le serveur de l'hôpital auquel seules les personnes habilitées ont accès (cf. § 5.2).

### 6.2. Transmission des données

Les résultats d'expertise sont envoyés par courrier aux correspondants, le délai moyen pour l'envoi d'un résultat étant d'une 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. Les résultats soumis par courriel sont soumis aux règles de confidentialité selon les procédures qualité mises en place dans le service de Bactériologie de l'Hôpital Cochin. Les résultats sont transmis par messageries sécurisées ou anonymisés. Les résultats sont également accessibles sur le site web du CNR (<https://www.cnr-strep.fr/>) grâce à un accès sécurisé.

Les résultats sont à la disposition de nos correspondants et collaborateurs de la Direction des maladies infectieuses de Santé Publique France (A. Meyer, S. Soing-Altrach, L. Fonteneau, A. Carbonne, D. Antona, S. Georges, J.P. Guthmann, B. Coignard) et transmis sur demande. La création de la base de données, la saisie des données et les modalités de protection de la confidentialité et de la sécurité des données s'effectuent selon les procédures qualité en vigueur. N'ont accès à cette base que le personnel participant aux missions du CNR-Strep et le cas échéant, les autorités de tutelle.

## 7. PROGRAMME DE TRAVAIL QUINQUENNAL POUR LA PÉRIODE 2023-2027

## 7.1. Activités d'expertise

### 7.1.1. Réseau de partenaires et perspectives de renforcement

#### *Réseau national*

Les infections invasives à streptocoques ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire. L'activité du CNR-Strep au niveau national repose donc sur son réseau de partenaires pour l'expertise et la surveillance des souches circulantes et s'appuie principalement depuis sa création en 2006 sur ses correspondants de laboratoires de Biologie Médicale. Ce réseau s'est renforcé et étoffé au fil des années et comprend les correspondants du CNR-Strep, les membres du réseau EPIBAC et les membres de l'ORP Île-de-France Ouest dont le Dr Céline Plainvert, responsable adjointe du CNR-Strep, a la charge depuis 2019. Le réseau du CNR-Strep est constitué de 399 laboratoires, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU (44, 11%), 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61%) et 114 LBM privés de ville (28%). Il est réparti sur l'ensemble du territoire métropolitain ainsi que parmi les territoires ultra-marins qui représentent 5% des correspondants ; il permet au CNR d'expertiser environ 30% des infections invasives à SGA et SGB sur le territoire national. Les communications régulières du CNR-Strep à des congrès nationaux et à des séminaires destinés à la formation des professionnels de santé contribuent à consolider et à fidéliser ce réseau de partenaires et le CNR-Strep s'engage à maintenir ces activités de rétro-information envers ses partenaires.

Toutefois, le réseau du CNR-Strep est relativement disparate dans la représentativité des différentes régions, la région Île-de-France étant la mieux représentée alors que d'autres apparaissent sous-représentées au regard de leur densité démographique (régions PACA ou Corse par exemple). Afin d'améliorer la visibilité du CNR-Strep auprès de l'ensemble des professionnels de santé, un courrier semestriel sera adressé à l'ensemble de nos correspondants et aux collègues microbiologistes rappelant les expertises proposées par le CNR ainsi que les circonstances d'envoi de souches de streptocoques. Ce courrier pourra également être diffusé par le biais des collégiales, en particulier du collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène et sera accompagné d'une newsletter. De plus, un compte twitter et un compte LinkedIn seront créés et entretenus par l'équipe du CNR en partenariat avec la direction de la communication de l'APHP.CUP Hôpital Cochin.

#### *Réseau de médecine vétérinaire*

Le CNR-Strep s'engage à renforcer l'expertise et la surveillance des souches de streptocoques d'origine animale qui d'une part peuvent être associés au franchissement de la barrière d'espèce et causer des infections humaines et d'autre part constituer un réservoir de gènes de résistance aux anti-infectieux. De ce fait, les partenariats existants avec l'ANSES et le LABOCEA seront consolidés et le CNR se mettra en lien avec le réseau Resapath (Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort dont il est déjà partenaire à travers le Labex IBEID afin d'obtenir un échantillonnage annuel de souches de streptocoques d'origine animale. L'objectif du CNR-Strep est l'expertise de 50 à 100 souches d'origine animale chaque année.

### 7.1.2. Techniques de détection, d'identification et de caractérisation des streptocoques

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.

### ***Techniques de détection***

Le CNR participe 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 comprend : (i) l'identification précise des protéines par MALDI-Tof MS à partir d'un profil spectral et (ii) la détermination des protéines «signature» d'un phénotype d'intérêt (virulence particulière, résistance antibiotique).

### ***Techniques d'identification***

Le CNR poursuivra la **consolidation de la base locale de spectres de masse MALDI-Tof** mise en place sur l'analyseur de Bruker en la renforçant notamment avec les souches de streptocoques animales auxquelles il pourra accéder *via* les réseaux de médecine vétérinaire.

Le CNR contribuera également en collaboration avec l'EUCAST à l'évaluation de nouveaux **antibiotiques marqueurs pour la détection de la diminution de sensibilité des streptocoques aux bêta-lactamines** par antibiogramme standard en diffusion. Le CNR s'attachera en particulier à tester des molécules ou combinaisons de molécules pour la détection de la diminution de sensibilité des SGB aux bêta-lactamines pour laquelle aucune souche n'a encore été identifiée en France mais qui concerne environ 1% des souches au Japon et qui a été rapportée aux USA, au Canada, en Corée et pour la première fois en Europe en 2020 (van der Linden et al. J Antimicrobial Chemother 2020, PMID : 31740946). Ces souches de sensibilité diminuée (CMI pénicilline G comprise entre 0,5 mg/L et 1 mg/L) ne sont pas détectées par l'antibiogramme standard en diffusion de disques imprégnés d'antibiotiques. En se basant sur les travaux publiés (Kamiya et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015, PMID : 25959629) et sur la collection de souches de streptocoques *viridans* qui inclut des souches de sensibilité faiblement diminuée et de sensibilité dissociée aux pénicillines et aux céphalosporines, le CNR évaluera les performances de différentes combinaisons pour la détection des souches de sensibilité diminuée. Ce travail pourra faire l'objet d'un mémoire de DES de biologie médicale.

### ***Techniques de caractérisation***

Parmi les évolutions futures actuellement envisagées, le CNR prévoit de mettre en place une technique de caractérisation des SGB hypervirulents CC-17, principalement de type capsulaire III, basée sur la **détection simultanée des 2 gènes de virulence spécifiques *hvgA* et *srr2*** par une PCR duplex en temps réel, plus spécifique que la simple détection du gène *hvgA* actuellement en place. Cette évolution permettra également de mettre en évidence des switch capsulaires qui pourraient compromettre l'efficacité des vaccins en développement, des transferts horizontaux de gènes de virulence parmi les souches responsables d'infections néonatales et de surveiller l'émergence de nouveaux clones hypervirulents.

Le CNR poursuivra ses efforts dans la mise en place de **l'analyse bioinformatique des séquences de génomes complets des SGA et SGB et mettra en place le même type d'analyse pour les SGC et SGG**. Un pipeline d'analyse informatique pour les génomes de SGB a été mis en place par un étudiant en Master 2 en 2022 permettant de répertorier les gènes de résistance, les principaux gènes de virulence et leurs différents allèles, de réaliser un typage *in silico* de la capsule et du séquence-type et de réaliser une analyse phylogénétique. Cet outil sera développé et consolidé au cours de la prochaine mandature sous forme d'une interface web à usage local permettant de simplifier son utilisation pour les différents membres du CNR et dont la mise à disposition pour l'ensemble des professionnels de santé pourra être envisagée. Un projet similaire pour l'analyse des génomes de SGA est en cours d'élaboration par une étudiante en alternance en Master 2 de bioinformatique encadrée par le CNR-Strep. *In fine*, le CNR souhaite aboutir à la caractérisation systématique par WGS de i) toutes les souches de streptocoques présentant des phénotypes ou des mécanismes inhabituels de résistance aux antibiotiques, ii) des

souches responsables de syndromes cliniques particuliers et *iii*) d'un échantillonnage représentatif des souches de SGA (n=150), de SGB (n=150) et de SGC et SGG (n=50) responsables d'infections invasives chaque année. Ces évolutions représentent une activité supplémentaire conséquente évaluée à environ 350 génomes par an. La concrétisation et le maintien de ces projets requièrent le recrutement d'un ingénieur bioinformaticien à temps partiel (0,5 ETP) qui pourra être associé aux missions des CNR Toxoplasmose et Paludisme et pour lequel le CNR demande un financement MIGAC.

### **7.1.3. Mode de constitution, de stockage et de mise à disposition des collections biologiques**

#### ***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 2 000 souches de SGB collectées au cours du protocole ColStreptoB et du protocole Inspire et d'une collection personnelle de plus de 7 000 souches répertoriées et représentatives des différentes espèces de streptocoques, d'entérocoques et de bactéries apparentées recueillies depuis 20 ans au cours de notre activité professionnelle. Au cours de la prochaine mandature, le CNR prévoit d'enrichir cette collection par des souches de SGB de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui seront acquises auprès des collègues qui en disposent (Japon, USA, Allemagne). De même, le CNR s'efforcera d'acquérir toutes les souches de streptocoques qui présenteraient un phénotype de résistance inhabituel aux antibiotiques.

Toutes les souches sont congelées à -80°C dans un congélateur dédié soumis à une surveillance métrologique informatisée. Les souches sont mises à disposition des partenaires académiques et industriels après signature d'un accord de transfert de matériel (MTA) et selon les accords de consortium dont elles font l'objet.

#### ***Collection de prélèvements biologiques***

Le CNR dispose d'une collection importante de prélèvements vaginaux et de prélèvements de selles de nouveau-nés et nourrissons collectés au cours des protocoles ColStreptoB, StrepB17 et Inspire. Ces prélèvements sont conservés à -80°C dans un congélateur dédié soumis à une surveillance métrologique informatisée. De même que les souches cliniques, ces prélèvements peuvent être mis à disposition des partenaires académiques et industriels après signature d'un accord de transfert de matériel (MTA) et selon les accords de consortium dont elles font l'objet.

### **7.1.4. Travaux d'évaluation de techniques**

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 APHP.CUP et le CNR-Strep.

Les travaux d'évaluation d'ores et déjà en cours ou envisagés sont listés ci-dessous :

- Automate IR Biotyper® (Bruker) pour la recherche de clonalité des souches de SGA responsables de

cas groupés d'infection. Ces travaux sont en cours (année 2022).

- Automate IR Biotyper® (Bruker) pour la classification et le typage *emm* des SGA et le typage capsulaire des SGB. Ces travaux sont en cours (année 2022).
- Test Revogene® GBS DS (Meridian Bioscience) pour la détection de SGB à partir de prélèvements vaginaux par PCR en temps réel en laboratoire ou en salle de naissance (année 2023).
- Test Inspire 1 (BforCure, dans le cadre du protocole Inspire) pour la détection de SGB à partir de prélèvements vaginaux par PCR en temps réel en laboratoire ou en salle de naissance (test en cours de développement, évaluation envisagée en 2023).
- Test Inspire 2 (BforCure, dans le cadre du protocole Inspire) pour la détection de pathogènes du nouveau-né et de mécanismes de résistance à partir de prélèvements vaginaux par PCR en temps réel en laboratoire ou en salle de naissance (test en cours de développement, évaluation envisagée en 2024).
- Test Reveal® AST (Specific Diagnostics) pour l'antibiogramme rapide en milieu liquide des cocci à Gram positif directement à partir des flacons d'hémoculture positive (test en cours de développement, évaluation envisagée en 2023-2024).

#### 7.1.5. Transfert de techniques vers d'autres laboratoires

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

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

##### **Streptococcus pyogenes (SGA)**

- Facteurs de risque d'infection puerpérale à SGA : analyse épidémiologique rétrospective des facteurs de risque cliniques (facteurs démographiques, déroulement de la grossesse, mode d'accouchement) et microbiologiques (type *emm*, facteurs de virulence) (article en cours de rédaction).
- Impact de la pandémie de Covid-19 sur les infections à SGA : corrélation entre mesures de confinement, mesures barrières et incidence des infections à SGA en forte diminution au cours des années 2020-2021, manifestations cliniques et types *emm*.

##### **Streptococcus agalactiae (SGB)**

- Caractère protecteur des anticorps maternels anti-SGB vis-à-vis de la colonisation des nouveau-nés (projets ColStreptoB et StrepB17) : analyse des données issues des cohortes ColStreptoB et StrepB17 pour évaluer l'impact des anticorps maternels (IgG sériques) dirigés contre différents épitopes de SGB (types capsulaires et protéines de surface) sur la colonisation des nouveau-nés et nourrissons jusqu'à deux mois de vie par le SGB (article en cours de rédaction).
- Microbiote néonatal associé à la colonisation par le SGB (projet StrepB17) : analyse des données issues de la cohorte ColStreptoB pour identifier des signatures microbiennes associées à la colonisation par le SGB et par le clone hypervirulent CC-17 chez les nouveau-nés jusqu'à deux mois de vie (coll. INRAe Metagenopolis, article en cours de rédaction).
- Antibioprophylaxie *intrapartum* et impact sur le microbiote néonatal (projet IAP) : analyse des

données issues des cohortes ColStreptoB et StrepB17 pour identifier l'impact de l'antibioprophylaxie *intrapartum* administrée aux mères colonisées par le SGB sur la composition du microbiote intestinal des nouveau-nés jusqu'à deux mois de vie et sur ses fonctions par analyses métagénomiques et métabolomiques. Les données analytiques relatives à ce projet financé par la FRM seront finalisées en 2022 et un premier article sera soumis pour publication en 2023.

- Signatures microbiennes contre-associées à la colonisation vaginale maternelle par le SGB : analyse des données microbiologiques et métagénomiques issues des cohortes Inspire pour identifier des signatures microbiennes inversement corrélées à la colonisation maternelle par le SGB ; les résultats seront exploités pour identifier et caractériser des candidats probiotiques protecteurs vis-à-vis de la colonisation maternelle et par conséquent de la colonisation et de l'infection néonatale à SGB. Ce projet est financé par le PSPC Inspire et conduit par une étudiante en thèse de Microbiologie dans le cadre d'un contrat CIFRE avec le partenaire industriel BforCure.
- Infections néonatales récidivantes à SGB : analyse épidémiologique rétrospective des cas d'infections néonatales récidivantes rapportés au CNR-Strep depuis 2007 pour identifier des facteurs de risque cliniques et microbiologiques de ces infections qui représentent 3 à 5% des infections néonatales à SGB. Ce travail a été débuté en 2019 et a fait l'objet d'une thèse de médecine ; il a été poursuivi dans le cadre de travaux de Master 2 de Microbiologie par l'étude comparative des génomes complets de l'ensemble des souches de SGB associées à ces infections et de souches témoins (> 60 par groupe). Les premiers résultats ont fait l'objet de communications orales à l'ECCMID et au congrès Lancefield en 2022 et seront soumis pour publication d'ici 2023.
- Dermohypodermes nécrosantes (DHN) à SGB : analyse par WGS des caractéristiques moléculaires de souches de SGB responsables de DHN en comparaison à des souches responsables de dermohypodermes non nécrosantes et de bactériémies sans point d'appel chez l'adulte. Ce travail vise à identifier des gènes ou polymorphismes associés aux DHN à SGB qui sont des manifestations cliniques extrêmement rares des infections à SGB chez l'adulte.
- Facteurs prédictifs des infections néonatales tardives à SGB : analyse des facteurs associés à l'infection tardive à SGB tenant compte des données cliniques (grossesse, accouchement, prématurité, hospitalisation), de la sérologie maternelle anti-SGB, du microbiote intestinal du nouveau-né et de facteurs génétiques en comparaison à un groupe contrôle. Le CNR souhaite mettre en place cette étude de cohorte prospective avec le soutien du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), de la Société Française de Pédiatrie, de la FHU PREMA et de la FHU CHILD en 2023.
- Impact de la pandémie de Covid-19 sur les infections à SGB : corrélation entre mesures de confinement, mesures barrières et incidence des infections à SGB qui semblent en diminution selon les données 2020 de Santé Publique France.

### **Autres streptocoques**

- Épidémiologie moléculaire des souches de streptocoques d'origine animale : l'accès plus important aux souches d'origine animale à travers les partenariats que le CNR développera avec les laboratoires vétérinaires permettra le développement de cette nouvelle expertise.
- Évaluation de la synergie entre amoxicilline et ceftriaxone vis-à-vis des streptocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines : du fait de la prévalence importante de la non-sensibilité aux bêta-lactamines parmi les souches de streptocoques *viridans*, celles-ci sont de plus en plus souvent associées à des difficultés thérapeutiques, en particulier dans le cas d'endocardites chez des patients insuffisants rénaux. Le CNR évaluera l'existence d'un effet synergique entre amoxicilline et ceftriaxone pour ces souches, effet synergique rapporté pour les entérocoques mais non documenté chez les streptocoques. Cette évaluation doit débuter en 2023.

### 7.1.7. Montée en charge des capacités du CNR-Strep en réponse à une situation sanitaire exceptionnelle

L'activité technique du CNR-Strep repose aujourd'hui sur 2 personnels techniques, une ingénieure d'étude et un technicien de laboratoire. Ceux-ci prennent en charge les analyses microbiologiques et les analyses moléculaires « de routine » du CNR qui correspondent à l'analyse de la sensibilité aux antibiotiques, au typage infra-spécifiques et à l'identification des déterminants génétiques de la résistance aux antibiotiques de 1 500 à 1 800 souches chaque année. Au cours de la prochaine mandature, le CNR souhaite développer l'expertise et la surveillance des souches de streptocoques *viridans* responsables d'infections invasives en particulier d'endocardites infectieuses, des souches de streptocoques d'origine animale ainsi que renforcer l'analyse des souches par WGS. Ces évolutions représentent une activité supplémentaire conséquente évaluée à environ 200 souches par an pour l'expertise de « routine » et de 350 génomes par an pour l'analyse par WGS, ce pourquoi le CNR souhaite bénéficier du recrutement d'un ingénieur bioinformaticien à 0,5 ETP. Au-delà du besoin en ressources humaines requis pour répondre aux missions habituelles du CNR, le passage du personnel technique de 2 ETP à 2,5 ETP permettra au CNR de s'adapter rapidement à des besoins spécifiques en lien avec une situation sanitaire exceptionnelle, les personnels techniques étant à même de réorienter leurs activités pour les adapter à de nouveaux besoins et à une montée en charge technique particulière.

Par ailleurs, du fait de sa **localisation dans le service de Bactériologie de l'Hôpital Cochin**, le CNR-Strep peut immédiatement bénéficier de l'appui des techniciens de service de Bactériologie habilités à prendre en charge les analyses de biologie moléculaire. Ceux-ci, au nombre de 4, partagent déjà les locaux et le matériel avec les techniciens du CNR-Strep. Par ailleurs, l'une des techniciennes affectée au service de Bactériologie est déjà habilitée à la prise en charge des analyses du CNR et donc mobilisable immédiatement. Enfin, le CNR peut également bénéficier des **équipements et de l'appui des techniciens de laboratoire des autres services de l'hôpital**, en particulier de Parasitologie-Mycologie, de Virologie, d'Hématologie et de Génétique. Tous ces services sont situés dans le même bâtiment que la bactériologie, facilitant ainsi les échanges et les interactions et se sont d'ailleurs tous mobilisés pour répondre à la demande liée à la pandémie de Covid-19. Les techniciens du CNR-Strep ont ainsi participé au diagnostic biologique de SARS-Cov2 par RT-PCR pendant 10 semaines au cours de l'année 2020.

En termes d'équipements, outre les thermocycleurs et séquenceurs disponibles dans les différents services de biologie de l'hôpital Cochin, le CNR-Strep pourra également bénéficier des équipements de la **plateforme de génomique de l'Institut Cochin** (dir. F. Letourneur), située dans l'enceinte de l'hôpital et avec laquelle le service interagit déjà pour des projets de recherche clinique et translationnelle. Les ingénieurs et techniciens de cette plateforme peuvent également être mobilisés en aide aux techniciens du CNR.

Enfin, le CNR-Strep est membre du **Labex IBEID** (Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases) qui compte des équipes de l'Institut Pasteur, des équipes Inserm et des équipes de l'APHP. L'ensemble du réseau peut ainsi être mobilisé en réponse à des urgences sanitaires pour apporter son aide au CNR-Strep.

## 7.2. Conseil, formation et information

Le CNR poursuivra ses activités de conseil auprès des autorités sanitaires, des sociétés savantes et des professionnels de santé et se tiendra à disposition de ses correspondants pour toutes demandes d'avis clinico-biologique sur la prise en charge diagnostique, thérapeutique et préventive des infections à streptocoques. La collaboration initiée avec l'EUCAST en 2021 se poursuivra, notamment pour la mise à jour des cut-off épidémiologiques de sensibilité aux différents antibiotiques d'intérêt pour le traitement des infections à streptocoques et pour l'évaluation des meilleurs marqueurs pour le dépistage de la diminution de sensibilité aux bêta-lactamines.

Les membres du CNR-Strep poursuivront leur participation à la formation des biologistes et des cliniciens, au niveau national et international par les actions suivantes :

- Stages de formation sur demande (techniques de biologie moléculaire) pour les biologistes et les techniciens ;
- Enseignements (Université, Hôpitaux, organismes de formation continue) ;
- Communications dans les congrès des sociétés savantes ;
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française.

Les activités de formation et d'information se matérialiseront également par la mise à jour régulière du site Web hébergeant les principales informations relatives aux coordonnées, aux missions, et aux activités du CNR-Strep. Sur ce site, les rapports d'activité annuels, les 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 correspondant aux souches expertisées par le CNR-Strep *via* un serveur sécurisé. Au cours de la prochaine mandature, le CNR prévoit également la mise à disposition sur le site web des diapositives destinées à l'enseignement et à la formation continue (cours sur les infections invasives à SGA, infections néonatales à SGB, mécanismes de résistance aux ATB des streptocoques) ainsi que les posters présentés en congrès nationaux.

Les activités d'information et de rétro-information seront renforcées au cours de la prochaine mandature par l'envoi d'une newsletter semestrielle ainsi que par la création et l'entretien d'un compte CNR-Strep sur les réseaux sociaux twitter et LinkedIn.

### **7.3. Contribution à la surveillance épidémiologique**

#### **7.3.1. Projets de constitution, développement et animation de réseaux de partenaires au niveau national**

Le réseau de partenaires du CNR-Strep a été évoqué § 7.1.1. Ce réseau principalement composé de microbiologistes couvre l'ensemble du territoire national métropolitain et ultra-marin. Comme évoqué plus haut, il doit néanmoins être consolidé et renforcé, ce que le CNR projette de concrétiser par des actions de rétro-informations plus régulières (newsletters, animation de réseaux sociaux).

Par ailleurs, le projet de cohorte d'infections tardives à SGB permettra au CNR de constituer un réseau de partenaires composés de pédiatres néonatalogistes et d'unités de soins intensifs pédiatriques. Ceci améliorera la visibilité du CNR au niveau national et favorisera les collaborations futures.

Enfin, le CNR-Strep est membre du bureau de l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI). A travers ce réseau composé d'infectiologues, cardiologues, chirurgiens-dentistes et microbiologistes, le CNR augmentera également sa visibilité nationale et aura l'opportunité de participer à des enquêtes en lien avec les endocardites infectieuses à streptocoques.

#### **7.3.2. Surveillance de la résistance aux anti-infectieux**

##### ***Streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G***

Actuellement, à l'exception de rares souches de SGB de sensibilité diminuée, les streptocoques bêta-hémolytiques sont considérés comme constamment sensibles aux bêta-lactamines. Cependant, les souches de SGB de sensibilité diminuée sont difficilement identifiées par les méthodes de diffusion en gélose de disques imprégnés d'antibiotiques et leur détection est basée sur la mesure des CMI de

différentes bêta-lactamines par méthode E-test ou par microdilution. Afin de s'assurer de la détection correcte de ces souches (non encore décrites en France) et de l'éventuelle émergence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines chez les autres espèces de streptocoques bêta-hémolytiques, le CNR-Strep contribuera d'une part avec l'EUCAST à identifier les meilleures molécules à tester par la méthode de diffusion des disques en gélose en se basant sur les résultats obtenus par l'étude des streptocoques *viridans*. D'autre part, le CNR-Strep mesurera de manière systématique les CMI de différentes bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone) vis-à-vis de toutes les souches de SGB qui lui seront envoyées jusqu'à identification de la meilleure molécule ou combinaison de molécules pour la détection de la diminution de sensibilité par méthode de diffusion en gélose.

Concernant les autres familles d'antibiotiques (macrolides et apparentés, aminosides, tétracyclines, rifampicine, linézolide, fluoroquinolones, glycopeptides), le CNR poursuivra au cours de la prochaine mandature la réalisation systématique des antibiogrammes de toutes les souches reçues, l'identification des déterminants génétiques des résistances observées et l'analyse épidémiologique rétrospective permettant de suivre l'évolution de la résistance et l'émergence de nouveaux mécanismes. Toutes les souches pour lesquelles le déterminant génétique de la résistance observée phénotypiquement n'est pas identifié par les techniques de routine appliquées par le CNR fera l'objet d'un séquençage complet du génome qui sera soumis aux bases de données telles que ResFinder pour l'identification du déterminant génétique. Les phénotypes ou gènes de résistance inhabituels seront discutés avec le CNR Résistance aux Antibiotiques en particulier le CNR dédié aux Entérocoques (V. Cattoir), avec lequel le CNR-Strep collabore régulièrement. Tout phénomène inhabituel sera immédiatement signalé à Santé Publique France.

### ***Autres streptocoques***

Contrairement aux streptocoques bêta-hémolytiques, les autres streptocoques présentent fréquemment des sensibilités diminuées aux bêta-lactamines et la résistance aux autres familles d'antibiotiques est également plus fréquente. Afin d'évaluer l'évolution épidémiologique de la sensibilité des souches de streptocoques *viridans* aux anti-infectieux et en particulier aux bêta-lactamines, l'enquête ponctuelle proposée en 2021 sera reconduite tous les 2 ans, sur une période d'un mois. Comme en 2021, pour l'ensemble de ces souches responsables d'infections invasives, l'identification sera confirmée et la détermination des CMI aux bêta-lactamines sera réalisée.

### **7.3.3. Contribution à la détection et à l'investigation de 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 unités de soins intensifs de néonatalogie, etc.) par les analyses d'expertise habituelles de typage infra-spécifique qui permettent de donner des résultats préliminaires en 48h à 72h et par le séquençage de génome complet. Au cours de la dernière mandature, le CNR-Strep a mis en place le séquençage des génomes complets de SGA par sous-traitance avec la plateforme de génomique de l'Institut Pasteur. Ce partenariat s'avère cependant difficile à exploiter dans des délais compatibles avec ceux requis pour l'investigation de cas groupés et d'épidémies, ce pourquoi le CNR-Strep s'équipera d'un séquenceur de paillasse iSeq100 (Illumina) lui permettant ainsi d'obtenir et d'analyser des génomes complets à la recherche de liens de clonalité entre les souches dans des délais plus courts, inférieurs à 7 jours.

En outre, le CNR-Strep restera extrêmement vigilant, lors de l'expertise des souches envoyées par ses correspondants, quant à l'identification de cas groupés, notamment lorsque des types de SGA identiques sont identifiés dans une même structure dans des intervalles de temps courts. Le CNR-Strep

a plusieurs fois contribué à alerter les équipes médicales, les équipes opérationnelles d'hygiène et Santé Publique France de la suspicion de cas groupés.

#### **7.3.4. 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 à des réseaux européens et collaborent avec le groupe d'étude des infections à SGB de l'ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases). Au niveau international, les responsables du CNR collaborent avec des réseaux internationaux à des projets soutenus par la Fondation Bill & Melinda Gates pour le SGB et par l'OMS pour le développement de vaccins anti-SGA.

#### **7.3.5. Projets d'études ou enquêtes concourant à la surveillance**

Outre les projets de travaux de recherche appliquée évoqués §7.1.6. qui contribueront à la surveillance des infections invasives et de la résistance aux antibiotiques des streptocoques, le CNR envisage également des projets uniquement dédiés à ces problématiques.

##### ***Poursuite de la surveillance des souches de colonisation de SGA et SGB initiée en 2016***

Tous les deux ans nos correspondants sont invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGB isolées de prélèvements vaginaux de dépistage anténatal 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 néonatales.

Tous les deux ans, nos correspondants sont également invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGA isolées de prélèvements pharyngés et de prélèvements vaginaux pour comparer les souches de portage de SGA circulant sur tout le territoire avec celles responsables d'infections invasives.

Ces enquêtes seront réalisées en alternance avec celles concernant la surveillance des streptocoques *viridans*.

##### ***Enquête sur la prise en charge médicale des endocardites infectieuses à streptocoques***

En partenariat avec l'AEPEI et le groupe d'étude des bactériémies et endocardites de l'ESCMID, le CNR-Strep coordonnera une enquête à l'échelle européenne portant sur la prise en charge médicale des endocardites infectieuses à streptocoques. Ce projet vise à identifier les pratiques des microbiologistes (tests de sensibilité aux antibiotiques : quelles molécules ? quelles méthodes ?) et des cliniciens (modalités de traitement : quelles bêta-lactamines ? quels antibiotiques adjuvants ?) notamment lorsqu'ils sont confrontés à des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

#### **7.4. 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 à Santé Publique France par un email d'alerte adressés aux correspondants habituels du CNR-Strep.

## ERRATUM

### 3.2.3. Espèces bactériennes apparentées aux streptocoques

Sur la période 2012-2021, le CNR-Strep a reçu pour expertise 196 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques (Fig. 78). De même que pour les streptocoques *viridans*, la démocratisation des techniques de spectrométrie de masse a fortement réduit le nombre de souches adressées au CNR-Strep depuis les années 2010. Les demandes des correspondants concernaient soit la confirmation de l'espèce (plus rarement désormais), soit la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques notamment aux bêta-lactamines (souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération).

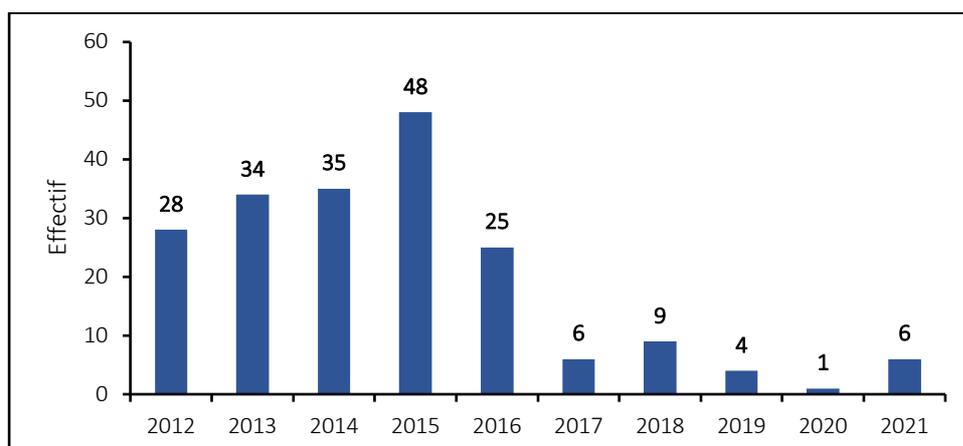


Figure 78. Recrutement des souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques par le CNR-Strep (2012-2021).

### Espèces expertisées et origine des prélèvements

La distribution de ces 196 souches parmi les différents genres bactériens apparentés aux streptocoques est présentée Figure 79 et montre une nette prédominance du genre *Aerococcus*, suivi par les genres *Granulicatella* et *Helcococcus*.

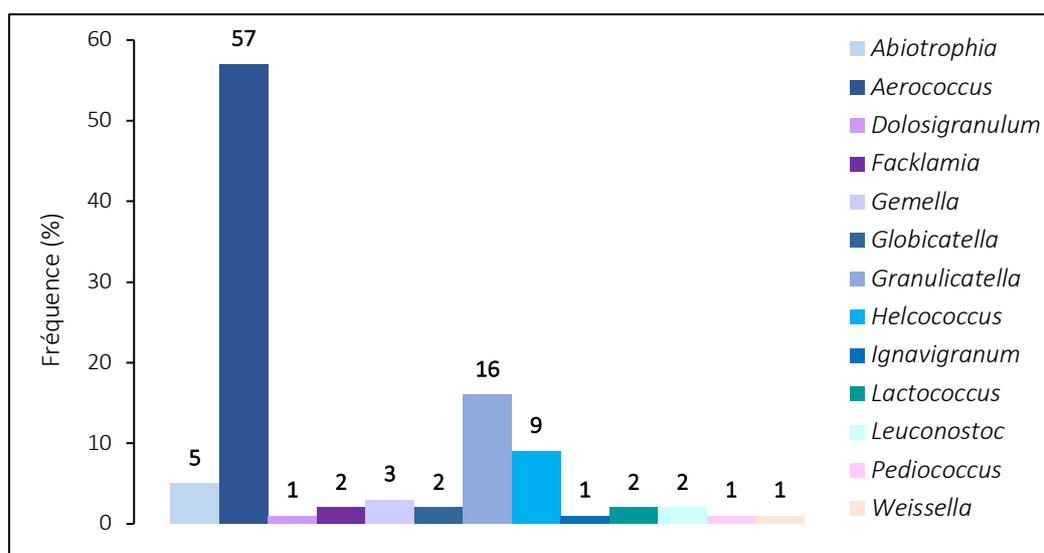
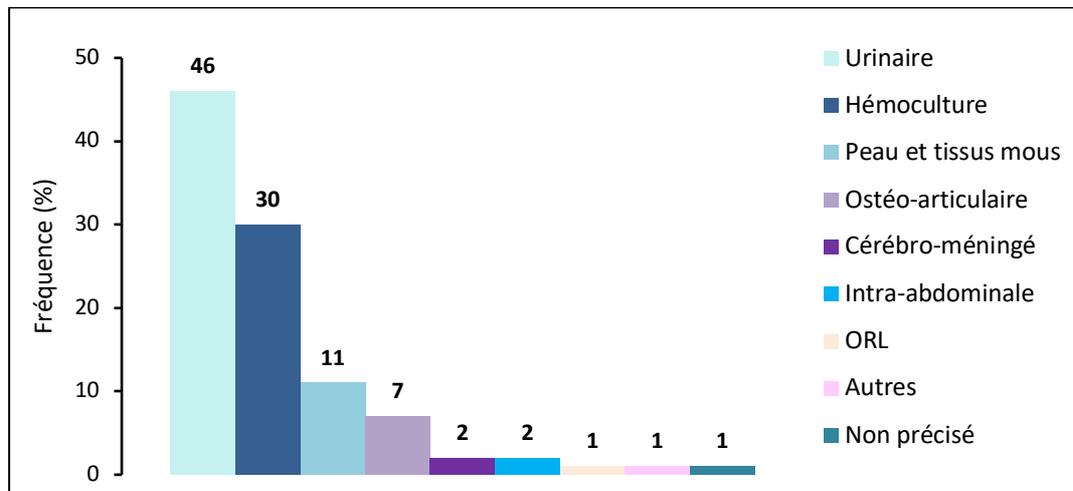


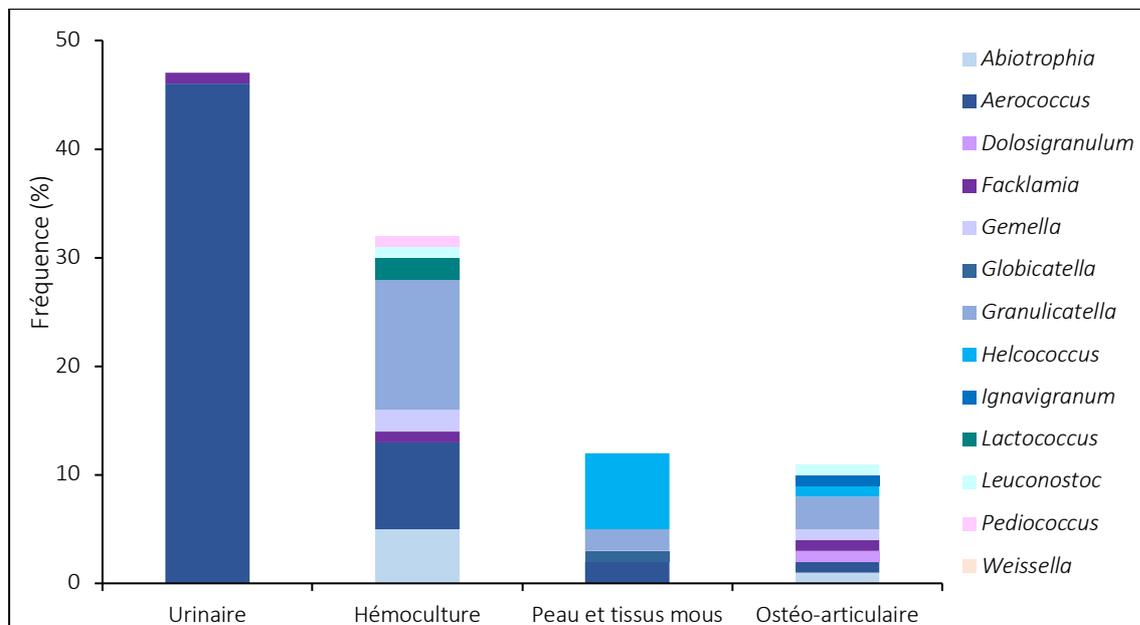
Figure 79. Distribution des souches apparentées aux streptocoques expertisées entre 2012 et 2021 parmi les différents genres bactériens.

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées ces 196 souches est détaillée Figure 80.



**Figure 80.** Répartition par type de prélèvement des souches apparentées aux streptocoques expertisées par le CNR-Strep (2012-2021).

La proportion de chacun des genres bactériens en fonction de la nature du prélèvement dont les souches ont été isolées est présentée Figure 81. Seuls les types de prélèvements dont l'effectif est supérieur à 10 sont présentés dans cette figure. Les souches appartenant au genre *Aerococcus* étaient majoritaires dans les prélèvements d'origine urinaire alors que dans les prélèvements de la peau et des tissus mous, ce sont les souches du genre *Helcococcus* qui prédominaient. Les 2 genres les plus fréquents dans les hémocultures étaient *Aerococcus* et *Granulicatella*. Le genre *Granulicatella* était également prédominant dans les prélèvements ostéo-articulaires.



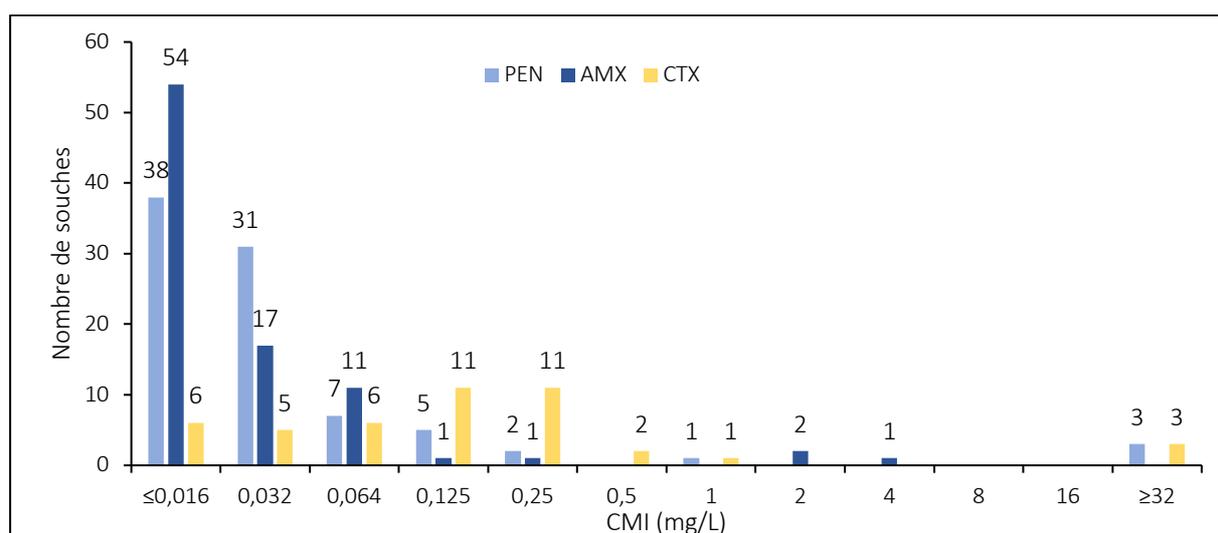
**Figure 81.** Fréquence des différentes espèces apparentées aux streptocoques en fonction de la nature du prélèvement (2012-2021).

## Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 196 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques reçues par le CNR-Strep depuis 2012. Compte-tenu du faible effectif pour chacun des genres identifiés, seuls sont présentés ci-dessous les résultats relatifs aux genres *Aerococcus* et *Granulicatella*.

### 1. *Aerococcus*

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines de 87 souches d'*Aerococcus* spp. a été effectuée par détermination de la CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime par test en gradient E-test (Fig. 82). Les CMI modales étaient plus basses pour la pénicilline G (CMI<sub>50</sub>=0,032 mg/L, CMI<sub>90</sub>=0,125 mg/L) et l'amoxicilline (CMI<sub>50</sub>=0,016 mg/L, CMI<sub>90</sub>=0,064 mg/L) que pour le céfotaxime (CMI<sub>50</sub>=0,125 mg/L, CMI<sub>90</sub>=1 mg/L). Ces données sont néanmoins difficiles à interpréter dans la mesure où de nombreuses souches nous ont été adressées du fait de leur phénotype de sensibilité aux bêta-lactamines. Parmi les 87 souches étudiées, 4 présentaient une CMI > 0.25 mg/L à la pénicilline G (5%), incluant 3 souches hautement résistantes (CMI ≥ 32 mg/L) ; 3 souches présentaient une CMI > 0,5 mg/L à l'amoxicilline et 4 souches une CMI > 0,5 mg/L au céfotaxime.



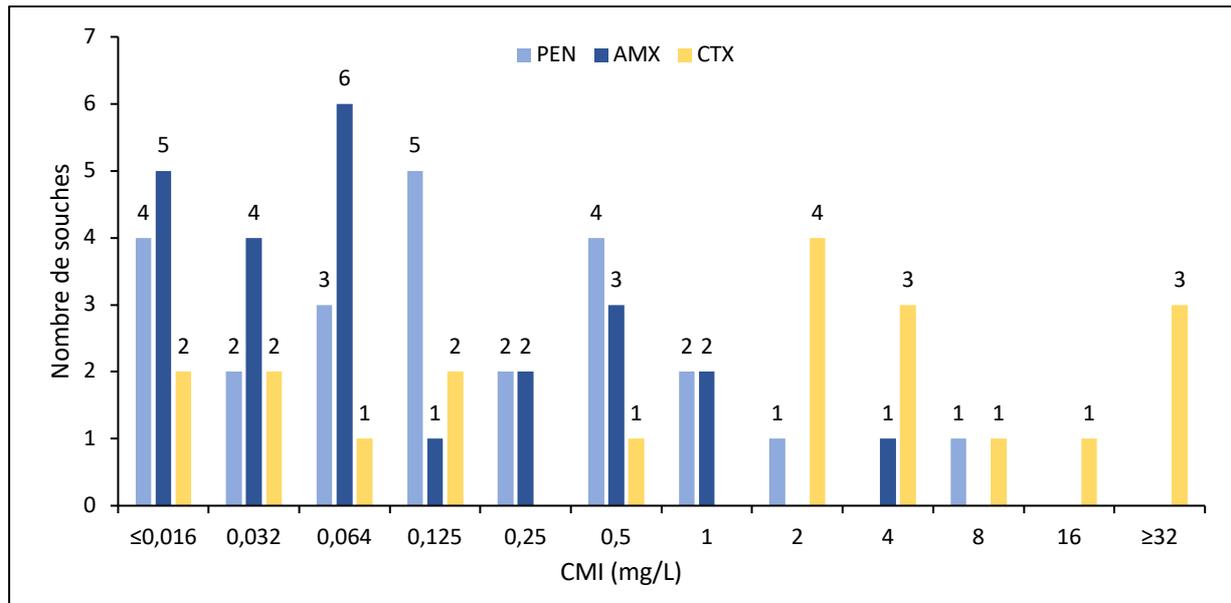
**Figure 82.** Distribution des CMI de la pénicilline G (PEN, n=87), de l'amoxicilline (AMX, n=87) et du céfotaxime (CTX, n=45) des souches d'*Aerococcus* spp.

Concernant la sensibilité aux autres familles d'antibiotiques, 18 souches présentaient une résistance aux MLS avec un phénotype M pour 5 d'entre elles. Douze souches présentaient un phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif lié à la présence du déterminant *erm*(A) (n=9) et *erm*(B) (n=1) et une souche présentait un phénotype MLS<sub>B</sub> inductible en lien avec *erm*(T). Au total, la recherche du déterminant génétique support de la résistance aux MLS est restée négative pour 7 souches. Enfin, 2 souches étaient résistantes à la tétracycline en lien avec la présence du gène *tet*(M).

### 2. *Granulicatella*

L'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines de 24 souches de *Granulicatella* spp. a été effectuée par détermination de la CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime par test en gradient E-test (Fig. 83). Malgré l'effectif très faible, les CMI modales sont données à titre indicatif : Pénicilline G, CMI<sub>50</sub>=0,125 mg/L, CMI<sub>90</sub>=1 mg/L ; Amoxicilline, CMI<sub>50</sub>=0,064 mg/L, CMI<sub>90</sub>=1 mg/L ; Céfotaxime, CMI<sub>50</sub>=2 mg/L, CMI<sub>90</sub>=32 mg/L.

Concernant la sensibilité aux autres familles d'antibiotiques, 11 souches de *Granulicatella* spp présentaient une résistance aux MLS avec un phénotype M pour 8 d'entre elles en lien avec la présence du gène *mef(A)*. Les 3 autres souches présentaient un phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif lié à la présence du déterminant *erm(B)*. Enfin, 4 souches étaient résistantes à la tétracycline dont 3 souches porteuses du gène *tet(M)* et une souche du gène *tet(O)*. Ces résultats sont similaires à ceux décrits dans la littérature qui rapportent 60% de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ainsi que 50% de résistance aux MLS parmi les souches isolées d'hémoculture (Alberti et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; PMID: 26666926).



**Figure 83.** Distribution des CMI de la pénicilline G (PEN, n=24), de l'amoxicilline (AMX, n=24) et du céfotaxime (CTX, n=20) des souches de *Granulicatella* spp.