



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2023

Année d'exercice 2022

CNR Streptocoques

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	APHP.CUP / Service de Bactériologie	Asmaa Tazi

TABLE DES MATIERES

Résumé analytique	4
Executive summary	5
1. Missions et organisation du CNR	6
Organigramme 2023	6
Mission et Organisation	6
Démarche Qualité	6
2. Activités d'expertise	7
2.1 Evolution des techniques	7
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	7
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	9
2.4 Collections de matériel biologique	9
2.5 Activités d'expertises	11
2.6 Activités de séquençage	11
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	13
3. Activités de surveillance	14
3.1 Description du réseau de partenaires	14
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	15
3.2.1 Infections à <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptocoque du groupe A, SGA)	15
3.2.2 Infections à <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptocoque du groupe B, SGB)	31
3.2.3 Infections à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (SDSE)	43
3.2.4 Infections à Streptocoques d'origine animale	47
3.2.5 Autres streptocoques	48
3.2.6 Espèces bactériennes apparentées aux streptocoques	49
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	50
3.3.1 Définitions	50
3.3.2 SGA et sensibilité aux antibiotiques	51
3.3.3 SGB et sensibilité aux antibiotiques	53
3.3.4 SDSE et sensibilité aux antibiotiques	58
3.3.5 Streptocoques d'origine animale et sensibilité aux antibiotiques	59
3.3.6 Streptocoques viridans et sensibilité aux antibiotiques	59
3.3.7 Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques	62
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	63
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	64
4. Alertes	66
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	71
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	71
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	72

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	72
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	74
6.1 Activités de recherche en cours en 2022, en lien direct avec les missions et activités du CNR	74
6.2 Liste des publications et communications de l'année 2022, en lien direct avec les missions et activités du CNR	79
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	81
8. Programme d'activité pour les années 2023-2024	82
8.1 Renforcement du réseau de partenaires	82
8.2 Activités d'expertise et techniques de typage	82
8.3 Travaux d'évaluation de techniques	83
8.4 Contribution à la surveillance et à l'alerte	83
8.5 Site internet et accréditation	83
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	84
1.1 Missions du CNR	84
1.2 Organisation du CNR	84
1.3 Locaux et équipements	86
1.4 Collections de matériel biologique	88
1.5 Démarche qualité du laboratoire	89
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	91
2.1 Liste des techniques de référence	91
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR	92

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Les streptocoques sont à l'origine de pathologies infectieuses fréquentes, souvent bénignes, mais parfois sévères. Les missions du CNR-Strep incluent la surveillance des infections invasives dues aux streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A et B de Lancefield, respectivement *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *Streptococcus agalactiae* (SGB), ainsi qu'aux autres espèces moins fréquentes incluant les streptocoques des groupes C et G (SGC, SGG) parmi lesquels sont classées des espèces humaines et animales.

L'année 2022 a été marquée par une recrudescence d'ampleur inédite des infections invasives à SGA en particulier pédiatriques à partir du mois de novembre. Cette bouffée épidémique qui s'est prolongée jusqu'au printemps 2023 s'est traduite par une multiplication par 8 du recrutement des souches invasives de SGA et à une mobilisation du CNR pour la gestion de l'alerte en lien avec Santé publique France. L'expertise des cas a montré une expansion des génotypes *emm1* et *emm12* en particulier parmi les cas pédiatriques et l'émergence en France du clone épidémique M1_{UK} initialement décrit au Royaume-Uni. Trois bulletins nationaux ont été rédigés par Santé publique France et le CNR les 30 novembre, 18 décembre et 29 décembre.

En parallèle, l'augmentation régulière depuis plus de 10 ans du recrutement des souches invasives des autres streptocoques bêta-hémolytiques s'est poursuivie en 2022, confortant les données d'incidence nationale. Concernant le SGB, alors que l'épidémiologie des infections néonatales et adultes reste globalement stable, l'année 2022 a vu l'émergence d'un clone de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine. Concernant les SGC et SGG, l'expansion du génotype STG62647 se confirme en 2022.

La surveillance épidémiologique s'attachera à caractériser la part des génotypes émergents dans les infections invasives par séquençage complet des génomes des souches circulantes et au renforcement des collaborations avec les laboratoires de santé animale pour la surveillance de la résistance aux anti-infectieux.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Streptococci are a frequent cause of infectious diseases, often benign but sometimes severe. The missions of the French NRC include monitoring invasive infections caused by Lancefield groups A and B beta-hemolytic streptococci, *Streptococcus pyogenes* (GAS) and *Streptococcus agalactiae* (GBS) respectively, as well as other less frequent species including group C and G streptococci (GCS, GGS), which include both human and animal species.

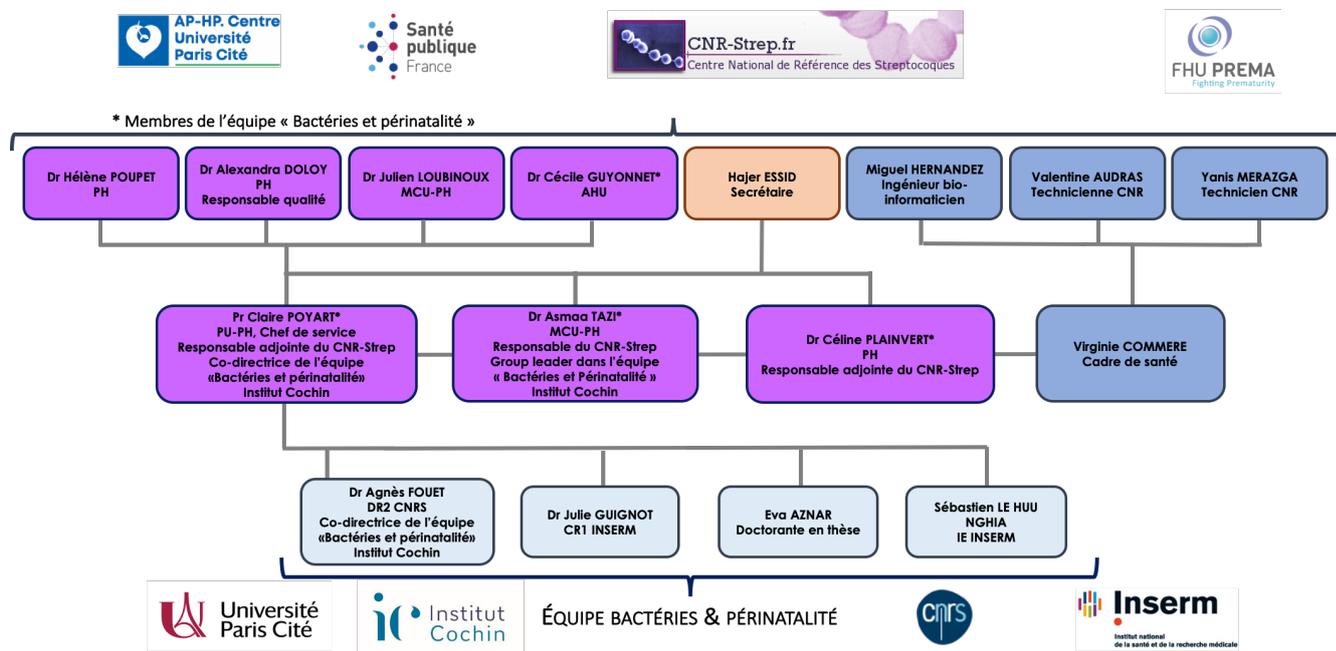
The year 2022 was marked by an unprecedented upsurge in invasive GAS infections, particularly in children, starting in November. This epidemic, which lasted until spring 2023, led to an 8-fold increase in the number of invasive GAS strains recruited, and mobilized the NRC to manage the alert in conjunction with Santé publique France. Case characterization showed an expansion of *emm1* and *emm12* genotypes, particularly among pediatric cases, and the emergence in France of the M1_{UK} epidemic clone initially described in UK. Three national bulletins were issued by Santé publique France and the NRC on November 30, December 18 and December 29.

At the same time, the steady increase in the recruitment of invasive strains of other beta-hemolytic streptococci over the past 10 years continued in 2022, confirming the national incidence data. With regard to GBS, while the epidemiology of neonatal and adult infections remains stable overall, 2022 saw the emergence of a capsular type IV clone highly resistant to gentamicin. With regard to GCS and GGS, the expansion of the STG62647 genotype was confirmed in 2022.

Epidemiological surveillance will focus on characterizing the proportion of emerging genotypes in invasive infections, using whole genome sequencing of circulating strains, and on strengthening collaboration with animal health laboratories to monitor resistance to anti-infective agents.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme 2023



L'organigramme du CNR des Streptocoques (CNR-Strep) n'a que peu évolué depuis le dépôt du dossier de candidature en 2022. En particulier, l'équipe médicale est restée inchangée, la Dr Asmaa Tazi étant responsable du CNR depuis 2023 et la Pr Claire Poyart (responsable du CNR jusqu'en 2022) et la Dr Céline Plainvert étant responsables adjointes.

Les principaux changements concernent l'équipe paramédicale avec :

- le recrutement d'un ingénieur bio-informaticien formalisé avec l'arrivée de Miguel Hernandez en février 2023 ;
- le départ de Marine Gaillard, ingénieure d'étude, en décembre 2022 ;
- le recrutement de deux techniciens de laboratoire en remplacement de Marine Gaillard, Yanis Merazga en janvier 2023 et Valentine Audras en février 2023.

Mission et Organisation

Aucune évolution notable dans les missions et l'organisation du CNR n'est intervenue au cours de l'année 2022.

Démarche Qualité

Les éléments attestant de l'avancement de la démarche qualité du CNR-Strep sont fournis en annexe 1.

Parmi les éléments notables de l'année 2022, le CNR a été accrédité pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B, SGB) » suite à l'audit COFRAC du 7 au 9 juin 2022. Aucun écart, ni point sensible n'a été relevé pour le CNR. Les évaluateurs ont exprimé leur confiance quant à notre accréditation (surveillance et demandes d'extension).

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles au CNR est fournie en Annexe 2.
Seules les évolutions au cours de l'année 2022 sont présentées ici.

2.1 Evolution des techniques

En 2022, le CNR a renforcé l'utilisation du séquençage complet du génome (*Whole genome sequencing*, WGS) pour l'expertise des souches en particulier dans les cas suivants :

- *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A, SGA) : investigations autour des cas groupés ; typage *emm in silico* des souches non typables par PCR spécifique et séquençage ;
- SGB : typage capsulaire *in silico* pour les souches non typables par PCR ; caractérisation des souches non bêta-hémolytiques ou non pigmentées sur milieu Granada ;
- Identification de mécanismes de résistance aux antibiotiques non détectés par PCR quelle que soit l'espèce.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

En 2022, le CNR a contribué à l'évaluation des techniques suivantes :

- **Sensibilité des streptocoques « *viridans* » aux antibiotiques par microdilution en milieu liquide**

L'étude débutée en 2021 visait à analyser la sensibilité des streptocoques non bêta-hémolytiques, également désignés streptocoques *viridans*, aux antibiotiques et en particulier à déterminer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Le CNR a sollicité ses correspondants pour l'envoi de l'ensemble des souches de streptocoques responsables d'infections invasives isolées entre mars et avril 2021. Au total 522 souches de streptocoques *viridans* ont été collectées. En collaboration avec l'*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), une comparaison des méthodes d'étude de la sensibilité par diffusion en milieu gélosé incluant diffusion en disques et en gradient (bandelettes Etest) et par dilution en milieu liquide a été réalisée sur les 522 isolats entre 2021 et 2022.

L'étude a démontré une concordance de catégorisation clinique $\geq 94.9\%$ entre les concentrations minimales inhibitrices (CMI) mesurées en milieu liquide et bandelettes Etest. Un biais significatif en faveur de CMI plus basses en Etest a été observé pour le céfotaxime et la ceftriaxone.

Les performances de la détection de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par diffusion en milieu gélosé à l'aide d'un disque de pénicilline G de charge 1 unité internationale été mesurées. En utilisant un diamètre critique de 21 mm (recommandations EUCAST v13.0), les performances étaient : sensibilité 59.6%, spécificité 100%, valeur prédictive positive 100%, valeur prédictive négative 91.0%.

L'utilisation de la dilution en milieu liquide pour l'évaluation de la sensibilité aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) a montré une moindre sensibilité pour la détection de la résistance inductible à la clindamycine en comparaison à la méthode de diffusion en milieu gélosé, conduisant à près de 10% d'erreurs de catégorisation très majeures (souches résistantes interprétées sensibles).

Ces travaux ont conduit à une publication (Plainvert *et al.*, Microbiol Spectr. 2023, doi : 10.1128/spectrum.00160-23, PMID: 37199642) et ont été présentés en 2022 en congrès national (RICAI, Paris) et international (ECCMID, Lisbonne, Portugal).

- **Automate IR Biotyper® (Bruker) pour le typage et l'analyse épidémiologique des SGA et SGB**

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 pour le typage des SGA et des SGB a été réalisée au cours du 2^{ème} trimestre 2022.

- Typage des SGA :

Un total de 224 souches de SGA issues de la collection du CNR et préalablement caractérisées a été analysé. La classification des souches selon le type *emm* a été réalisée par analyses en composantes principales (PCA) et via un algorithme d'apprentissage supervisé (fonction « Classifier »). Un total de 199 souches responsables de 66 cas groupés caractérisées par électrophorèse en champs pulsé et réparties dans 8 types *emm* a été analysé par l'IR Biotyper® par analyse en composante principale et apprentissage autonome avec réalisation d'un dendrogramme.

Sur les 224 souches de SGA analysées, 222 types *emm* (99%) ont été correctement prédits. En revanche, ni le dendrogramme, ni l'analyse en composante principale n'ont permis de séparer les populations en clusters épidémiques et ce quel que soit le type *emm* en cause. En conclusion, le système IR Biotyper® permet de déterminer le type *emm* des souches de SGA de façon fiable après apprentissage supervisé de façon précise. Ses performances pour la distinction et le dépistage de clones épidémiques de SGA semblaient cependant insuffisantes.

- Typage des SGB :

Un total de 307 souches de SGB issues de la collection du CNR et préalablement caractérisées a été analysé. La classification des souches selon l'appartenance au clone hypervirulent CC-17 et le type capsulaire a été réalisée par analyses en composantes principales (PCA) et *via* un algorithme d'apprentissage supervisé (fonction « Classifier »). Quatre souches CC-17 provenant d'une épidémie d'infections néonatales ainsi que 24 souches CC-17 non reliées ont été analysées afin d'obtenir un dendrogramme qui a été comparé à l'analyse phylogénétique par séquençage de génome complet.

Sur les 307 souches analysées, 273 capsules (89%) ont été correctement typées et 299 souches (95%) ont été correctement assignées pour le CC-17. Une moins bonne prédiction de type capsulaire a été obtenue pour le type le moins représenté dans l'échantillon (type IV, 13 souches, 69% de réussite). En revanche, le dendrogramme issu de l'IR Biotyper® a réparti les souches épidémiques parmi les souches non reliées selon un arbre très différent de l'arbre phylogénétique obtenu par génomique. En conclusion, le système IR Biotyper® permet de déterminer l'appartenance au clone de SGB hyper-virulent CC-17 de façon satisfaisante mais une moindre précision a été observée pour le typage capsulaire. Ses performances pour la distinction des souches de cas groupés semblaient cependant insuffisantes.

- Conclusion :

L'ensemble des résultats obtenus pour le typage des SGA et des SGB indiquent que l'IR Biotyper® présente des performances satisfaisantes pour le typage *emm* des SGA, le typage CC-17 des SGB, mais non optimales pour le typage capsulaire des SGB. Ces résultats demeurent néanmoins à consolider du fait de possibles biais techniques, les analyses des souches de même type *emm* ou de même CC ayant été réalisées en série. Les performances de l'IR Biotyper pour l'analyse de cas groupés étaient en revanche insuffisantes.

Ces résultats ont fait l'objet de deux communications affichées en 2022 (RICAI, Paris) et une publication est en préparation.

- **TROD angine Streptatest® Biosynex**

Le CNR a été sollicité en décembre 2022 par l'ANSM dans le cadre des investigations concernant l'utilisation du TROD Biosynex pour le diagnostic d'angine dans le cadre de la recrudescence d'infections à SGA. Le CNR a testé plusieurs lots de ce dispositif avec une souche de SGA responsable d'une infection sévère qui aurait produit un résultat négatif en utilisation courante. Les résultats des tests ont montré que chacun des trois lots testés permettait de détecter la souche de SGA ainsi qu'une souche contrôle à des concentrations comprises entre 10⁶ et 10⁷ UFC/mL, seuils de détection conformes aux données publiées dans la littérature (Plainvert *et al*, Diagn Microbiol Infect Dis. 2015, PMID: 26159722). Le CNR a conclu que dans les conditions testées au laboratoire, aucun dysfonctionnement du TROD commercialisé par Biosynex n'avait été mis en évidence.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Sans objet.

2.4 Collections de matériel biologique

- **Collection biologique du CNR-Strep**

Le CNR réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. En 2022, 2 206 souches ont été expertisées par le CNR, portant l'ensemble de la collection générée entre avril 2006 et décembre 2022 à un total de 22 285 isolats cliniques (SGA n=12 611, 57% ; SGB n=5 654, 25% ; SGC/SGG n=1 765, 8% ; autres streptocoques n=2 255, 10% ; Fig. 1).

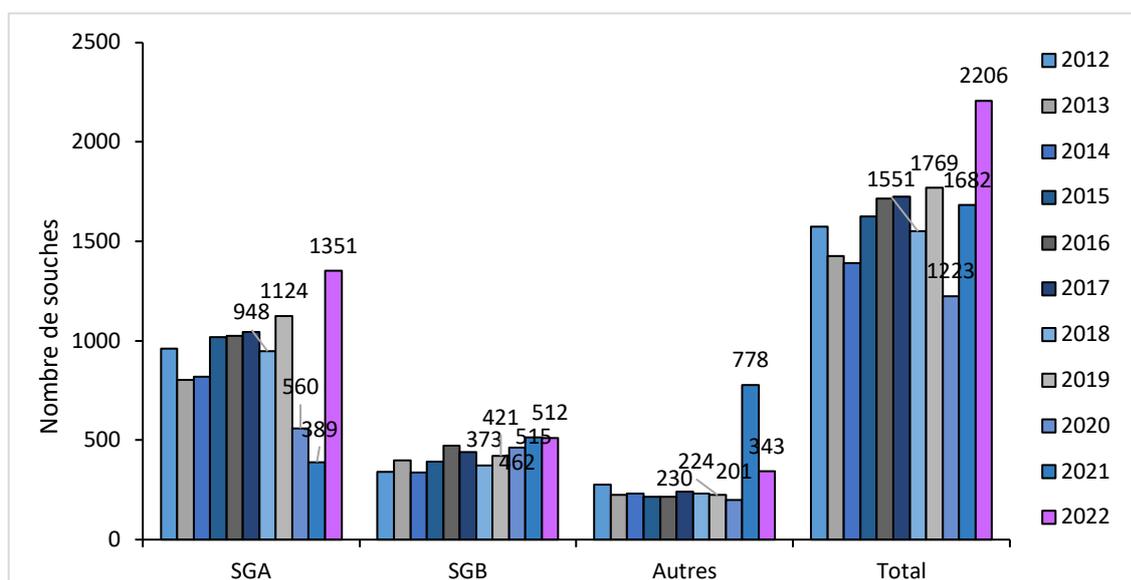


Figure 1. Évolution entre 2012-2022 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

Entre 2012 et 2022 le nombre de souches de streptocoques reçues par le CNR-Strep est en constante augmentation à l'exception des années 2020 et dans une moindre mesure 2021, marquées par la crise sanitaire et les mesures barrières inhérentes. Le pic observé en 2021 pour les espèces de streptocoques non SGA non SGB est en lien avec l'enquête ponctuelle pour la surveillance des infections invasives à streptocoques alpha ou non hémolytiques réalisée sur une période de 2 mois afin d'en étudier leur sensibilité aux antibiotiques. **Le pic observé en 2022 pour les SGA est en lien avec la recrudescence des infections invasives à SGA observée depuis**

l'automne 2022. Ainsi, une augmentation de 31% du nombre de souches expertisées par le CNR en 2022 a été observée par rapport à l'année 2021.

La répartition des isolats expertisés en 2022 selon leur origine géographique est présentée Fig. 2. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions.

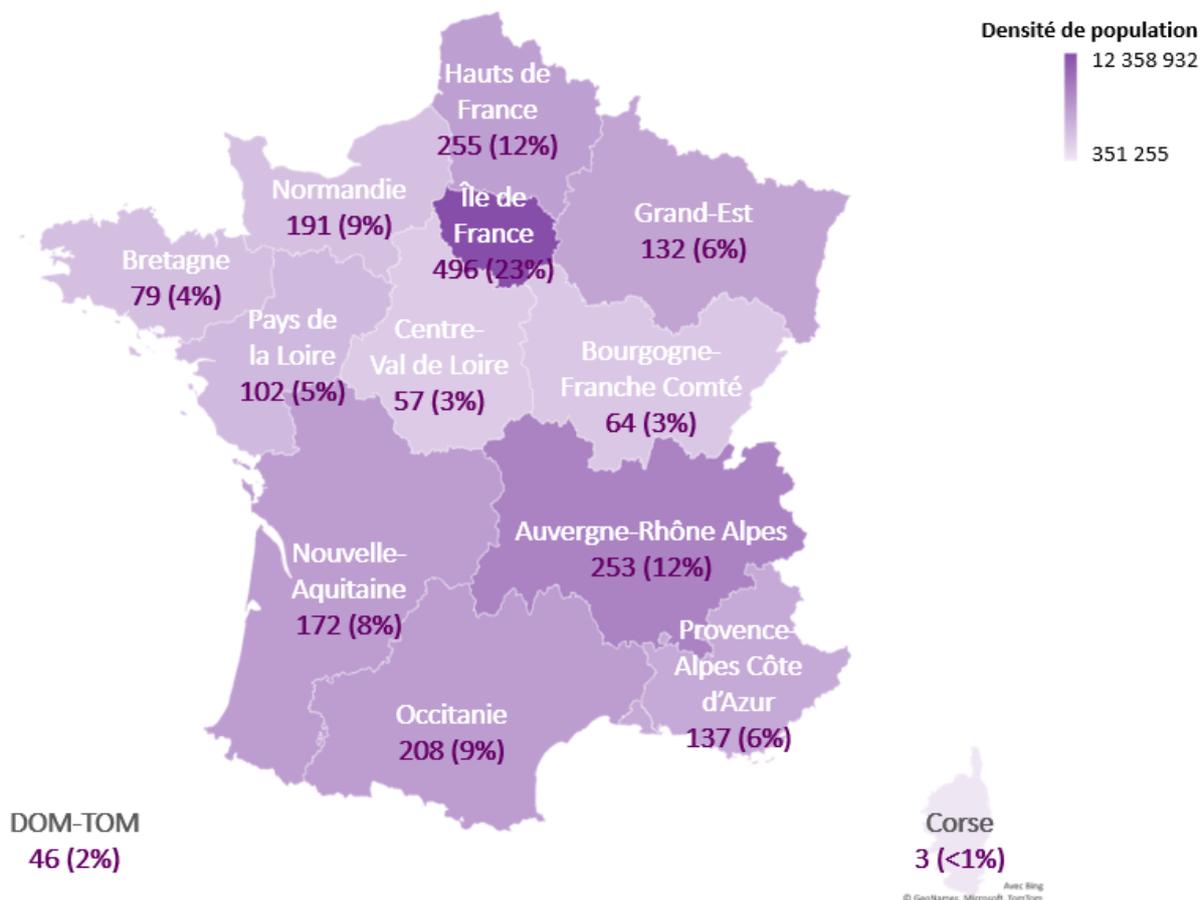


Figure 2. Répartition des 2 206 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2022 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2023).

En 2022, le CNR a également reçu 15 prélèvements biologiques ou extraits d'ADN dont la culture était stérile à des fins de recherche spécifique d'ADN de streptocoques par PCR.

L'organisation, les conditions de stockage et de mise à disposition des collections de matériel biologique du CNR sont fournies en annexe 1.

- **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 bactéries apparentés). Ces souches sont incluses dans le soucier 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 soucier contient plus de 3 000 entrées accessibles par recherche indépendante dans une base de données «Filemaker Pro11» automatiquement sauvegardée sur 2 disques durs.

- **Échantillons distribués en 2022**

Le CNR a été sollicité par l'ANSM pour l'envoi d'une souche de SGA responsable d'une infection invasive pédiatrique associée à un décès. La souche incriminée a été adressée à l'ANSM en décembre 2022.

2.5 Activités d'expertises

Le nombre de souches et de prélèvements expertisés par le CNR en 2022, leur provenance et le type de caractérisation réalisée selon l'espèce (SGA, SGB, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) et autres espèces) sont résumés Tableau I.

Tableau I. Souches et prélèvements expertisés par le CNR-Strep en 2022.

	SGA	SGB	SDSE	Autres espèces
Souches, provenance	1 352	512	259	112
CHU	614 (45,4%)	236 (46,1%)	146 (56,4%)	52 (46,4%)
CH	597 (44,2%)	261 (51,0%)	109 (42,1%)	57 (50,9%)
LABM privés	141 (10,4%)	15 (2,9%)	4 (1,5%)	3 (2,7%)
Prélèvements natifs, provenance	10	3	-	2
CHU	6 (60%)	1	-	1
CH	4 (40%)	2	-	1
LABM privés	-	-	-	-
Caractérisation (sur souches)				
Identification MALDI-tof (base CNR-Strep) + Antibiogramme	1 352	512	259	112
Identification moléculaire (séquençage du gène <i>sodA</i>)	-	-	-	51
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques	429	511	142	117
Génotypage <i>emm</i>	1 352	-	259	-
Génotypage capsulaire	-	512	-	-
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent	1 352	512	259	-
WGS	83	71	-	-
Caractérisation (sur prélèvements)				
Détection moléculaire par PCR spécifique	10	3	-	-
Détection moléculaire par PCR <i>sodA</i>	-	-	-	2
Délai moyen de restitution	6 jours ouvrés pour les analyses standard ; variable pour les analyses des génomes			

Le CNR a reçu 4 souches provenant de l'étranger (Suisse, Monaco et Luxembourg) pour expertise en 2022.

2.6 Activités de séquençage

Ne sont mentionnées ici que les activités relatives au séquençage complet du génome (toutes les souches de SGA et SDSE sont en effet soumises à séquençage Sanger de la partie variable du gène *emm* après amplification de celle-ci par PCR, soit un total de 1 611 séquences pour l'année 2022).

En 2022, le CNR a eu recours au séquençage complet du génome pour un total de 154 souches de streptocoques, incluant 83 souches de SGA (sur 1 053 souches non redondantes) et 71 souches de SGB (sur 501 souches non redondantes), soit respectivement 7,8% et 14,2% des cas. Aucun séquençage complet de génome n'a été réalisé pour des souches appartenant à d'autres espèces. L'ascension de l'activité de séquençage observée en 2021 se poursuit (Figure 3).

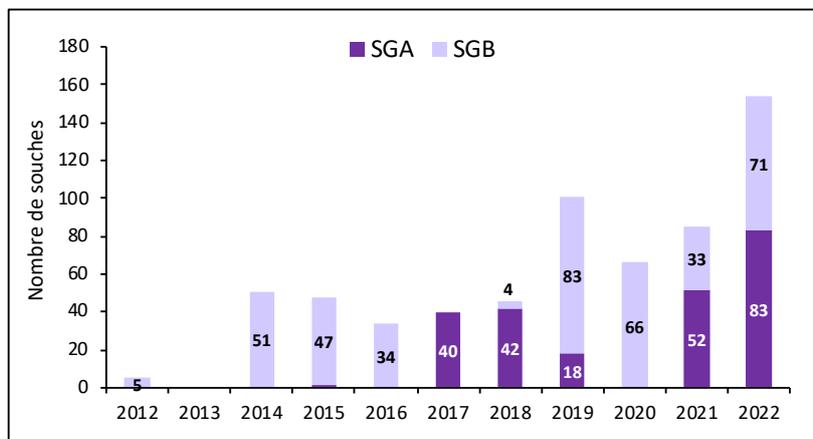


Figure 3. Nombre annuel de séquençages complets de génomes réalisés par le CNR-Strep entre 2012 et 2022.

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
<input checked="" type="checkbox"/> NON	
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Accès interne pour le séquençage Sanger : Service de Médecine Génomique, Hôpital Cochin Accès externe pour le séquençage NGS : plateforme P2M, Institut Pasteur Paris
	Accès interne : séquenceur Sanger 3500 DX XL ; Accès externe : séquenceur Illumina

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
<input type="checkbox"/> NON	
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Accès externe, plateforme P2M, et interne, plateforme Genom'IC, Institut Cochin
	Outils maison et outils open source : Galaxy, CGE Phylogeny

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?	
<input type="checkbox"/> NON	
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Investigations d'épidémies et surveillance épidémiologique. Pour le SGA : - investigation de 12 cas groupés regroupant 31 souches ; - surveillance des infections invasives et du clone pandémique M1 _{UK} en particulier au cours de la recrudescence des infections pédiatriques observée à partir de novembre 2022. Pour le SGB : - investigation d'un cas groupé en réanimation néonatale regroupant 4 souches ; - investigation des infections néonatales récidivantes ; - surveillance des infections invasives néonatales et adultes.

Analyses bio-informatiques conduites

En 2022, les analyses bio-informatiques incluaient MLST *in silico*, core genome MLST (cgMLST), prédiction *in silico* du type capsulaire pour les SGB, résistome, virulome, analyse phylogénétique et analyse de SNPs.

Ces analyses ont été faites soit en complément des techniques habituelles de typage utilisées par le CNR lorsque celles-ci sont mises en défaut, en particulier pour le typage capsulaire des SGB ou la recherche de gènes de résistance aux antibiotiques (toutes deux réalisées par PCR multiplexe) ou en première ligne pour typage MLST, virulome et analyse phylogénétique.

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

31 souches

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

123 souches

Modalités de sélection des souches :

- Systématique pour les souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes.
- Echantillonnage dans les autres cas, représentatif des principales manifestations cliniques et des génotypes circulants tels qu'identifiés par les techniques conventionnelles mises en oeuvre.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Dans les bases de données fermées : Les séquences brutes sont conservées par la plateforme P2M de l'Institut Pasteur et par le CNR.

Dans des bases de données publiques : les séquences brutes de génomes associées à des publications sont déposées dans NCBI, avec métadata.

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Le CNR est amené à recevoir les séquences produites par ses correspondants et à les analyser à la demande. Réciproquement, le CNR peut partager les séquences produites avec ses correspondants pour des projets ponctuels.

En 2022, aucune séquence produite par le CNR n'a été partagée directement avec d'autres laboratoires et aucune séquence n'a été reçue en provenance d'autres laboratoires.

3. Activités de surveillance

FAITS MARQUANTS 2022

<ul style="list-style-type: none">◇ SGA◇ Résurgence des infections à SGA à partir de l'été-automne 2022 particulièrement marquée chez les enfants◇ Augmentation de la fréquence des manifestations pleuro-pulmonaires◇ Augmentation de la fréquence des génotypes <i>emm1</i> et <i>emm12</i> qui représentent près de 40% des cas adultes et 80% des cas pédiatriques◇ La résistance à l'érythromycine atteint 8% des souches invasives
<ul style="list-style-type: none">◇ SGB◇ Recrutement stable pour les infections néonatales, en augmentation pour les infections de l'adulte◇ Prédominance des infections tardives (70%) et du clone CC-17 (59%) dans les infections néonatales◇ Fréquence stable du sous-clone CC-17 multirésistant ayant émergé en 2012 (10% des infections néonatales)◇ Émergence d'un clone CC-17 de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine à surveiller
<ul style="list-style-type: none">◇ SDSE◇ Augmentation régulière du recrutement, multiplié par 4 en 10 ans◇ Susceptibilité accrue des personnes de sexe masculin, âgées de plus de 65 ans (âge médian 76 ans)◇ Expansion et diffusion du génotype STG62647 (1/3 des cas en 2022)

3.1 Description du réseau de partenaires

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 408 laboratoires (+ 2% par rapport à 2021), incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU (11%), 243 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (60%) et 120 LBM privés de ville (29%). Ce réseau est réparti sur l'ensemble du territoire ainsi que parmi les territoires ultra-marins qui représentent 4% des correspondants (Fig. 4). 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. Le recrutement du CNR-Strep est assuré par un réseau comprenant un minimum de 15 laboratoires dans chaque région (sauf Corse n=5). La couverture régionale est ainsi assurée par un nombre médian de 3 laboratoires dans chacun des départements (excepté le Gers et la Haute-Marne). L'ensemble de ces laboratoires contribue à la bonne couverture du territoire national.

Parmi ces 408 laboratoires correspondants, 326 (80%) sont inscrits sur le site internet du CNR-Strep et disposent ainsi de leurs résultats sécurisés accessibles en ligne.

Le CNR-Strep répond également aux demandes d'expertise des souches de streptocoques adressées par 3 laboratoires localisés à l'étranger, à Genève, Monaco et au Luxembourg.

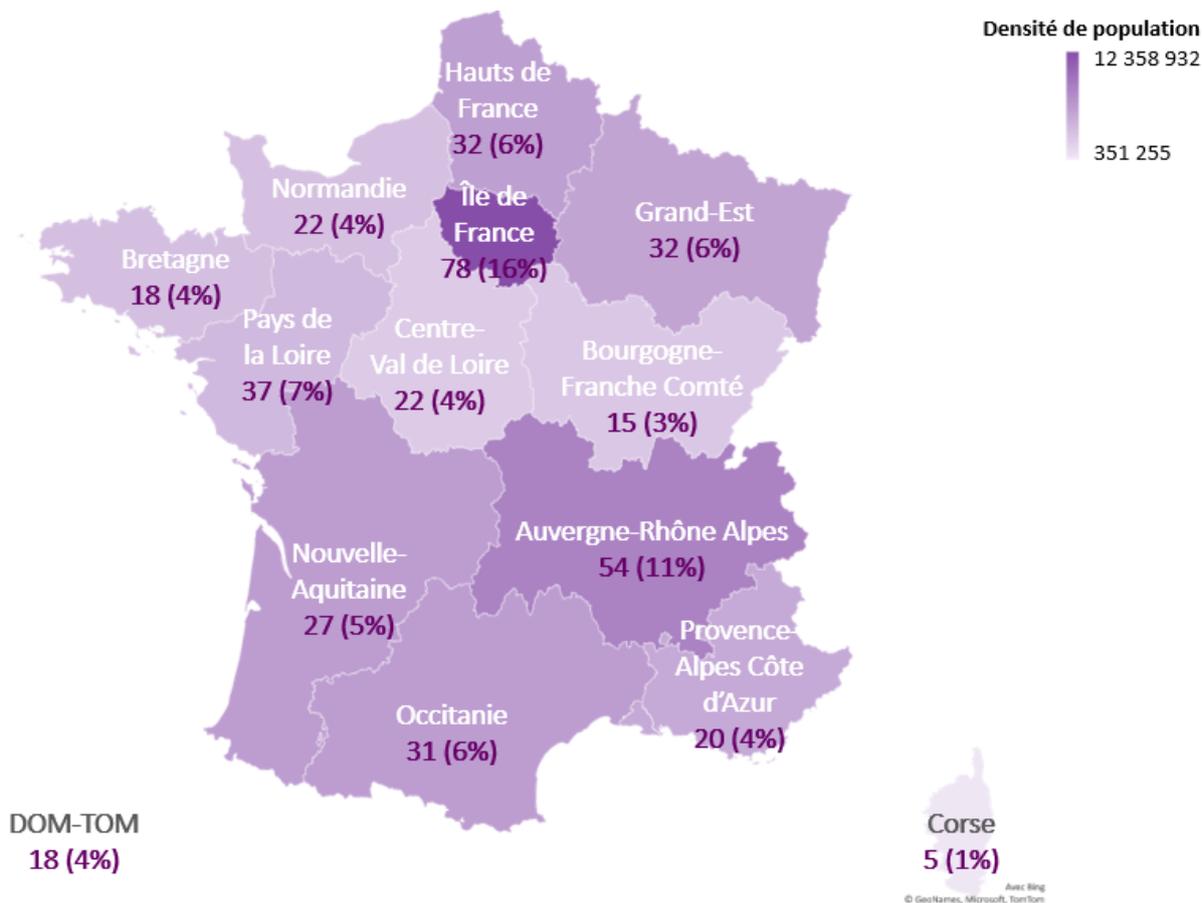


Figure 4. Répartition des 408 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2023).

Les laboratoires français participants au réseau du CNR-Strep sont invités à adresser toutes les souches de streptocoques responsables d'infections invasives.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Infections à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A, SGA)

Alors que le recrutement des souches invasives de SGA reçues par le CNR-Strep avait été divisé par deux pendant la période 2020-2021 en lien avec les mesures barrières inhérentes à la pandémie de Covid-19, le second semestre 2022 a été marqué par une **recrudescence majeure de ces infections invasives, particulièrement chez les enfants** (Fig. 5 et 6). Ainsi en 2022, 1 351 isolats de SGA ont été reçus par le CNR-Strep dont 845 (62,5%) au cours du dernier trimestre. Au cours du seul mois de décembre 2022, le CNR-Strep a reçu 586 isolats (43,4%), soit un effectif 6 fois supérieur à celui du mois de décembre 2019. Parmi ces 1 351 isolats de SGA, le total des souches invasives après dé-doublonnage s'élevait à 1 053.

Les données du CNR, confirmées par les données du réseau national EPIBAC ainsi que par les autorités sanitaires de différents pays européens ont conduit la DGS à émettre le **6 décembre 2022 une alerte sanitaire relative à la recrudescence des infections invasives à SGA**. Cette alerte invitait également l'ensemble des laboratoires à envoyer leurs souches invasives de SGA au CNR afin d'identifier un éventuel clone épidémique.

Au regard des données recueillies sur la période 2012-2022 par le réseau EPIBAC, on peut estimer que le CNR-Strep expertise approximativement 35% des souches de SGA responsables d'infections invasives de l'adulte et 48% des infections invasives pédiatriques en France (Fig. 5). Au second semestre 2022 le recrutement du CNR a été impacté par la note de la DGS et son analyse, une fois les données EPIBAC disponibles, devra être pondérée.

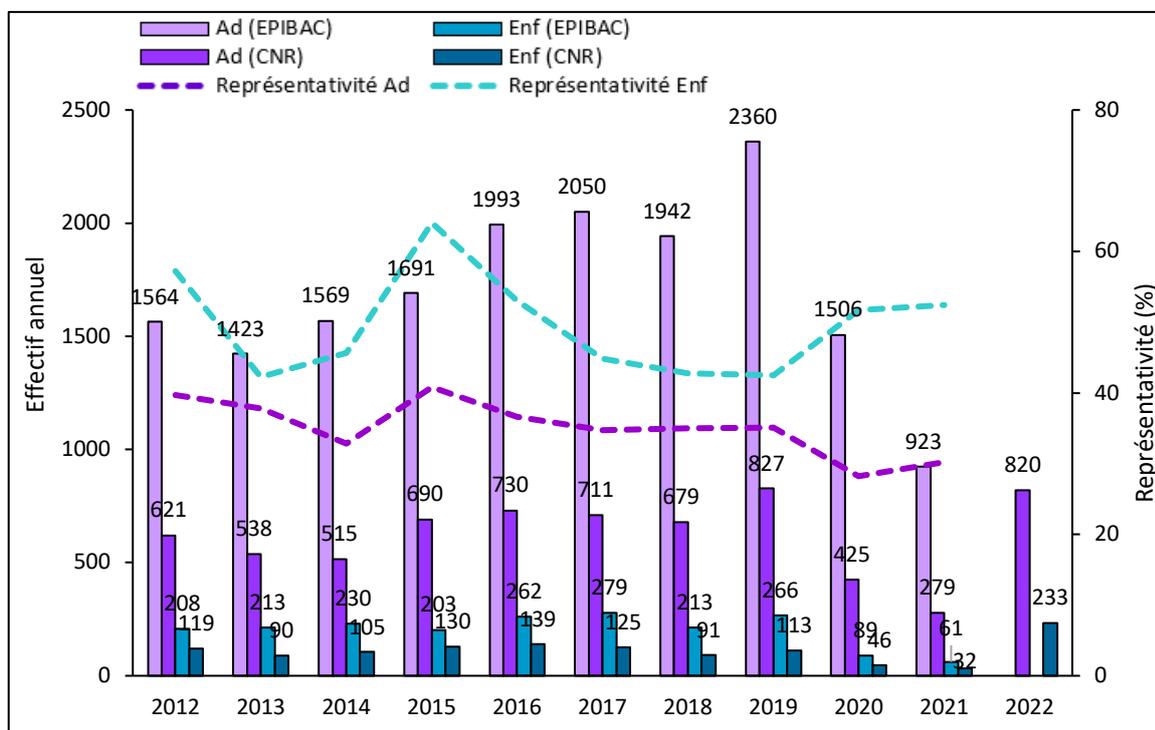


Figure 5. Recrutement annuel des souches invasives de SGA par le CNR-Strep comparativement aux données EPIBAC (2012-2022).

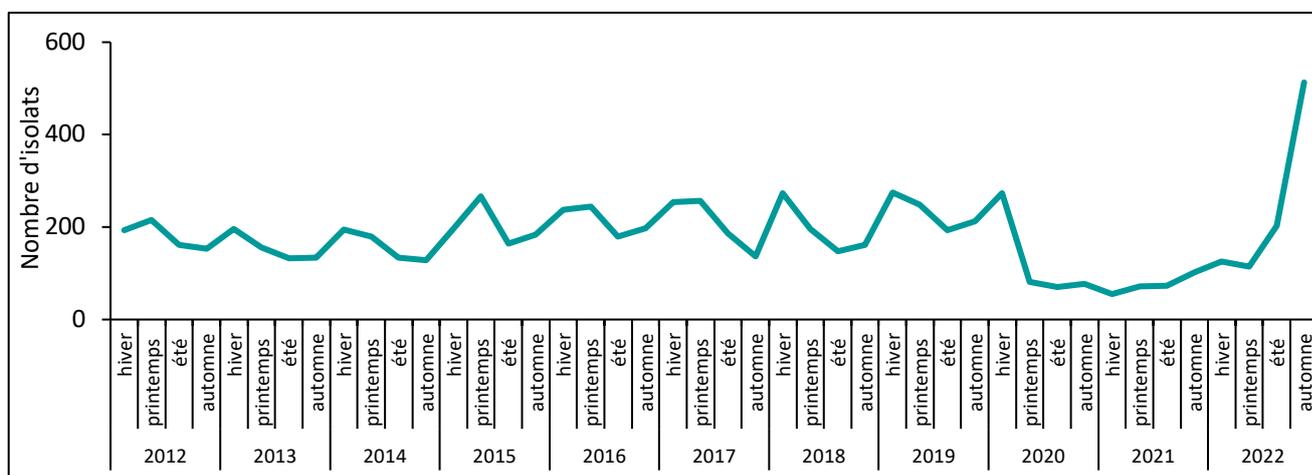


Figure 6. Répartition saisonnière des souches invasives de SGA reçues au CNR-Strep (2012-2022).

L'origine géographique des 1 351 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep au cours de l'année 2022, est représentée sur la Figure 7.

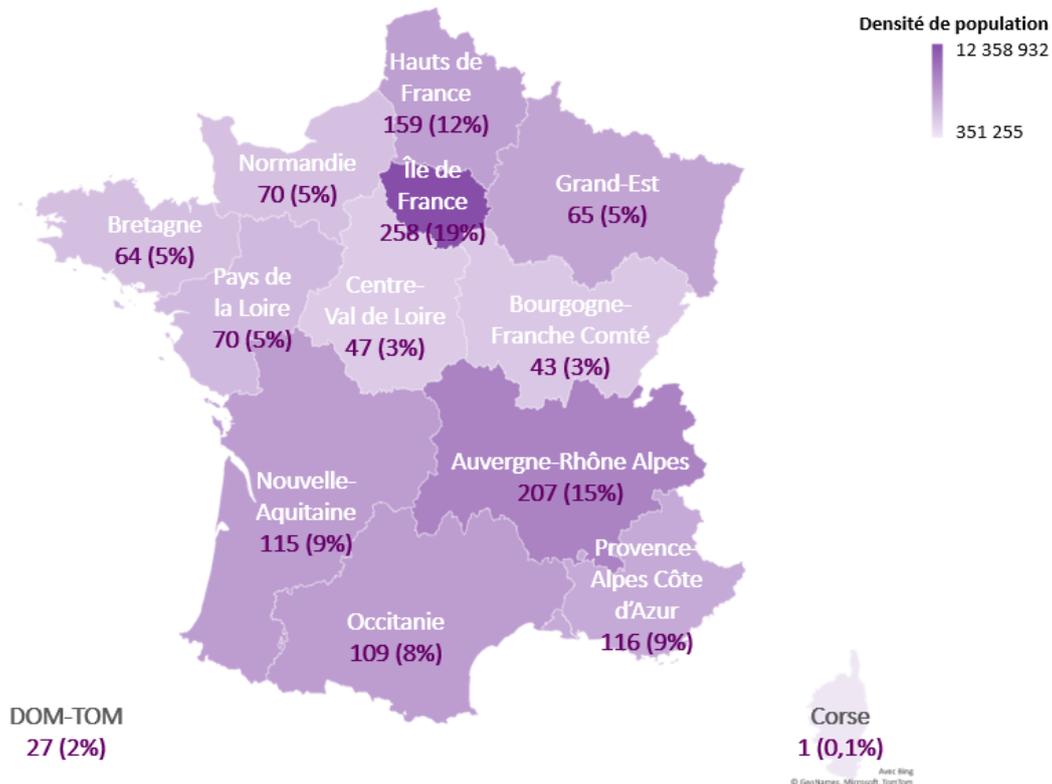


Figure 7. Répartition des 1 351 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2022 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2023).

La répartition des souches de SGA reçues par le CNR-Strep selon les régions géographiques en 2022 est strictement superposable à celle de 2012-2021. Ce sont les laboratoires situés en Île-de-France qui sont les plus importants pourvoyeurs de souches, suivis par ceux localisés en Rhône-Alpes (258/1 351 et 207/1 351, soit 19% et 15%). Ainsi la recrudescence des cas d'infections invasives à SGA observée en 2022 a concerné l'ensemble du territoire.

La distribution par tranches d'âge des souches invasives reçues en 2022 est marquée par une proportion inhabituellement élevée (25,2%) des cas survenus avant 18 ans (Fig. 8). Les infections invasives à SGA normalement rares avant 18 ans sont plus fréquentes à partir de 65 ans. Les résultats d'expertise de ces souches au regard de l'évolution épidémiologique observée aux cours des 10 dernières années (mandature 2012-2016 et mandature 2017-2021) sont détaillés dans les sections suivantes.

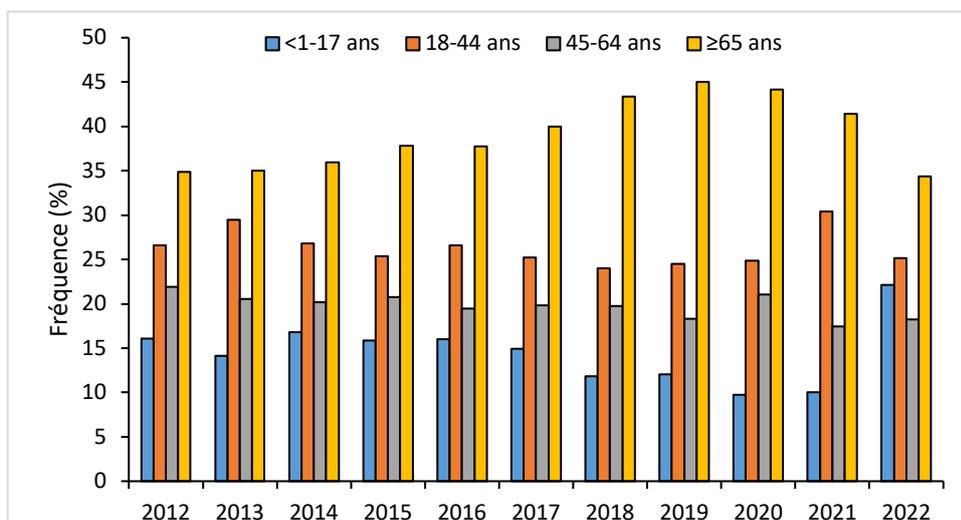


Figure 8. Répartition par tranches d'âge des cas d'infections invasives de SGA expertisés par le CNR-Strep (2012-2022).

A. SGA et infections invasives de l'adulte

En 2022, 820 cas d'infections invasives à SGA chez d'adulte (≥ 18 ans) ont été expertisés.

En complément de ces 820 isolats de SGA responsables d'infections invasives chez d'adulte, 158 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 dé-doublonnés 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 9. En 2022, comme tout au long de la mandature 2017-2021 et de la précédente, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (66% ; n=544) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements de la peau et des tissus mous (n=107 ; 13%). La fréquence des prélèvements gynéco-obstétricaux, ostéo-articulaires et pleuro-pulmonaires est restée stable comparativement aux deux mandatures précédentes. 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 l'année considérée.

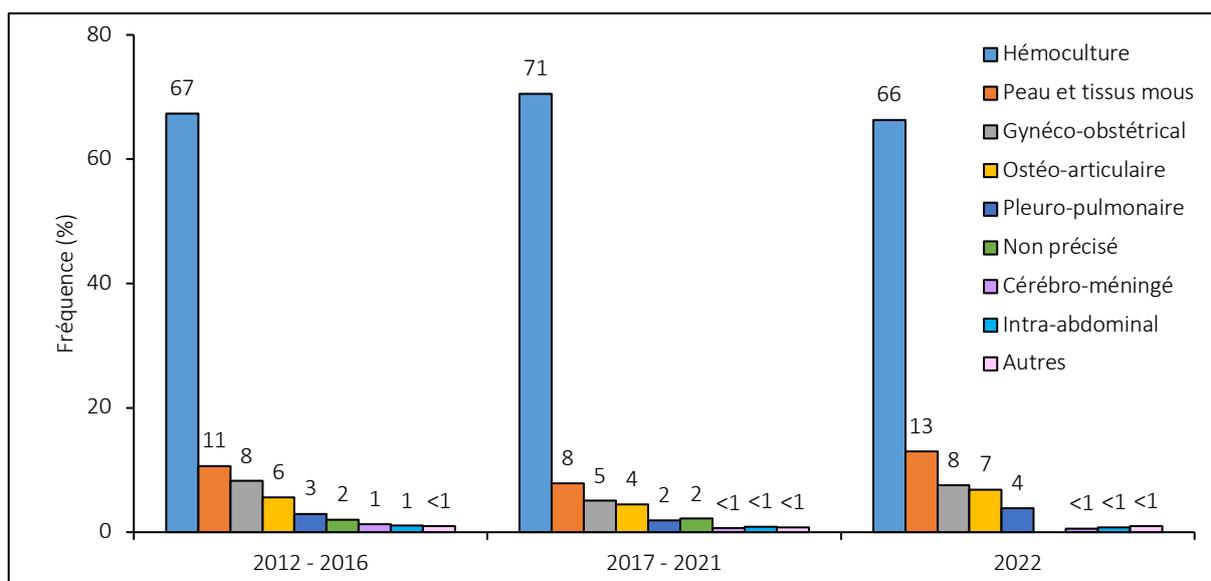


Figure 9. Répartition par type de prélèvement des souches invasives de SGA chez l'adulte expertisés par le CNR-Strep (2012-2022).

Le détail des manifestations cliniques relatives à ces souches invasives de SGA est présenté sur les Figures 10 et 11 et les Tableaux II et III.

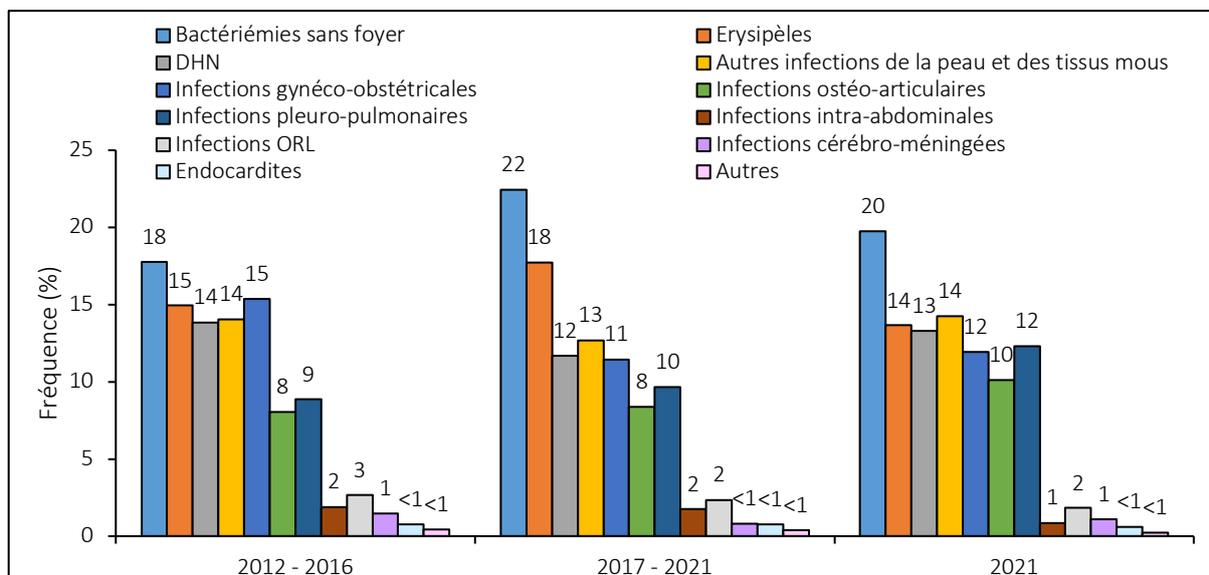


Figure 10. Fréquence des infections invasives à SGA chez l'adulte expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

La fréquence des principales manifestations cliniques rapportées au CNR-Strep en 2022 est restée globalement stable (Fig. 10). 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 41% en 2022 (n=338). Parmi ces IPTM, les érysipèles représentaient 35% des cas entre 2012-2016, 42% entre 2017-2021 et 33% (n=112) en 2022. Les cas de dermohypodermite nécrosante (DHN) représentaient 32% entre 2012-2016, 28% entre 2017-2021 et 32% (n=109) en 2022. Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 18% des cas entre 2012-2016, 22% entre 2017-2021 et 20% (n=162) en 2022. Les cas infections gynéco-obstétricales représentaient quant à elles 15% entre 2012-2016, 11% entre 2017-2021 et 12% en 2022 (n=98).

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 2022, parmi les 98 infections gynéco-obstétricales rapportées au CNR-Strep, 71 d'entre elles étaient survenues dans un contexte de grossesse incluant 55 endométrites, 10 bactériémies et 6 infections intra-utérines. En dehors de ces cas survenus dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales (n=27) comprenaient 7 endométrites survenues en dehors de tout contexte obstétrical, 10 infections génitales hautes, 3 infections liées à un dispositif intra-utérin, 5 péritonites pelviennes et 2 bactériémies à porte d'entrée génitale.

L'année 2022 se singularise par une **augmentation significative de la fréquence des infections pleuro-pulmonaires** atteignant 12,3% (n=101/820) contre 9,7% sur la période 2017-2021 (p<0,05). Un contexte de surinfection virale a été rapporté pour 9 patients (8,9%) dont l'âge s'échelonnait entre 27 et 93 ans, impliquant les virus de la grippe, VRS ou Covid-19. Les cas d'infections ostéo-articulaires représentaient 8% des cas entre 2012-2016 et également entre 2017-2021 et 10% en 2022 (n=83). Enfin, les infections intra-abdominales, ORL, cérébro-méningées, les endocardites et les infections autres incluant les infections urinaires et oculaires surviennent beaucoup plus rarement et représentaient au maximum 3% des infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep. Ainsi en 2022, ces infections invasives rares incluaient 15 cas d'infections ORL (1,8%), 9 cas d'infections cérébro-méningées (1,1%), 7 cas d'infections intra-abdominales (0,9%), 5 endocardites (0,6%) et 2 cas d'infections urinaires (0,2%).

Manifestations cliniques par tranches d'âge

La fréquence des différentes manifestations cliniques invasives à SGA décrites en 2022 et sur l'ensemble des 5 dernières années est présentée selon les données démographiques des patients dans la Figure 11.

En 2022, comme jusqu'en 2019, les bactériémies sans foyer identifié et les IPTM sont survenues plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans ($p < 0,0001$). Cette caractéristique qui n'avait pas été observée en 2020 et 2021 constituait donc un épiphénomène potentiellement en lien avec les mesures barrières. De la même façon, alors que les DHN étaient surreprésentées chez les patients de sexe masculin jusqu'en 2019, cette tendance non observée entre 2020 et 2021, s'est réverifiée en 2022. En effet, toutes tranches d'âges confondues, la survenue d'une DHN en 2022 était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (respectivement 19,2% versus 11,9% ; $p < 0,05$). De même, la survenue d'une infection ostéo-articulaire en 2022 était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (respectivement 16,4% versus 7,3% ; $p < 0,0001$). Les infections gynéco-obstétricales représentaient encore en 2022 la plus fréquente des manifestations cliniques des infections invasives à SGA chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans ($n = 88/173$; 50,9% ; $p < 0,0001$). Enfin, les cas d'érysipèles restaient en 2022, comme les années précédentes, surreprésentés chez les patients de plus de 65 ans, probablement en lien avec des troubles vasculaires.

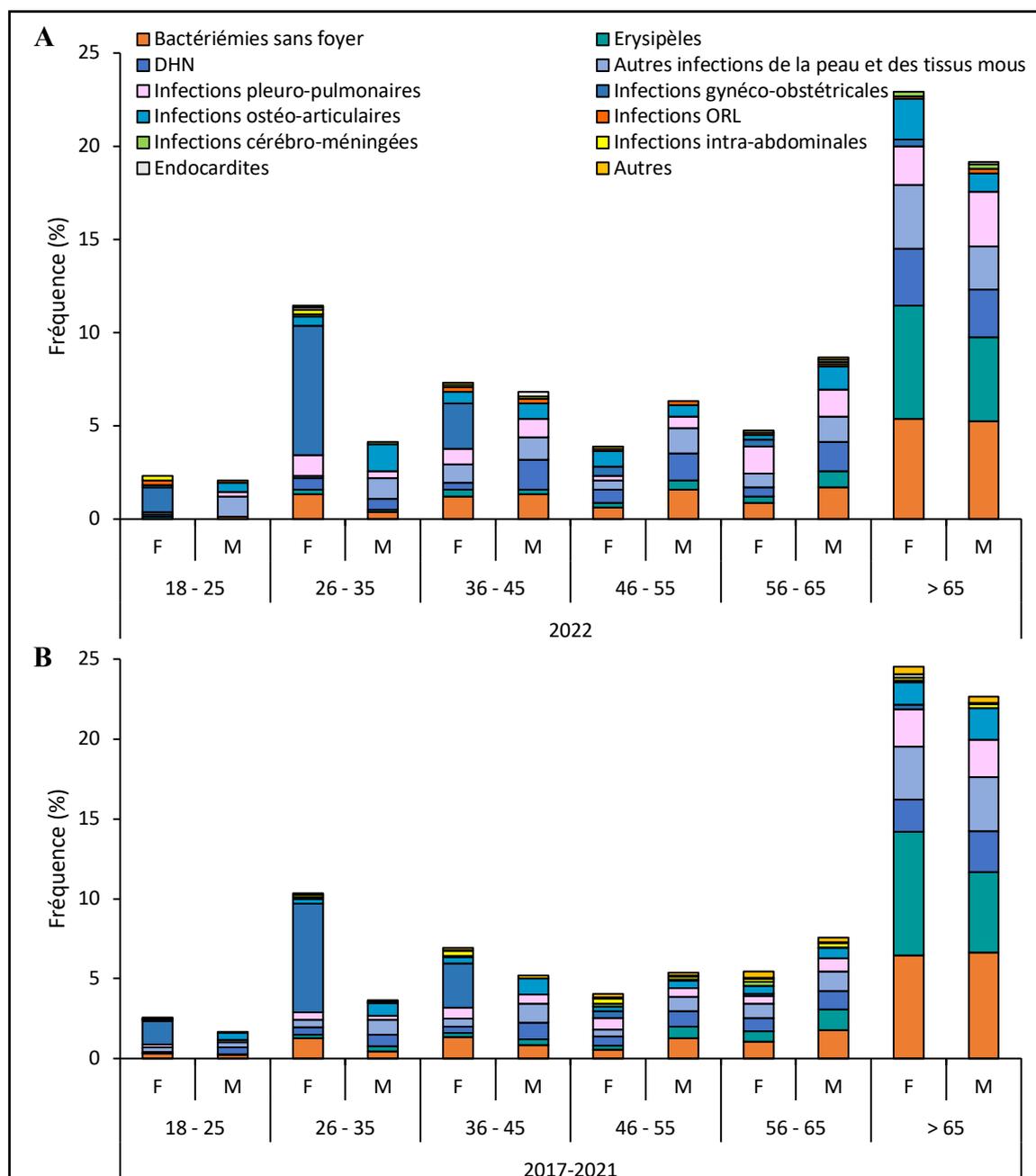


Figure 11. Fréquence par tranches d'âge des différentes manifestations cliniques des infections invasives à SGA chez l'adulte expertisées par le CNR-Strep (A) en 2022 et (B) sur les 5 dernières années (2017-2022).

Syndrome de choc toxique

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 129 patients en 2022, soit 15,8% des infections invasives (Tableau II). La fréquence de survenue des SCTS est passée de 19,5% sur la période 2012-2016 à 16,5% entre 2017-2021 pour atteindre 15,8% en 2022. Malgré cette diminution significative de la fréquence des SCTS ($p < 0,05$), certaines manifestations cliniques telles les DHN et les infections pleuro-pulmonaires sont particulièrement surreprésentées parmi les cas de SCTS ($p < 0,0001$).

Tableau II. Fréquence des syndromes de chocs toxiques streptococciques à SGA chez l'adulte (2012-2022).

Manifestations cliniques	2012-2016				2017-2021				2022			
	Total	SCTS	(%)	NR	Total	SCTS	(%)	NR	Total	SCTS	(%)	NR
Bactériémies sans foyer	549	106	(19,6)	7	655	113	(17,5)	10	162	25	(15,7)	3
Erysipèles	462	59	(12,8)	1	518	37	(7,3)	8	112	13	(11,6)	
DHN	428	152	(35,5)		341	110	(32,3)		109	37	(33,9)	
Autres IPTM	434	77	(17,8)	2	370	47	(12,7)		117	9	(7,8)	1
Infections gynéco-obstétricales	475	53	(11,2)	1	334	34	(10,2)	1	98	6	(6,1)	
Infections ostéo-articulaires	249	30	(12,1)	1	244	18	(7,5)	3	83	4	(4,8)	
Infections pleuro-pulmonaires	274	79	(28,8)		282	89	(31,6)		101	29	(28,7)	
Infections intra-abdominales	58	18	(31,6)	1	51	16	(32,0)	1	7	3	(42,9)	
Infections ORL	82	10	(12,3)	1	68	10	(14,7)		15	3	(20,0)	
Infections cérébro-méningées	45	11	(25,0)	1	24	3	(13,6)	2	9	-	-	
Endocardites	23	5	(21,7)		22	1	(4,5)		5	-	-	
Autres	13	-	-		11	-	-		2	-	-	
Total	3092	600	(19,5)	15	2920	478	(16,5)	25	820	129	(15,8)	4

DHN : dermohypodermes nécrosantes ; NR : non renseigné ; IPTM : infection de la peau et des tissus mous ; SCTS : syndrome de choc toxique streptococcique.

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 30,2% en 2022. 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 III. En 2022, comme précédemment, les taux de mortalité les plus élevés concernaient les infections pleuro-pulmonaires et les DHN. 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 2022, 78 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 9,6% des cas.

Tableau III. Taux de mortalité et manifestations cliniques des infections invasives à SGA chez l'adulte (2012-2022).

Manifestations cliniques	2012-2016				2017-2021				2022			
	Total	Décès	(%)	NR	Total	Décès	(%)	NR	Total	Décès	(%)	NR
Bactériémies sans foyer	549	114	(18,1)	7	655	88	(13,6)	10	162	12	(7,5)	3
Erysipèles	462	30	(7,3)	1	518	28	(5,5)	8	112	14	(12,5)	
DHN	428	70	(32,0)		341	40	(11,7)		109	17	(15,6)	
Autres IPTM	434	32	(13,0)	2	370	26	(7,0)		117	6	(5,2)	1
Infections gynéco-obstétricales	475	13	(10,0)	1	334	5	(1,5)	1	98	4	(4,1)	
Infections ostéo-articulaires	249	10	(7,5)	1	244	-	-	3	83	3	(3,6)	
Infections pleuro-pulmonaires	274	48	(32,0)		282	54	(19,1)		101	21	(20,8)	
Infections intra-abdominales	58	11	(32,0)	1	51	4	(8,0)	1	7	-	-	
Infections ORL	82	5	(15,0)	1	68	4	(5,9)		15	-	-	
Infections cérébro-méningées	45	5	(14,0)	1	24	1	(4,5)	2	9	1	(11,1)	
Endocardites	23	2	(4,5)		22	2	(9,1)		5	-	-	
Autres	13	-	-		11	-	-		2	-	-	
Total	3092	340	(11,0)	15	2920	252	(8,7)	25	820	78	(9,6)	4

DHN : dermohypodermes nécrosantes ; NR : non renseigné ; IPTM : infection de la peau et des tissus mous.

Caractéristiques moléculaires : génotype emm

Entre 2012 et 2021 un total de 126 génotypes *emm* différents a été identifié parmi les souches invasives de SGA expertisées par le CNR, auxquels viennent s'ajouter 4 nouveaux génotypes *emm* identifiés en 2022. La répartition des 10 génotypes *emm* les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives à SGA depuis 2012 est détaillée Figures 12 et 13.

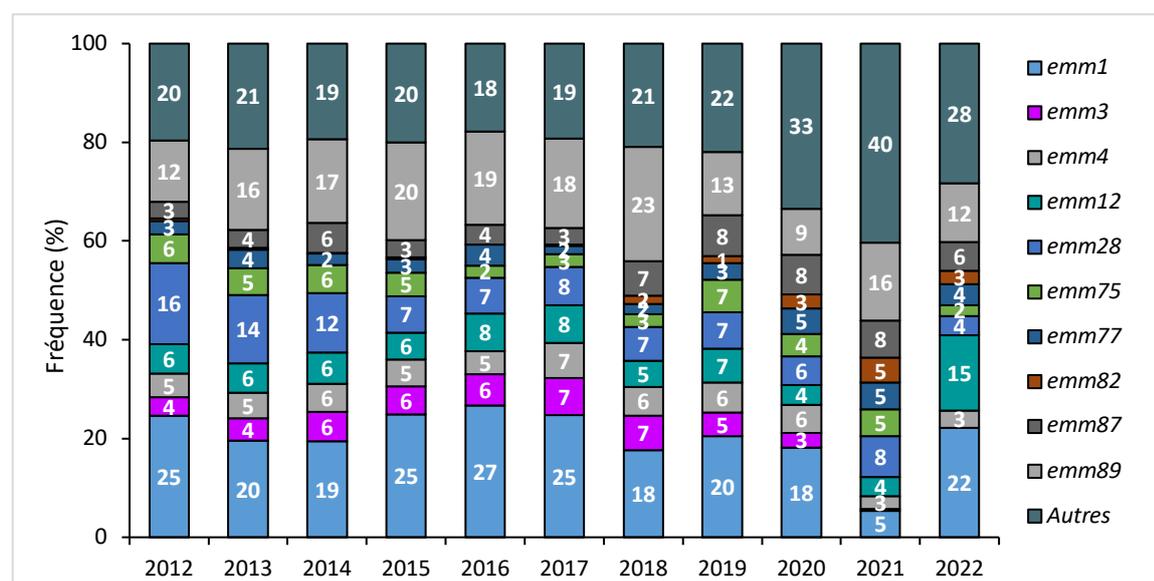


Figure 12. Fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives à SGA chez l'adulte (2012-2022).

Entre 2012 et 2022, 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 plus de 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. Dans ce

contexte l'année 2022 se distingue par la **résurgence des souches de génotype *emm1* qui atteignent 22% et l'émergence du génotype *emm12* dont la fréquence a été multipliée par trois**. La proportion mensuelle du génotype *emm12* a augmenté en mai 2022 avant de se stabiliser contrairement à celle du génotype *emm1* identifié seulement à partir du mois de juin et qui devient nettement majoritaire au dernier trimestre 2022 (Figure 13). Comme en 2021 et contrairement aux années précédentes, aucune souche de génotype *emm3*, associé comme le génotype *emm1* au SCTS, n'a été identifiée.

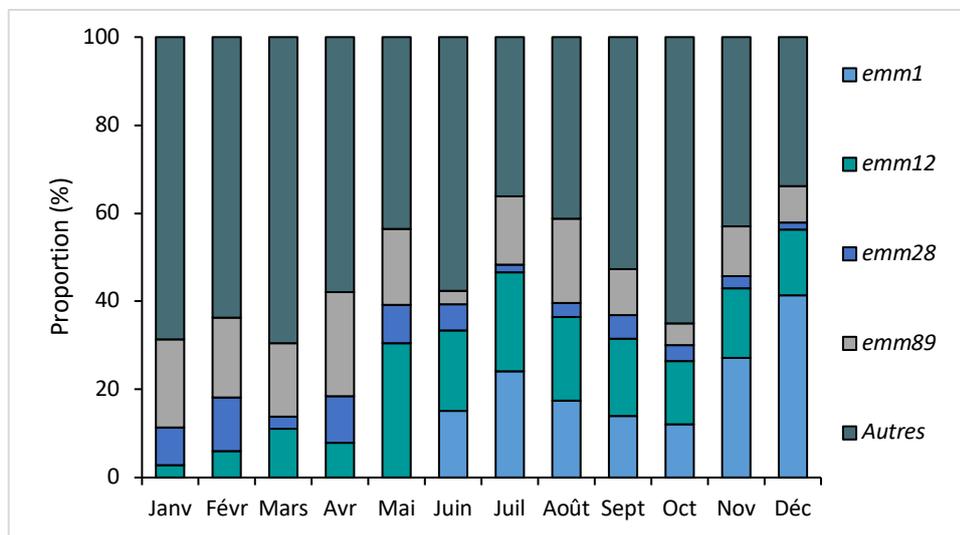


Figure 13. Fréquence mensuelle des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives à SGA chez l'adulte en 2022.

Génotypes emm et manifestations cliniques

En 2022 comme les années précédentes, les souches de génotype *emm1* sont associées dans 26% des cas à un SCTS, de manière significativement supérieure aux autres génotypes *emm* ($p < 0,0001$). La survenue d'un SCTS est rapportée dans 18% des cas associés à une souche de génotype *emm12* (Fig. 14).

La fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types de manifestations cliniques invasives en 2022 est présentée Figure 15. Les principaux génotypes *emm* sont représentés parmi chaque type de manifestation clinique. Les infections pleuro-pulmonaires étaient notamment principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* ($n=48/101$; 48,5%). Les souches responsables des cas de DHN appartenait par ordre de fréquence aux génotypes *emm1* (24,8%) et *emm12* (22,0%). Le génotype *emm12* était responsable de 12 à 22% de chaque type de manifestation clinique.

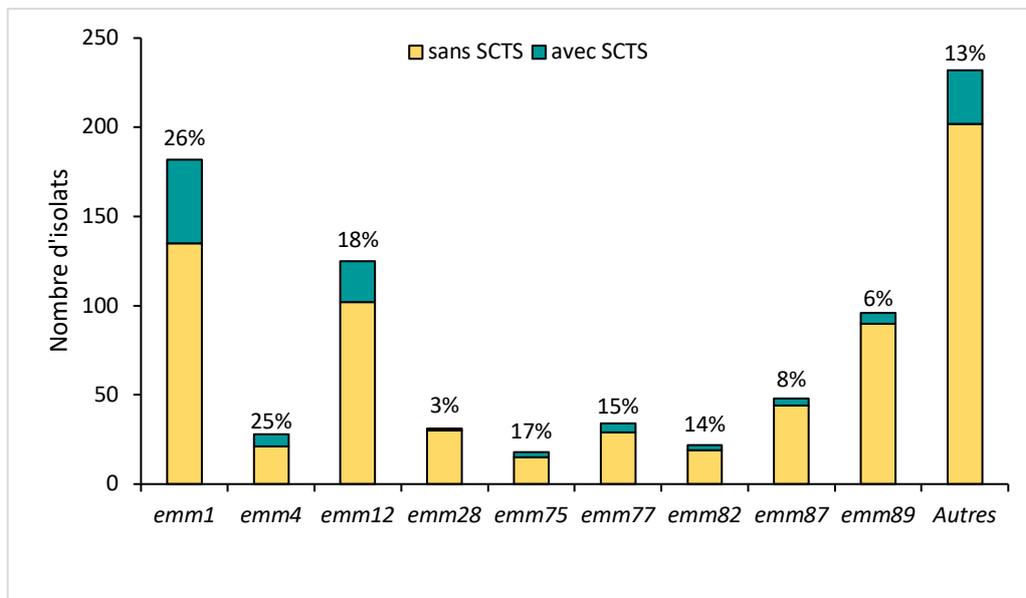


Figure 14. Fréquence de survenue d'un SCTS parmi les principaux génotypes emm responsables d'infections invasives à SGA chez l'adulte en 2022.

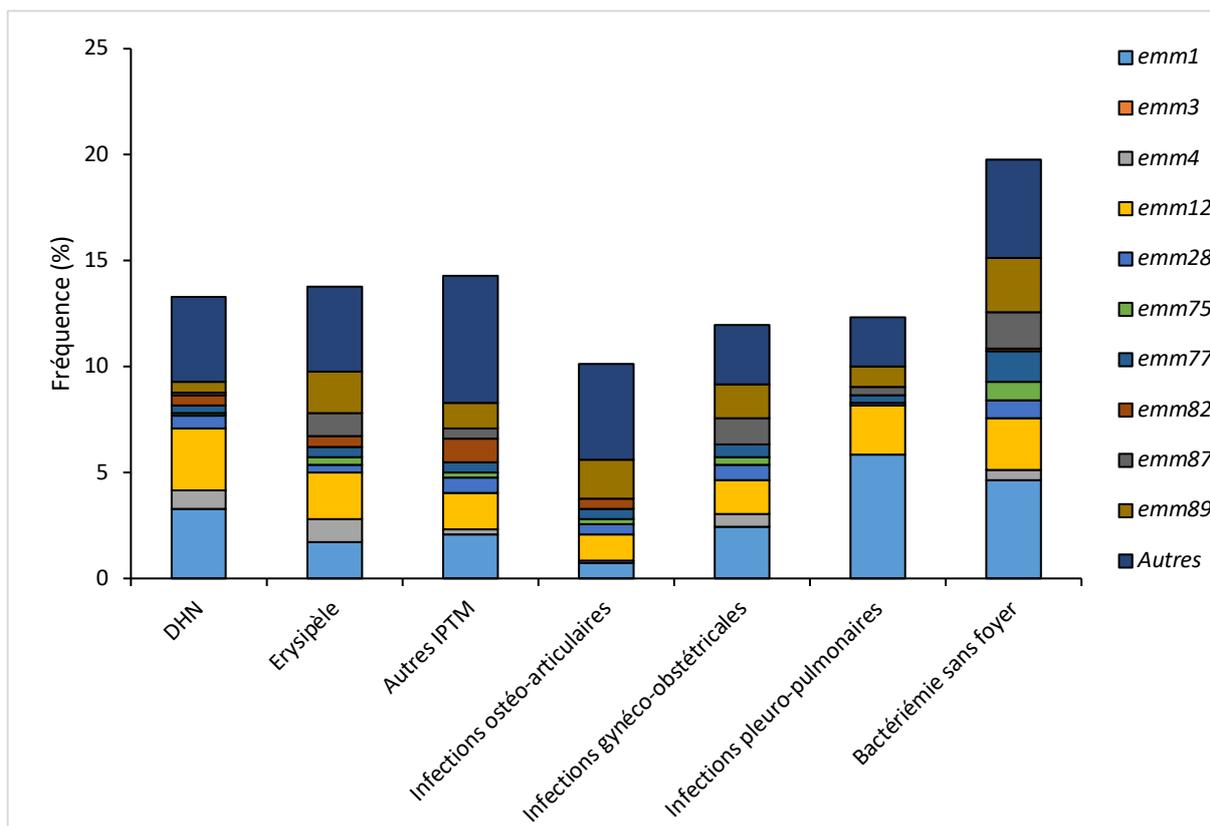


Figure 15. Fréquence des principaux génotypes emm parmi les différents types d'infections invasives à SGA chez l'adulte en 2022. DHN : dermohypondermites nécrosantes ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

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 16. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase a été détecté parmi les 820 souches expertisées en 2022 à l'exception d'une souche de génotype *emm12* qui fera l'objet d'un séquençage complet de génome. Le gène chromosomique *smeZ* est présent dans plus de 90% des souches analysées alors

que le gène *speC* n'est détecté que dans environ 55% des souches. Enfin les gènes *speA* et *ssa* sont présents dans une moindre mesure avec une fréquence variable selon les années considérées. En 2022 les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* étaient présents dans respectivement 25%, 56%, 16% et 97% des souches de SGA responsables d'infections invasives, fréquences sensiblement identiques à celles observées en 2019.

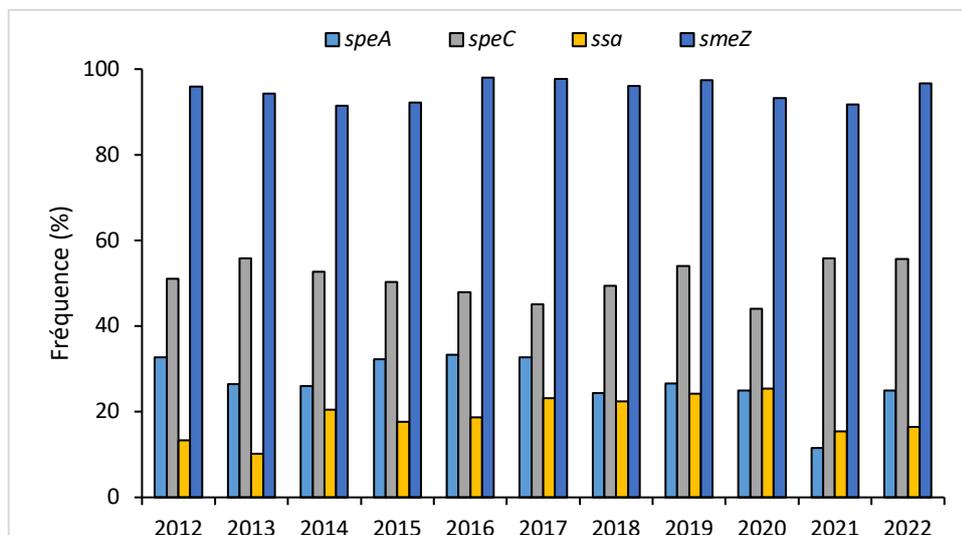


Figure 16. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives chez l'adulte (2012-2022).

La corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* en 2022 est similaire à celle observée depuis 2012. Les résultats obtenus pour l'ensemble des souches expertisées en 2022 sont représentés Figure 17.

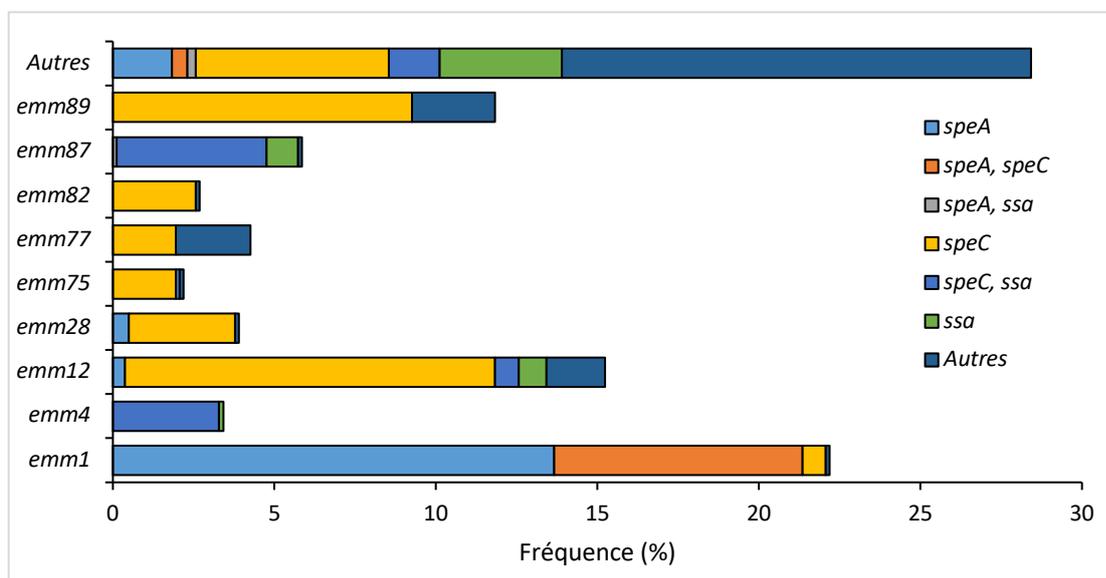


Figure 17. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes *emm* de SGA responsables d'infections invasives chez l'adulte en 2022.

Le gène *speA*, localisé sur un prophage a été détecté chez 204 souches (24,9%), en particulier de génotype *emm1* (n=175 ; 96,2% ; p<0,0001). Le gène *speC* a été retrouvé parmi les 9 génotypes *emm* les plus fréquents et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm12*, *emm28*, *emm75* et *emm82*. Le gène *ssa* n'a été détecté que parmi les génotypes *emm4*, *emm12*, *emm75* et *emm87*. Ainsi, les souches porteuses du gène

ssa représentent plus de 97% des souches de génotypes *emm4* et *emm87* ($p < 0,0001$). Le gène *sic* a été détecté parmi 180 souches de génotype *emm1* expertisées (98,9%).

B. SGA et infections invasives de l'enfant

En 2022, 233 cas d'infections invasives à SGA pédiatriques (< 18 ans) ont été expertisés soit plus du double de l'effectif de 2019 (Fig. 5 et 8). **La distribution mensuelle des cas d'infections invasives pédiatriques rapportés au CNR souligne la soudaineté de l'épidémie observée à partir novembre 2022** (Fig. 18). L'effectif de souches reçues en novembre, donc avant l'alerte émise par la DGS encourageant les laboratoires à envoyer toutes les souches responsables d'infections invasives au CNR, témoigne de l'importance du rebond épidémique et de la représentativité du réseau de correspondants.

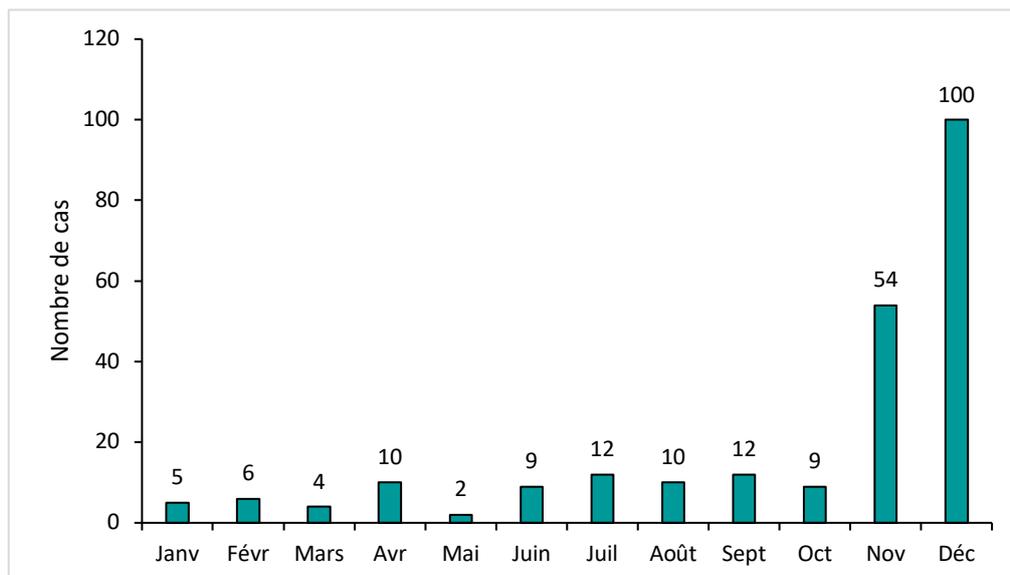


Figure 18. Recrutement mensuel des souches pédiatriques invasives de SGA par le CNR-Strep en 2022.

En complément de ces 233 isolats de SGA responsables d'infections invasives, 91 isolats provenant d'infections non invasives ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep sur demande des correspondants. Les résultats présentés dans cette section ne concernent que les isolats dé-doublonnés 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 19. En 2022, comme depuis 2012, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (49% ; $n=114$) et dans une moindre mesure à partir d'échantillons pleuro-pulmonaires (21% ; $n=50$) et ORL (12% ; $n=27$) dont la fréquence est en augmentation en 2022.

Les manifestations cliniques des infections invasives pédiatriques sont représentées Figure 20. **L'année 2022 se singularise par la fréquence des infections pleuro-pulmonaires (27,0% ; $n=63$) et ORL (24,5% ; $n=57$)** qui ont drastiquement augmenté depuis la mandature 2017-2021. Ces infections pleuro-pulmonaires étaient accompagnées d'une pleurésie dans 76% des cas ($n=48$) et un contexte d'infection virale était rapporté pour 6 d'entre elles. Les infections de la peau et des tissus mous (IPTM), majoritaires entre 2012 et 2021 ($n=237$; 24%), ne représentaient plus que 16,3% des cas ($n=38$) en 2022. Les infections ostéo-articulaires représentaient 15,9% des cas ($n=37$) dont 29 cas d'arthrites et 8 ostéomyélites. Comme les années précédentes, les infections cérébro-méningées, intra-abdominales, gynéco-obstétricales et les endocardites étaient beaucoup plus rares, représentant au maximum 2% des cas en 2022.

Un SCTS a été identifié chez 27 patients (11,6%) dont 6 cas (22,2%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi les 233 infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2022, 15 décès (6,4%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données décrites sur la période 2012-2021 au cours de laquelle la mortalité globale observée était de 8%.

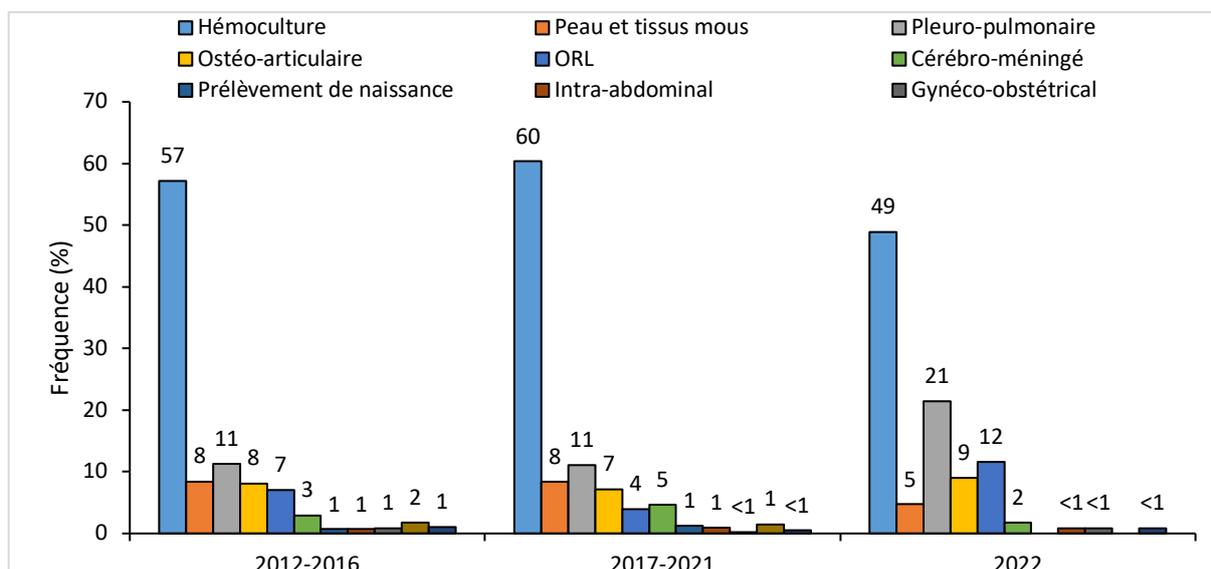


Figure 19. Répartition par type de prélèvement des souches invasives pédiatriques de SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

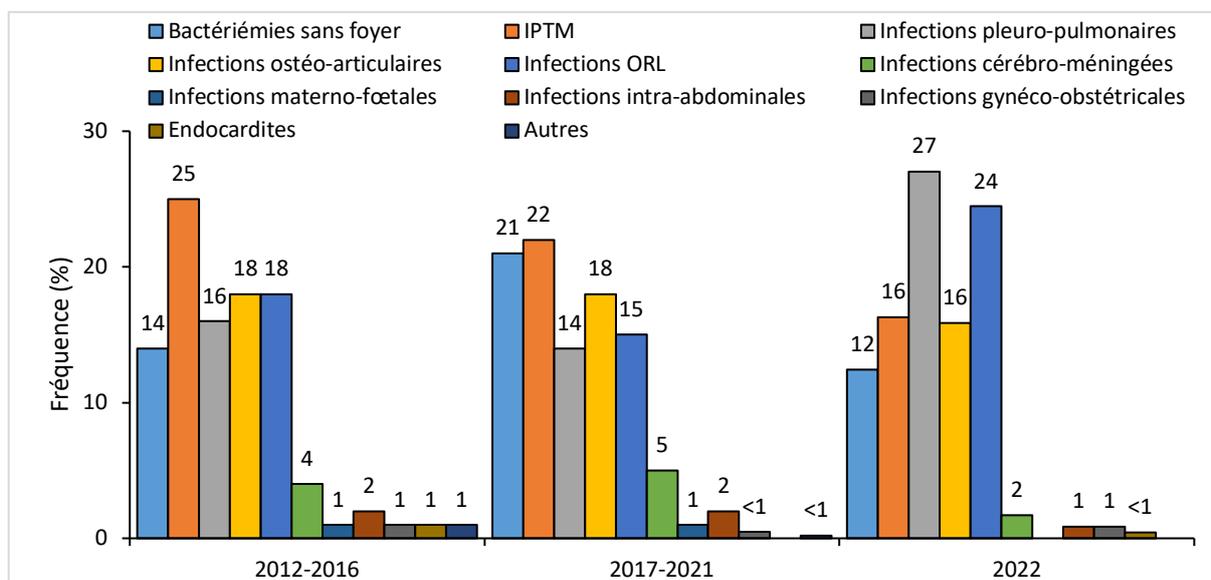


Figure 20. Fréquence des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

Les manifestations cliniques observées en fonction de l'âge des patients sont représentées Figure 21. En 2022, comme les années précédentes, les infections invasives pédiatriques survenaient majoritairement chez les enfants entre 1 et 4 ans (47,6% ; n=111) et dans 56% des cas chez des enfants de sexe masculin (n=131). Chez ces enfants entre 1 et 4 ans, les infections pleuro-pulmonaires et ORL étaient les plus fréquentes en 2022 (respectivement n=36 et n=29, soit 58,6%) alors qu'entre 2012 et 2021, elles ne représentaient que 36,2% des cas. En 2022 comme précédemment, les tranches d'âges 10-14 et 15-17 ne représentaient respectivement que 7,3% (n=17) et 2,6% (n=6) des cas.

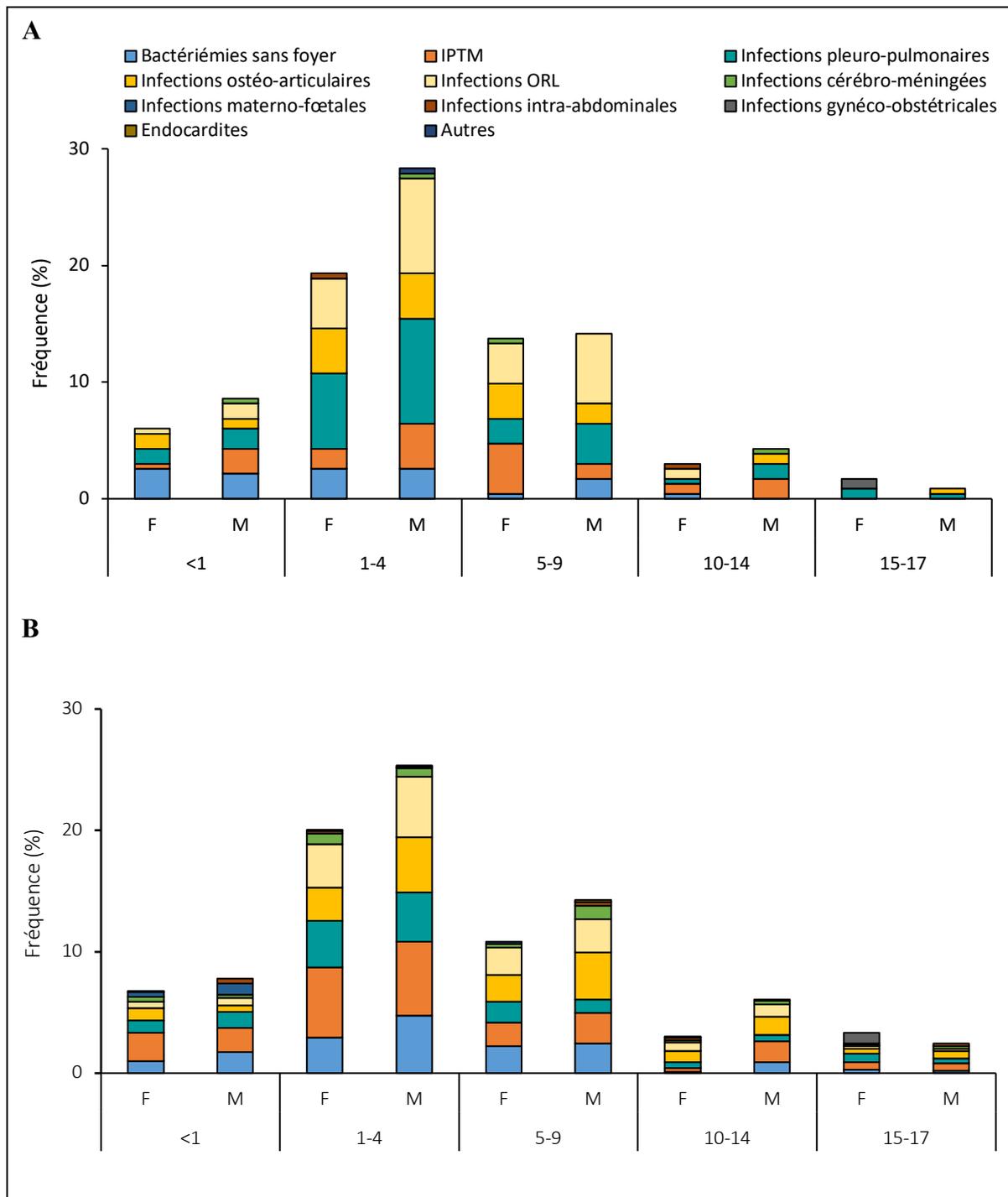


Figure 21. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep en 2022 (A) et entre 2012 et 2021 (B).

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 auxquels viennent s'ajouter 7 nouveaux génotypes *emm* identifiés en 2022. Comme chez l'adulte, on note en 2022 une **nette augmentation de la fréquence des génotypes *emm1* et *emm12*** par rapport à celles de 2021 pour atteindre **respectivement 48,5% et 31,3% en 2022** (Fig. 22). En 2022 et comme les années précédentes, la fréquence des génotypes *emm1* et *emm12* au sein des infections pédiatriques est supérieure à celle observée chez l'adulte contrairement au génotype *emm89* dont la fréquence au sein des infections pédiatriques reste inférieure à celle observée chez l'adulte (Fig. 23).

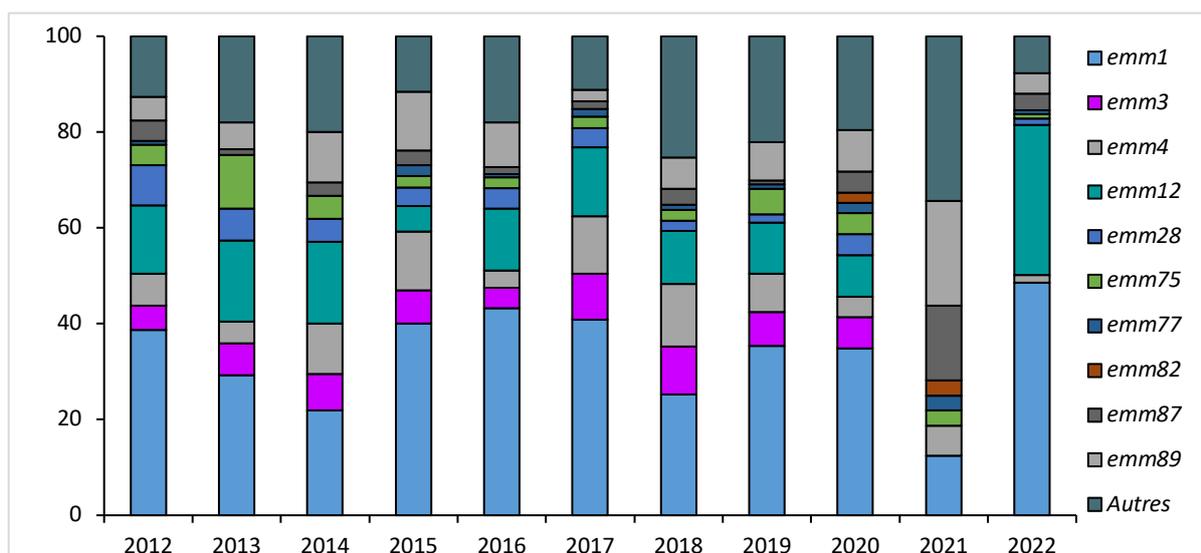


Figure 22. Fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives pédiatriques (2012-2022).

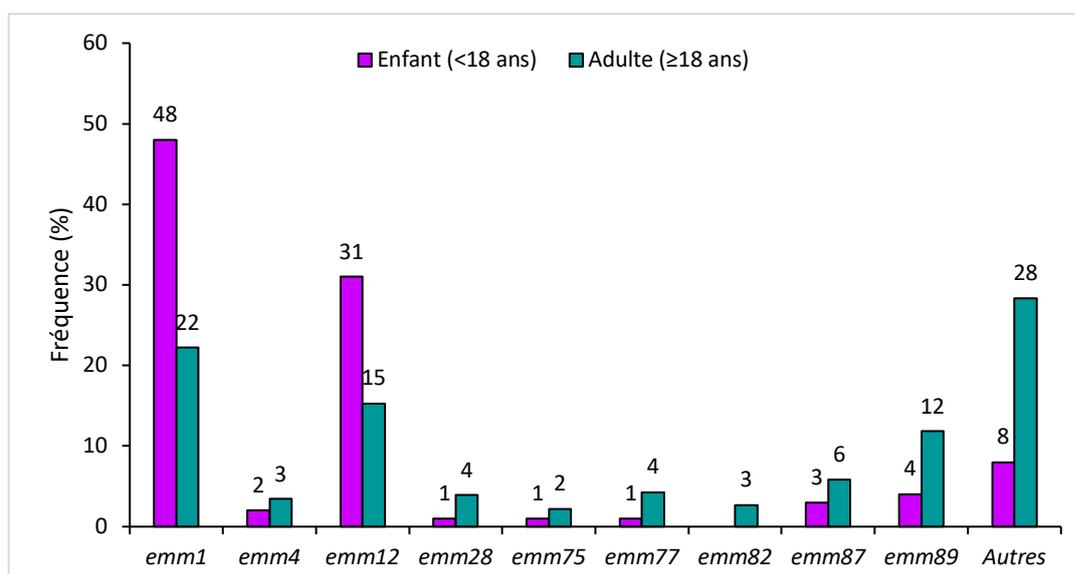


Figure 23. Comparaison adulte/enfant de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives (2022).

Le séquençage du génome complet de 39 souches pédiatriques invasives expertisées en 2022 a permis de mettre en évidence que **67% des souches de génotype emm1 (14/21) appartenaient au clone M1_{UK}** décrit depuis 2016 au Royaume-Uni (Lynskey *et al.* Lancet Infect Dis, 2019). Ce variant M1_{UK} diffère du clone M1_{global} par 27 SNPs et se caractérise par une surexpression de la toxine érythrogyène SpeA. Au niveau mondial les données épidémiologiques décrivent un remplacement de la population M1_{global} par le variant M1_{UK} (Davies *et al.* Nature Commun, 2023, Zhi *et al.* Emerg infect Dis, 2023).

La fréquence des différents génotypes emm en fonction des manifestations cliniques rapportées au CNR en 2022 est représentée Figure 24. En 2022, une recrudescence des souches de génotype emm1 parmi les souches responsables d'infections pleuro-pulmonaires a été constatée, regroupant 79% d'entre elles. Les souches de génotype emm12, également en augmentation en 2022, ont été identifiées quelle que soit la manifestation clinique considérée et représentent jusqu'à 51% des souches responsables d'infections ostéo-articulaires.

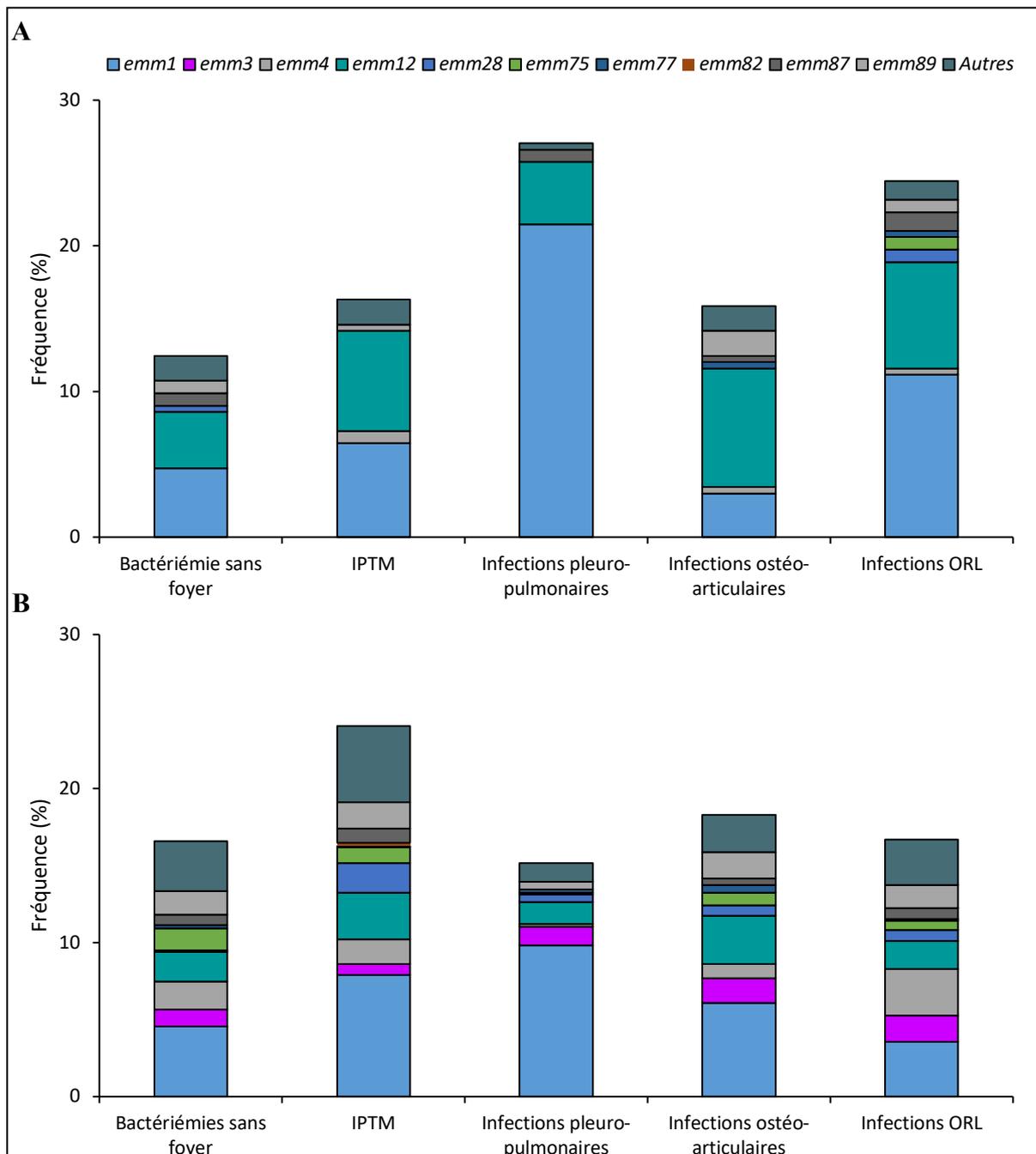


Figure 24. Fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types d'infections invasives pédiatriques en 2022 (A) et entre 2012 et 2021 (B).

Caractéristiques moléculaires : toxines et superantigènes

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 49%, 58%, 12% et 98% des souches invasives pédiatriques de SGA caractérisées en 2022. Le gène *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté dans toutes les souches expertisées en 2022. La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes *emm* identifiés en 2022 chez les souches invasives pédiatriques de SGA est présentée dans la Figure 25. 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.

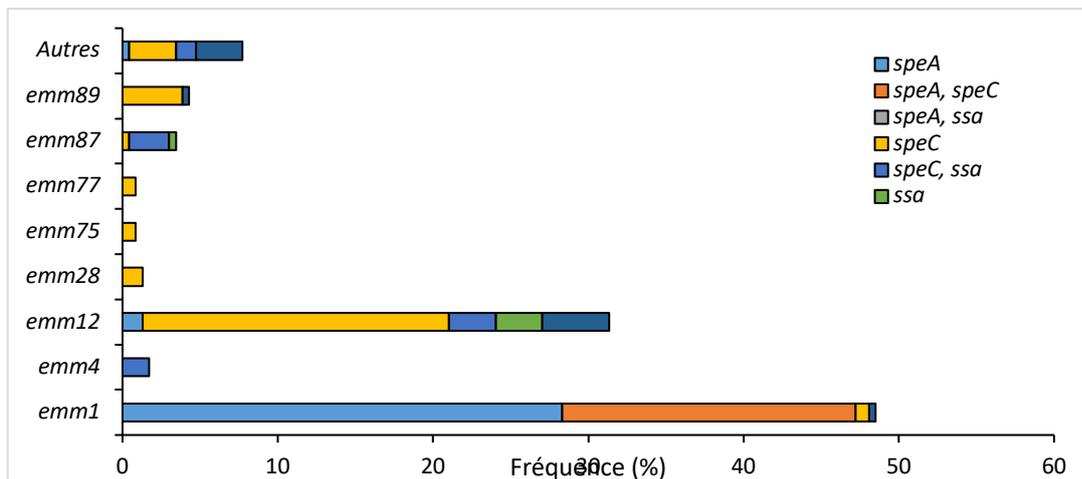


Figure 25. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes emm responsables d'infections invasives pédiatriques (2022).

3.2.2. Infections à *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B, SGB)

Au cours de l'année 2022, 512 souches de SGB ont été expertisées, auxquelles s'ajoutent 3 prélèvements primaires (liquides cébrospinaux) négatifs en culture et adressés au CNR à visée diagnostique. L'effectif de souches adressées au CNR était stable par rapport à l'année précédente. La répartition sur le territoire de l'origine géographique de ces 512 souches de SGB est indiquée sur la Figure 26.

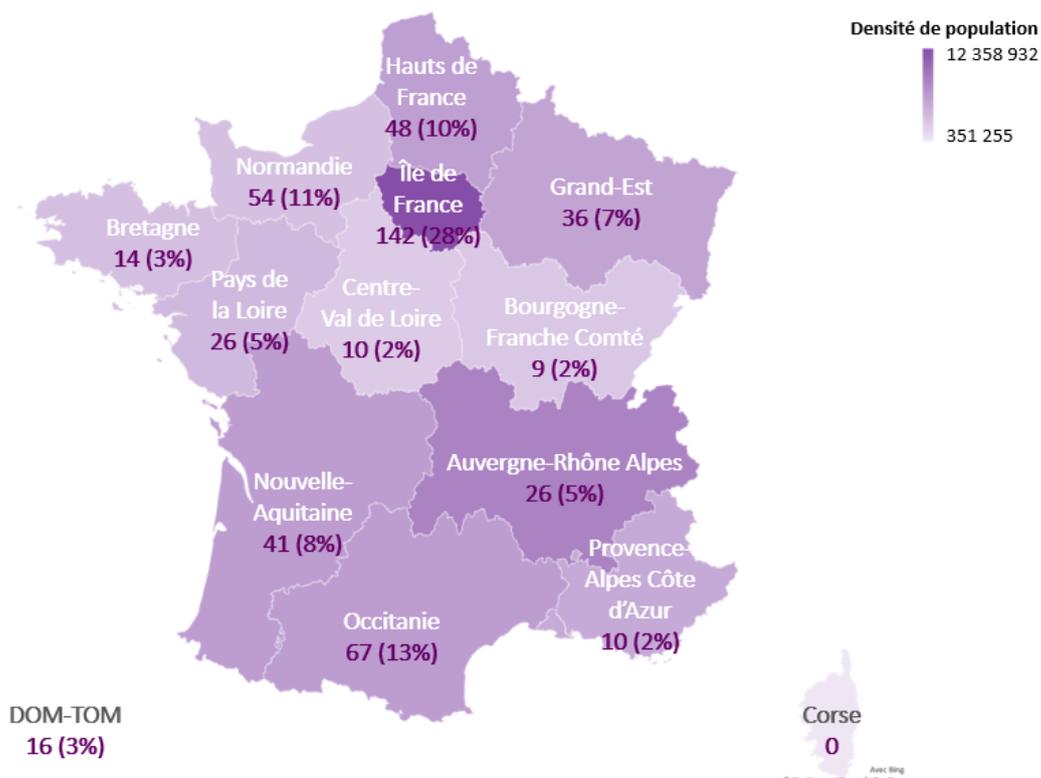


Figure 26. Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2022 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1er janvier 2023).

Pour une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dé-doublonné les souches : dans les résultats exposés, un cas clinique est représenté par une souche soit un total de 501 cas. Seules les souches responsables d'infections invasives (i.e. souches isolées de sites normalement stériles ; hémocultures, liquides cébrospinaux,

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 < 2 ans et ii) les adultes ≥ 18 ans. Une seule infection invasive pédiatrique chez une patiente de 16 ans a été rapportée au CNR en 2022. Il s'agissait d'une bactériémie sans foyer identifié.

A. SGB et infections néonatales invasives

En 2022, 133 épisodes d'infections néonatales invasives certaines ont été analysés, en légère baisse par rapport à l'année 2021 (Fig. 27). 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 61,3/100 000 habitants en 2021, le CNR-Strep a collecté et expertisé 25 à 30% des souches responsables d'infections néonatales invasives certaines en France entre 2015 et 2020 et 41% des souches en 2021 (<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>). Ainsi, **la représentativité des souches de SGB responsables d'infections néonatales expertisées par le CNR-Strep a significativement augmenté en 2021**, probablement en lien avec la diminution de l'incidence des infections tardives rapportée par EPIBAC pour cette même année.

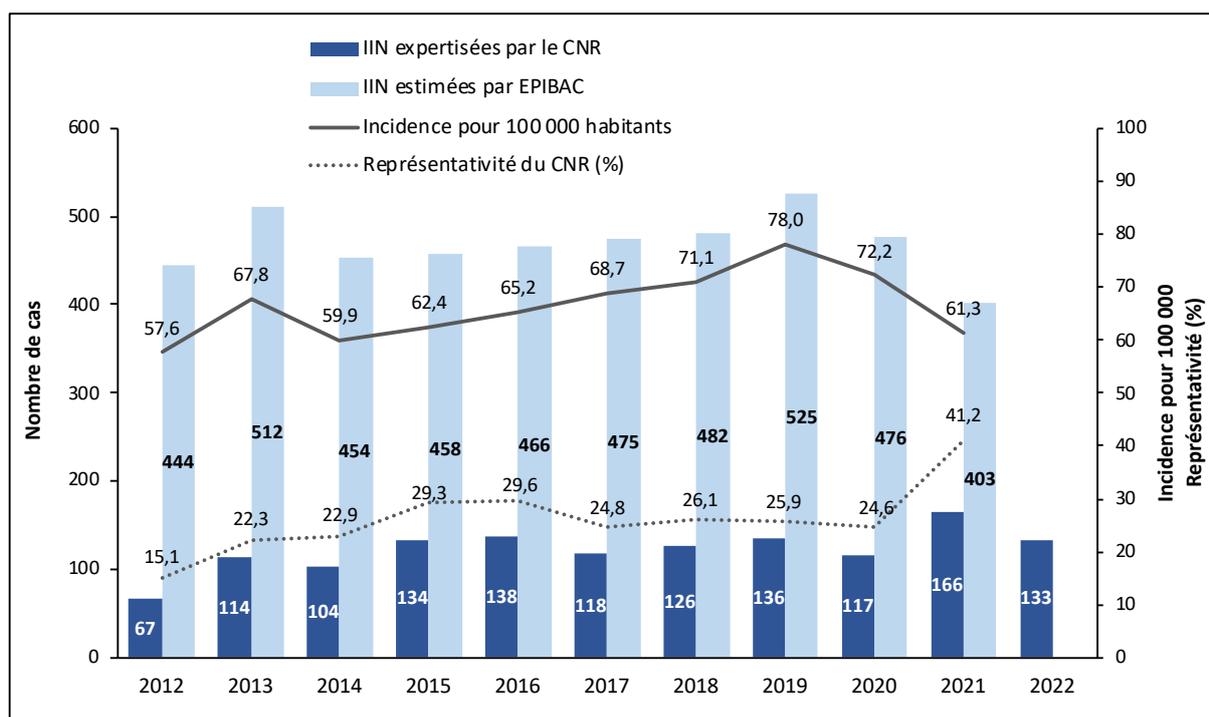


Figure 27. Nombre de cas d'infections néonatales invasives (IIN) expertisées par le CNR-Strep au cours des deux dernières mandatures (2012-2022) et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2021).

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 2012-2022 est présentée dans les Figures 28 et 29. En 2021, les IP et IT représentaient respectivement 37% et 63% des cas expertisés par le CNR, distribution strictement similaire à celle estimée par le réseau EPIBAC. Nos données sont donc représentatives de l'épidémiologie nationale en termes de proportion relative de chaque syndrome (Fig. 29). En 2022, les IP et IT représentaient respectivement 30% et 70% des cas expertisés par le CNR.

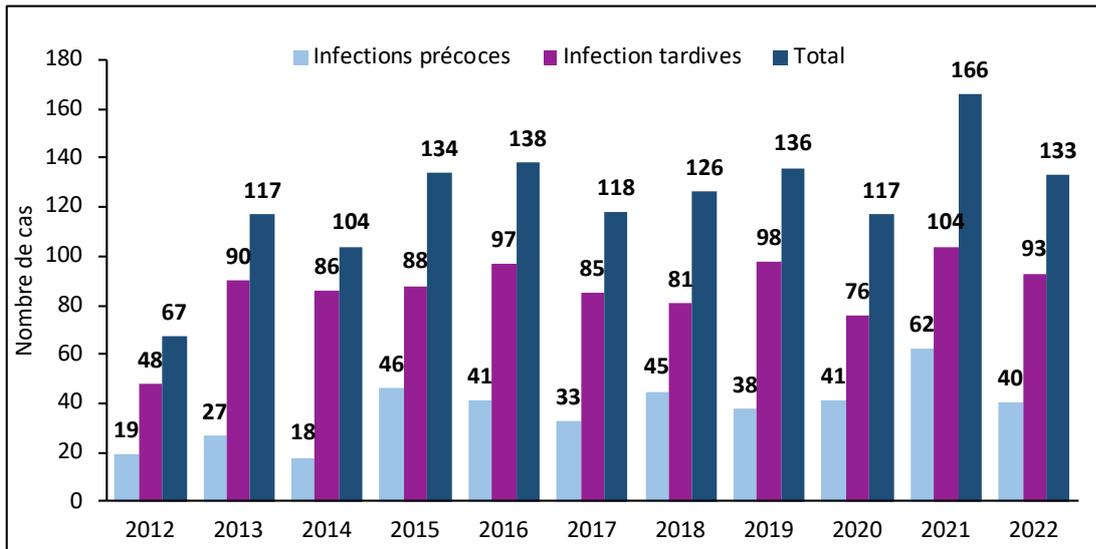


Figure 28. Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB expertisés par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2022).

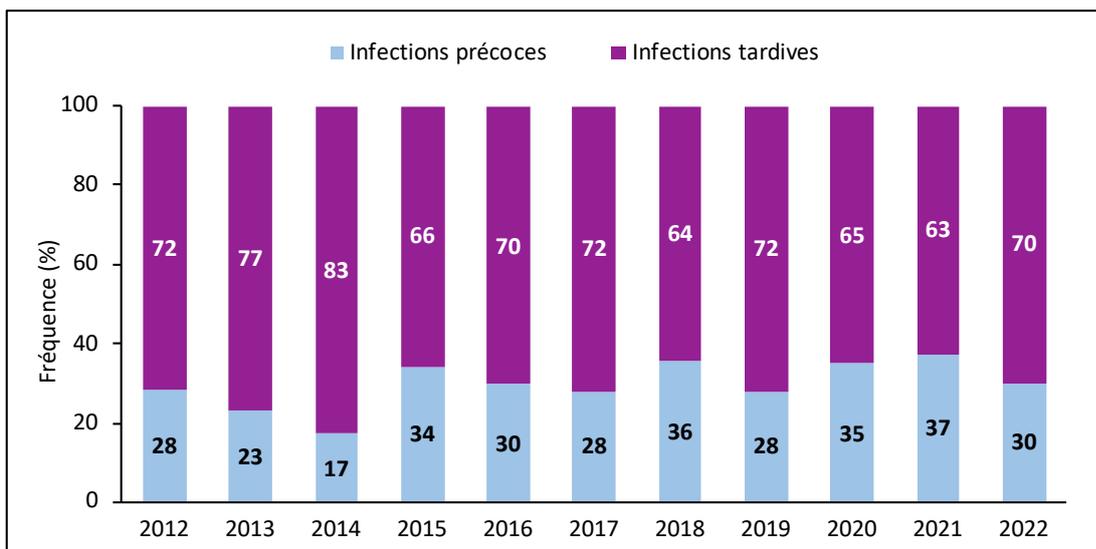


Figure 29. Évolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB expertisées par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2022).

Les manifestations cliniques rencontrées au cours des IP et IT sont représentées Figure 30. Les IT demeurent plus fréquemment associées aux infections du système nerveux central que les infections précoces.

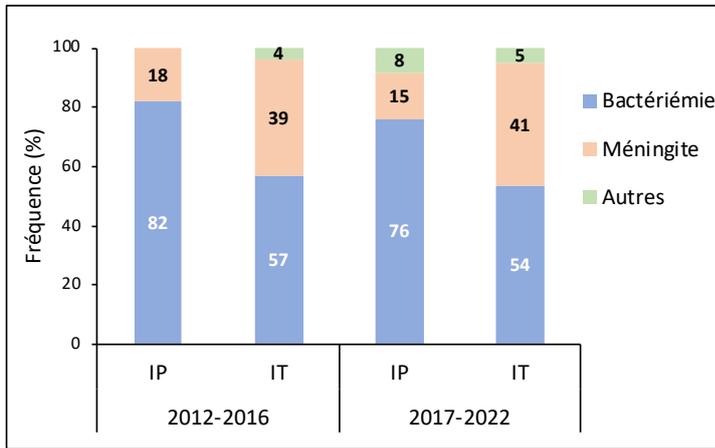


Figure 30. Symptomatologie clinique des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB.

Infections précoces à SGB

En 2022, 40 souches de SGB (30%) étaient responsables d'une infection précoce. Dans 83% des cas, l'infection survenait dans les 48 premières heures suivant la naissance. Parmi les 40 cas d'IP, 73% (n=29) étaient des bactériémies sans méningite associée et 18% (n=7) étaient compliqués d'une méningite. Les autres manifestations cliniques observées en 2022 (n=4) incluaient des pneumopathies et des morts fœtales *in utero*. La distribution des manifestations cliniques des IP à SGB reste stable (Fig. 31).

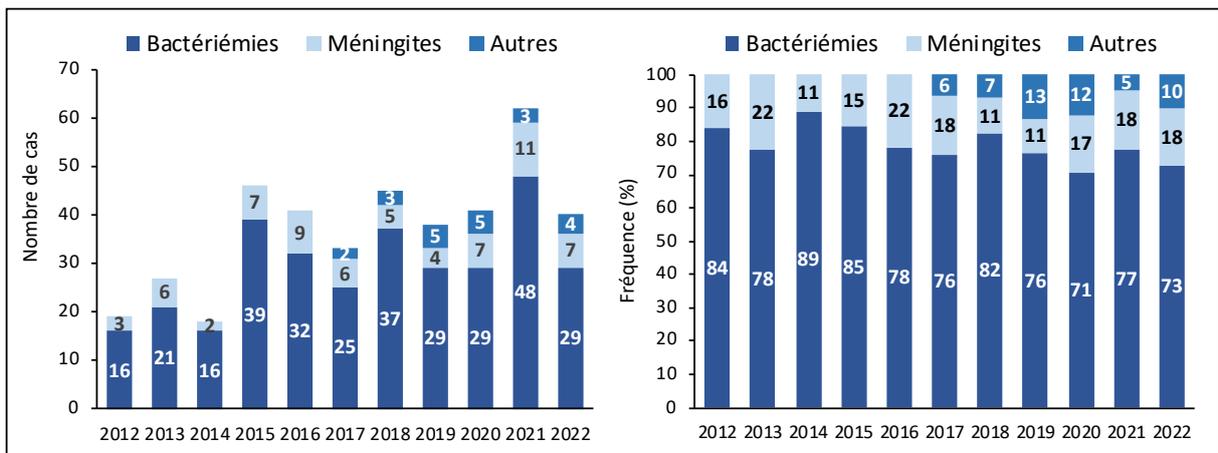


Figure 31. Évolution des cas d'infections invasives précoces à SGB rapportés au CNR en fonction de la symptomatologie clinique (2012-2022).

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. 32). **Les souches de capsule III demeurent responsables de plus de 40% des infections néonatales précoces** en 2022 (n=18/40). Les types capsulaires Ia, II et V sont eux responsables respectivement de 20%, 13% et 15% des IP décrites sur cette même période. La moindre importance relative des types capsulaires Ib et IV, représentant chacun moins de 5% des cas parmi les souches responsables d'IP, est constante depuis 2012.

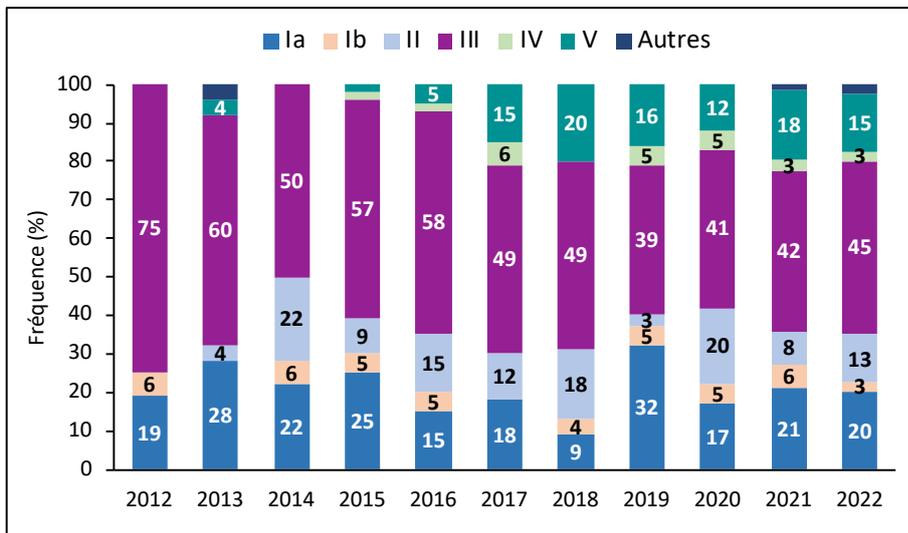


Figure 32. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2012 et 2022.

La **prédominance des souches de type capsulaire III** est observée quelles que soient les manifestations cliniques mais est **particulièrement importante en cas de méningite**. En 2022, les souches de capsule III représentaient 45% des cas de bactériémie (n=13/29) et 71% des cas de méningites (n=5/7) des IP. Ces proportions ne sont statistiquement pas différentes de celles observées sur la totalité de la période 2017-2022 ni de celle de la période 2012-2016 (Fig. 33).

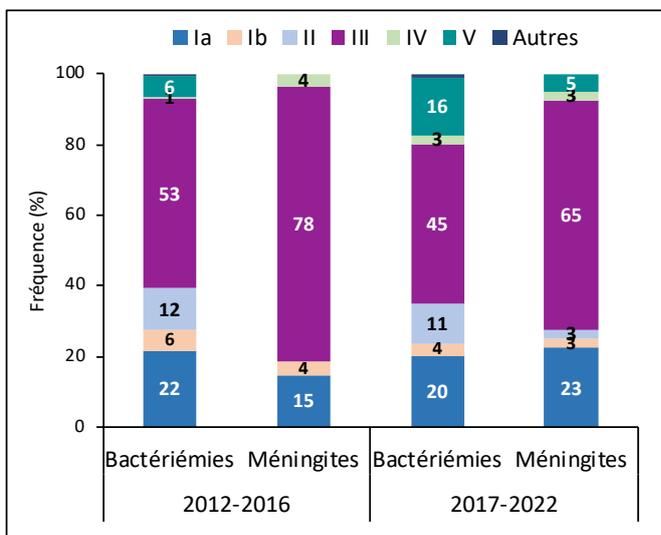


Figure 33. Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en fonction de la symptomatologie clinique.

Infections tardives à SGB

En 2022, 93 souches de SGB (70%) étaient isolées dans un contexte d'IT. L'âge médian de survenue des IT était de 28 jours, similaire à l'âge médian de la période antérieure entre 2012 et 2021 (29 jours). Dans plus de 80% des cas, les IT sont survenues avant la fin du 2^{ème} mois de vie.

Les bactériémies sans point d'appel étaient la principale manifestation clinique des IT (n=46/93, 50%) mais les méningites demeuraient une complication fréquente (n=44/93, 47%). Les autres manifestations cliniques (n=3, 6%)

incluaient deux infections ostéo-articulaires et une parotidite. Le nombre d'IT analysées par le CNR et leurs manifestations cliniques est resté stable depuis 2013 (Fig. 34).

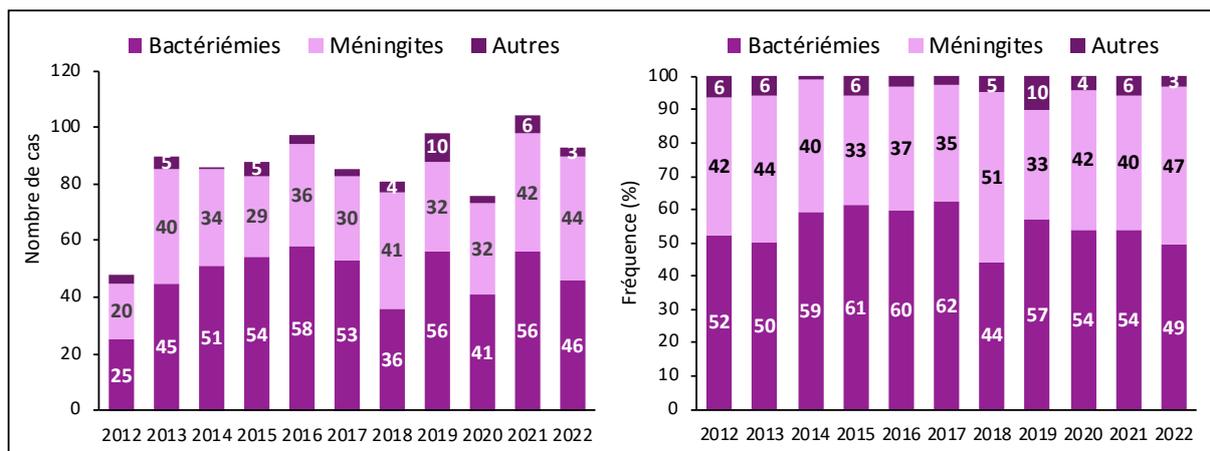


Figure 34. Évolution des cas d'infections invasives tardives à SGB rapportés au CNR en fonction de la symptomatologie clinique entre 2012-2022.

En 2022, les souches de SGB responsables d'IT étaient dans 71% de type capsulaire III, 17% Ia, les autres types capsulaires représentant chacun moins de 5% des cas (Fig. 35). Cette répartition est stable depuis 2012. En considérant le détail des manifestations cliniques, le type capsulaire III représentait 65% des cas de bactériémies et 77% des cas de méningites en 2022. Sur la période 2017-2022, **le type capsulaire III représentait 77% des isolats de bactériémies isolées et 87% des isolats de méningites** (Fig. 36).

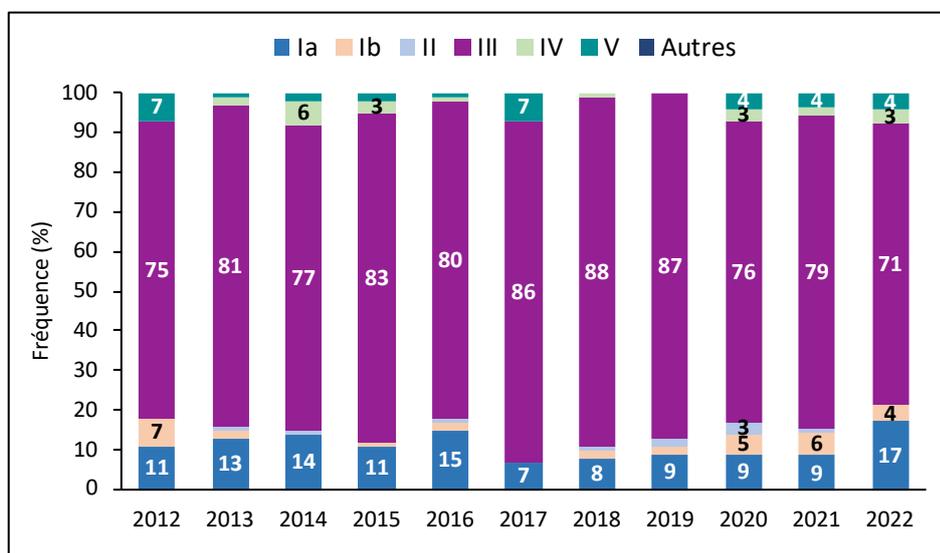


Figure 35. Distribution des types capsulaires des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives entre 2012 et 2022.

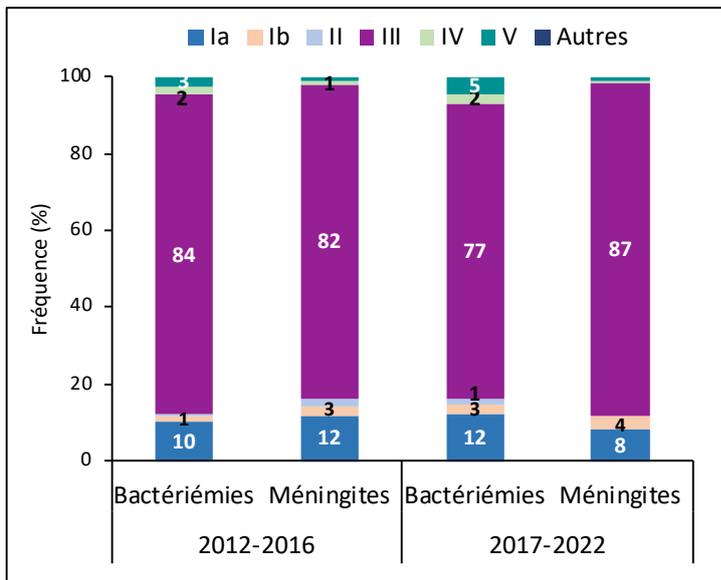


Figure 36. Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives en fonction de la symptomatologie clinique.

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. En 2022, les souches du CC-17, toutes de type capsulaire III, représentaient 59% des cas d'infections néonatales, portant la responsabilité du CC-17 sur la période 2017-2022 à 41% des IP et 79% des IT, en accord avec les données des années précédentes (Fig. 37).

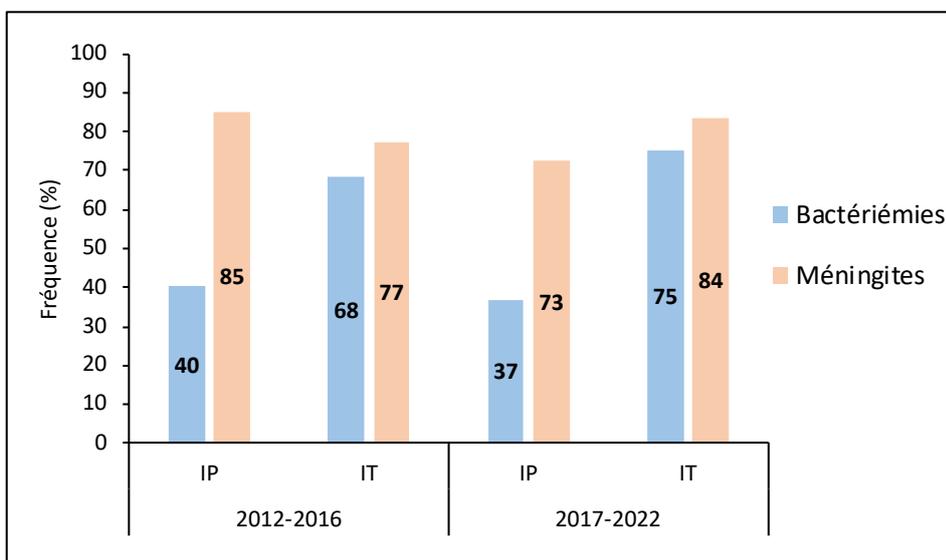


Figure 37. Proportion des SGB du CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

Néanmoins, alors que la fréquence des souches CC-17 parmi les souches responsables d'IT était apparue en augmentation sur la période 2012-2019, celle-ci semble en léger recul depuis 2020 (Fig. 38). L'augmentation de la fréquence du CC-17 était corrélée à l'émergence d'un sous-clone 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 était passée de 3% en 2012 à 11% en 2021 (Plainvert et al. Emerg Infect Dis. 2020, PMID : 33079049). En 2022, ce clone représentait 9% des souches responsables d'infections néonatales.

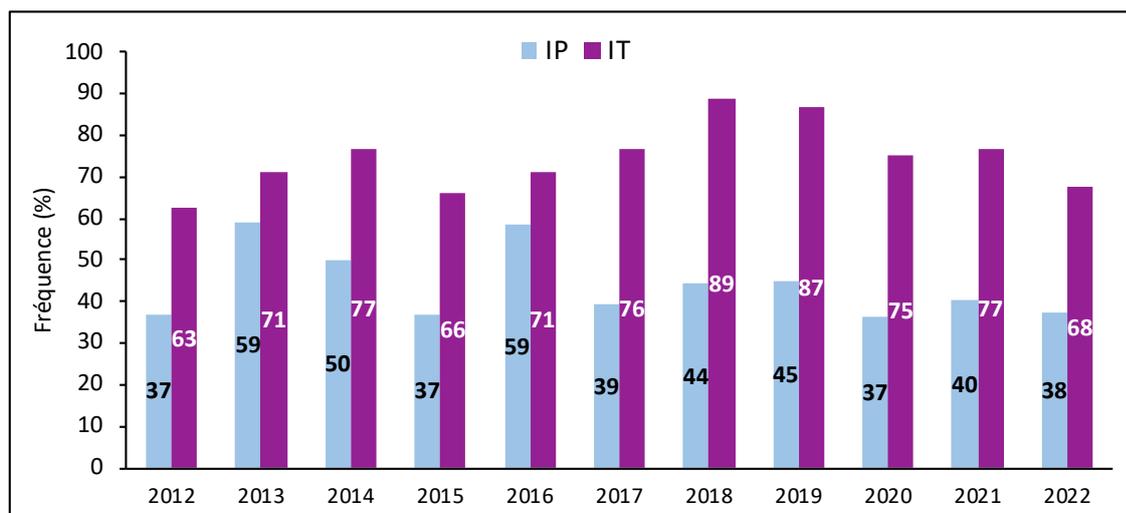


Figure 38. Proportion des SGB du CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB entre 2012 et 2022.

Au total, en 2022, les données du CNR-Strep concernant les infections néonatales à SGB soulignent :

1. un recrutement stable ainsi qu'une bonne représentativité des données collectées au regard des données EPIBAC ;
2. une épidémiologie globale stable au regard de la distribution entre infections précoces et infections tardives, manifestations cliniques et types capsulaires associés aux infections néonatales ;
3. un léger recul de la fréquence du type capsulaire III (63%) et du clone hypervirulent CC-17 (59%) toutes infections confondues ;
4. une augmentation du type capsulaire Ia dans les infections tardives (17%) incluant les méningites (16%).

Une distribution similaire des types capsulaires identifiés au cours des infections tardives était observée dans la période 2012-2016.

B. SGB et infections invasives de l'adulte

En 2022, le CNR a reçu pour expertise 334 souches dé-doublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte. **Le nombre de souches expertisées par le CNR dans le cadre d'infections invasives de l'adulte est en constante augmentation** ($p=0.0013$), avec un accroissement de 61% entre les années 2012 et 2022 (Fig. 39). 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 (90%) et la majorité étaient isolées chez des adultes de plus de 65 ans (56%) ce qui corrobore les données du réseau EPIBAC qui indiquaient en 2022 que 72% 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%. En 2022, les souches adressées au CNR étaient isolées principalement d'hémocultures (77%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 9%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (7%), de liquides cérébro-spinaux (3%) ou d'autres prélèvements (4%).

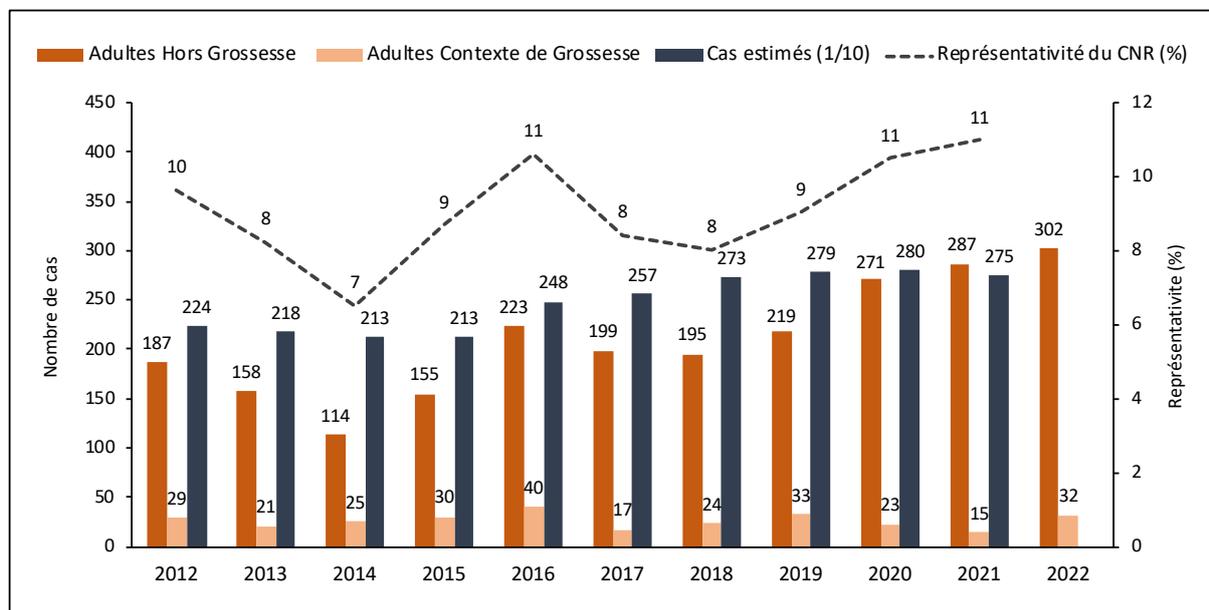


Figure 39. Nombre de cas d'infections invasives survenues chez l'adulte expertisées par le CNR-Strep au cours des deux dernières mandatures (2012-2022) et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2021).

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

En 2022, 302 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 en 2022 est comparable à celle des périodes précédentes (Fig. 40).

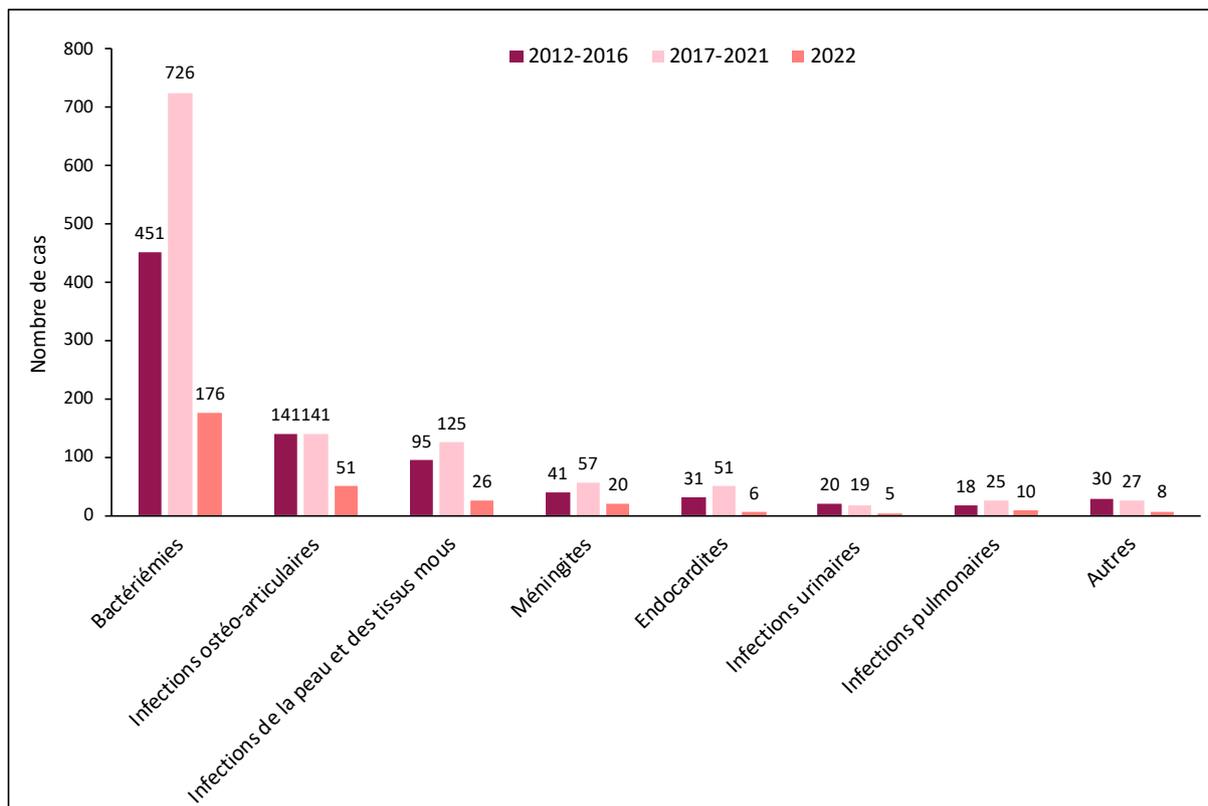


Figure 40. Manifestations cliniques des infections invasives survenues chez l'adulte et analysées par le CNR-Strep au cours de l'année 2022 et des deux dernières mandatures (2012-2016 et 2017-2021).

Les manifestations cliniques observées en 2022 en fonction de l'âge et du sexe sont représentées Figure 41. 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 72 ans (extrêmes 18-101 ans, interquartile 57-82 ans) et le sexe ratio H/F de 1,04. Chez les patients de 18-39 ans (8,6% des cas), le sexe ratio H/F était de 0,53, témoignant d'une plus grande susceptibilité des femmes aux infections à SGB dans cette tranche d'âge, même en dehors de la grossesse. Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente représentaient 58,3% des cas et étaient significativement plus fréquentes à partir de 65 ans (65,8%, $p < 0,001$). Les infections ostéo-articulaires et les infections de la peau et des tissus mous représentaient les 2^{ème} et 3^{ème} types de manifestations (16,8% et 8,6% des cas). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont rares, représentant seulement 6,6% de la totalité des infections en 2022, et sont survenues dans 75% des cas avant l'âge de 65 ans.

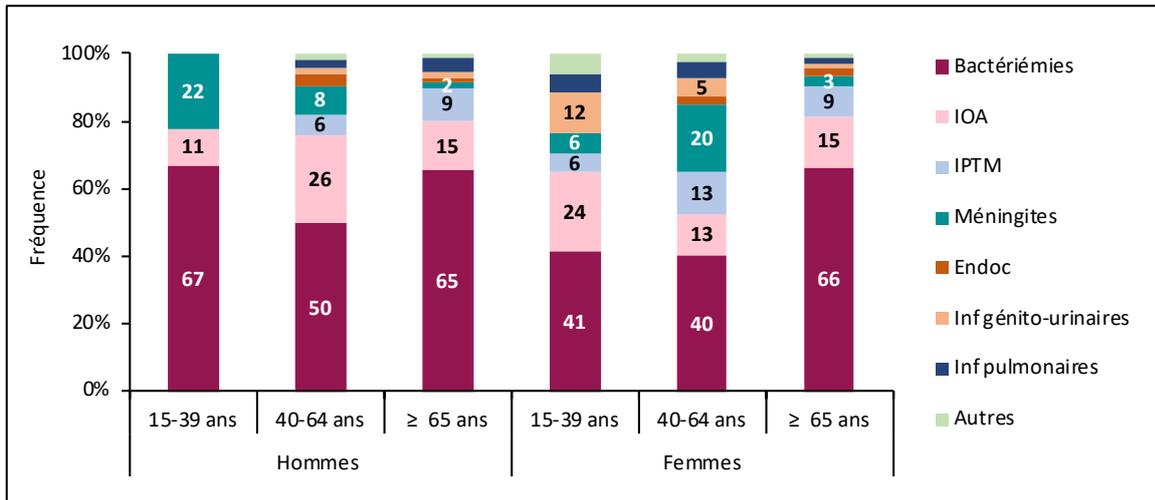


Figure 41. Manifestations cliniques des infections invasives survenues chez l'adulte et analysées par le CNR-Strep en 2022 selon l'âge et le sexe. IOA : infections ostéo-articulaires ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous ; Endoc : endocardites ; Inf : infections.

La distribution des types capsulaires en fonction de l'année d'isolement est représentée Figure 42. Celle-ci est stable depuis 10 ans ; les types capsulaires Ia, Ib, II, III, et V représentent chacun plus de 10% des souches et totalisent plus de 80% des cas. Les types capsulaires IV, VI et VII représentaient respectivement 8,2%, 2,6% et 1,3% des souches en 2022. Les souches de SGB CC-17, de type capsulaire III (94%) ou IV (6%), n'étaient pas surreprésentées dans les infections invasives de l'adulte et représentaient 11,9% des souches (n=36) en 2022, fréquence similaire à celle des années précédentes.

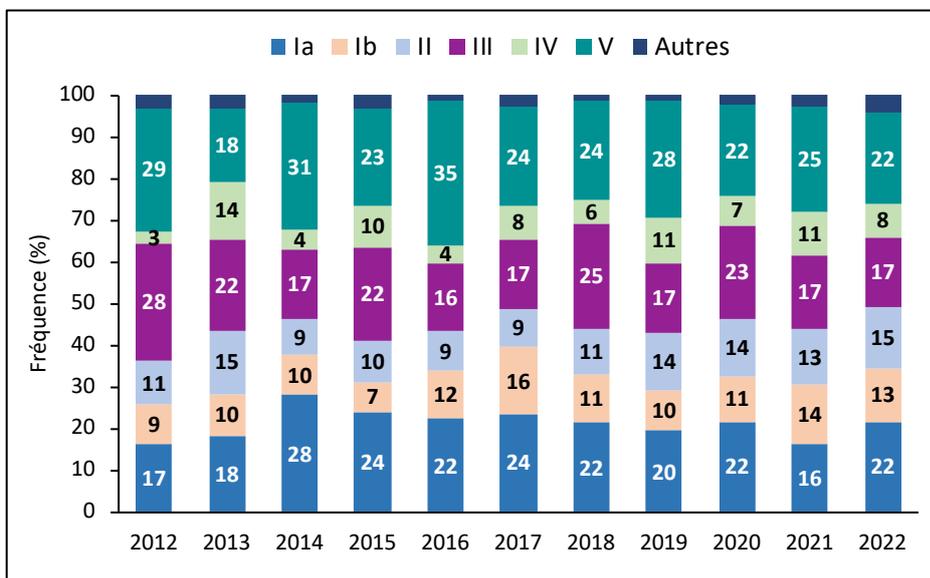


Figure 42. Fréquence des types capsulaires des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte entre 2012 et 2022.

La distribution des types capsulaires montre des variations significatives en fonction du type de manifestation clinique (Fig. 43). En particulier, le type capsulaire III était surreprésenté dans les méningites ($p < 0,001$). De même, les SGB appartenant au CC-17 étaient, comme chez le nourrisson mais dans une moindre mesure, surreprésentés dans les méningites de l'adulte (6/20, 30% ; $p = 0,029$). Ces données corroborent celles déjà publiées par le CNR.

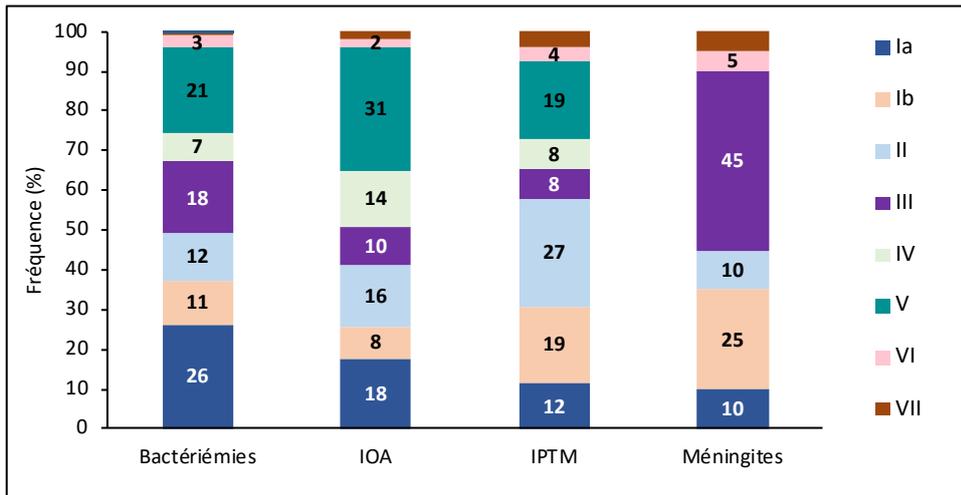


Figure 43. Fréquence des types capsulaires de SGB isolés d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques en 2022. Ne sont représentées que les manifestations pour lesquelles plus de 20 cas ont été rapportés. IOA : infection ostéo-articulaires ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

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

En 2022, le CNR a analysé 32 souches dé-doublonnées de SGB responsables d'infections invasives chez la femme dans un contexte de grossesse, i.e. 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. Ces cas représentaient 9,6% des cas adultes.

L'âge médian de survenue de l'infection était de 31 ans (extrêmes 22-45). Les manifestations cliniques sont représentées Figure 44. En 2022, les manifestations cliniques les plus fréquentes demeuraient les infections intra-utérines (n=23, 72%), suivies par les bactériémies sans point d'appel (n=7, 22%) et les endométrites du post-partum (n=2, 6%).

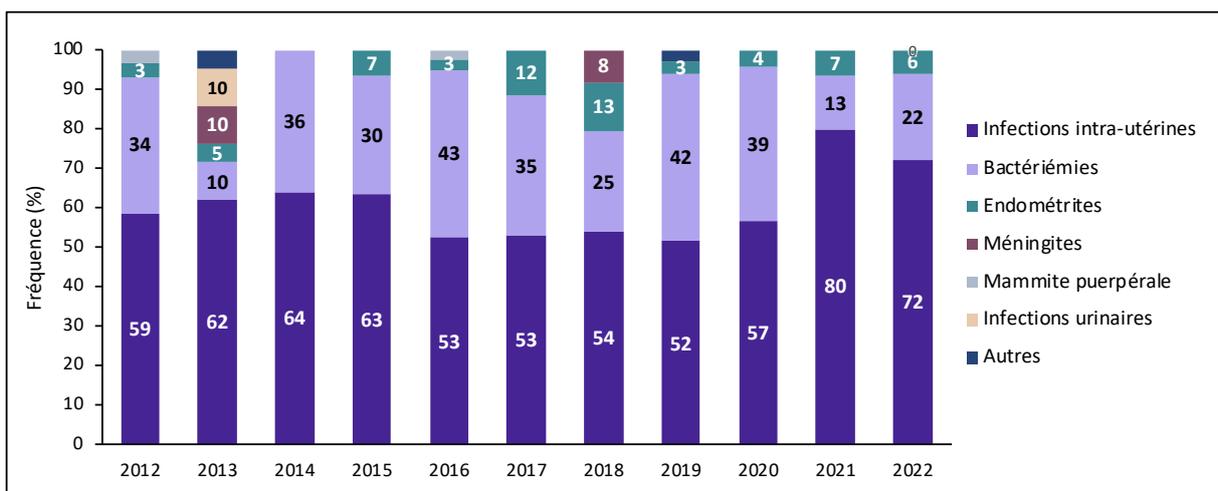


Figure 44. Manifestations cliniques associées aux infections à SGB survenant dans un contexte de grossesse entre 2012 et 2022.

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. 45). En 2022, la distribution des types capsulaires était superposable à celle des infections

invasives de l'adulte hors contexte de grossesse avec une prédominance, par ordre décroissant, des types capsulaires III (n=10, 31%), V (n=9, 28%), Ia et II (n=4 chacun, 13%). Les souches CC-17, de type capsulaire III (82%) ou IV (18%), représentaient 34% des cas (n=11), proportion supérieure à celle des infections de l'adulte en dehors de la grossesse (11,9%, p=0,003), confortant les données publiées par le CNR en 2022 (Plainvert *et al.* J Infect Dis. PMID : 35235664).

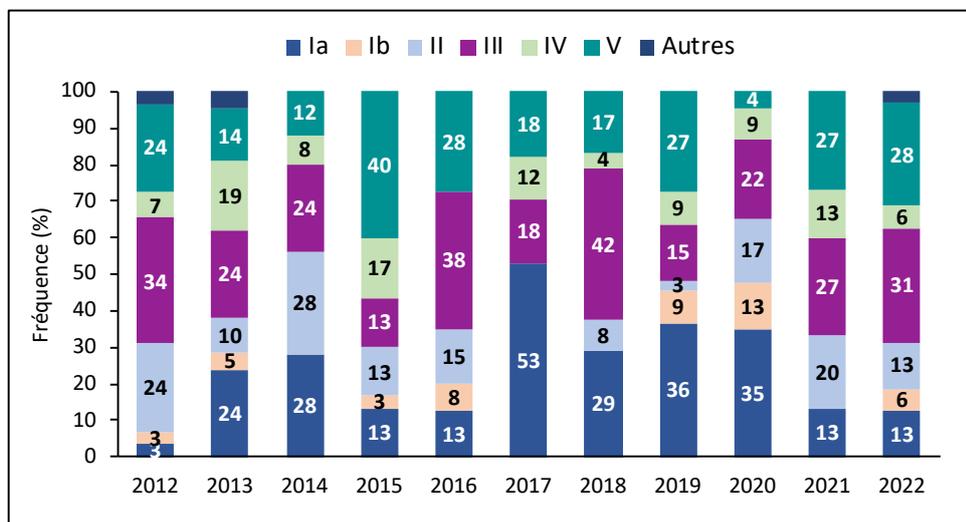


Figure 45. Distribution des types capsulaires de SGB isolés d'infections invasives liées à la grossesse chez l'adulte entre 2012 et 2021.

Au total, en 2022, les données du CNR-Strep concernant les infections à SGB chez l'adulte soulignent :

1. un recrutement en constante augmentation ;
2. une épidémiologie globale stable par rapport aux années précédentes au regard des manifestations cliniques et types capsulaires associés aux infections ;
3. une surreprésentation du clone CC-17 dans les méningites chez l'adulte et dans les infections associées à la grossesse.

3.2.3. Infections à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)

L'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) représente la 3^{ème} espèce commensale humaine appartenant au groupe des streptocoques bêta-hémolytiques. Depuis 2012, 1 090 isolats non redondants de SDSE responsables d'infections invasives ont été reçus par le CNR-Strep auxquels viennent s'ajouter les 237 isolats reçus en 2022 (Fig. 46). Le recrutement des souches invasives de SDSE par le CNR-Strep ne cesse d'augmenter chaque année. Ainsi, contrairement à ce qui a été observé pour le SGA, **l'épidémiologie des infections invasives à SDSE n'a pas été modifiée durée les années 2020-2021 marquées par la pandémie de Covid-19**. Les données épidémiologiques décrites dans d'autres pays européens soulignent la part croissante de l'espèce SDSE dans les infections invasives à streptocoques (Rantala *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014. PMID : 24682845, Oppegaard *et al.* Emerg Infect Dis. 2023. PMID: 36692331, Itzek *et al.* Pathogens. 2023. PMID: 37111475).

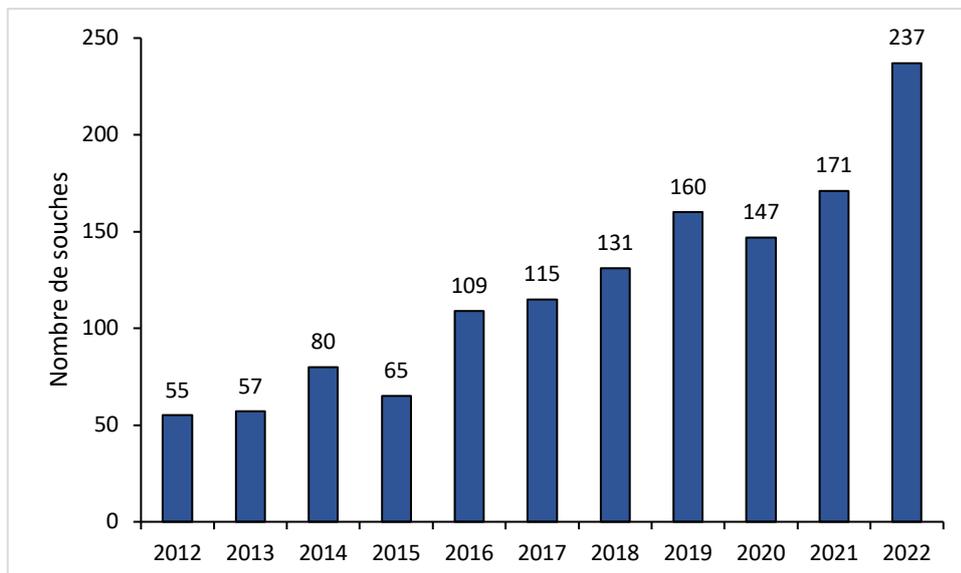


Figure 46. Recrutement des souches invasives de SDSE par le CNR-Strep (2012-2022).

Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements dont les souches de SDSE ont été isolées est détaillée dans la Figure 47. En 2022, comme les années précédentes, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (n=189 ; 80%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements ostéo-articulaires (n=27; 11%) et de la peau et des tissus mous (n=9; 4%).

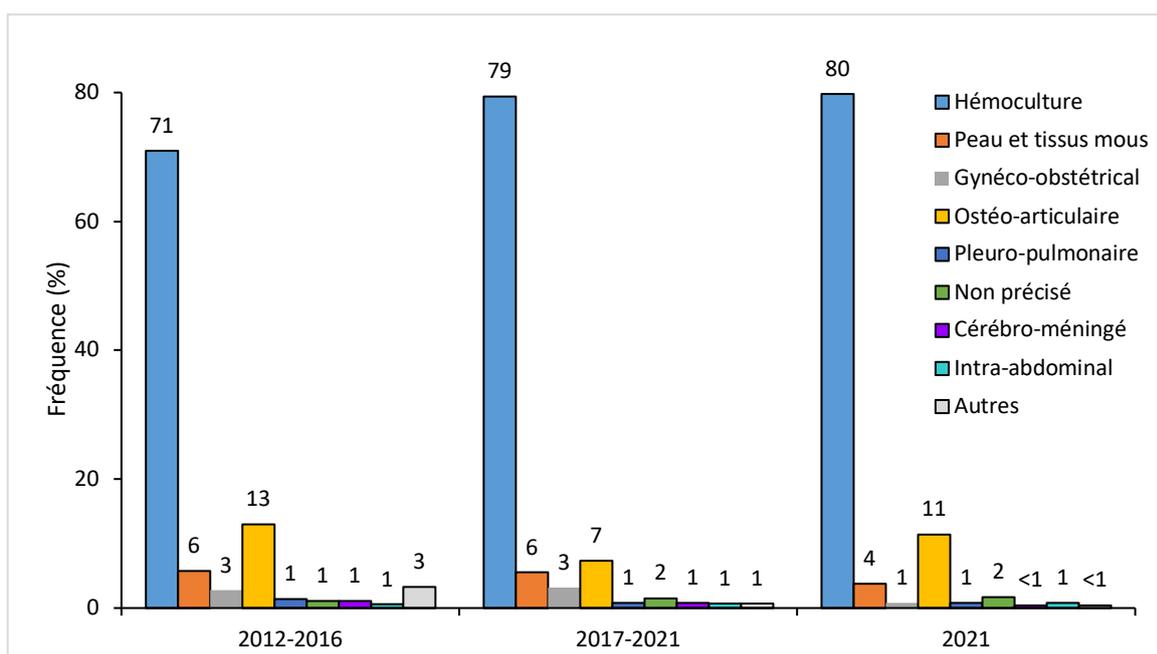


Figure 47. Répartition par types de prélèvement des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces souches invasives de SDSE sont détaillées ci-dessous (Fig. 48 et 49). En 2022, comme lors de la mandature 2017-2021, ce sont les IPTM qui prédominaient (n=96 ; 41%), suivies par les bactériémies sans foyer identifié (n=75 ; 32%) et les infections ostéo-articulaires (n=37 ; 16%). Les infections gynéco-obstétricales (n=4) ne représentaient que 2% des infections invasives à SDSE.

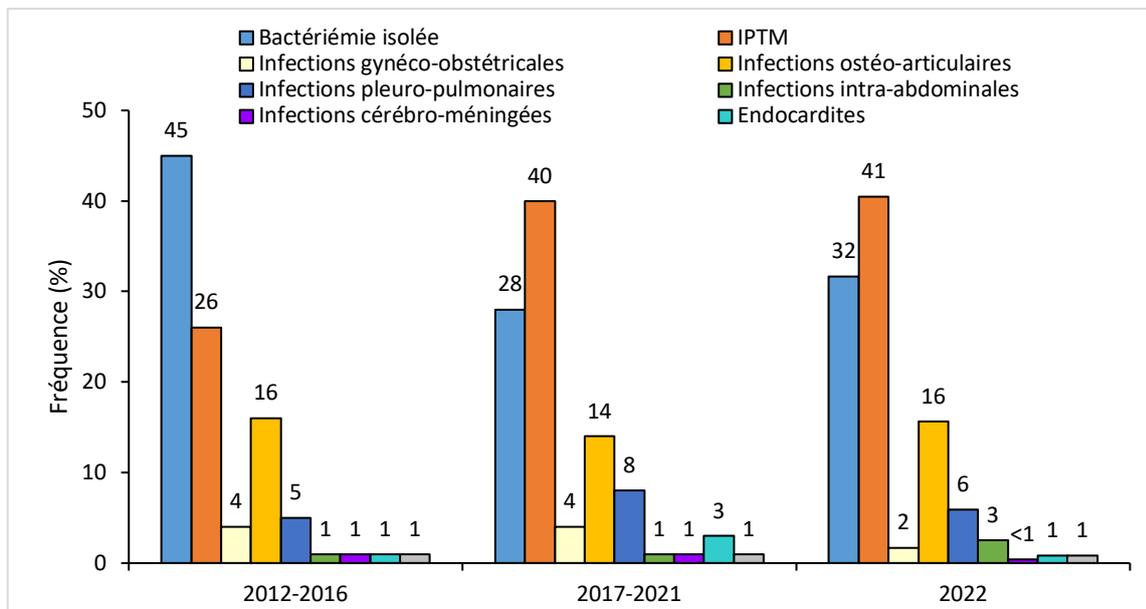


Figure 48. Manifestations cliniques des infections invasives à SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

En 2022, comme les années précédentes, la survenue des infections invasives à SDSE était très variable selon les tranches d'âges considérées, très peu fréquentes chez les enfants et particulièrement plus fréquentes à partir de 65 ans (Fig. 49). L'âge médian des patients s'élève à 76 ans et le ratio homme/femme est de 1,7.

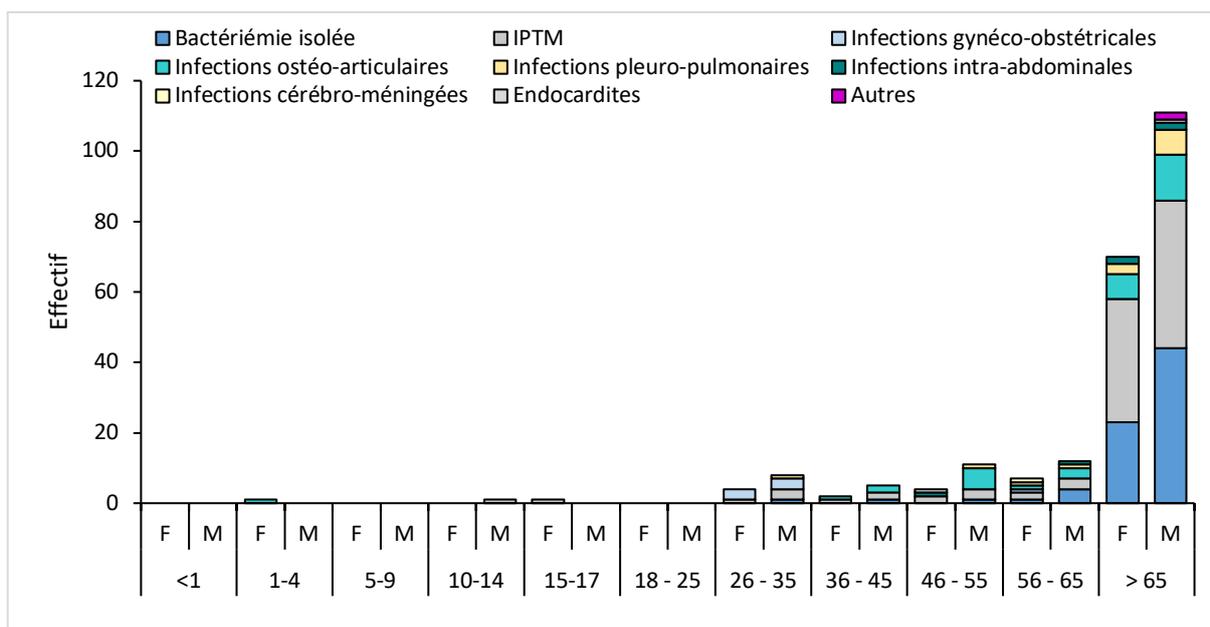


Figure 49. Manifestations cliniques des infections invasives à SDSE expertisées par le CNR-Strep selon les tranches d'âge en 2022.

Caractéristiques phénotypiques et moléculaires

L'espèce SDSE 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 2022 est représentée Figure 50 ; le séro groupe G représente environ 2/3 des isolats.

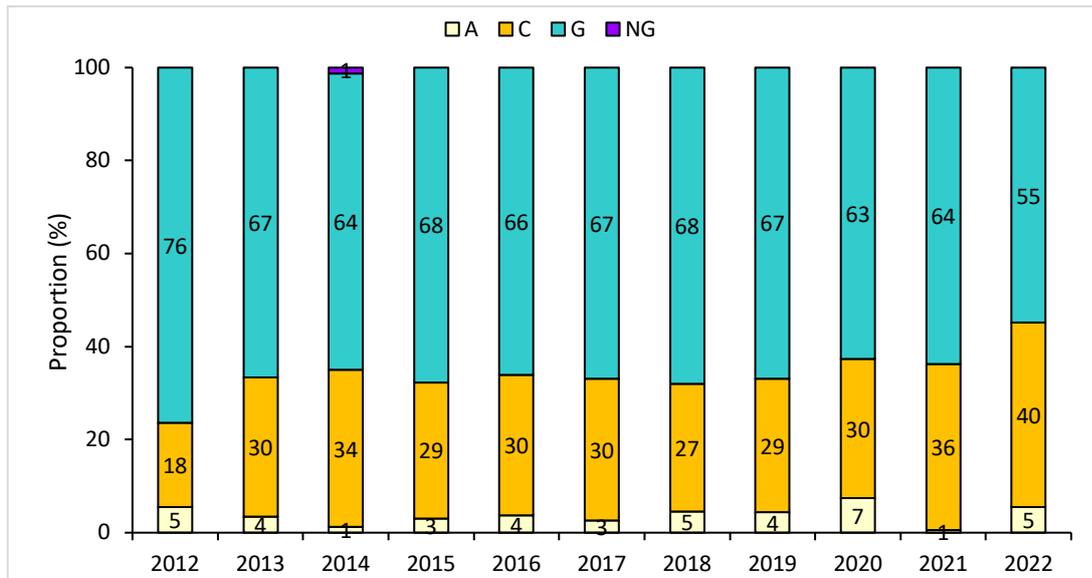


Figure 50. Groupe de Lancefield des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2022). NG : non groupable.

Comme pour le SGA, le typage du gène *emm* codant la protéine M a été réalisé. Cinquante et un génotypes *emm* différents ont été identifiés depuis 2012 (Fig. 51). En 2022, les trois génotypes *emm* dominants étaient STG62647, STG485 et STC74A, représentant respectivement 35%, 14% et 11% de l'ensemble des souches expertisées en 2022. Ces données confirment donc la diffusion du génotype *emm* STG62647 qui est passé de 20% en 2012 à 35% en 2022 au détriment des souches de génotype *emm* STG6 qui à l'inverse sont passées de 20% en 2012 à 3% en 2022. Ces données sont en accord avec Oppegard *et al.* (Sci Rep. 2017, PMID : 28790435) qui rapportent l'émergence du génotype STG62647 responsable d'infections sévères chez l'adulte.

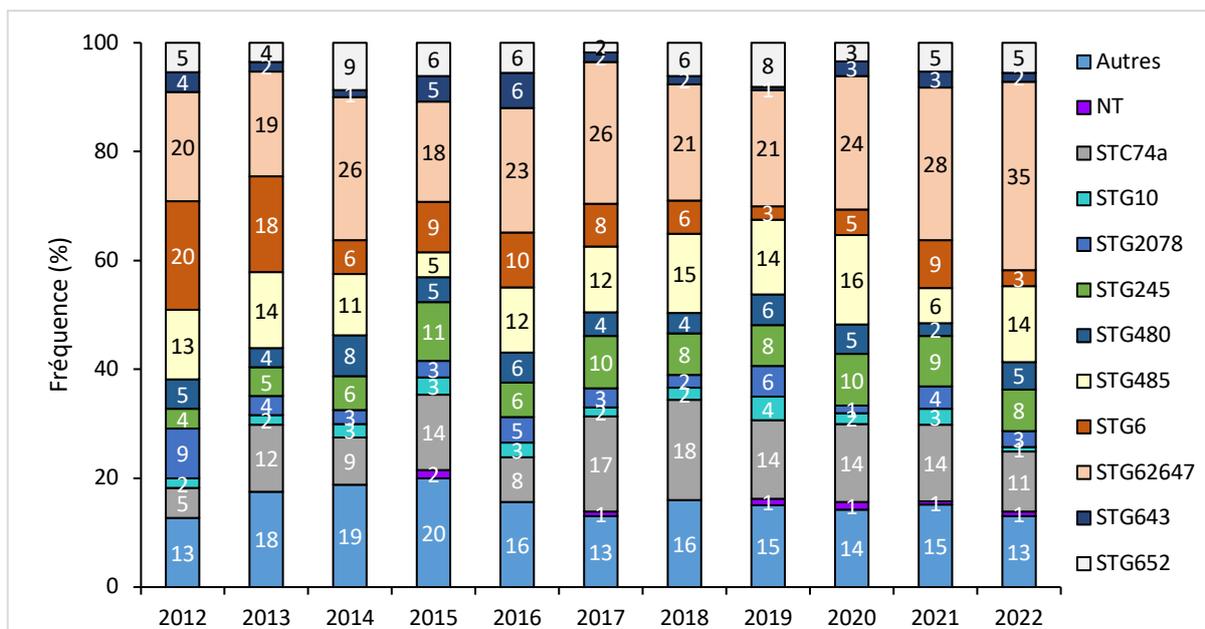


Figure 51. Fréquence des principaux génotypes *emm* des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2022). NT : non typables.

Enfin la corrélation observée précédemment entre la fréquence de détection du gène de toxine ou superantigène *spe* et certains génotypes *emm*, en particulier STG62647 se confirme en 2022 (Fig. 52). Toutefois, aucune

corrélation n'a pu être mise en évidence entre un génotype particulier ou la présence de *spegg* et la sévérité des manifestations cliniques rapportées.

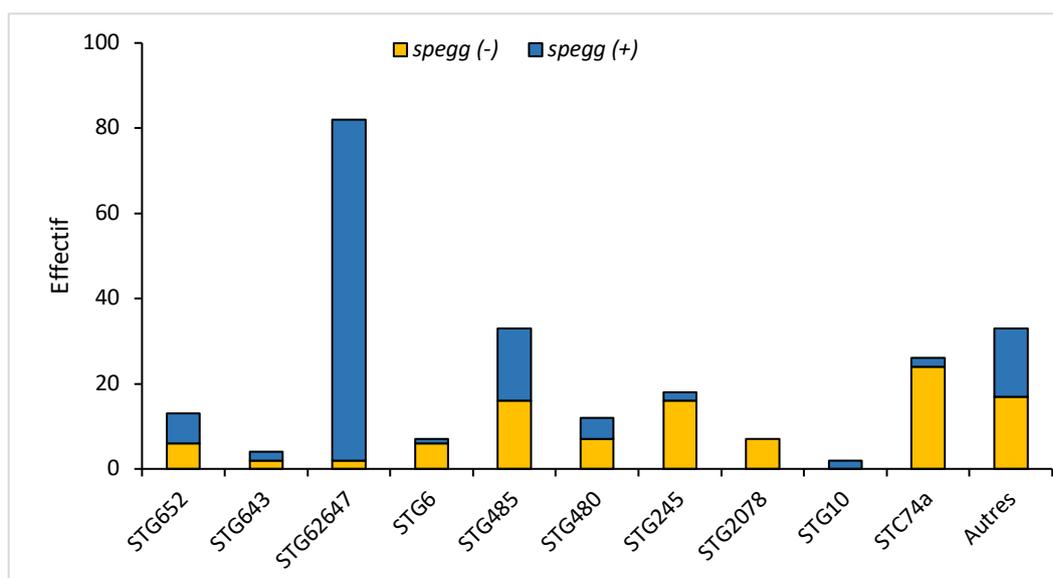


Figure 52. Fréquence de détection de *spegg* parmi les génotypes emm des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep en 2022. NT : non typables.

3.2.4. Infections à 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* et *pseudoporcinus* (groupe B), *equi* (groupe C), *canis* (groupe G) et *suus*.

Infections humaines invasives à streptocoques d'origine animale

Entre 2012 et 2021, 72 souches de streptocoques d'origine animale responsables de zoonoses ont été expertisées par le CNR-Strep auxquelles viennent s'ajouter les 11 isolats reçus en 2022 incluant 5 souches de *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, 3 souches de *S. canis*, 2 souches de *S. suis* et une souche de *S. pseudoporcinus*.

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées ces 11 souches était la suivante : hémoculture (n=6), liquide cébrospinal (n=3), liquide articulaire (n=1) et prélèvement vaginal (n=1).

L'ensemble de ces 11 souches de streptocoques d'origine animale a été isolé chez des adultes. Le ratio homme/femme était de 0,8 et l'âge médian de survenue de l'infection était de 68 ans. Les manifestations cliniques rapportées en 2022 pour ces 11 zoonoses incluaient 5 bactériémies sans foyer identifié, 2 méningites, un cas de méningo-encéphalite, une bactériémie à porte d'entrée cutanée, une arthrite septique et une infection gynéco-obstétricale post-IVG.

Toutes les souches expertisées en 2022 présentaient une hémolyse complète de type bêta sur gélose Columbia enrichie au sang de cheval. La détermination du groupe de Lancefield effectuée sur ces souches bêta-hémolytiques était comme attendue.

3.2.5. 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^{ème} 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. 53).

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^{er} mars et le 30 avril 2021 quelle que soit leur 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* auxquelles viennent s'ajouter 88 souches expertisées en 2022 (Fig. 53).

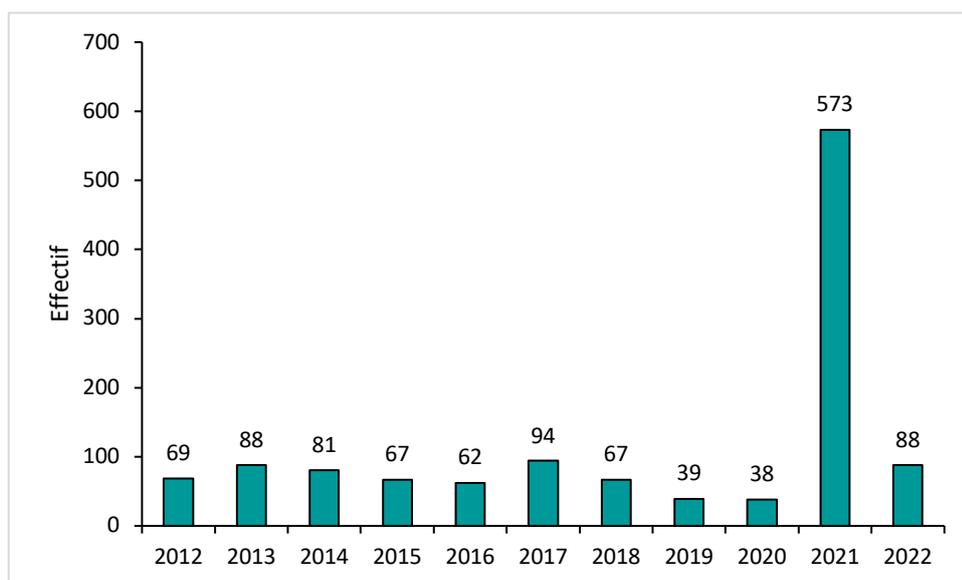


Figure 53. Recrutement des souches de streptocoques *viridans* par le CNR-Strep (2012-2022).

Origine des prélèvements et manifestations cliniques

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les 88 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2022 est détaillée dans la Figure 54.

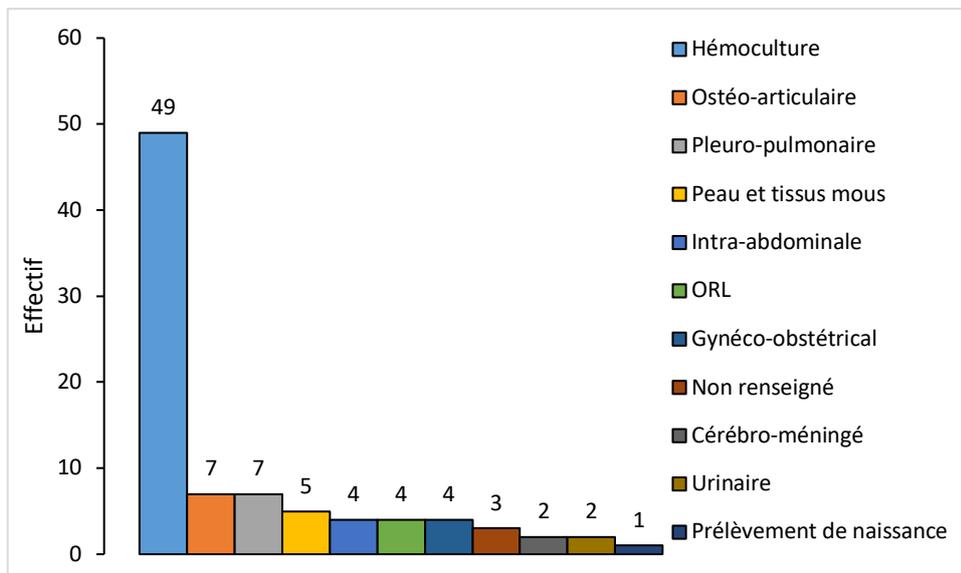


Figure 54. Répartition par type de prélèvement des 88 souches de streptocoques *viridans* expertisés par le CNR-Strep en 2022.

La répartition de ces 88 souches parmi les différents groupes de streptocoques (*anginosus*, *bovis*, *mitis*, *mutans*, *salivarius* et *sanguinis*) est détaillée Tableau IV. Comme les années précédentes, les groupes *anginosus* et *mitis* sont les deux groupes les plus importants, représentant respectivement 33% et 27% de l'ensemble des isolats en 2022.

Tableau IV. Distribution des 88 souches de streptocoques *viridans* expertisées par le CNR-Strep en 2022 parmi les différents groupes de streptocoques.

Gr. <i>anginosus</i> (n=29)	Gr. <i>mitis</i> (n=24)	Gr. <i>bovis/equinus</i> (n=22)	Gr. <i>sanguinis</i> (n=9)	Gr. <i>salivarius</i> (n=4)
<i>S. anginosus</i>	<i>S. australis</i>	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. gordonii</i>	<i>S. vestibularis</i>
<i>S. constellatus</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. infantarius</i>	<i>S. sanguinis</i>	
<i>S. intermedius</i>	<i>S. oralis</i>	<i>S. lutetiensis</i>		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pasteurianus</i>		

Les 88 souches de streptocoques *viridans* avaient été isolées pour 7 d'entre elles (8,0%) dans le cadre d'infections pédiatriques. S'agissant des 81 souches isolées chez l'adulte, 31 souches (38%) avaient été isolées chez des femmes dont l'âge médian s'élevait à 60 ans et 50 souches (62%) provenaient de patients masculins avec un âge médian de 68 ans.

3.2.6. 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 auxquelles s'ajoutent 7 isolats expertisés en 2022 (Fig. 55). 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^{ème} génération).

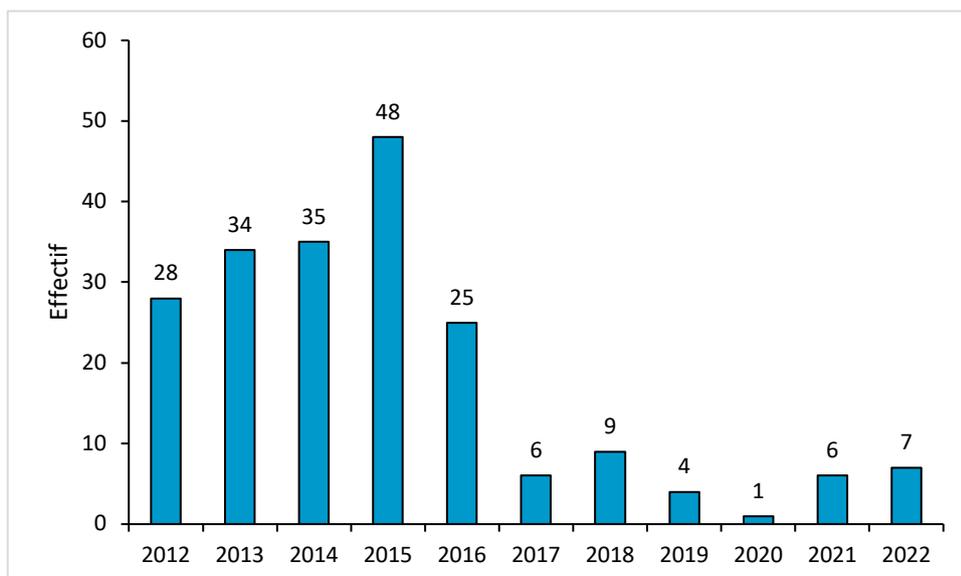


Figure 55. Recrutement des souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques par le CNR-Strep (2012-2022).

Les 7 isolats expertisés en 2022 appartenait aux genres *Granulicatella* (n=3), *Abiotrophia* (n=2), *Aerococcus* (n=1) et *Facklamia* (n=1). Ces souches avaient été isolées à partir d'hémoculture (n=3), de prélèvements ostéo-articulaires (n=2), d'un échantillon d'urines (n=1) et d'un frottis de cornée.

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

3.3.1 Définitions

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. La souche contrôle utilisée recommandée par le CA-SFM est la souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 testée toutes les 2 semaines. En 2022 le référentiel en vigueur dans le laboratoire était le CA-SFM/EUCAST 2021_V1.0 pour l'ensemble des molécules testées (bêta-lactamines, gentamicine, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, vancomycine, teicoplanine, linézolide, rifampicine et norfloxacine), à l'exception de l'amikacine dont l'interprétation se réfère au référentiel CA-SFM 2013 (<http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2013vjuin.pdf>).

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été complétée pour chaque souche de streptocoque non bêta-hémolytique ou d'espèce apparentée par la détermination de la CMI en milieu gélosé aux bêta-lactamines suivantes : pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone. Devant chaque souche de streptocoque résistante à l'érythromycine et sensible à la lincomycine, le caractère inductible de cette résistance a été recherché par la mise en évidence d'une image d'antagonisme (D-test). La sensibilité réduite aux fluoroquinolones (FQ) a été systématiquement dépistée à l'aide d'un disque de norfloxacine et confirmée par la mesure des CMI de la lévofloxacine et de la moxifloxacine à l'aide de la méthode E-test. La résistance aux FQ a été retenue lorsque la CMI de la lévofloxacine était >2 mg/L. Les souches étaient interprétées de sensibilité diminuée aux FQ lorsque la CMI de la lévofloxacine était ≤2 mg/L et que le diamètre d'inhibition de la norfloxacine était inférieur à 12 mm.

Devant la mise en évidence de phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides les déterminants génétiques support de la résistance étaient recherchés par PCR multiplexe et par WGS lorsque les techniques de PCR conventionnelles étaient mises en défaut.

3.3.2 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) et aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine). Pour la première fois depuis 2012 une souche de SGA de génotype *emm44* isolée par hémoculture en 2022 présentait un haut niveau de résistance à la gentamicine, phénotype confirmé par la détection de l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''* (cette souche a été séquencée, l'analyse de son génome est en cours). La résistance aux fluoroquinolones (CMI de la lévofloxacine >2 mg/L) ne concernait que 3 souches en 2022, soit 0,3% de l'ensemble des SGA analysés.

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 56. Concernant les souches pédiatriques, le taux de résistance à l'érythromycine, stable et très faible (< 3%) jusqu'en 2019, avait augmenté pour atteindre 9,7% en 2021 pour s'effondrer à 1,4% en 2022. Les souches invasives de l'adulte présentaient un taux de résistance aux MLS également faible autour de 4% jusqu'en 2018 ; celui-ci a par la suite progressivement atteint 10,4% en 2021 et s'est stabilisé à 9,5% en 2022. On note donc en 2022 une chute considérable du niveau de résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques (divisé par 10 par rapport à 2021) et une stabilisation pour les souches de l'adulte. Ces évolutions sont le reflet des clones circulants parmi les populations adultes et pédiatriques qui présentent une grande hétérogénéité dans leurs taux de résistance aux MLS.

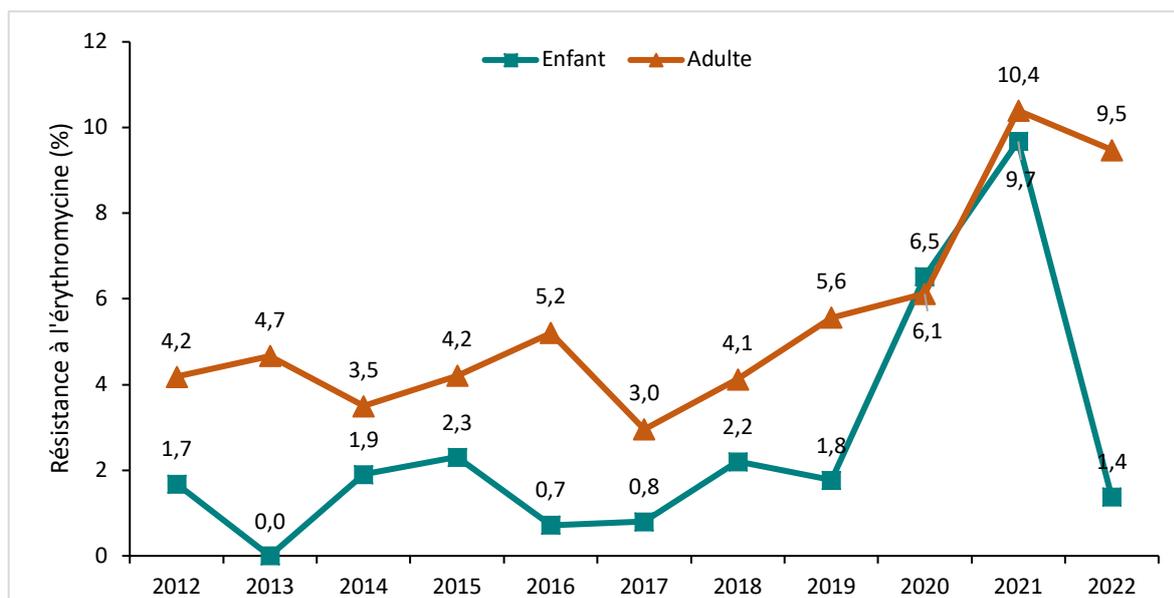


Figure 56. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches invasives de SGA (2012-2022).

Parmi les 79 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2022, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 29 souches (36,75%), MLS_B inducible pour 46 souches (58,2%) et 4 souches (5,1%) présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est présentée Figure 57. Au total, 4 souches (5,1%) étaient porteuses du gène *mef(A)*, 7 (8,9%) du gène *erm(T)*, 23 (29,1%) du gène *erm(B)* et 49 (57,0%) du gène *erm(A)*. Le gène *mef(A)* codant pour un système d'efflux spécifique des macrolides à 14 et 15 atomes de carbone a été identifié chez les 4 souches présentant le phénotype M. Le phénotype MLS_B inducible (n=46) était lié à la

présence du gène *erm(A)* pour 32 souches (70%), *erm(B)* pour 7 souches (15%) et *erm(T)* pour 7 souches (15%) ; le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 29 souches, était lié à *erm(B)* pour 16 souches (55%) et *erm(A)* pour 13 souches (45%).

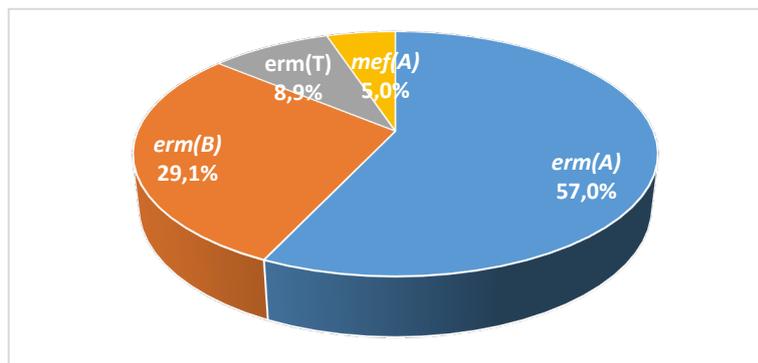


Figure 57. Fréquence des gènes de résistance aux MLS chez les souches invasives de SGA en 2022.

Parmi les 79 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2022, 24 génotypes *emm* différents ont été identifiés (Fig. 58). Sur la période 2012-2022, le génotype *emm77* est prédominant chaque année à l'exception de 2012, représentant 38% des souches résistantes en 2022. La diminution de la fréquence de la résistance à l'érythromycine observée chez les enfants en 2022 est à mettre en rapport avec la recrudescence des souches de génotypes *emm1* et *emm12* pour lesquelles la résistance aux MLS est rare. Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=30) en 2022, étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 24 d'entre elles (80%) et présentaient toutes une co-résistance à la tétracycline.

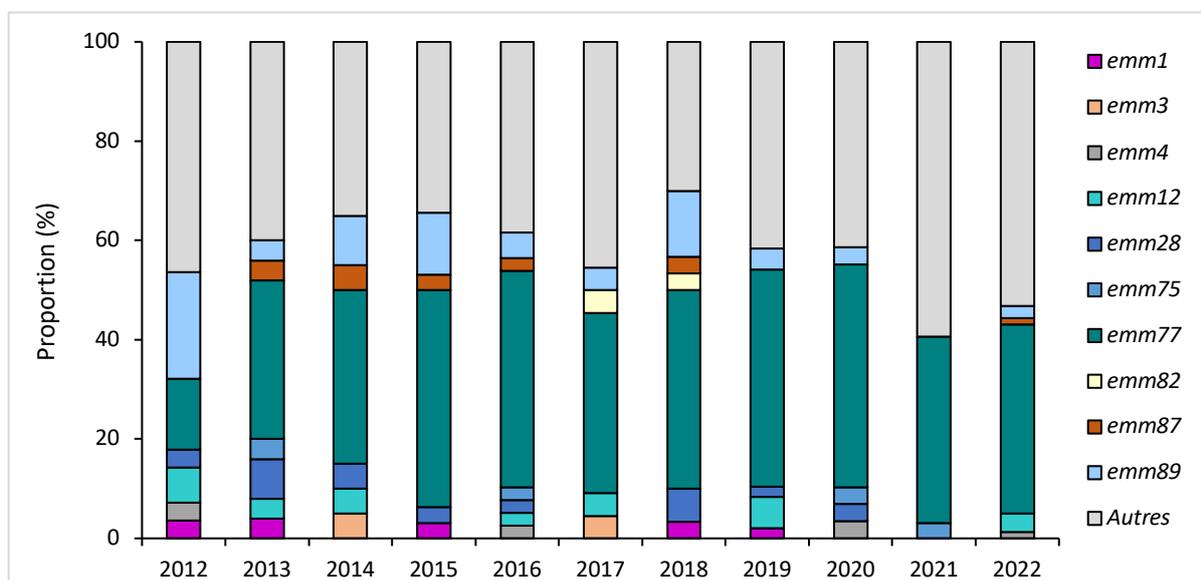


Figure 58. Proportion des principaux génotypes *emm* parmi les souches invasives de SGA résistantes à l'érythromycine (2012-2022).

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 SGB et sensibilité aux antibiotiques

Bêta-lactamines, glycopeptides, linézolide

À ce jour aucune modification de sensibilité aux bêta-lactamines n'a été détectée chez les SGB en France. Par ailleurs, aucune souche résistante aux glycopeptides ou au linézolide n'a été rapportée au CNR.

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 était de 30% en 2022 (Fig. 59). Sur la période 2012-2022, 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 cinq dernières années et atteint 30,1% en 2022. 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).

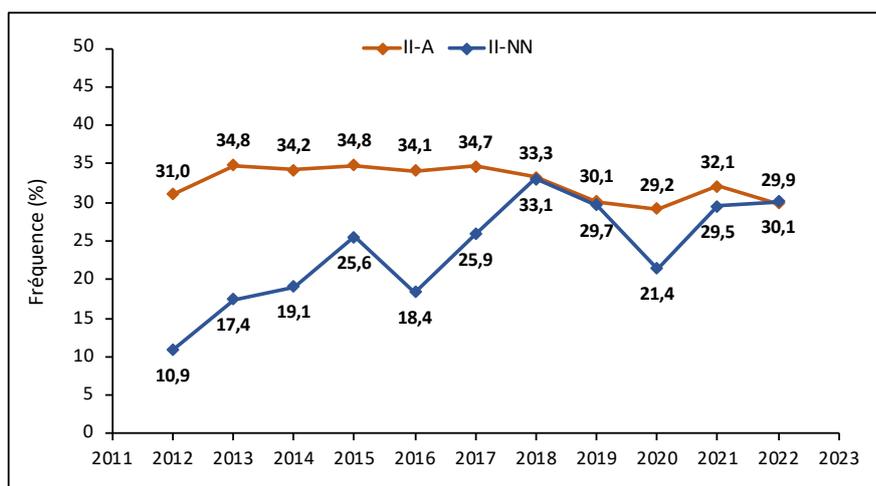


Figure 59. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et apparentés des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II-A) et chez l'enfant (II-NN).

La résistance aux MLS est répartie parmi tous les types capsulaires. La fréquence de la résistance a évolué de façon notable au cours des 10 dernières années (Fig. 60), marquée par une augmentation significative parmi les souches de type capsulaire III ($p < 0,01$), en particulier du CC-17 ($p < 0,001$), et par une diminution significative parmi le type capsulaire V en 2022 ($p < 0,05$).

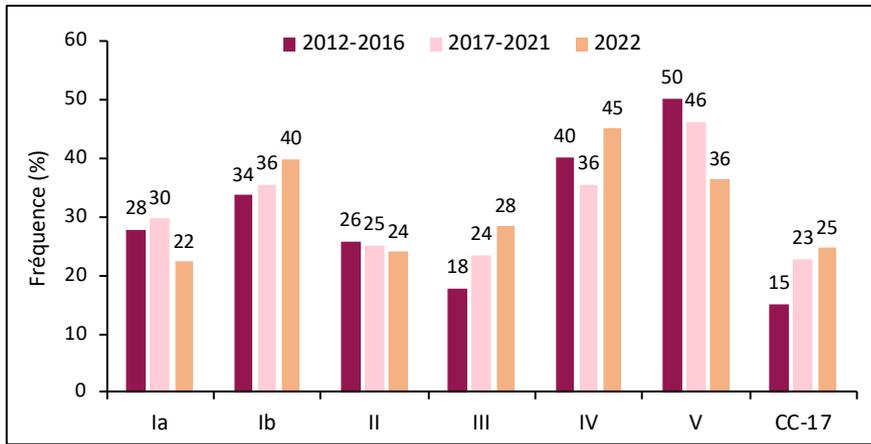


Figure 60. Fréquence de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines chez les souches de SGB responsables d'infections invasives en fonction du type capsulaire au cours des périodes 2012-2016, 2017-2021 et en 2022.

En 2022, les phénotypes de résistance aux MLS chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tous âges confondus se répartissaient comme suit : MLS_B constitutif (61%), MLS_B inductible (20%) et M ou efflux (19%). Aucune souche ne présentait de phénotype L ou LS_A. Cette distribution est stable par rapport aux années précédentes. La répartition des gènes de résistance aux MLS identifiés en 2022 est représentée selon le type capsulaire dans la Figure 61. 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 ($p < 0,0001$).

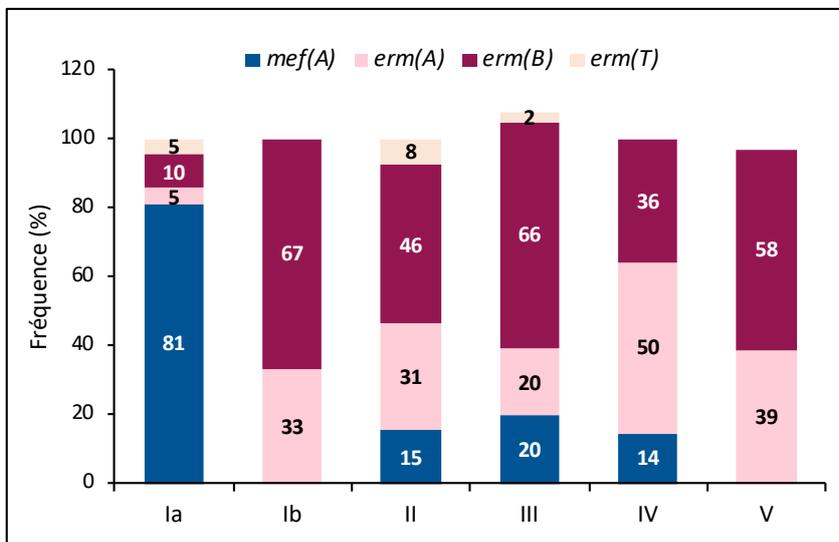


Figure 61. Distribution des gènes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines en fonction du type capsulaire chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tous âges confondus. Du fait de la présence possible de plusieurs déterminants génétiques pour une même souche, le total peut excéder 100%.

Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste stable à un niveau très élevé puisqu'elle concernait en 2022 83% des souches responsables d'infections invasives, légèrement plus élevée parmi les souches d'infections néonatales par rapport aux souches adultes (Fig. 62).

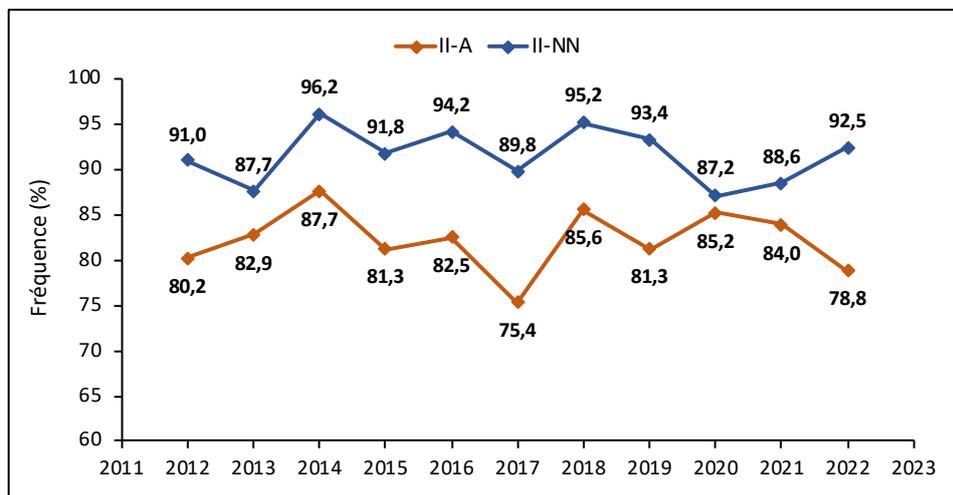


Figure 62. Évolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II-A) et chez le nouveau-né (II-NN).

La résistance aux tétracyclines est très largement due au déterminant *tet(M)*, présent chez 87,6% des souches invasives en 2022. Chez l'adulte, le déterminant *tet(M)* était identifié chez 89,0% des souches, *tet(O)* dans 9,8% des cas et *tet(L)* dans moins de 1% des cas. La distribution des déterminants de résistance était légèrement différente chez les nouveau-nés, *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(L)* représentant respectivement 84,6%, 15,4% et 1,6%. La plus forte fréquence du déterminant *tet(O)* chez les nouveau-nés est liée à un sous-type du clone CC-17 multirésistant aux antibiotiques du fait de l'acquisition d'un élément génétique mobile conjugatif intégratif de type ICE (*integrative conjugative element*) qui héberge les déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* et qui a émergé en France en 2014 (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 2022, stable par rapport à celle rapportée depuis 2019.

Ainsi, la fréquence des souches hébergeant le déterminant *tet(O)* au cours des 2 périodes 2012-2016, 2017-2021 et en 2022 parmi les souches résistantes aux tétracyclines tous âges confondus est représentée dans la Figure 63. L'augmentation de la fréquence du déterminant génétique *tet(O)* chez les souches du CC-17 isolées chez les nouveau-nés semble stabilisée ; celui-ci étant dans 97% des cas de type III, cette évolution se reflète sur les souches de type capsulaire III. Cependant, une augmentation non significative de la fréquence du déterminant *tet(O)* est observée en 2022 pour les souches de type capsulaire Ib (n=3/29), IV (5/21) et V (n=6/74) qui pourrait être liée à l'acquisition du même élément génétique mobile et dont l'évolution sera à surveiller au cours des prochaines années.

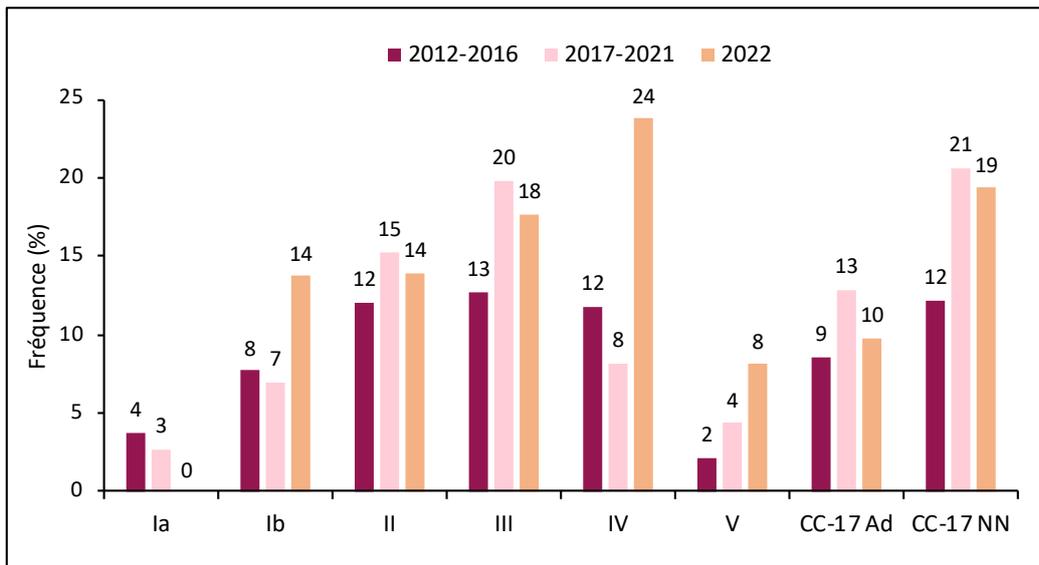


Figure 63. Fréquence du déterminant génétique *tet(O)* parmi les souches de SGB responsables d'infections invasives et résistantes aux tétracyclines en fonction du type capsulaire au cours des périodes 2012-2016, 2017-2021 et en 2022. Sont également représentées la fréquence de *tet(O)* parmi les souches 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 2021, est représentée Figure 64. 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 2022 14% des isolats. Cette augmentation est en lien avec l'émergence du clone CC-17 multirésistant portant les déterminants génétiques *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*.

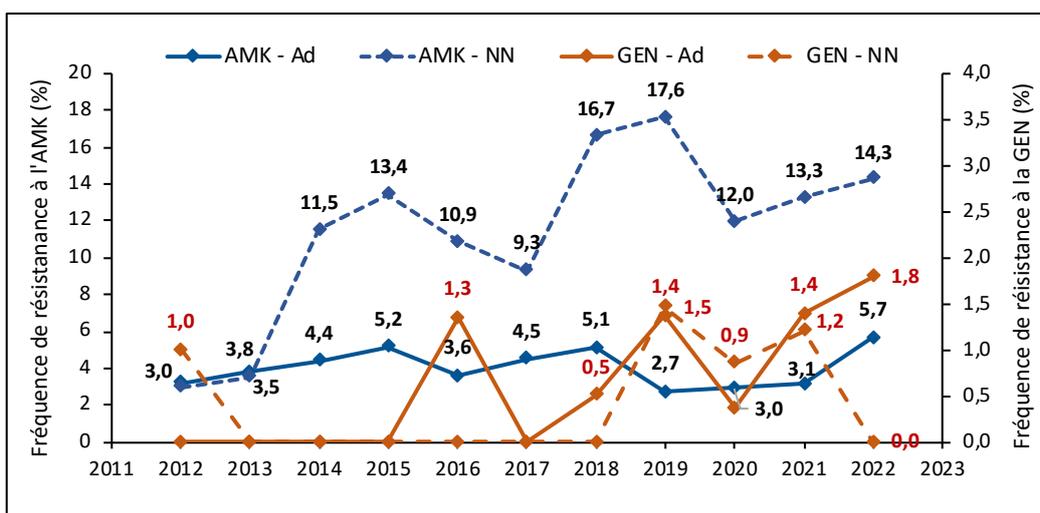


Figure 64. Évolution de la résistance à l'amikacine (AMK) et à la gentamicine (GEN) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (Ad) et chez le nouveau-né (NN).

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 2022, aucune souche résistance de haut niveau à la gentamicine n'a été rapportée chez les nouveau-nés ; la fréquence de résistance à haut niveau parmi

les souches responsables d'infections invasives s'élevait à 1,8% chez l'adulte, représentée uniquement par des souches de type capsulaire IV (n=6). Toutes les souches présentaient l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''*. **L'émergence d'un clone de SGB du CC-17 et de type capsulaire IV** observée depuis 2019 se confirme en 2022. Celui-ci représente habituellement plus de 60% des souches résistantes à haut niveau à la gentamicine et 67% d'entre elles en 2022.

Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux fluoroquinolones initiée en 2015 a été poursuivie au cours des années 2017-2022. 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), le taux de résistance a progressivement augmenté parmi les souches responsables d'infections invasives de l'adulte pour atteindre 6% en 2022 (Fig. 65). Une évolution similaire a été observée dans d'autres pays européens dont l'Italie (Piccinelli G *et al.* Infect Genet Evol. 2015, PMID : 26144658). L'augmentation de la résistance particulièrement notable entre 2019 et 2021 semble s'être stabilisée en 2022. Chez le nouveau-né, la fréquence de la résistance est stable depuis 2016, autour de 2%. 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.

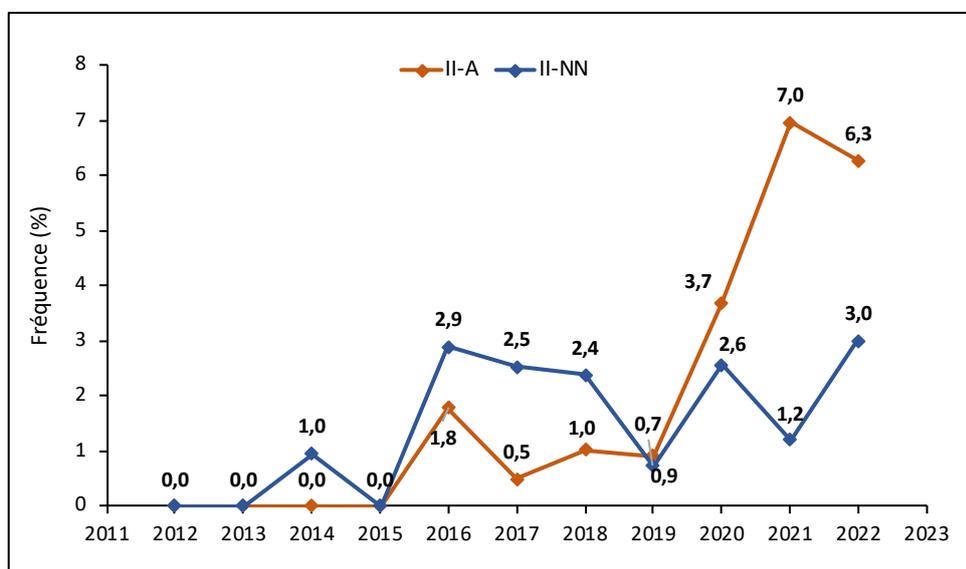


Figure 65. Évolution de la résistance à la lévofloxacine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (A) et le nouveau-né (NN).

Au total, l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez le SGB montre en 2022 une stabilité du taux de résistance aux MLS et aux tétracyclines autour de 30% et 85% respectivement, une augmentation de la résistance aux aminosides en particulier à l'amikacine (près de 10% des souches), l'émergence d'un clone CC-17 de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine et une augmentation de la résistance aux fluoroquinolones (6% des souches) au cours des 5 dernières années. L'augmentation de la résistance à l'amikacine est particulièrement notable parmi les souches du CC-17, en lien avec l'expansion d'un clone ayant acquis un élément génétique mobile porteur des déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*.

3.3.4 SDSE et sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches de SDSE expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime) et aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

L'évolution entre 2012 et 2022 de la fréquence de la résistance aux MLS et à la tétracycline des souches invasives de SDSE est présentée Figure 66.

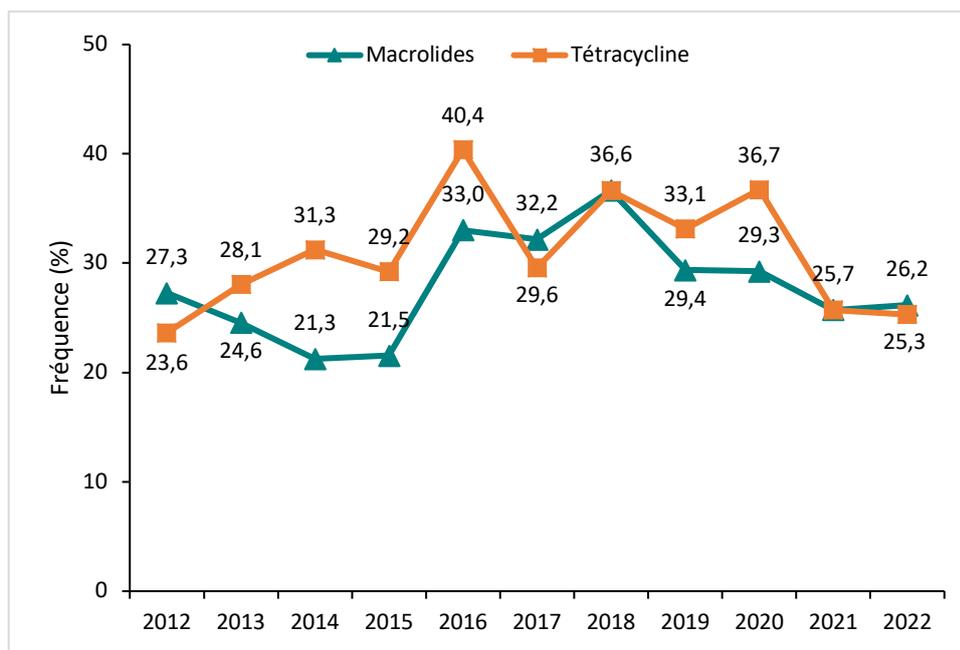


Figure 66. Évolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2022).

Le taux de résistance aux MLS est resté globalement stable sur la période considérée avec une valeur de 26,2% en 2022. Parmi les 62 souches de SDSE résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2022, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 20 souches (32,3%), MLS_B inducible pour 36 souches (58,0%) et 6 souches (9,7%) présentaient un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés parmi ces 62 souches était la suivante : *erm(A)* 68%, *erm(B)* 18%, *erm(T)* 6% et *mef(A)* 8%. Parmi les 62 souches de SDSE résistantes aux macrolides, 18 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

Sur la période 2012-2022, la fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de SDSE est restée globalement stable avec une valeur de 25,3% en 2022. La résistance à la tétracycline a été observée chez 60 souches parmi lesquelles 37 (62%) possédaient le gène de résistance *tet(M)* et 16 souches (27%) le gène *tet(O)*. La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 7 souches (12%) (*tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)*, *tet(S)*, *tet(T)*, *tet(K)* négatifs) qui étaient réparties parmi 3 génotypes *emm* différents. Ces 3 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 60 souches de SDSE résistantes à la tétracycline, 18 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). Un article relatif à l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à SDSE en France est en cours de rédaction.

3.3.5 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 V. Les déterminants génétiques de la résistance qui ont été identifiés sont également présentés dans le Tableau V.

Tableau V. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) et à la tétracycline des souches de streptocoques d'origine animale expertisées en 2022.

Espèce	Résistance aux MLS			Résistance à la tétracycline	
	Nombre de souches	Phénotype	Génotype	Nombre de souches	Génotype
<i>S. canis</i> , n=3	1	MLS _{B-C}	<i>erm</i> (B)	1	<i>tet</i> (O)
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> , n=5	1	LS _A	<i>lsa</i> (C)	1	ND
<i>S. pseudoporcinus</i> , n=1	0	-	-	1	<i>tet</i> (M)
<i>S. suis</i> , n=2	2	MLS _{B-C}	<i>erm</i> (B), n=1 <i>erm</i> (T), n=1	2	<i>tet</i> (O), n=2

ND : non détecté.

3.3.6 Streptocoques *viridans* et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 88 souches de streptocoques *viridans* reçues par le CNR-Strep en 2022. 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. Aussi, les phénotypes observés en 2022, contrairement à ceux observés en 2021 sur un échantillon de 522 souches invasives de streptocoques *viridans*, ne sont pas considérés représentatifs et les tendances évolutives ne seront pas analysées.

Sur chacune des 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).

Bêta-lactamines

La synthèse des sensibilités aux bêta-lactamines des différents groupes de streptocoques *viridans* pour l'année 2022 est présentée Tableau VI. Toutes les souches de streptocoques appartenant aux groupes *bovis/equinus* et *anginosus* avaient des CMI inférieures ou égales à 0,25 mg/L pour la pénicilline G et inférieures à 0,5 mg/L pour 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 que 4 souches appartenant au groupe *bovis/equinus* (3 *S. infantarius* et 1 *S. gallolyticus*) présentaient une CMI à la pénicilline G de 0,25 mg/L.

S'agissant des souches de streptocoques appartenant aux groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis*, une CMI > 0,25 mg/l pour la pénicilline G a été retrouvée pour respectivement 14/24 (58,3%), 1/4 et 3/9 souches. En considérant la valeur critique de la CMI pour la pénicilline G du traitement de l'endocardite, le nombre de souches présentant

une CMI > 0,125 mg/L s'élevait à 17 pour le groupe *mitis* (29,2%), 2 pour le groupe *salivarius* et 3 pour le groupe *sanguinis*. Ces trois groupes de streptocoques présentaient également des niveaux de CMI élevés pour les aminopénicillines et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Ainsi en tenant compte de l'ensemble des molécules testées, 22 souches présentaient une CMI de valeur intermédiaire ou résistante à au moins une molécule, soit 58% des souches appartenant au groupe *mitis* (14/24), 50% des souches du groupe *salivarius* (2/4) et 67% des souches du groupe *sanguinis* (6/9).

Tableau VI. Synthèse de la sensibilité aux bêta-lactamines déterminée en milieu gélosé pour les 88 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2022.

	S (PG + AMX + CTX + CRO)	I + R (PG +/- AMX +/- CTX +/- CRO)
<i>S. anginosus</i> (n=28)	26 (100%)	0
<i>S. bovis</i> (n=22)	22 (100%)	0
<i>S. mitis</i> (n=24)	10 (42%)	14 (58%)
<i>S. salivarius</i> (n=4)	2 (50%)	2 (50%)
<i>S. sanguinis</i> (n=9)	3 (33%)	6 (67%)

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) ; 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) ; R : résistante (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).

Macrolides et apparentés

L'étude de la résistance aux macrolides et apparentés des 88 souches selon les différents groupes de streptocoques est présentée ci-dessous (Fig. 67 et 68). Au total 56 souches (63,6%) ont été identifiées comme présentant une résistance aux MLS. La fréquence de résistance est supérieure à 29% pour tous les groupes. Elle atteint près de 70% pour les streptocoques du groupe *bovis/equinus*.

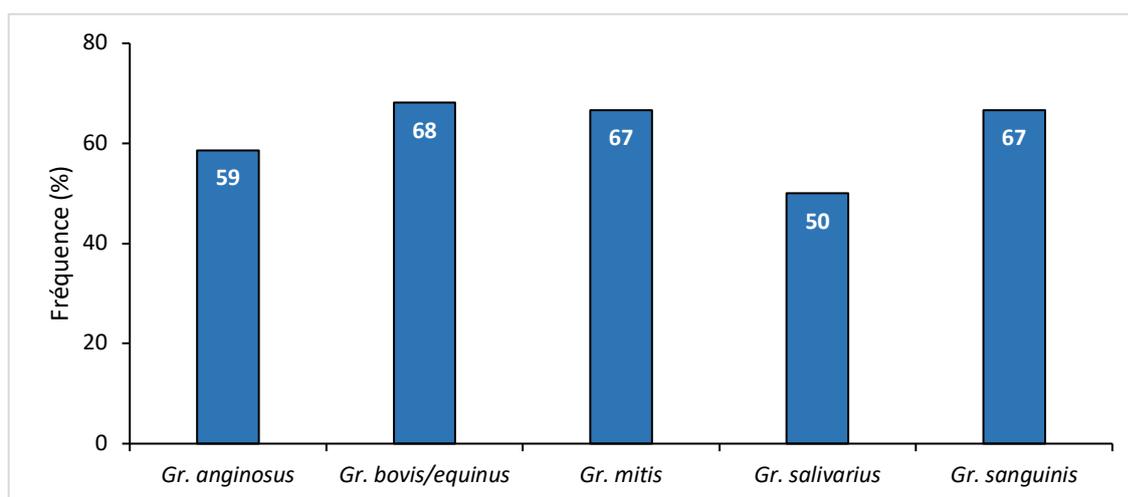


Figure 67. Fréquence de la résistance aux macrolides et apparentés parmi les 88 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2022.

Les phénotypes associés à la résistance aux MLS étaient extrêmement variables selon les groupes (Fig. 68). Les streptocoques des groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis* présentaient dans la majorité des cas une résistance de phénotype M alors que les streptocoques du groupe *anginosus* et *bovis/equinus* présentaient surtout un phénotype MLS_B constitutif. Les gènes de résistance identifiés étaient en accord avec les phénotypes observés : le phénotype MLS_B était associé à la présence des gènes *erm*(A) (36%), *erm*(B) (57%) ou *erm*(T) (7%) ; le phénotype L était lié au déterminant *Inu*(A) ; le phénotype LS_A aux déterminants *Isa*(A) (40%) et à l'association *Isa*(A) et *Isa*(B) (60%).

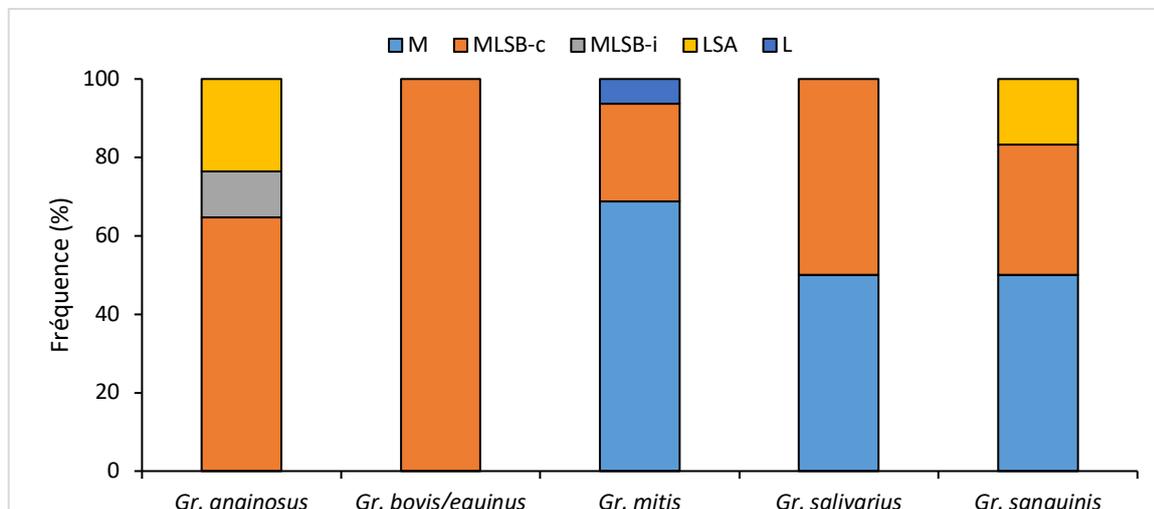


Figure 68. Fréquence des phénotypes de résistance parmi les 56 souches de streptocoques viridans résistantes aux macrolides (M), lincosamides (L) et streptogramines A (SA) et B (SB). MLSB-c : phénotype MLS_B constitutif ; MLSB-i : phénotype MLS_B inducible.

Tétracyclines

La fréquence de la résistance aux tétracyclines des 88 souches étudiées en 2022 est présentée ci-dessous (Fig. 69 et 70). Un total de 37 souches résistantes aux tétracyclines a été identifié soit 42%. La fréquence de ces souches résistantes parmi les différents groupes de streptocoques était variable, allant de 0% pour le groupe *salivarius* à 82% pour le groupe *bovis/equinus*.

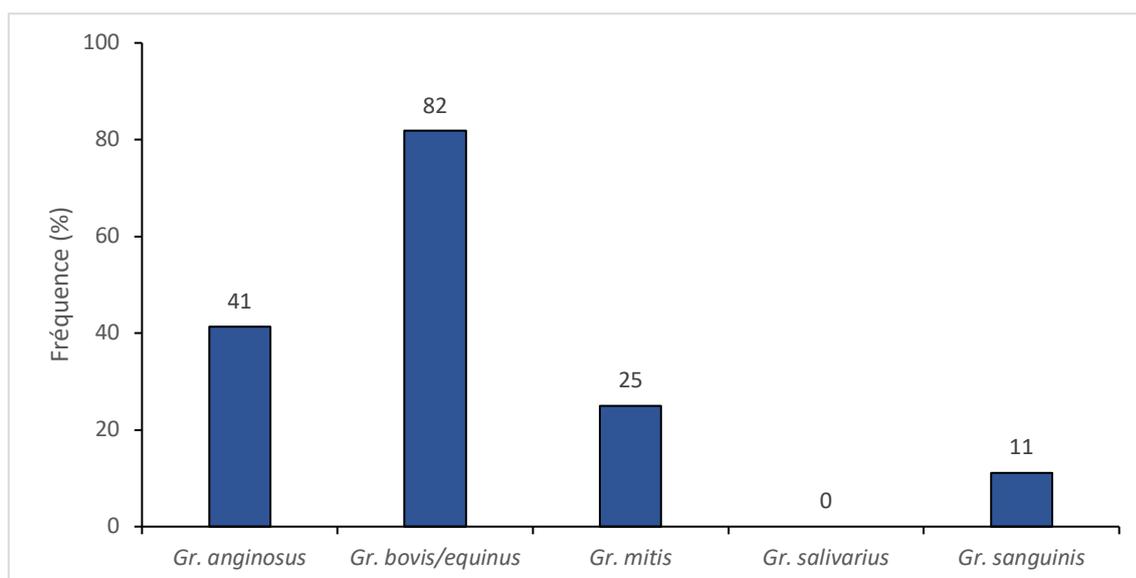


Figure 69. Fréquence de la résistance aux tétracyclines parmi les 88 souches de streptocoques viridans expertisées en 2022.

Les déterminants génétiques de la résistance aux tétracyclines étaient variables selon les groupes (Fig. 70). La résistance aux tétracyclines était associée au gène *tet(M)* dans la grande majorité des souches appartenant aux groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis*. Au contraire, le déterminant *tet(O)* n'avait été identifié que dans les groupes *anginosus* et *bovis/equinus*.

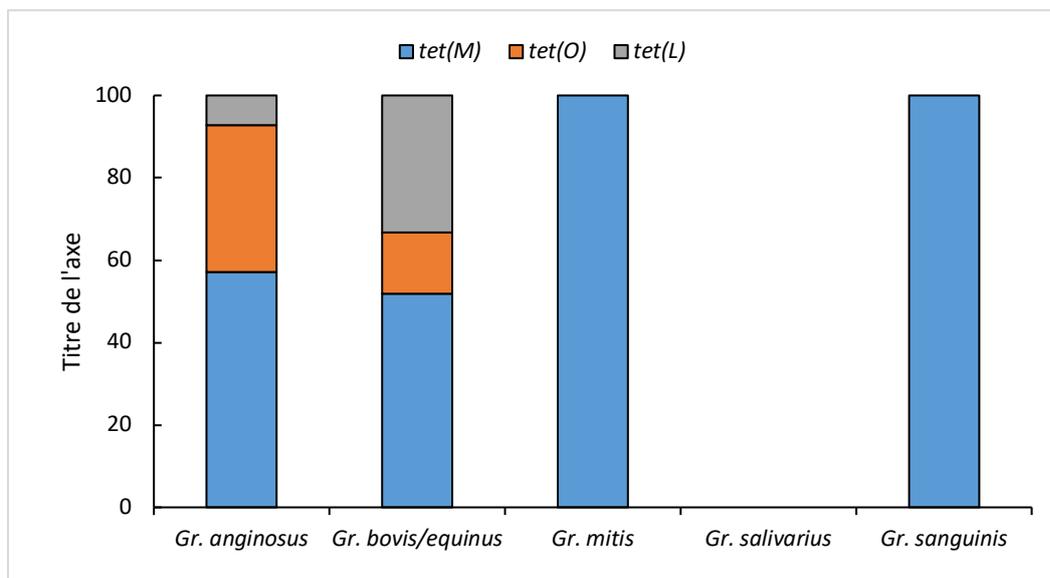


Figure 70. Fréquence des déterminants génétiques supports de la résistance parmi les 37 souches de streptocoques viridans résistantes à la tétracycline expertisées en 2022.

Autres antibiotiques

Toutes les souches (n=88) 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 moxifloxacine (CMI > 0,5 mg/L) concernait 3,4% des souches (n=3).

3.3.7 Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 7 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques reçues par le CNR-Strep en 2022. L'interprétation des CMI aux bêta-lactamines a été réalisée selon les critères PK/PD du CA-SFM/EUCAST. Concernant les autres classes d'antibiotiques (MLS et tétracyclines), les phénotypes ont été interprétés selon les valeurs de référence des espèces de streptocoques « autres » (non bêta-hémolytiques, non pneumocoque).

Les 2 souches d'*Abiotrophia defectiva* présentaient des valeurs de CMI aux bêta-lactamines sensibles associées à un phénotype M de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *mef(A)*.

Les 3 souches de *Granulicatella adiacens* présentaient des valeurs de CMI aux céphalosporines de 3^{ème} génération > 2 mg/L donc résistantes mais restaient sensibles à l'amoxicilline (CMI < 2 mg/L) et 2 souches présentaient des valeurs de CMI à la pénicilline G entre 0,25 et 2 mg/L donc catégorisées « sensible à forte dose ». Parmi ces souches, deux d'entre elles présentaient un phénotype M de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *mef(A)*.

La souche de *Facklamia hominis* et celle d'*Aerococcus viridans* présentaient des valeurs de CMI aux bêta-lactamines sensibles. La souche de *F. hominis* présentait une résistance à la tétracycline en lien avec la présence des gènes *tet(T)* et *tet(S)*.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Interface avec Santé publique France

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 alerte régulièrement SpF en cas de suspicion de cas groupés, notamment lors de l'identification de cas rapprochés dans le temps et l'espace d'infections invasives dues à des souches de géotypes identiques. Réciproquement, SpF alerte le CNR en cas de messages d'alerte émanant d'autres sources en particulier européennes.

L'année 2022 a été marquée par **un rebond épidémique massif d'infections invasives à SGA qui a conduit à de nombreuses interactions avec SpF** :

- Au mois de mai 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. Dès lors le CNR-Strep a fourni en temps réel les données épidémiologiques dont il disposait afin de donner à SpF des éléments de réponse à la DGS. Au total ce sont **3 bilans nationaux qui ont été rédigés par le CNR les 30 novembre, 18 décembre et 29 décembre 2022 pour SpF**, bilans utilisés pour la rédaction des bulletins nationaux mis en ligne sur le site internet de SpF les 8 et 20 décembre 2022 et 1^{er} janvier 2023.
- Le CNR a également participé à la **rédaction de l'alerte de la DGS en date du 6 décembre** référencée N°2022_83 relative à la recrudescence des infections invasives à SGA.
- Enfin le CNR a transmis, après avoir croisé ses données avec celles de SpF, dans le cadre de l'étude menée conjointement par SpF et le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), les résultats d'expertises des souches pédiatriques de SGA isolées chez des enfants hospitalisés en réanimation.

D'autre part le CNR est régulièrement en contact avec le Dr Berger-Carbone, responsable de l'**unité « Infections associées aux soins et Résistance aux Antibiotiques »** afin de croiser les données microbiologiques du CNR-Strep avec celles de SpF concernant les cas groupés et les cas nosocomiaux. L'analyse globale de ces cas groupés est en cours et fera l'objet d'un article en collaboration avec SpF.

Autres réseaux de surveillance nationaux

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

Le CNR-Strep interagit avec **les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)** par son implication dans l'ORP Île-de-France Ouest. Depuis 2020, les 400 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.

Réseaux internationaux

Le CNR-Strep a tissé de nombreuses collaborations avec d'autres CNR européens, notamment avec le **CNR Belge** (P. Melin, https://www.chuliege.be/jcms/c2_17561185/fr/centre-national-de-referance-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil) et le **CNR de Serbie** (N. Opavski). Dans le cadre de l'alerte relative à la recrudescence des infections invasives à SGA, **le CNR-Strep a été en contact fin décembre avec l'ECDC** pour une collaboration à l'étude des infections invasives à SGA dans le cadre de l'épidémie actuelle.

Collaborations médicales et scientifiques

Nationales : L. Aymeric (Université de Nantes), S. Bonacorsi (CNR E. coli), V. Cattoir (CNR Antibiotique Entérocoques), C. Charlier (APHP), 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), C. Lévy (réseau ACTIV), A. Le Monnier (Hôpital St Joseph, Paris), C. Méhats (I. Cochin), M.C. Ploy (réseau des ORP ; CHU de Limoges), C. Rodriguez (APHP), 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, Elie Azria, D. Luton).

Internationales : A. Berardi (Modena, Italie), MW. Bijlsma (Amsterdam, Pays-Bas), P. Heath (London, UK), G. Kahlmeter (EUCAST, Suède), 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).

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2022, le CNR-Strep s'est impliqué principalement dans trois études ponctuelles concourant à la surveillance listées ci-dessous :

1. Épidémie d'infections à SGA *emm60.11* dans une communauté SDF toxicomane de la métropole lilloise

Fin 2020, le CNR a alerté SpF sur l'émergence et la possibilité de transmission croisée d'une souche de SGA de type *emm60* dans la métropole lilloise. Les résultats de l'enquête et du suivi épidémiologique conduits par SpF et par le CNR ont été publiés en ligne sur le site internet de SpF et ont fait l'objet d'une communication affichée dans un congrès national. Le résumé de l'enquête publié en ligne en février 2023 est reproduit ci-dessous (<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/hauts-de-france/documents/enquetes-etudes/2023/epidemie-d-infections-a-streptococcus-pyogenes-sga-emm60.11-dans-une-communaute-sdf-toxicomane-de-la-metropole-lilloise-aout-2020-avril-2022>).

« Fin 2020, le Centre national de référence des streptocoques signalait à Santé publique France l'identification de plusieurs cas d'infections, invasives ou non, dus à une souche émergente de *Streptococcus pyogenes* de génotype *emm60.11*. Les premiers cas avaient été identifiés de mars à septembre 2020 dans quatre régions de France métropolitaine dont plusieurs dans la métropole lilloise dans les Hauts-de-France. Ils concernaient majoritairement des adultes jeunes, usagers de drogue par voie injectable ou sans domicile fixe. Dans les Hauts-de-France, des investigations et un suivi épidémiologique renforcé ont été mis en place afin d'orienter les mesures de gestion et de prévention destinées à stopper le continuum de transmission et prévenir le risque d'implantation durable d'une souche bactérienne virulente au sein de cette communauté vulnérable. Ces mesures ont été associées à une optimisation des circuits de diagnostic et de prise en charge médicale afin de réduire la fréquence des formes invasives sévères et prévenir l'apparition de résistances aux anti-infectieux de première ligne, du fait de difficultés d'observance des traitements souvent rapportées chez les patients en grande précarité. La gestion de cette épidémie, qui s'est déroulée en partenariat avec les principaux intervenants dans le champ de la grande précarité et la toxicomanie, a permis d'observer à ce jour, une diminution durable des nouveaux cas d'infections et surtout, la réduction significative de la sévérité, dans la communauté de SDF-toxicomanes, des manifestations cliniques des infections à Streptocoques du groupe A (SGA), tous génotypes confondus. »

2. Infections néonatales récidivantes à SGB

Le CNR est régulièrement sollicité par ses correspondants pour des avis concernant la survenue d'infections néonatales récidivantes à SGB. Celles-ci, perçues comme exceptionnelles, sont rapportées dans la littérature mais leur épidémiologie globale et les caractéristiques cliniques et microbiologiques des souches sont peu étudiées ; en particulier, leur sensibilité aux bêta-lactamines est régulièrement questionnée.

Le CNR a initié une étude ponctuelle portant sur ces infections avec pour objectif de caractériser les souches sur le plan microbiologique, incluant leur sensibilité au pouvoir bactéricide des bêta-lactamines, et sur le plan clinique, à la recherche de facteurs de risque potentiels de récurrence.

Une analyse rétrospective des infections invasives néonatales à SGB adressées au CNR entre 2008 et 2020 a été conduite et a impliqué une étudiante en médecine dans le cadre de sa thèse pour l'étude des caractéristiques cliniques et de sensibilité aux antibiotiques et un étudiant en Master 2 pour l'analyse des souches par WGS.

Les résultats de l'étude ont permis de dresser une épidémiologie précise des infections récurrentes à SGB en France. La caractérisation par WGS a démontré la surreprésentation du clone hypervirulent CC-17 dans les infections récurrentes et le caractère clonal entre les souches responsables des deux épisodes infectieux. Aucun isolat n'a été identifié comme tolérant aux bêta-lactamines.

Cette étude a donné lieu à deux communications orales en congrès international en 2022 (ECCMID, Copenhague, Danemark et Lancefield, Stockholm, Suède) et un article sera soumis pour publication en 2023.

3. Étude ISAI

Le CNR a été contacté en décembre 2022 pour participer à l'étude ISAI (*Invasive Group A Streptococcal Infections*), coordonnée par le Dr Corinne Levy, et impliquant le GPIIP (Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques), ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne), le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques) et SpF.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le nombre de cas et de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections invasives sévères à SGA. La participation du CNR consiste en l'expertise des souches de SGA responsables de ces infections pédiatriques sévères.

Une partie des données préliminaires de l'étude a été publiée dans le point épidémiologique de SpF en date du 13/04/2023.

4. Alertes

1. Cas ayant fait l'objet de signalements

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. **En 2022, 33 signalements ont été répertoriés** par le CNR-Strep et ont fait l'objet d'interactions avec SPF ainsi qu'avec les ARS concernées quand nécessaire.

2. Recrudescence des infections invasives à SGA en 2022

Au mois de **mai 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. Dès lors le CNR-Strep a fourni en temps réel les données épidémiologiques dont il disposait afin de donner à SpF des éléments de réponse à la DGS.

Au cours des 15 derniers jours du mois de novembre 2022, plusieurs messages d'alerte concernant des infections invasives sévères à SGA émanant des pédiatres, des correspondants du CNR-Strep et des ARS ont été transmis au CNR. En effet, la survenue de plusieurs cas pédiatriques d'infections invasives à SGA, en nombre plus important qu'habituellement, avait été signalée dans différentes régions (Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine). Ces cas avaient entraîné l'hospitalisation en réanimation d'au moins 8 enfants sans facteurs de risque identifiés, parmi lesquels 2 sont décédés. En parallèle, trois cas adultes avaient été signalés dont un est décédé. Le CNR a fourni en temps réel à SpF les données d'expertise des souches dont il disposait et au total, ce sont **3 bilans nationaux** qui ont été rédigés par le CNR les **30 novembre, 18 décembre et 29 décembre** pour SpF. Le CNR a également participé à la rédaction de l'alerte de la DGS en date du 6 décembre référencée N°2022_83 relative à la recrudescence des infections invasives pédiatriques à SGA et qui recommandait, devant la soudaineté de ces cas, l'envoi systématique des souches invasives de SGA au CNR afin d'identifier la circulation d'un éventuel clone épidémique hyper-virulent et la déclaration des cas graves aux ARS.

Enfin le CNR a transmis après avoir croisé ses données avec celles de SpF, dans le cadre de l'étude menée conjointement par SpF et le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), les résultats d'expertises des souches pédiatriques de SGA isolées chez des enfants hospitalisés en réanimation. Le pic de cette situation épidémique, accompagnée d'une augmentation du nombre de cas de scarlatine, a été atteint en décembre 2022 et s'est poursuivi par une lente décroissance (Fig. 71). Le nombre de cas rapportés au CNR jusqu'en juin 2023 reste très supérieur à la situation habituelle des infections invasives à SGA.

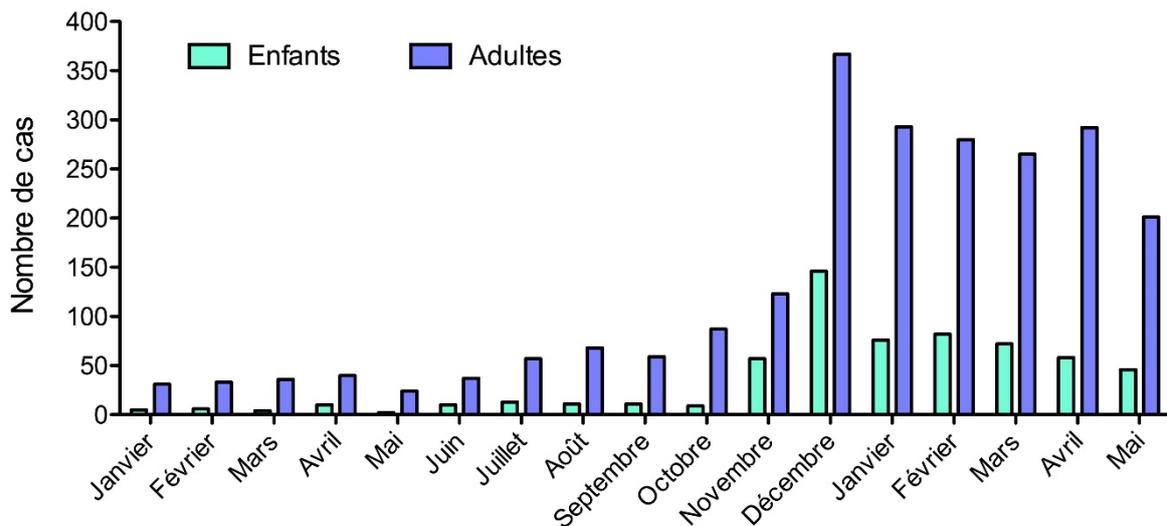


Figure 71. Nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep entre janvier 2022 et mai 2023.

L'expertise de ces souches de SGA détaillée dans la partie 3.2.1 a permis de mettre en évidence l'absence d'un unique et même clone responsable de cette recrudescence des infections invasives à SGA mais **l'expansion de deux génotypes, *emm1* et *emm12***, de façon plus marquée pour les cas pédiatriques que pour les cas adultes. L'expansion du génotype *emm1* a été attribuée à l'expansion d'un sous-clone particulier désigné M1_{UK}, dont la virulence ou l'épidémiogénicité accrue, associée à une forte épidémie d'infections virales (grippe et VRS) qui constituent des facteurs de risque de surinfection pulmonaire à SGA, et à une dette immunitaire liée aux mesures barrières en vigueur pendant les années 2020 et 2021 de pandémie de Covid-19 sont les hypothèses actuellement admises pour justifier ce **phénomène épidémique d'ampleur inédite en France**.

3. Investigation des cas groupés d'infections à SGA

En 2022 comme 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 analyse en moyenne 20 épisodes de cas groupés d'infection ou de colonisation par SGA chaque année. **En 2022, 31 souches de SGA ont été adressées au CNR-Strep dans le cadre d'une suspicion de cas groupés d'infections communautaires ou nosocomiales.** Ceux-ci 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. Les détails des épisodes survenus en 2022 sont présentés Tableau VII

Les 12 cas groupés ont concerné 26 personnes (26 malades et 5 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 13 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 12 épisodes, incluant de 2 à 5 isolats chacun, ont concerné :

- 5 épisodes d'infections du post-partum dont 3 avec transmission nosocomiale.
- 5 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 2 cas groupés survenus dans un service de gériatrie
 - 2 cas groupés survenus dans un service de gynéco-obstétrique
 - 1 cas groupé survenu dans un service de néonatalogie

- 2 cas groupés communautaires avec transmission intrafamiliale.

Sur un total de 26 malades, 2 décès ont été rapportés dont l'un chez un enfant de 3 ans survenu au décours d'une pleurésie.

Les isolats de SGA des 26 malades et 5 contacts liés aux épisodes survenus en 2022 appartiennent à 8 génotypes *emm* différents. Tous les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés appartiennent à l'un des 8 génotypes *emm* majoritaires en 2022 à l'exception du génotype *emm132*. Le génotype *emm1* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 32% (n=10) de l'ensemble des isolats et appartenant à 3 des 10 cas groupés rapportés. Ces cas groupés ont également été expertisés par WGS et cgMLST. L'ensemble des données d'expertise du CNR-Strep ont permis de mettre en évidence une transmission communautaire ou hospitalière pour 9 des 12 épisodes de cas groupés annoncés. Les résultats d'expertise sont présentés Tableau VII.

Tableau VII. Épisodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2022.

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
1	Index	F	29	Vaginal	Pyélonéphrite post partum	<i>emm89.0</i>	48355	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	30	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	48355	
	Malade n°3	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	48355	
2	Index	F	89	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm1.3</i>	63515	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	98	Hémoculture	Érysipèle	<i>emm1.3</i>	63515	
3	Index	M	74	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm12.0</i>	12528	Transmission intrafamiliale
	Contact	M	4	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.0</i>	12528	
4	Index	F	17	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	24	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	
5	Index	F	28	Vaginal	Infection gynéco-obstétricale	<i>emm77.0</i>	26829	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	34	Vaginal	Infection gynéco-obstétricale	<i>emm77.0</i>	26829	
	Malade n°3	F	42	Vaginal	Infection vaginale	<i>emm77.0</i>	26829	
	Contact	F	54	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.0</i>	NA	Souche différente
6	Index	F	3	Liquide pleural	Pleurésie	<i>emm1.0</i>	65142	Transmission intrafamiliale
	Malade n°2	F	5	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>	65142	
	Malade n°3	F	5	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>	65142	
	Contact	F	41	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	65142	
	Contact	M	44	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	65142	
7	Index	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	5217	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°3	F	36	Hémoculture	Bactériémie post-partum	<i>emm1.0</i>	5217	
8	Index	M	89	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm132.0</i>	27458	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	92	Hémoculture	Bactériémie isolée	<i>emm132.0</i>	27458	
9	Index	F	38	Cutané	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	13611	Souches différentes
	Contact	F	76	Vaginal	Portage vaginal	<i>emm89.0</i>	64941	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
10	Index	M	<1	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm12.37</i>	12561	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	<1	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm12.37</i>	12561	
11	Index	F	42	Vaginal	Infection gynéco-obstétricale	<i>emm4.19</i>	NA	Souches différentes
	Malade n°2	F	18	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm102.3</i>	NA	
12	Index	F	35	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.19</i>	NA	Souches différentes
	Malade n°2	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm87.0</i>	NA	

NA : non analysé.

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

A. Activités de formation et de mise à disposition de l'information

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 congrès et des séminaires. Les données de surveillance et les productions du CNR sont régulièrement communiquées en congrès (cf. paragraphe 6.2).

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 326 laboratoires inscrits, soit 80% de l'ensemble de nos correspondants.

Activités de formations spécifiques à l'année 2022

- Rédaction du chapitre « Streptocoques » pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, collection Biologie Médicale, en cours de révision.
- Relecture de la fiche *Streptococcus suis* élaborée par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), intégrée dans la réalisation du guide Eficatt (exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir), un guide de conduites à tenir après exposition fortuite à un agent biologique en milieu de travail ; le guide a pour objectif de réaliser un outil de référence concis à l'usage de tout praticien confronté à une situation d'exposition fortuite d'un travailleur à un agent biologique pathogène (www.inrs.fr/eficatt).
- Séminaire « Dépistage *intrapartum* de la colonisation vaginale à *Streptococcus agalactiae* » en réanimation néonatale, Hôpital Cochin (A. Tazi, Paris, Juin 2022).
- Communication par courriel auprès de l'ensemble de nos correspondants suite aux notifications de la DGS en date du 6 et 15 décembre 2022 concernant la recrudescence d'infections pédiatriques sévères à SGA, rappelant le communiqué rédigé en collaboration avec SpF, le protocole d'investigation des cas d'infections invasives à SGA communautaires pédiatriques et les modalités d'envoi de souche.

B. Encadrements d'étudiants

Du fait de son intégration dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin et de l'implication de plusieurs membres dans l'équipe de recherche « Bactéries et périnatalité » à l'Institut Cochin, le CNR-Strep a l'opportunité de former et d'encadrer des étudiants en Master 2 et 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 ou de thèses d'exercice de médecine ou de pharmacie.

En 2022, le CNR-Strep a encadré les travaux d'une stagiaire M1 et d'une interne du DES de biologie médicale portant

sur la sensibilité des streptocoques *viridans* aux bêta-lactamines qui ont conduit à 1 communication affichée en congrès national (article en préparation) et d'un stagiaire M2 également interne du DES de biologie médicale portant sur l'analyse génomique du SGB qui ont conduit à deux communications orales en congrès international (article en préparation).

C. Activités de conseil

Outre les informations disponibles sur le site internet <https://cnr-strep.fr>, un biologiste du CNR est joignable par téléphone ou par courriel, adresse générique et nominative, pour répondre à des demandes spécifiques (questions thérapeutiques, prévention, etc.). Dans un souci de traçabilité, les échanges par mail sont archivés. En 2022, le CNR a répondu à plus de 30 demandes de conseils par mail. L'activité de conseil téléphonique représente quant à elle une dizaine d'appels par semaine et a fortement augmenté lors de la recrudescence des infections invasives à SGA en novembre 2022 s'élevant entre 5 à 10 appels par jour en décembre 2022. Les réponses aux appels téléphoniques 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.

5.2 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. En 2022 comme 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.

Fin 2022, la recrudescence des infections invasives notamment pédiatriques à SGA a conduit à une intensification des échanges avec SpF et les ARS, ainsi qu'à de nombreux échanges avec la DGS. Ainsi, entre fin novembre et fin décembre, des échanges téléphoniques pluri-hebdomadaires et plus de 200 échanges de courriel ont eu lieu entre SpF et le CNR. Ces échanges portaient notamment sur l'actualisation des données rapportées au CNR, sur la surveillance de l'épidémie sur le plan national et sur la mise en place d'une surveillance des infections pédiatriques sévères en lien avec le Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP). Deux points de situation ont été mis en ligne sur le site de SpF en 2022, en date du 14 et du 22 décembre 2022, et trois points de situation supplémentaires ont été mis en ligne en 2023.

Le CNR a été sollicité en décembre 2022 par l'ANSM dans le cadre des investigations concernant l'utilisation d'un TROD pour le diagnostic d'angine à SGA.

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

Le CNR a été sollicité par la HAS en octobre 2022 pour la participation au groupe de travail concernant les recommandations de prise en charge dentaire des patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

Conseil et expertise auprès des sociétés savantes

Le CNR est régulièrement sollicité par des associations et sociétés savantes dans le cadre d'expertise, de conseil et

de mise en place de recommandations. Ces sociétés savantes incluent notamment l'Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI), l'*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), la Société Française de Microbiologie (SFM).

Conseil et expertise auprès du grand public

Le CNR est régulièrement impliqué dans la communication auprès des médias et du grand public.

En 2022, le CNR a participé à l'événement annuel organisé à l'Institut Cochin dans le cadre de la Fête de la Science, par l'animation d'un atelier ouvert au grand public.

Le CNR a été sollicité par les médias au cours de la recrudescence d'infections invasives à SGA fin 2022 et a participé à plusieurs interviews :

- Magazine « Femme actuelle », 08/12/2022.
- Journal « Le Figaro », 08/12/2022.
- BFM TV, 11/12/2022.

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

Plusieurs membres du CNR sont affiliés à l'équipe de recherche « 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). Les principaux objectifs des 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. Ces thématiques sont exposées dans le dossier de candidature du CNR / rapport d'activité 2017-2021.

Les activités de recherche en cours en 2022 ainsi que les publications parues en 2022 sont détaillées ci-dessous.

6.1 Activités de recherche en cours en 2022, en lien direct avec les missions et activités du CNR

A. *Projet StrepB 17 (Financement PRIS ANR DGOS)*

Le projet StrepB17, initié en 2015, a été **coordonné par le CNR-Strep** et a associé quatre équipes (Institut Cochin, Institut Pasteur, INRA Metagenopolis, Institut Pasteur Lille) 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 et pour identifier des facteurs de risque de colonisation intestinale et d'infection néonatale par le SGB. Ce projet a exploité les collections biologiques du projet ColStreptoB (réf : CPP 12005 ; N° IDRC 2011-A01644-37 ; Clinical trial : N°NCT 01719510, financement APHP, Institut Mérieux, Institut Pasteur, porté par Claire Poyart, mis en place dans le cadre du DHU Risques et Grossesse) par des approches métagénomiques et immunologiques.

Les objectifs principaux étaient :

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 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).

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 en cours de finalisation et sera soumis pour publication en 2023.

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. Les analyses corrélatives

entre taux d'anticorps et expression spécifique de certaines protéines bactériennes selon le clone de SGB ont été finalisées en 2022. Un article et une demande de brevet seront soumis en 2023.

B. Antibiothérapie per partum 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 *per partum* 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 un partenariat avec MetaGenoPolis et l'Institut Pasteur pour 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) et StrepB 17 (financement PRTS 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. L'analyse des résultats a été finalisée en 2022, montrant un effet significatif de l'antibioprophylaxie *per partum* sur plus de 80% des métabolites étudiés. La soumission de ces travaux pour publication est prévue fin 2023.

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

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

Contexte : Les infections néonatales sont un problème majeur de santé publique. Actuellement, leur prévention repose sur i) l'antibioprophylaxie *per partum* en cas de colonisation vaginale maternelle à SGB 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 : Les inclusions ont été clôturées en juin 2023, totalisant plus de 2 400 patientes réparties sur les 3 centres (Bichat, Cochin-Port Royal, Louis Mourier). La collection biologique en lien avec ces inclusions représente plus de 3 500 prélèvements vaginaux dont les résultats de culture standard ont été finalisés. En parallèle 1 184 prélèvements vaginaux ont été analysés par métagénomique afin d'étudier le microbiote vaginal associé à chaque cohorte.

Les résultats issus de l'analyse métagénomique ont donné lieu à une publication en 2023 (Baud *et al.* Sci Rep 2023, PMID : 37271782). Les résultats issus des données microbiologiques ont donné lieu à une communication affichée en congrès international en 2023 (ECCMID, Copenhague, Danemark). La corrélation des données microbiologiques avec les données cliniques (données démographiques, groupe à l'inclusion dans la cohorte, issue réelle de grossesse), les résultats de métagénomique et immunologiques (marqueurs inflammatoires vaginaux) sont en cours d'analyse. Un article devrait être soumis pour publication fin 2023.

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.

D. Épidémiologie des infections invasives à SGB chez les femmes au cours de la grossesse

Ces travaux menés par le CNR dans le cadre d'un doctorat en pharmacie soutenu par Yasmine de Saint-Salvy Tabet en 2019 ont donné lieu à une publication dont le résumé est présenté ci-dessous (Plainvert *et al.* J Infect Dis. 2022. PMID : 35235664).

Titre: Group B *Streptococcus* (GBS) Invasive Infections in Women of Childbearing Age, France, 2012-2020: GBS CC-17 Hypervirulence in Intrapartum Infections.

Abstract

Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of neonatal infections and an important pathogen in pregnancy. However, the features of pregnancy-associated infections are poorly reported. We analyzed 336 cases of GBS invasive infections in women aged 18-50 years, including 242 (72.0%) pregnancy-associated infections. In pregnancy, most cases were intra-amniotic infections (55.8%), occurred preterm (61.3%), and were associated with obstetrical and neonatal complications (81.7%). The GBS clone CC-17 (18.8% of the cases) was overrepresented intrapartum (35.2%; odds ratio, 5.1 [95% confidence interval, 1.6-19.3]). This work highlights the burden of GBS and of the CC-17 clone infections during pregnancy.

E. Observatoire régional des infections néonatales bactériennes précoces

De 2019 à 2022, le CNR a contribué à l'étude observationnelle menée par l'observatoire régional d'Ile-de-France du sepsis néonatal précoce, étude portant sur les infections néonatales bactériennes précoces. Ces travaux ont été publiés en ligne en 2022 (Sikias *et al.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023. PMID: 35902218).

Titre : Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021.

Background: Early-onset neonatal sepsis (EOS) is a rare condition but an important cause of severe morbidity and mortality in neonates.

Methods: This is a prospective observational study in neonates born at ≥ 34 weeks of gestation (WG). The primary endpoint was EOS, defined by isolation of pathogenic species from blood culture and/or cerebrospinal fluid culture within 72 hours after birth. Data on EOS were collected exhaustively from all maternity wards in Paris area (April 2019-March 2021).

Results: 108 EOS were recorded (annual incidence, 0.32 per 1000 live births; 95% CI 0.26 to 0.38). In term infants, the most frequent pathogens were group B *Streptococcus* (GBS) (n=47) and *Escherichia coli* (n=20); in late preterm infants, the most frequent pathogens were *E. coli* (n=15) and GBS (n=7). Fifteen meningitis cases were diagnosed. Five *E. coli* strains (14%) were resistant to both amoxicillin and gentamicin, which is an empiric treatment for EOS. Of the 54 infants with GBS infections, 35 were born from mothers with negative GBS prepartum screening test and 8 from mothers with no screening. Two deaths were reported, both in term infants (*Proteus mirabilis* and *E. coli*).

Conclusion: In neonates ≥ 34 WG born in the Paris area, GBS was twice as frequent as *E. coli* in term infants. EOS was six times more frequent in late preterm than in term infants and was due to *E. coli* in 60% of cases. Prevention of GBS EOS and empiric antibiotic treatment of EOS could be improved.

F. Épidémiologie des infections néonatales récurrentes à SGB

Contexte et objectifs : Les infections néonatales récurrentes à SGB sont rapportées dans la littérature mais l'épidémiologie globale et les caractéristiques cliniques et microbiologiques sont peu étudiées.

Méthodes : Une analyse rétrospective des infections invasives néonatales à SGB adressées au CNR entre 2008 et 2020 a été réalisée. Outre les analyses habituelles réalisées par le CNR, les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides (CMI et CMB) de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et de la ceftriaxone ont été déterminées à la recherche de phénomène de tolérance aux bêta-lactamines ainsi qu'une analyse par WGS (technique Illumina) pour les isolats responsables d'infections récurrentes.

Résultats : Les résultats de l'étude ont permis de dresser une épidémiologie précise des infections récurrentes à SGB en France, montrant que celles-ci représentent 2,5 % des infections néonatales. La caractérisation par WGS a démontré la surreprésentation du clone hypervirulent CC-17 dans les infections récurrentes, le caractère clonal entre les souches responsables des deux épisodes infectieux et l'absence de marqueurs génétiques bactériens associés aux souches responsables d'infections récurrentes. Par ailleurs, aucun isolat n'a été identifié comme tolérant aux bêta-lactamines.

Ces **travaux menés par le CNR** dans le cadre d'un doctorat en médecine soutenu par Ghalia Sbaa en 2020 et d'un Master 2 en microbiologie soutenu par Nicolas Delettre en 2022 ont donné lieu à deux communications orales en congrès international en 2022 (ECCMID, Copenhague, Danemark et Lancefield, Stockholm, Suède). Un article sera soumis pour publication en 2023.

Perspectives : Ces résultats suggèrent que la récurrence des infections néonatales à SGB n'est pas liée à des facteurs bactériens spécifiques mais plutôt à la susceptibilité de l'hôte, dont l'analyse par de futurs travaux devrait contribuer à une meilleure prévention des infections néonatales à SGB.

G. EndoStrep survey : Enquête de pratiques sur la prise en charge médicale des endocardites à streptocoques viridans (coordination CNR-Streptocoques)

Contexte : L'endocardite à streptocoque "*viridans*", i.e. streptocoques alpha et non hémolytiques, représente 15 à 20 % des endocardites infectieuses (EI). Les recommandations pour leur prise en charge thérapeutique sont basées sur la CMI de la pénicilline G vis-à-vis de la souche causale. Ainsi, selon la CMI de la pénicilline G, des schémas

thérapeutiques incluant l'administrations d'une mono ou d'une bithérapie et différentes durées de traitement peuvent être proposés. Enfin, l'EI due à des isolats résistants aux bêta-lactamines (CMI de pénicilline G > 2 mg/L), doit être traitée selon les mêmes recommandations que l'endocardite à entérocoque, par bithérapie associant amoxicilline et gentamicine ou amoxicilline et ceftriaxone ou vancomycine et gentamicine.

Cependant, ces recommandations ne précisent pas les critères de choix de la bêta-lactamine à utiliser, en particulier si les CMI de molécules autres que la pénicilline G doivent être prises en compte. Cette question est encore plus critique dans le cas d'isolats présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline pour lesquels des CMI et des sensibilités "dissociées" à d'autres bêta-lactamines peuvent être observées.

Objectif : L'objectif de cette enquête est de caractériser les pratiques cliniques et microbiologiques de routine des endocardites infectieuses streptococciques afin de répondre à deux questions principales :

- Quelles mesures de la sensibilité aux bêta-lactamines sont effectuées ?
- Quelles bêta-lactamines sont finalement utilisées pour le traitement ?

Méthodes : Un formulaire a été conçu par un groupe de travail de l'AEPEI (Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) sous la coordination d'Asmaa Tazi. Il a été soumis à plusieurs sociétés savantes et soutenu au niveau national par la collégiale Azay de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière et la collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène ColBVH et au niveau international par le groupe ESGBIES (European Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis) et l'ISCVI (International Society of Cardiovascular Infectious Diseases). Un lien menant vers un formulaire à compléter en ligne a été envoyé aux listes de diffusion des différentes sociétés savantes et groupes d'étude, destiné aux différents spécialistes impliqués dans la prise en charge médicale de l'endocardite infectieuse.

Résultats préliminaires : L'enquête a été diffusées en novembre 2022 et 90 réponses provenant de 21 pays différents ont été recueillies. Les résultats sont en cours d'analyses et seront soumis pour publication en 2023.

Perspectives : la meilleure connaissance des pratiques de prise en charge médicale des EI à streptocoques *viridans* permettra de poser les jalons d'une réflexion autour des meilleures alternatives et de proposer des recommandations applicables à la pratique courante pour les cliniciens et les microbiologistes.

H. Étude de la synergie entre amoxicilline et ceftriaxone vis-à-vis des souches de streptocoques viridans

Contexte : Les recommandations de prise en charge des EI à streptocoques de sensibilité intermédiaires ou résistants à la pénicilline G reposent sur les mêmes principes que celles des EI à entérocoques, à savoir une bithérapie associant amoxicilline et gentamicine ou amoxicilline et ceftriaxone ou vancomycine et gentamicine. En pratique courante, ces recommandations se heurtent à deux écueils : d'une part, l'utilisation de la gentamicine peut être contre-indiquée chez des patients souvent âgés dont la fonction rénale est altérée, d'autre part la synergie entre amoxicilline et ceftriaxone n'est pas démontrée pour les streptocoques.

Objectifs : étudier la combinaison amoxicilline – ceftriaxone sur des isolats cliniques de streptocoques *viridans* de sensibilités variables aux bêta-lactamines.

Méthodes : La sensibilité de 25 souches de streptocoques *viridans* incluant des espèces des groupes *bovis/equinus*, *mitis*, *salivarius* et *sanguinis* a été déterminée par mesure des CMI et des concentrations minimales bactéricides (CMB) de la pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone. La synergie entre amoxicilline et ceftriaxone a été mesurée selon la méthode de l'échiquier et des cinétiques de bactéricidie ont été déterminées.

Résultats : les résultats préliminaires obtenus ne semblent pas en faveur d'une synergie entre amoxicilline et ceftriaxone, quel que soit le profil de sensibilité de la souche aux bêta-lactamines.

Ces travaux, menés par une étudiante en pharmacie dans le cadre d'un parcours d'initiation à la recherche et d'une interne du DES de biologie médicale et encadrés par le CNR-Strep ont été présentés sous forme de communication affichée à un congrès national en 2022 (RICAI, Paris), ont été consolidés en 2023 et seront soumis pour publication fin 2023.

Perspectives : Ces travaux s'intègrent dans la réflexion menée autour de la prise en charge des endocardites infectieuses à streptocoques et aux recommandations concernant leur prise en charge thérapeutique.

J. Étude ISAI : Observatoire national des infections invasives pédiatriques à Streptocoque du groupe A

Contexte : La recrudescence d'infections invasives pédiatriques à SGA fin 2022 a conduit plusieurs associations et sociétés savantes à collaborer pour la réalisation d'une étude observationnelle permettant de mieux caractériser cette bouffée épidémique. L'étude ISAI (*Invasive Group A Streptococcal Infections*), coordonnée par le Dr Corinne Levy et initiée en décembre 2022, implique le GPIP (Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques), ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne), le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), SpF et le CNR.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le nombre de cas et de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections invasives sévères à SGA. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'infection grave, les signes prédictifs de cas graves, la description des complications et de l'évolution à court terme, la caractérisation des souches et de leurs facteurs de virulence.

Méthodes : Tous les enfants de moins de 18 ans ayant une infection invasive à SGA hospitalisés dans l'un des services participants sont éligibles à l'inclusion. Les informations cliniques sont collectées dans un eCRF et les souches envoyées au CNR sont caractérisées selon les procédures habituelles au CNR. L'identification de l'appartenance au clone épidémique mondial M1_{UK} est également réalisée par séquençage complet du génome d'un échantillon représentatif des souches reçues.

Résultats préliminaires : Le bilan d'une surveillance active Santé publique France – GFRUP a identifié, entre le 1er septembre 2022 et le 26 mars 2023, plus de 150 cas. Deux tiers de ces cas présentaient des infections respiratoires (pneumopathies ou pleuro-pneumopathies) associées ou non à un syndrome de choc toxique streptococcique. Pour plus de la moitié des enfants, une infection virale (grippe et bronchiolite à VRS en particulier) était rapportée dans les quelques jours précédant l'infection à SGA. Ces données publiées dans le point épidémiologique de SpF en date du 13/04/2023 seront consolidées en 2023 et corrélées aux données microbiologiques du CNR.

6.2 Liste des publications et communications de l'année 2022, en lien direct avec les missions et activités du CNR

i) **Publications nationales :** sans objet

ii) **Publications internationales :** 4

1. Akroum S, Tubiana S, de Broucker T, Dournon N, Varon E, Ploy MC, Mourvillier B, Oziol E, Lacassin F, Laurichesse H, Hoen B, Duval X, Burdet C; and the COMBAT study group. Long-term neuro-functional disability in adult patients with community-acquired bacterial meningitis. **Infection**. 2022 Oct;50(5):1363-1372. doi: 10.1007/s15010-022-01855-2. PMID: 35657529.
2. Béraud G, Tubiana S, Erpelding ML, Le Moing V, Chirouze C, Gorenne I, Manchon P, Tattevin P, Vernet V, Varon E, Hoen B, Duval X; AEPEI study group; COMBAT study group. Combined Bacterial Meningitis and Infective Endocarditis: When Should We Search for the Other When Either One is Diagnosed? **Infect Dis Ther**. 2022 Aug;11(4):1521-1540. doi: 10.1007/s40121-022-00651-7. PMID: 35618954.

3. Plainvert C, de Saint Salvy-Tabet Y, Dmytruk N, Frigo A, Poyart C, Tazi A. Group B *Streptococcus* (GBS) Invasive Infections in Women of Childbearing Age, France, 2012-2020: GBS CC-17 Hypervirulence in *Intrapartum* Infections. **J Infect Dis.** **2022** Aug 26;226(3):541-545. doi: 10.1093/infdis/jiac076. PMID: 35235664.

Publication mentionnant le financement Santé publique France.

4. Bourrel AS, Picart A, Fernandez JC, Hays C, Saubamea B, Mignon V, Poyart C, Tazi A, Guignot J. Specific interaction between Group B *Streptococcus* CC17 hypervirulent clone and phagocytes. **bioRxiv** **2022**.12.02.518834; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.02.518834>.

iii) Communications nationales :

1. Céline Plainvert, Nicolas Dmytruk, Marine Gaillard, Amandine Frigo, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in time of COVID pandemic. **RICAI, décembre 2022**, Paris.
2. Nicolas Delettre, Marine Gaillard, Cécile Guyonnet, Juliette Blondel, Asmaa Tazi, Claire Poyart, Céline Plainvert. Evaluation de l'IR Biotyper® pour le typage et la recherche de lien de clonalité de souches de *Streptococcus pyogenes*. **RICAI, décembre 2022**, Paris.
3. Cécile Guyonnet, Nicolas Delettre, Dan Phung, Céline Plainvert, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Evaluation de l'IR Biotyper® pour le typage et la recherche de lien de clonalité des souches de *Streptococcus agalactiae*. **RICAI, décembre 2022**, Paris.
4. Eleanor Din, Hélène Briche, Sébastien Le Huu Nghia, Cécile Guyonnet, Céline Plainvert, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Étude *in vitro* de la synergie amoxicilline et ceftriaxone sur des souches de *Streptococcus viridans*. **RICAI, décembre 2022**, Paris.

iv) Communications internationales :

1. Ghali Sbaa, Céline Plainvert, Gérald Touak, Nicolas Dmytruk, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Group B *Streptococcus* recurrent neonatal invasive infections: a retrospective study between 2007 and 2020 in France. **ECCMID, avril 2022**, Lisbonne, Portugal.
2. Céline Plainvert, Nicolas Dmytruk, Marine Gaillard, Amandine Frigo, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Epidemiology of antibiotic resistance in invasive non- β -hemolytic streptococci, results from a 2021 French national survey. **ECCMID, avril 2022**, Lisbonne, Portugal.
3. Ghali Sbaa, Nicolas Delettre, Céline Plainvert, Gérald Touak, Nicolas Dmytruk, Claire Poyart, Asmaa Tazi. Group B *Streptococcus* recurrent neonatal invasive infections: a retrospective study between 2007 and 2020 in France. **Lancefield, juin 2022**, Stockholm, Suède.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

Le CNR collabore régulièrement avec les laboratoires de santé animale et notamment 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, pour l'expertise de souches d'origine animale associées à des infections humaines ou de phénotypes particuliers. Cette collaboration se manifeste par l'échange de souches et de méthodes de typage. Elle a notamment permis la description de l'espèce *Streptococcus ruminantium* comme responsable d'infections sévères chez les ruminants et la mise en place au CNR de méthodes de typage de *Streptococcus suis*, agent de zoonose responsable de méningites chez l'espèce humaine.

Néanmoins, cette collaboration est irrégulière et non formalisée. Le CNR s'est engagé dans le dossier de candidature pour la mandature 2023-2027 à renforcer la coopération avec les laboratoires de santé animale, en particulier pour la surveillance des souches 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 (site de Ploufragan) et le LABOCEA seront consolidés par la formalisation d'échanges plus réguliers de souches. Des collaborations avec le réseau Resapath (Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) et l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort afin d'obtenir un échantillonnage annuel de souches de streptocoques d'origine animale sont également envisagées mais non encore effectives.

Enfin, une collaboration avec l'ANSES de Dozulé, laboratoire spécialisé dans les pathogènes équin, est en cours de formalisation et devrait être initiée en 2023 pour l'étude comparative des caractéristiques microbiologiques (antibiorésistance, phylogénie, virulence) des souches de SDSE humaines et animales.

8. Programme d'activité pour les années 2023-2024

Le CNR-Strep a été fortement sollicité et mobilisé depuis novembre 2022 par la recrudescence extrêmement importante des infections invasives à SGA. Cette bouffée épidémique, associée à l'incitation émanant de la DGS vis-à-vis de l'ensemble des laboratoires pour l'envoi systématique de toutes les souches de SGA responsables d'infections invasives au CNR pour expertise, a conduit à une multiplication de l'activité du CNR par plus de 8 en décembre 2022 et janvier 2023, augmentation d'activité en légère décroissance depuis février 2023 qui s'est toutefois maintenue à plus de 3 fois la normale jusqu'en juin 2023. Le CNR a donc dû redéployer nombreuses de ses activités et mobiliser de nombreuses ressources humaines médicales et paramédicales pour maintenir son activité d'expertise. En conséquence, plusieurs projets dont la mise en place était initialement prévue en 2023 devront probablement être repoussés (renforcement du réseau de partenaires, accréditation, enquêtes ponctuelles concourant à la surveillance notamment).

8.1 Renforcement du réseau de partenaires

La recrudescence d'infections invasives à SGA a eu pour effet de renforcer le réseau du CNR-Strep et l'exhaustivité des cas rapportés. Afin d'étendre cet effet positif aux autres espèces de streptocoques d'intérêt, 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.

Le renforcement des liens existants avec les laboratoires de santé animale et la mise en place de projets d'expertise et de surveillance communs seront initiés fin 2023.

8.2 Activités d'expertise et techniques de typage

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 poursuivra la collaboration existante avec le CA/SFM et l'EUCAST pour la détermination des ECOFF, des CMI et des diamètres critiques pour la détermination de la sensibilité des streptocoques aux différents antibiotiques, notamment les nouvelles molécules mises sur le marché, et pour 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). Le CNR poursuivra ses efforts dans la mise en place de l'analyse bio-informatique des séquences de génomes complets des SGA et SGB et mettra en place le même type d'analyse pour les SDSE. Un pipeline d'analyse informatique sera développé et consolidé 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. *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 SDSE (n=50) responsables d'infections invasives chaque année. Le recrutement d'un ingénieur bio-informaticien pour la concrétisation de ce projet a été finalisé en février 2023. Le CNR prévoit par ailleurs l'acquisition d'un séquenceur de paillasse iSeq100 (Illumina) lui permettant d'obtenir et d'analyser des génomes complets à la recherche de liens de clonalité entre les souches dans des délais inférieurs à 7 jours, à horizon fin 2023 - début 2024.

8.3 Travaux d'évaluation de techniques

Le CNR poursuivra ses missions d'expertise de trousse, réactifs et techniques en 2023 et 2024. Sont notamment prévues l'expertise de milieu CHROMagar™ pour la détection des SGA et SDSE, l'expertise de techniques de détection moléculaire de SGB à partir de prélèvements cliniques et l'expertise de technique d'antibiogramme rapide à partir d'hémocultures positives à cocci à Gram positif.

8.4 Contribution à la surveillance et à l'alerte

Outre son implication habituelle à la surveillance et à l'alerte concernant les infections invasives à streptocoques et la résistance aux anti-infectieux, le CNR réalisera en 2024, comme en 2021, une enquête ponctuelle pour la surveillance de la sensibilité des streptocoques *viridans* aux antibiotiques.

Le CNR s'intégrera également dans une étude européenne coordonnée par l'ECDC pour l'étude des facteurs associés à la morbidité et à la mortalité des infections invasives à SGA, dans le cadre du groupe de travail de l'UE sur la santé (EU Health task Force).

Le CNR participera à partir de 2023 à la filière SURFAST (Filière de soins des dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes en Ile-de-France). Cette filière a vocation à assurer une meilleure prise en charge des infections de la peau et des parties molles en Ile-de-France à travers un réseau hospitalier couvrant le territoire francilien.

8.5 Site internet et accréditation

Pour faciliter la gestion des souches adressées au CNR et la visibilité des informations disponibles pour nos correspondants, le CNR prévoit une refonte complète du site internet dans les deux années à venir, avec mise à jour et actualisation de l'ensemble des techniques utilisées pour l'expertise des souches, mise en place de formulaires d'envoi de souches à compléter en ligne et envoi automatique des comptes-rendus d'expertise.

Le CNR poursuivra également son processus d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189. Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, une enquête de satisfaction similaire à celle réalisée en 2019 sera proposée en 2024. Par ailleurs, des demandes pour l'accréditation de chacune des analyses réalisées seront déposées en 2024 et 2025 avec un objectif de 100% d'analyses accréditées d'ici 2026.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions 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 3ème 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.

1.2 Organisation du CNR

L'équipe du CNR Streptocoques est constituée depuis 2006 et située dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin, APHP.Centre Université Paris Cité (APHP.CUP). L'équipe est 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. L'équipe médicale comporte 6 personnels médicaux supplémentaires membres du service de bactériologie de l'hôpital Cochin qui consacrent une partie de leur activité hospitalière au CNR Streptocoques, la Pr Claire Poyart, PUPH, chef de service de bactériologie et la Dr Céline Plainvert, PH, responsables adjointes du CNR, le Dr Julien Loubinoux, MCU-PH, la Dr Alexandra Doloy, PH, référente qualité, la Dr Hélène Poupet, PH et la Dr Cécile Guyonnet, AHU.

L'équipe paramédicale est composée de 2 techniciens de laboratoires et depuis 2023 un ingénieur bio-informaticien dont l'activité est complètement dédiée au CNR.

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).

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, 5ème étage
 75014 Paris
 Secrétariat : 01 58 41 34 14 ; 15 60 ; 15 61.
 Fax : 01 58 41 15 48 ;

Portables :

Asmaa Tazi 06 86 17 91 88 ;

Céline Plainvert : 06 89 62 28 27 ;

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.

La composition de l'équipe en 2023 est détaillée dans le tableau ci-dessous :

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	0,10
LOUBINOUX 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
AUDRAS Valentine	Technicien de laboratoire (financement MIGAC)	1
MERAZGA Yanis	Technicien de laboratoire (financement MIGAC)	1
HERNANDEZ Miguel	Ingénieur bio-informaticien (financement MIGAC)	1
ESSID Hajer	Secrétaire Médicale, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,25

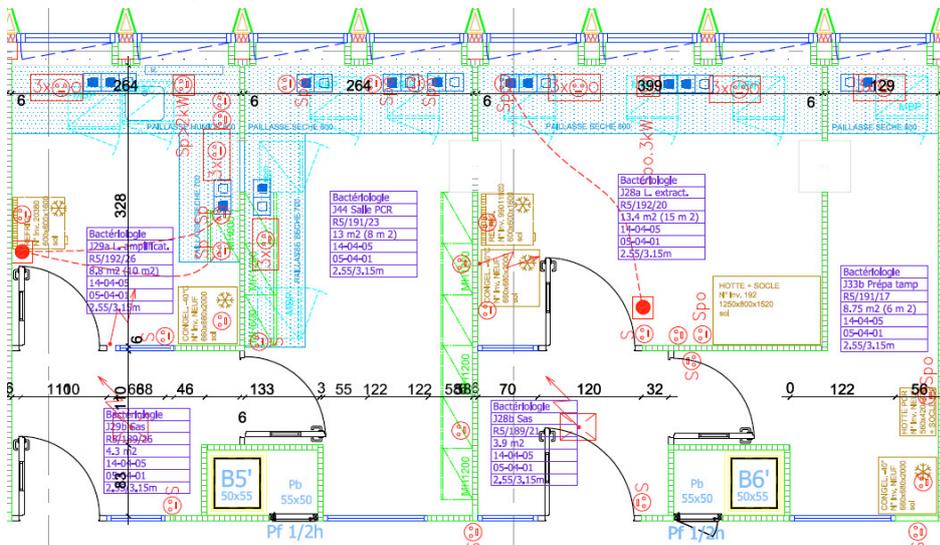
- Rangements pour conservation des archives
- Équipements informatiques de bureau (3 ordinateurs, 2 imprimantes) en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital
- Logiciel de gestion de laboratoire (Glms v9, Septembre 2021)
- Logiciel de management de la qualité Kalilab
- 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 m²)



- 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'équipera fin 2023 - début 2024 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.

1.4 Collections de matériel biologique

A. Collection biologique du CNR-Strep

Le CNR réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. Au cours de la dernière mandature 2017-2022, 10 155 souches ont été expertisées par le CNR, portant l'ensemble de la collection générée entre avril 2006 et décembre 2022 à un total de 22 285 isolats cliniques (SGA n=12 611, 57% ; SGB n=5 654, 25% ; SGC/SGG n=1 765, 8% ; autres streptocoques n=2 255, 10% ; Fig. 1).

Le CNR-Strep dispose également de souches de référence achetées à la collection de l'Institut Pasteur. Un soucier 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 soucier 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 soucier contient plus de 2 000 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.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

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. 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 cytotactériologique 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. 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 ≤ 2 pour 7% des réponses) et le délai de rendu des résultats (note moyenne 3,8, note ≤ 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 2024 puis tous les 3 ans.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Les techniques disponibles au laboratoire pour le diagnostic et l'identification sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Techniques pour le diagnostic et l'identification.

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

^a Concentration minimale inhibitrice ; Ns, non systématique, Na, non applicable.

Les techniques disponibles au laboratoire pour le typage des streptocoques sont répertoriées ci-dessous :

Techniques	Streptocoque du Groupe A, SDSE	Streptocoque du Groupe B (SGB)	Autres streptocoques	Accréditation
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques (PCR multiplex)	+	+	+	
Génotypage <i>emm</i> (PCR – séquençage)	+	-	-	
Typage capsulaire (PCR multiplex)	-	+	+/-	Oui
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent (PCR simplex / multiplex)	Toxines	CC-17	sur demande	
ECP ^a	Ns	-	-	
MLST ^b (PCR – séquençage)	Ns	Ns	Ns	
WGS ^c	Ns	Ns	Ns	

^a Electrophorèse en champ pulsé, technique réalisée dans le cadre d'épidémie ou de cas groupés ; ^b Multi-locus sequence typing, typage réalisé dans le cadre de projets de recherche pour analyse d'une population ; ^c 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.

Le calendrier prévisionnel des futures demandes d'accréditation est présenté ci-dessous. Au total, le CNR-Strep prévoit l'accréditation de plus de 90% de ses examens d'ici 2025.

Calendrier prévisionnel d'accréditation des analyses du CNR-Strep

Analyses	2023	2024	2025
Identification du clone hypervirulent SGB CC-17 par PCR			
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques par PCR			
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			

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Les techniques recommandées par le CNR-Strep pour le diagnostic et le typage des différentes espèces de streptocoques sont listées ci-dessous :

- Identification d'espèce, streptocoques bêta-hémolytiques : spectrométrie de masse MALDI-tof.
- Identification d'espèce, autres streptocoques, en cas d'ambiguïté par spectrométrie de masse : séquençage du gène *sodA*.
- Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques :
 - Bêta-lactamines, streptocoques non bêta-hémolytiques : mesure des CMI pour les infections invasives, en milieu liquide ou gélosé.
 - Macrolides, lincosamides et streptogramines : méthode des disques par diffusion en milieu gélosé (détection des phénotypes MLS_B inductible, L et LS_A).