



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2024

CNR Streptocoques

	<u>Organisme / Structure d'hébergement</u>	<u>Responsable</u>
<u>Laboratoire CNR</u>	AP-HP.Centre – Hôpital Cochin, Université Paris Cité	Pr Asmaa TAZI Co-responsables: Dr Céline PLAINVERT Pr Claire POYART

TABLE DES MATIERES

Résumé analytique.....	5
Faits marquants	5
Executive summary.....	6
Highlights.....	6
1.Missions et organisation du CNR	7
Organigramme.....	7
Mission et Organisation	7
Démarche Qualité	8
2.Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques.....	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse.....	9
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires.....	9
2.4 Collections de matériel biologique	9
2.5 Activités d'expertises.....	10
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
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	32
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	45
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance.....	46
4.Alertes	49
5.Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil... ..	55
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	55
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	56
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	57
6.Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR ..	58
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	58
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	64

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux67

8. Programme d'activité pour les années suivantes68

8.1 Renforcement du réseau de partenaires	68
8.2 Activités d'expertise et techniques de typage	68
8.3 Travaux d'évaluation de techniques.....	69
8.4 Contribution à la surveillance et à l'alerte	69
8.5 Travaux de recherche	70
8.6 Site internet et accréditation	70

Annexe 1 : Missions & organisation du CNR.....72

1 Missions du CNR	72
2 Organisation du CNR	72
3 Locaux et équipements	74
4 Collections de matériel biologique	76
5 Démarche qualité du laboratoire.....	76

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR78

1 Liste des techniques de référence	78
2 Liste des techniques recommandées par le CNR.....	79

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 β -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 2024 a été marquée par une stabilisation des infections invasives à SGA après le rebond épidémique observé en 2022-2023. En parallèle, la prévalence des souches M1 a été divisée d'un facteur 3 au bénéfice d'une diversification importante des génotypes circulants. L'augmentation régulière des taux de résistance aux macrolides, à la clindamycine et aux tétracyclines observée depuis une dizaine d'années se poursuit.

Concernant les autres streptocoques β -hémolytiques, l'augmentation du recrutement observé depuis plusieurs années s'est poursuivie en 2024, confortant les données d'incidence nationale. L'épidémiologie des infections néonatales et adultes à SGB est restée globalement stable et le clone hypervirulent CC-17 demeure le principal agent des infections néonatales tardives (66%) et des méningites néonatales (70%). L'année 2024 a également été marquée par la poursuite de l'expansion d'un clone émergent du complexe hypervirulent CC-17 de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine.

Par ailleurs, la part d'expertise par séquençage complet du génome est en augmentation et a représenté près de 20% des souches en 2024. L'année a également été marquée par la refonte complète du site internet mis en production en décembre 2024. Celui-ci inclut la mise en place d'un serveur de résultats qui permet de faciliter les échanges avec les correspondants.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Streptococci are the cause of common infectious diseases, often benign but sometimes serious. The tasks of the French NRC for Streptococci (CNR-Strep) include the surveillance of invasive infections caused by β -hemolytic streptococci of Lancefield groups A and B, *Streptococcus pyogenes* (GAS) and *Streptococcus agalactiae* (GBS) respectively, as well as other less frequent species, including group C and G streptococci which include both human and animal species.

In 2024, invasive GAS infections stabilised following the epidemic resurgence observed in 2022-2023. At the same time, the prevalence of M1 strains was reduced by a factor of 3, in favour of a significant diversification of circulating genotypes. The steady increase in resistance rates to macrolides, clindamycin and tetracyclines observed over the last decade continued.

For other β -hemolytic streptococci, the increase in recruitment observed for several years continued in 2024, confirming national incidence data. The epidemiology of neonatal and adult GBS infections remained stable overall, and the hypervirulent CC-17 clone remained the major cause of late neonatal infections (66%) and neonatal meningitis (70%). The year 2024 was also marked by the continued spread of an emerging clone of the hypervirulent CC-17 complex of capsular type IV, which is highly resistant to gentamicin.

In addition, the proportion of expertise based on whole genome sequencing is increasing, accounting for almost 20% of strains in 2024. The year was also marked by the complete renewal of the website, which went live in December 2024. This includes the installation of a results server to facilitate exchange with correspondents.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme

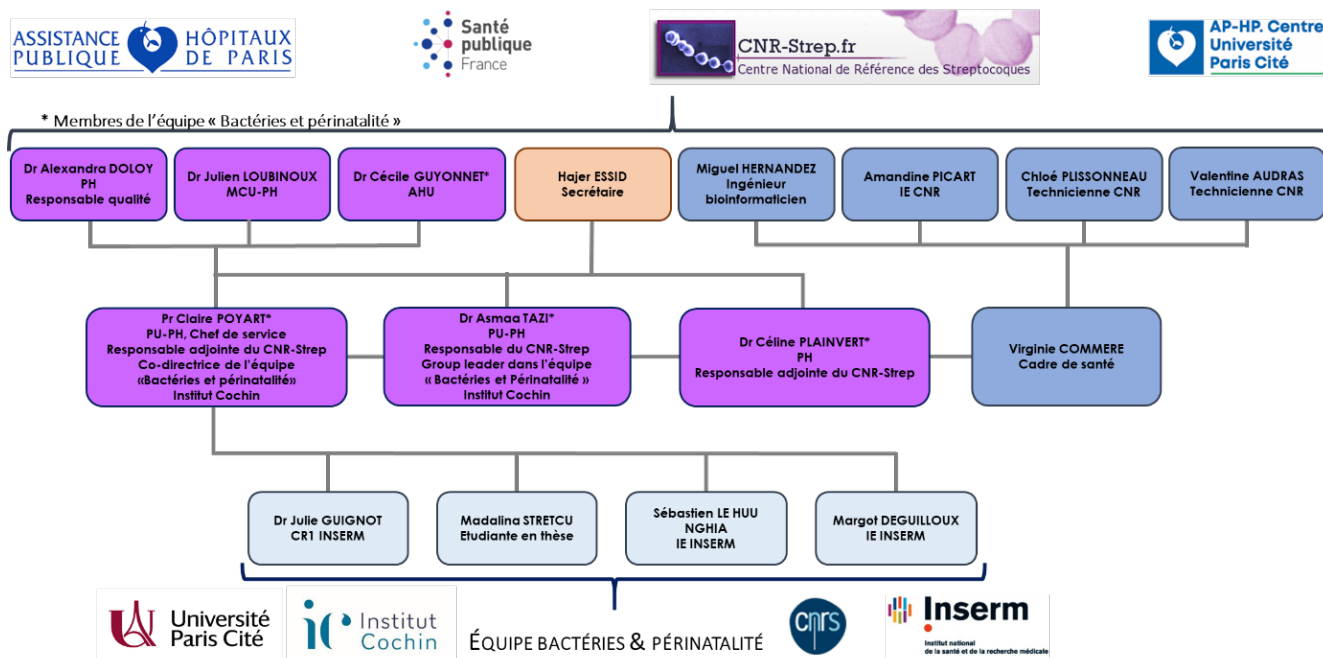


Figure 1. Organigramme du CNR des Streptocoques. Parmi le personnel de l'AP-HP, le personnel médical est indiqué en encadré sur fond de couleur parme, le personnel ingénieur et technique sur fond bleu foncé et la secrétaire sur fond orange. Le personnel de l'équipe de recherche « Bactéries et périnatalité » à l'Institut Cochin est indiqué sur fond bleu clair. IE ; ingénieur d'étude.

L'organigramme du CNR des Streptocoques (CNR-Strep) n'a que peu évolué depuis le dépôt du dossier de candidature en 2022. L'équipe médicale est restée inchangée, la Pr 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 (Figure 1).

Les principaux changements survenus en 2024 ont concerné l'équipe paramédicale avec :

- le recrutement d'Amandine Picart, ingénieure d'étude, en novembre 2024 ;
- le départ de Margaux Deguilloux technicienne de laboratoire recrutée en 2023 suite à la recrudescence d'infections à *Streptococcus pyogenes*, qui a rejoint l'équipe de recherche « Bactéries et Périnatalité » en octobre 2024.

Mission et Organisation

Aucune évolution notable dans les missions du CNR n'est intervenue au cours de l'année 2024.

L'organisation des phases pré et post-analytiques de l'expertise des souches de streptocoques a été simplifiée à partir de décembre 2024 suite à la mise en production de notre **nouveau site internet (cnr-streptocoques.fr)**. Ce dernier a bénéficié d'une refonte complète initiée en juin 2023, facilitant la gestion des souches adressées au CNR et la visibilité des informations disponibles pour nos correspondants. Cette nouvelle version inclut la mise à jour et l'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 d'un message informant de la disponibilité des comptes rendus d'expertise téléchargeables en ligne.

Démarche Qualité

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

Suite à l'audit COFRAC du 7 au 9 juin 2022, le CNR a été accrédité pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B, SGB) » et poursuit sa démarche vers l'accréditation. Les dossiers de validation de méthode des analyses « détection des gènes de virulence de *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) » et « génotypage *emm* par PCR et séquençage » étaient en cours de rédaction pour une demande de dépôt au COFRAC en 2025. A l'issue de la visite de surveillance intervenue entre le 26 et 29 février 2024, le COFRAC a renouvelé son entière confiance au laboratoire à respecter les exigences normatives (norme ISO15189 version 2022) concernant les extensions et renouvellements évalués.

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles au CNR est fournie en Annexe 2.
Seules les évolutions au cours de l'année 2024 sont présentées ici.

2.1 Evolution des techniques

En 2024, le CNR a renforcé l'utilisation du **séquençage complet du génome** (*Whole genome sequencing*, WGS) pour l'expertise des souches (technique Illumina) :

- Un pipeline complet d'analyse des génomes de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* est désormais disponible et utilisé en routine.
- Les souches pour lesquelles l'identification par les techniques habituelles du CNR est ambiguë (spectrométrie de masse MALDI-tof, par PCR et séquençage du gène *sodA*) est réalisée par séquençage complet du génome (analyse par *Average Nucleotide Identity* et k-mer).

Une **PCR spécifique pour la détection du clone M1_{UK}** a été implémentée pour compléter la détection du clone *in silico* par WGS (Brouwer et al., J Infect Dis. 2024, PMID : 39206960).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Aucune évaluation n'a été réalisée en 2024.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune technique n'a été transférée en 2024.

2.4 Collections de matériel biologique

En 2024, 3 030 souches ont été reçues par le CNR-Strep dont 35 (1,2%) n'ont pu être analysées en raison d'une subculture stérile ou très largement contaminée. Au total, ce sont donc **2 995 souches de streptocoques qui ont été collectées en 2024** s'ajoutant ainsi à la collection du CNR (SGA = 1787, 60% ; SGB = 590, 20% ; SDSE = 437, 15% ; autres streptocoques et apparentés = 181, 6%).

Les détails de la collection sont disponibles en Annexe 4.

2.5 Activités d'expertises

Le nombre de souches et de prélèvements expertisés par le CNR en 2024, leur provenance et le type de caractérisation réalisée selon l'espèce (SGA, SGB, SDSE et autres espèces) sont résumés Tableau I.

Tableau I. Souches et prélèvements expertisés par le CNR-Strep en 2024.

	SGA	SGB	SDSE	Autres espèces
Souches, provenance	1 787	590	437	181
CHU	721 (40,3%)	295 (50,0%)	228 (52,2%)	75 (41,4%)
CH	914 (51,2%)	268 (45,4%)	194 (44,4%)	67 (37,0%)
LABM privés	152 (8,5%)	27 (4,6%)	15 (3,4%)	39 (21,5%)
Prélèvements natifs, provenance	8	5	-	-
CHU	6	2	-	-
CH	2	3	-	-
LABM privés	-	-	-	-
Caractérisation (sur souches)				
Identification MALDI-tof (base CNR-Strep)	1 787	590	437	181
Antibiogramme ^a	1 276	590	437	179
Identification moléculaire (Séquençage du gène <i>sodA</i>)	-	-	-	65
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques	419	517	293	172
Génotypage <i>emm</i>	1 787	-	437	-
Génotypage capsulaire	-	590	-	-
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent	1 787	590	436	-
WGS	120	148	35	47
Recherche du clone M1 _{UK}	120	-	-	-
Caractérisation (sur prélèvements)				
Détection moléculaire par PCR spécifique	8	5	-	-
Détection moléculaire par PCR <i>sodA</i>	-	-	-	-
Délai moyen de restitution	Cf. Figure 2			

^a la détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur toutes les souches de SGA à l'exception de celles annoncées sensibles aux anti-streptococciques par les correspondants.

En 2024, le CNR a reçu 3 souches provenant de l'étranger (Monaco) pour expertise.

L'expansion considérable du recrutement des souches de streptocoques par le CNR-Strep en 2023 a eu pour conséquence de rallonger le délai de restitution des résultats d'expertise. Le retard accumulé en début d'année 2023 a atteint son maximum au 2ème trimestre et n'a cessé de diminuer ensuite. Les souches indiquées comme impliquées dans un cas groupé ont systématiquement été expertisées en priorité.

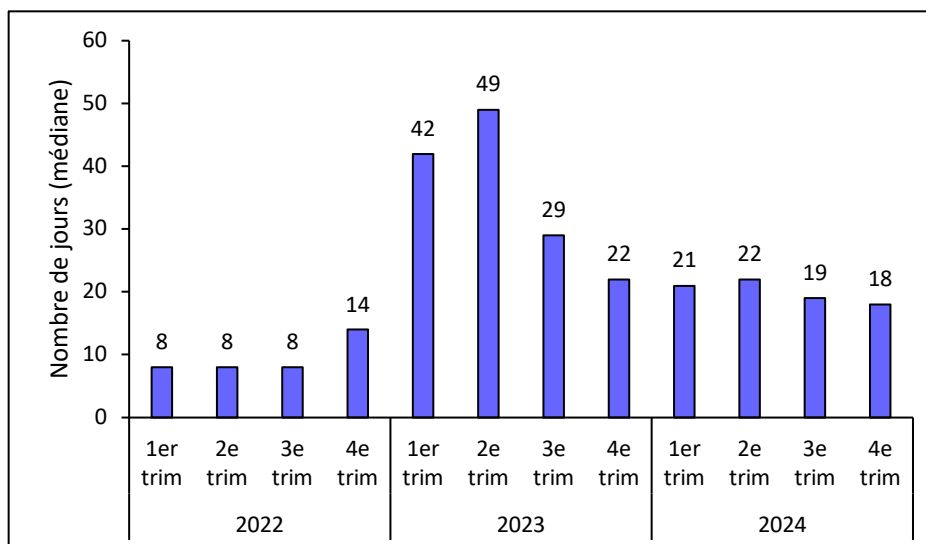


Figure 2. Délai médian de restitution des résultats d'expertise du CNR-Strep (2022-2024).

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 2 224 séquences *emm* pour l'année 2024, auxquelles s'ajoutent 65 séquençages du gène *sodA* pour l'identification de streptocoques non bêta-hémolytiques ou d'espèces apparentées aux streptocoques.

En 2024, le CNR a eu recours au **séquençage complet du génome pour un total de 540 souches** de streptocoques ou espèces de genres apparentés, incluant 423 souches de SGA, 48 souches de SGB, 30 souches de SDSE et 39 souches d'autres espèces. Cette activité incluait à la fois des souches reçues pour expertise en 2024 et des souches d'années antérieures, à visée de surveillance épidémiologique. L'activité de séquençage complet du génome a diminué de 14,1% par rapport à l'année précédente, en lien avec la diminution d'activité suite à la fin de l'épisode épidémique d'infections invasives à SGA (Figure 3). Cependant, la proportion de souches pour lesquelles un séquençage complet du génome a été réalisé a augmenté, passant de 13,6% en 2023 à 18,0% en 2024.

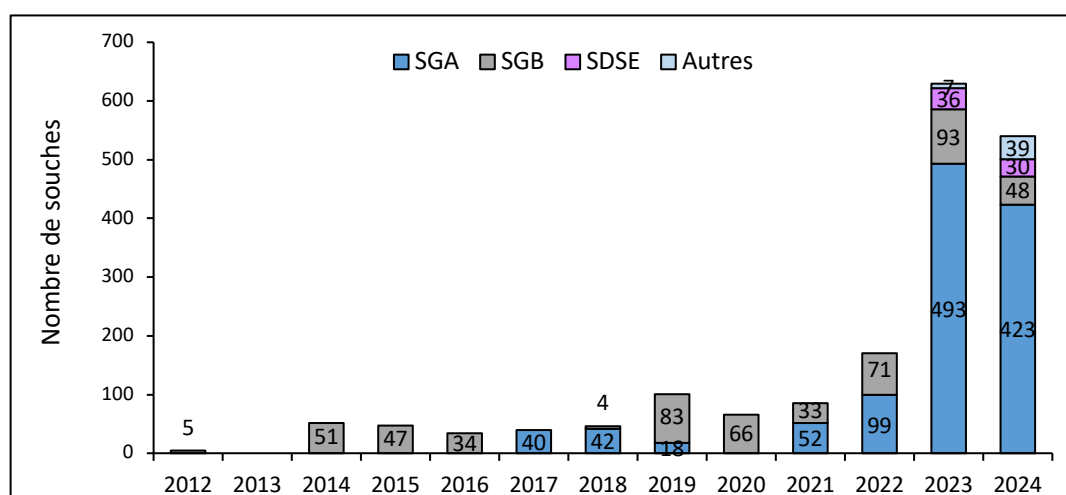


Figure 3. Activité de séquençage complet du génome réalisée par le CNR Streptocoques de 2012 à 2024.

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

☐ NON Si NON ou accès limité, précisez les raisons

Accès interne pour le séquençage Sanger : Service de Médecine Génomique, DMU BioPhyGen, APHP.CUP, Hôpital Cochin

× OUI **Accès externe pour le séquençage NGS** : plateforme P2M, Institut Pasteur Paris
Équipements : Accès interne : séquenceur Sanger 3500 DX XL ; Accès externe : séquenceur Illumina

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

☐ NON Si NON ou accès limité, précisez les raisons

Accès externe (plateforme P2M) et interne (bioinformaticien du CNR et plateforme Genom'IC, Institut Cochin)

× OUI Outil commercial (plateforme 1928), 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 ?

☐ NON Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?

Investigations d'épidémies et surveillance épidémiologique.

Pour le SGA :

- investigation des cas groupés;
- surveillance des infections invasives et du clone pandémique M1_{UK}.

Pour le SGB :

- × OUI
- investigation des infections néonatales récidivantes ;
 - investigation des cas groupés notamment en unités de soins intensifs néonataux ;
 - surveillance des infections invasives néonatales et adultes.

Pour le SDSE :

- surveillance des infections invasives.

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, sérotype/sérogroupe prédiction, résistome prédiction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

En 2024, les analyses bio-informatiques incluaient MLST *in silico*, core genome MLST (cgMLST), détection des gènes de superantigènes et du génotype *emm* pour les SGA et SDSE, identification du clone de SGA M1_{UK}, prédiction *in silico* du type capsulaire pour les SGB, résistome, virulome, analyse phylogénétique et analyse de SNPs.

Ces analyses sont réalisées :

- en première ligne pour identification du clone M1_{UK}, typage MLST, virulome de SGB et analyse phylogénétique notamment au cours des investigations des cas groupés d'infection à SGA ;
- 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 (tous deux réalisés par PCR multiplexe).

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

263

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

277

Modalités de sélection des souches :

- Systématique : pour les souches de SGA de même type *emm* dans le cadre d'investigations de cas groupés, pour les souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes et de cas groupés en soins intensifs néonataux, pour les souches présentant des phénotypes ou génotypes inhabituels de résistance aux antibiotiques.
- Échantillonnage dans les autres cas, représentatif des principales manifestations cliniques et des génotypes circulants tels qu'identifiés par les techniques conventionnelles mises en œuvre.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences : génomes 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. Certaines séquences ont de plus été déposées dans l'espace dédié au CNR de la plateforme 1928.

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

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 leur demande. Réciproquement, le CNR peut partager les séquences produites avec ses correspondants pour des projets ponctuels. En 2024, aucune séquence produite par le CNR n'a été partagée directement avec d'autres laboratoires et contrairement à 2023, aucune séquence produite par un laboratoire correspondant n'a été analysée par le CNR.

3. Activités de surveillance

FAITS MARQUANTS 2023

◇ Streptocoque du Groupe A (SGA)
◇ Stabilisation du nombre d'infections invasives à un niveau près de 2 fois supérieur à celui de la période pré-pandémie COVID-19
◇ Augmentation de la représentativité du recrutement du CNR-Strep
◇ Diminution d'un facteur 3 de la fréquence du génotype <i>emm1</i> à la faveur des génotypes <i>emm3</i> et <i>emm4</i>
◇ Résistance à l'érythromycine pour près de 10% des souches invasives
◇ Streptocoque du Groupe B (SGB)
◇ Maintien de la représentativité du recrutement du CNR-Strep pour les infections néonatales depuis 2021 à environ 40% des cas
◇ Persistance du clone hypervirulent CC-17 comme principal agent des infections néonatales tardives (66%) et des méningites néonatales (70%)
◇ Recul du sous-clone CC-17 de capsule III multirésistant porteur des déterminants <i>tet(O)</i> , <i>erm(B)</i> et <i>aphA-3</i>
◇ Expansion parallèle du sous-clone CC-17 de capsule IV de haut niveau de résistance à la gentamicine détecté en 2019
◇ <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subps. <i>equisimilis</i> (SDSE)
◇ Augmentation régulière du recrutement, multiplié par 3,5 en 7 ans
◇ Expansion et diffusion du génotype STG62647 (23% des cas en 2024)

3.1 Description du réseau de partenaires

Les activités de surveillance du CNR-Strep reposent sur un réseau de laboratoires de biologie médicale (LBM) afin de collecter le maximum de souches de streptocoques dans un souci de représentativité. Ce réseau est constitué de 410 laboratoires, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU (11%), 243 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (60%) et 121 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 (Figure 4). Ces territoires ultra-marins incluent l'île de La Réunion, les Antilles françaises (Guadeloupe, Martinique, Saint Martin), la Guyane, Mayotte, 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 (exceptés le Gers et la Haute-Marne). L'ensemble de ces laboratoires contribue à la bonne couverture du territoire national.

Enfin, 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.

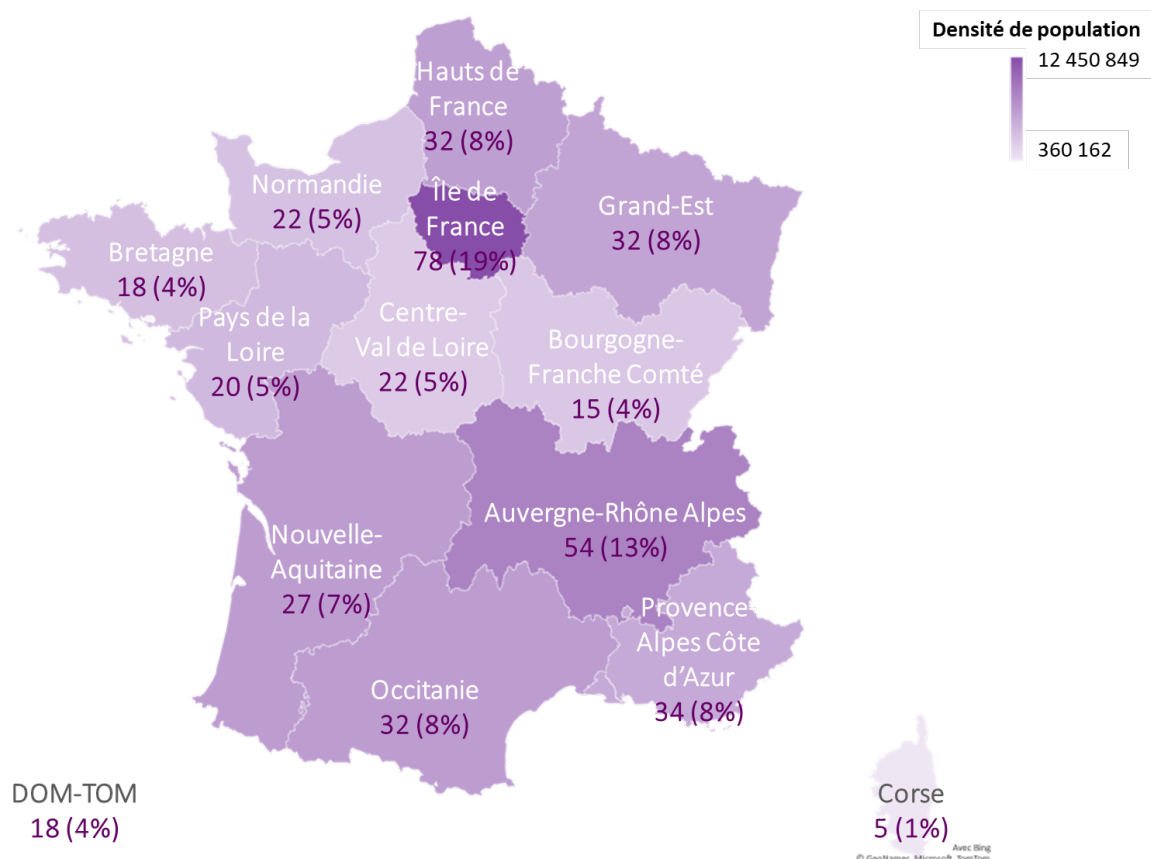


Figure 4. Répartition des 410 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1er janvier 2025).

Les laboratoires français participant au réseau du CNR-Strep sont invités à adresser toutes les souches de streptocoques (hors pneumocoque) 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)

A. Recrutement

Alors que le recrutement des souches invasives de SGA reçues par le CNR-Strep avait été divisé par deux pendant la période 2020-2021 coïncidant avec les mesures barrières inhérentes à la pandémie de Covid-19, l'année 2023 avait été marquée par une recrudescence majeure de ces infections invasives et ceci particulièrement chez les enfants (Figure 5). L'alerte de la Direction Générale de la Santé émise en 2022 associée à la confirmation en 2023 de l'augmentation des infections invasives à SGA a eu pour conséquence un recrutement de souches de SGA en 2023 exceptionnel, renforçant ainsi la représentativité qui atteignait, pour les cas de bactériémies et méningites, près de 57% des cas pédiatriques et 49% des cas adultes au regard des données recueillies par le réseau EPIBAC.

En 2024, après dédoublement, **1 197 cas de bactériémies et méningites à SGA** ont été expertisés par le CNR-Strep incluant 136 cas pédiatriques (11,4%) et 1 061 cas adultes (88,6%), représentant environ 1,7 fois l'effectif de 2019 (Figure 5). Ces données confirment la **décroissance depuis le printemps 2023 du nombre de cas rapportés au CNR, qui reste toutefois à un niveau élevé, près de deux fois supérieur aux années**

précédant la pandémie de Covid-19. Les données EPIBAC pour l'année 2024 permettront de confirmer la diminution de l'incidence des infections invasives à SGA ainsi que le niveau de représentativité des souches collectées par le CNR.

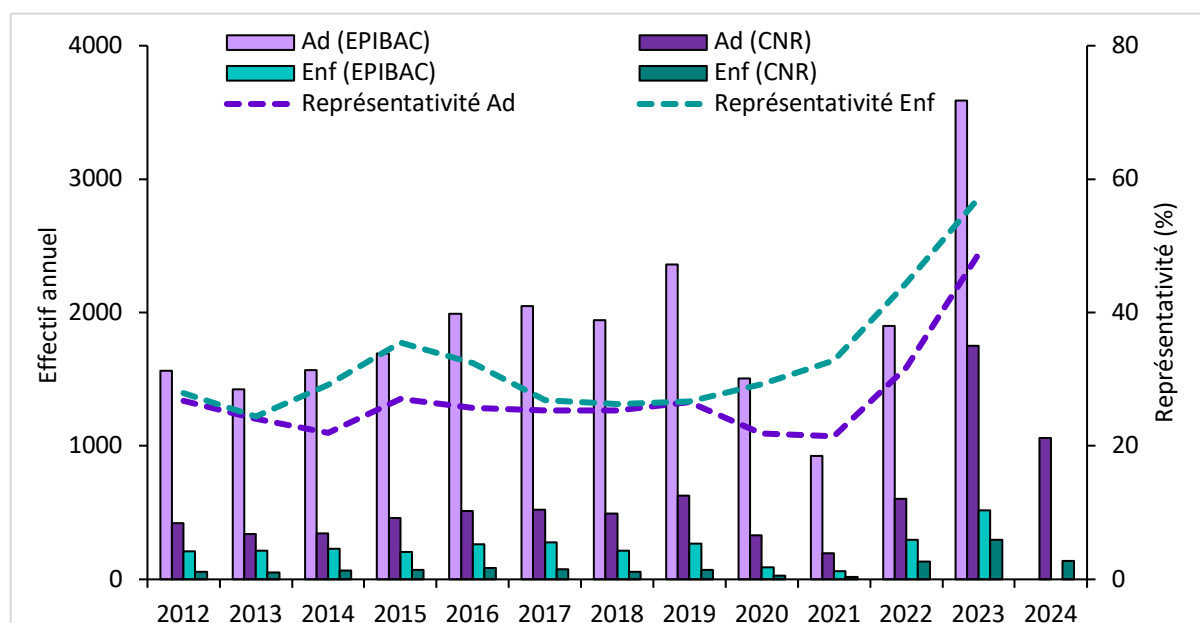


Figure 5. Recrutement annuel par le CNR-Strep des souches responsables de bactériémies et méningites à SGA comparativement aux données EPIBAC (2012-2024). Ad : adulte ; Enf : enfant.

En complément des souches de SGA responsables de bactériémies et méningites, le recrutement du CNR-Strep inclut également les souches de SGA responsables des autres infections invasives à SGA définies par l'isolement de bactéries à partir d'un site anatomique normalement stérile ou à partir d'un site non stérile en association avec un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS). A ce titre **en 2024**, après dédoublement, **1 603 cas d'infections invasives à SGA ont été expertisés par le CNR-Strep incluant 202 cas pédiatriques (12,6%) et 1 401 cas adultes (87,4%).**

En 2024, comme les années précédentes, ce sont les laboratoires situés en Auvergne-Rhône-Alpes suivis de ceux localisés en Île-de-France qui ont été les plus importants pourvoyeurs de souches (n=240/1603 et n=208/1603, soit 15% et 13% respectivement).

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les souches invasives de SGA en 2024 est dans la très grande majorité des cas constituée par les hémocultures (73% ; n=1 178) et par les prélèvements de la peau et des tissus mous (n=163 ; 10%).

La distribution par tranches d'âge des souches invasives reçues en 2024 est marquée par une moindre proportion des cas pédiatriques (13%) probablement en lien avec la fin de la recrudescence des infections invasives constatée entre 2022 et 2023 (Figure 6). 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 sont détaillés dans les sections suivantes.

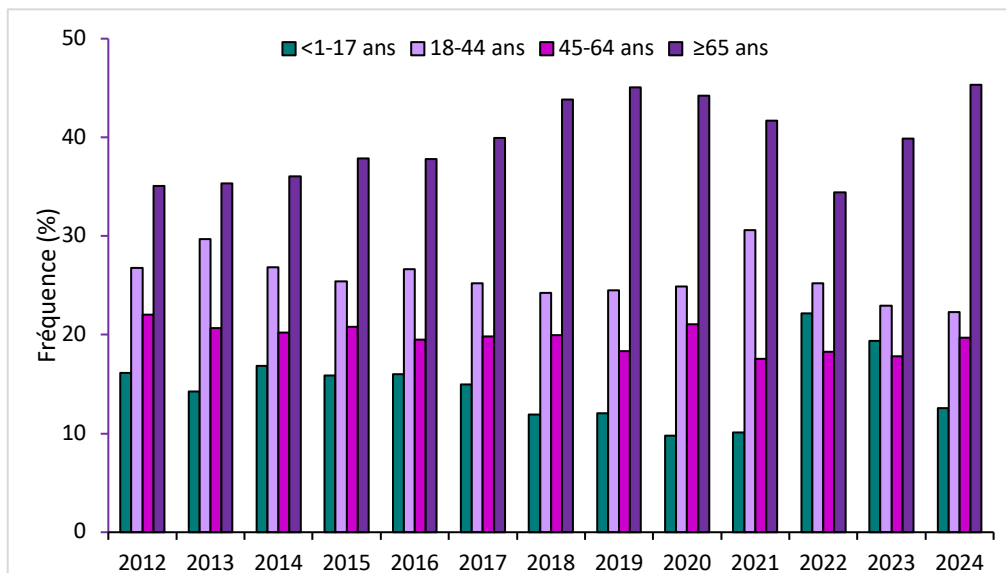


Figure 6. Répartition par tranches d'âge des cas d'infections invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep (2012-2024).

B. SGA et infections invasives de l'adulte

En 2024, après dédoublement, **1 401 cas d'infections invasives à SGA cas adultes** (≥ 18 ans) ont été expertisées. Le détail des manifestations cliniques relatives à ces infections à SGA est présenté dans la Figure 7.

Diversité des manifestations cliniques

Les **infections de la peau et des tissus mous (IPTM)** sont les plus fréquentes des infections invasives à SGA de l'adulte représentant 42% des cas en 2024 ($n=594$). Parmi ces IPTM, les érysipèles (dermohypodermite non nécrosante) représentaient 40% des cas ($n=236$) et les dermohypodermite nécrosantes (DHN) représentaient 22% ($n=132$). Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 24% des cas ($n=332$). Contrairement aux deux années précédentes marquées par un taux élevé d'**infections pleuropulmonaires**, celui-ci n'atteignait plus que 9% des cas ($n=126$) en 2024. Un contexte de surinfection virale a été rapporté pour 12 patients (9,5%) dont l'âge s'échelonnait entre 39 et 90 ans, impliquant le virus de la grippe A. Les infections ostéo-articulaires représentaient 10,3% des cas ($n=145$). Alors que les cas d'infections gynéco-obstétricales représentaient 11 à 15% selon les années entre 2012 et 2022, ceux-ci ne représentaient plus que 8,2% ($n=115$) en 2024, confirmant ainsi la tendance à la baisse observée en 2023 (9,3%).

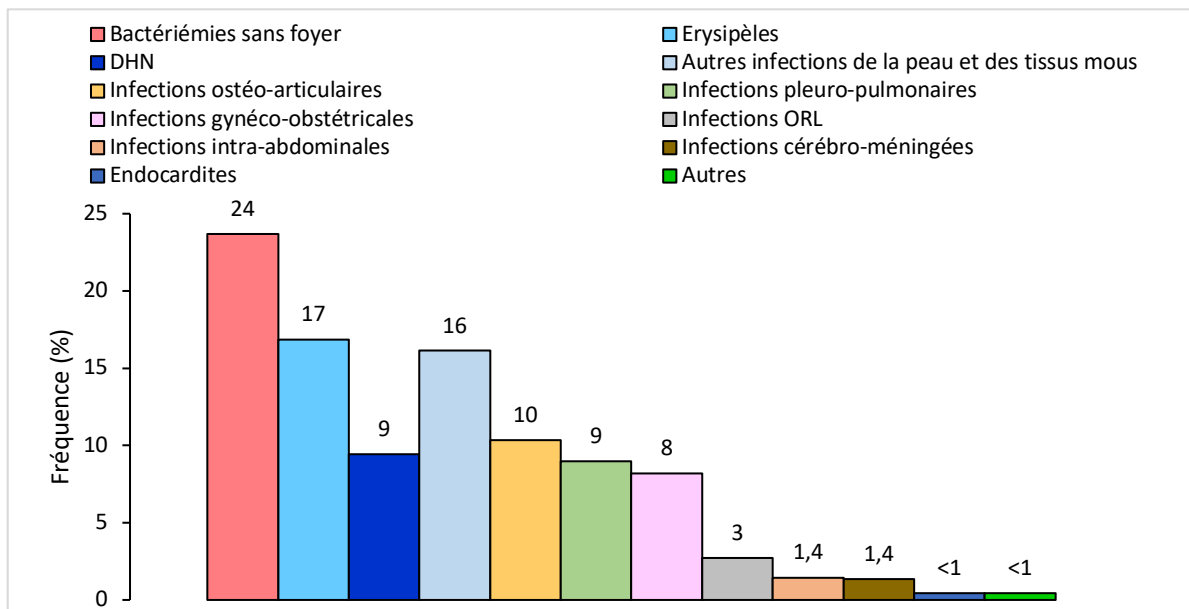


Figure 7. Fréquence des manifestations cliniques invasives à SGA chez l'adulte en 2024 (N=1 401). DHN : dermohypodermes nécrosantes.

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 à SpF et font l'objet d'une investigation locale. En 2024, parmi les 115 infections gynéco-obstétricales rapportées au CNR-Strep, 75 étaient survenues dans un contexte de grossesse dont 63 en post-partum, dans un délai d'une valeur médiane de 3 jours post accouchement. Ces 75 cas incluaient notamment 49 endométrites, 18 bactériémies, 5 infections intra-utérines, 2 surinfections profondes de cicatrices (césarienne=1 ; épisiotomie=1) et un syndrome de choc toxique streptococcique avec décès. En dehors de ces cas, les autres infections gynéco-obstétricales (n=40) comprenaient entre autres 7 endométrites survenues en dehors de tout contexte obstétrical, 4 infections liées à un dispositif intra-utérin, 16 infections génitales hautes, 9 péritonites pelviennes et 4 bactériémies à porte d'entrée génitale.

Enfin, les infections intra-abdominales, ORL, cérébro-méningées, les endocardites et les autres types d'infections surviennent beaucoup plus rarement et représentaient au maximum 3% des infections invasives à SGA de l'adulte rapportées au CNR-Strep en 2024. Ces infections invasives rares incluaient 38 infections ORL (2,7%), 20 infections intra-abdominales (1,4%), 19 infections cérébro-méningées (1,4%) et 6 endocardites (0,4%). Six autres types d'infections incluaient 2 infections urinaires, 2 endophtalmies, 1 péricardite et 1 infection de pseudo-anévrysme.

Manifestations cliniques par tranches d'âges

Les différents types de manifestations cliniques rapportées au CNR-Strep en 2024 présentaient les mêmes particularités que celles décrites depuis 2022. Les bactériémies sans foyer identifiées et les IPTM restaient prédominantes chez les patients de plus de 65 ans ($p < 0,0001$). Les infections ostéo-articulaires étaient toujours surreprésentées chez les patients de sexe masculin (respectivement 13,4% vs. 7,0% ; $p < 0,0001$) alors que les infections gynéco-obstétricales représentaient toujours la plus fréquente des manifestations cliniques des infections invasives à SGA chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans ($n=98/214$; 45,8% ; $p < 0,0001$).

Syndrome de choc toxique et mortalité

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 190 patients en 2024, soit **13,6% des infections invasives**. Certaines manifestations cliniques telles les DHN et les infections pleuropulmonaires sont particulièrement surreprésentées parmi les cas de SCTS ($p < 0,0001$). Cette fréquence de survenue des SCTS est significativement plus faible que celle rapportée en 2023 ($p < 0,0001$) et reste comparable aux données de 2022.

En 2024, 111 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 7,9% des cas, fréquence significativement plus faible que celle rapportée en 2023 ($p < 0,05$) et comparable aux données de 2022. La survenue d'un **décès au décours d'un SCTS est particulièrement fréquente et atteignait 27,4% en 2024**. Ces données soulignent l'association très forte entre décès et SCTS ($p < 0,0001$). En dehors des SCTS, les taux de mortalité les plus élevés concernaient les infections pleuropulmonaires (28 cas, 22,2%).

Souches issues de colonisation ou d'infections non invasives

En complément de ces 1 401 isolats de SGA responsables d'infections invasives chez d'adulte, 115 isolats provenant d'infection non invasive ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep en 2024. 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 de souches non invasives est cohérent avec la politique de recrutement du CNR dans laquelle seules les souches invasives sont demandées.

C. SGA et infections invasives pédiatriques

En 2024, après dédoublement, 202 cas d'infections invasives pédiatriques (< 18 ans) à SGA ont été expertisés par le CNR-Strep soit plus du double de l'effectif de 2019 (Figure 5). Le détail des manifestations cliniques relatives à ces cas d'infections invasives pédiatriques à SGA est présenté sur la Figure 8.

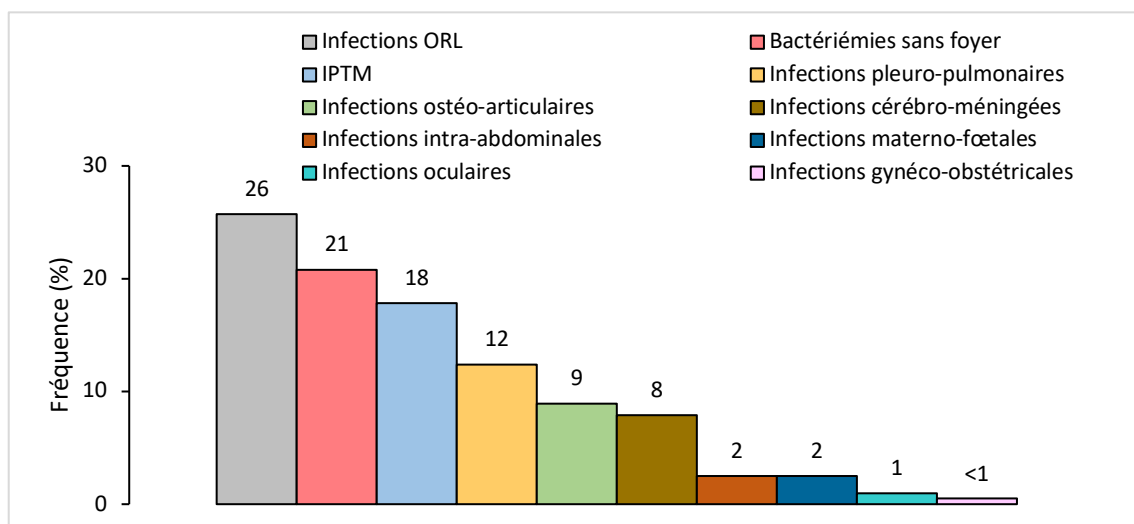


Figure 8. Fréquence des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep en 2024 (N=202). IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

Comme en 2023, **les infections ORL (25,7% ; n=52) constituaient en 2024 la manifestation clinique la plus fréquente des infections invasives pédiatriques**. L'année 2024, se singularise en revanche par la fréquence des bactériémies sans foyer identifié (20,8% ; n=42). La **diminution de la fréquence des infections**

pleuropulmonaires observée en 2023 par rapport à 2022 (16,1 % vs. 27%) se confirme en 2024, celles-ci ne représentant que 12,4% (n=25) des cas. Ces 25 cas étaient accompagnés d'une pleurésie dans 40% des cas et un contexte d'infection virale n'était rapporté que pour l'une d'entre elles. Les infections ostéo-articulaires (9,8% ; n=18) incluaient 16 cas d'arthrites et 2 ostéomyélites. La fréquence des infections cérébro-méningées atteignait 8% en 2024 (n=16). Ces infections compliquaient une infection ORL pour près de la moitié d'entre elles (n=7). Comme les années précédentes, les infections intra-abdominales, gynéco-obstétricales, néonatales et oculaires étaient beaucoup plus rares, représentant moins de 3% des cas.

Un SCTS a été diagnostiqué chez 16 patients (7,9%) dont 5 cas (31,3%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi les 202 infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2024, 16 décès (7,9%) ont été signalés. Ces observations sont comparables aux données décrites pour l'année 2023.

En 2024, comme les années précédentes, les infections invasives pédiatriques survenaient majoritairement chez les enfants entre 1 et 4 ans (39,1% ; n=79) et dans 62,4% des cas chez des enfants de sexe masculin (n=126). Les tranches d'âges 10-14 et 15-17 ne représentaient respectivement que 13,9% (n=28) et 9,4% (n=19) des cas.

En complément de ces 202 isolats de SGA responsables d'infections invasives, 15 isolats provenant d'infections non invasives ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep sur demande des correspondants. Les résultats présentés dans la section suivante ne concernent que les isolats dé-doublonnés responsables d'infections invasives.

D. Caractéristiques moléculaires des souches de SGA

Génotype emm

En 2024, 97 génotypes *emm* différents ont été identifiés parmi les souches invasives adultes et pédiatriques de SGA expertisées par le CNR. La répartition des 10 génotypes *emm* les plus fréquents depuis 2012 est détaillée dans la Figure 9.

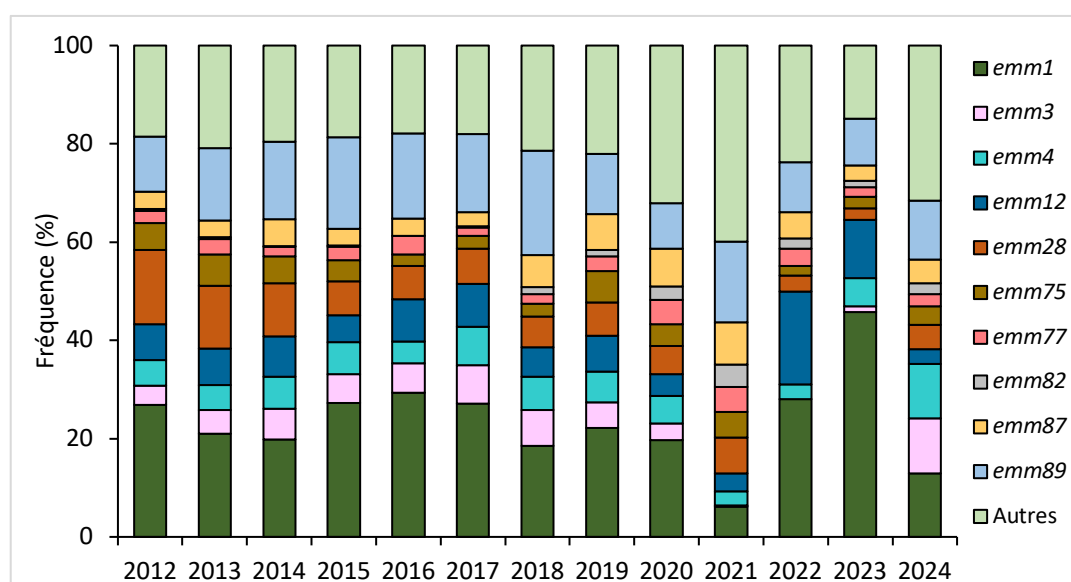


Figure 9. Fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives à SGA, tous âges confondus (2012-2024).

Entre 2012 et 2024, la distribution annuelle des différents génotypes *emm* est fluctuante. Néanmoins une certaine continuité est observée sur la période 2012-2017, caractérisée par une prédominance 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 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 de la progression des génotypes « autres » plus confidentiels. A noter que **le génotype *emm1* ne représentait que 5% des souches invasives en 2021**.

Les années 2022 et 2023 ont été marquées par une expansion majeure du génotype *emm1* et dans une moindre mesure du génotype *emm12*, avec des fréquences qui atteignaient 46% et 12% respectivement. En 2023, l'expansion du génotype M1 était corrélée à l'expansion du génotype émergent M1_{UK} qui représentait 56,0% de l'ensemble des souches de génotype M1 dont le génome a été entièrement séquencé (141/252). **L'année 2024 s'est caractérisée par une réduction drastique des souches *emm1* (13% ; n=206)** au bénéfice des souches appartenant aux génotypes *emm3* (11% ; n=179), *emm4* (11% ; n=177) et des génotypes « autres » regroupant 87 génotypes *emm* différents. Parmi ceux-ci, la fréquence du génotype *emm6* qui ne représentait que 0,3% des souches invasives expertisées par le CNR en 2023, s'élève en 2024 à 5,7%. La proportion de souches M1_{UK} au cours de l'année 2024 est en cours de caractérisation par séquençage complet d'un échantillon de souches de génotype *emm1*. Ces données illustrent le **caractère extrêmement versatile des clones circulants de SGA** et la nécessité de leur suivi épidémiologique. Les données d'épidémiologie moléculaire décrites en France pour l'année 2024, en particulier la progression du génotype *emm3*, sont comparables à celles décrites chez nos voisins européens (Davies MA et al. *Streptococcus pyogenes emm* Type 3.93 Emergence, the Netherlands and England. Emerg Infect Dis. 2025 Feb;31(2):229-236. doi: 10.3201/eid3102.240880. PMID: 39983683; PMCID: PMC11845126).

Distribution des génotypes emm parmi les souches d'infections invasives adultes et pédiatriques

En 2024 et comme les années précédentes, la **fréquence des génotypes *emm1* 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 (Figure 10). Le génotype *emm12* reste minoritaire parmi les souches pédiatriques comme en 2023 et contrairement aux années précédentes. L'émergence des souches *emm3*, *emm4* et *emm6* constatée en 2024 a concerné les cas d'infections invasives pédiatriques de façon plus marquée que pour les cas de l'adulte.

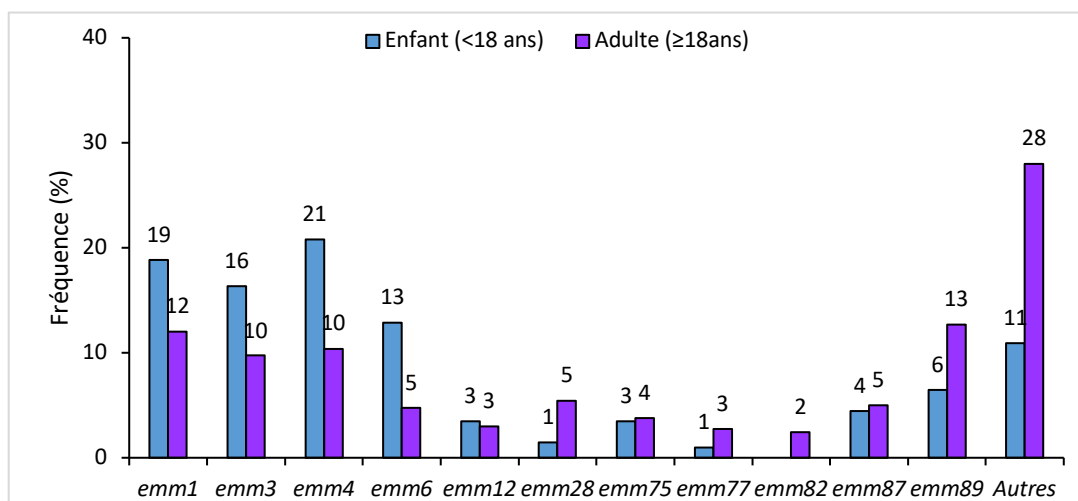


Figure 10. Comparaison adulte/enfant de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives en 2024 (Cas pédiatriques, N=202 ; cas adultes, N=1 401).

Profils toxiques et superantigènes streptococciques

La fréquence des gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques parmi les principaux génotypes *emm* identifiés en 2024 est présentée Figure 11.

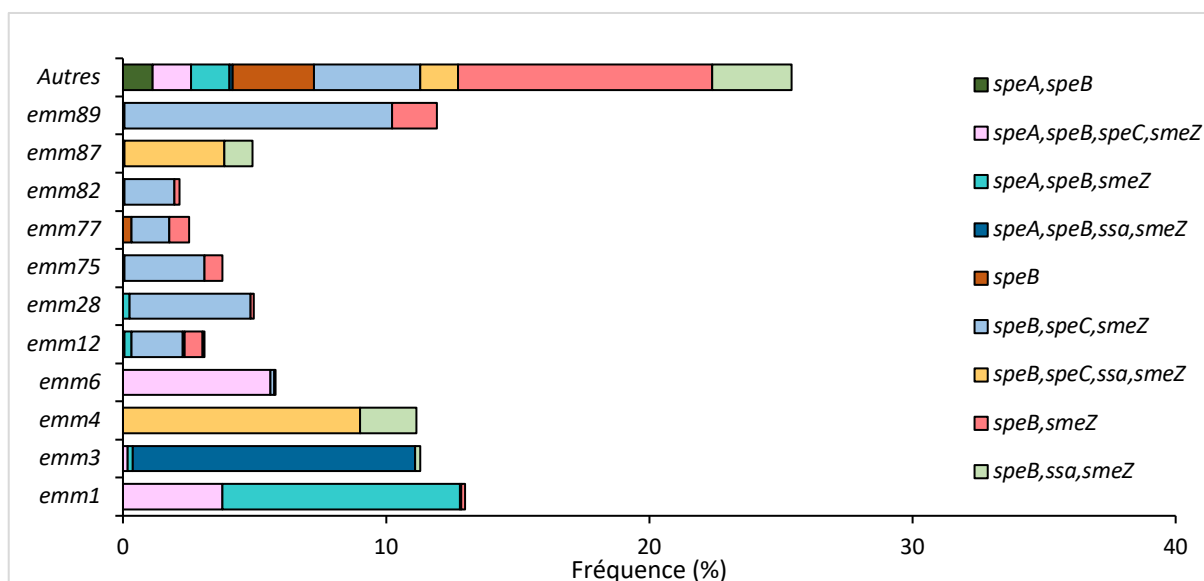


Figure 11. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes *emm* de SGA responsables d'infections invasives en 2024 (N=1 603).

Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase a été détecté parmi les 1 603 souches expertisées en 2024. Le gène *speA*, localisé sur un prophage a été détecté chez 551 souches (34,4%), en particulier de génotype *emm1* (n=203 ; 98,5%), *emm3* (n=176 ; 98,3%) et *emm6* (n=89 ; 96,7%). Le gène *speC* a été retrouvé parmi les 11 génotypes *emm* les plus fréquents et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm6*, *emm28*, *emm75*, *emm82* et *emm89*. Le gène *ssa* n'a été détecté que parmi les génotypes *emm3*, *emm4* et *emm87*. Ainsi, les souches porteuses du gène *ssa* représentent plus de 96% des souches de génotypes *emm4* et *emm87* ($p<0,0001$). Le gène *sic* a été détecté parmi 204 souches de génotype *emm1* expertisées (99,0%).

Au total, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* en 2024 est similaire à celle observée depuis 2012.

Génotypes *emm* et manifestations cliniques

En 2024 comme les années précédentes, les infections invasives à SGA de **génotypes *emm1* et *emm3* étaient associées dans respectivement 21% et 20% des cas à un SCTS**, de manière significativement supérieure aux autres génotypes *emm* ($p<0.0001$). A titre de comparaison, la survenue d'un SCTS était rapportée dans 10% des infections dues à des souches de génotype *emm4* ou *emm89*.

La fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types de manifestations cliniques invasives en 2024 est présentée Figure 12. Les principaux génotypes *emm* sont représentés parmi chaque type de manifestation clinique. Les infections pleuropulmonaires étaient notamment principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* (n=38/151 ; 25,2%) et *emm3* (n=36/151 ; 23,8%). Les souches responsables des cas de DHN se répartissaient pour près de la moitié d'entre elles de manière homogène entre les génotypes *emm1* (14,4%), *emm3* (12,2%), *emm4* (12,2%) et *emm89* (12,2%).

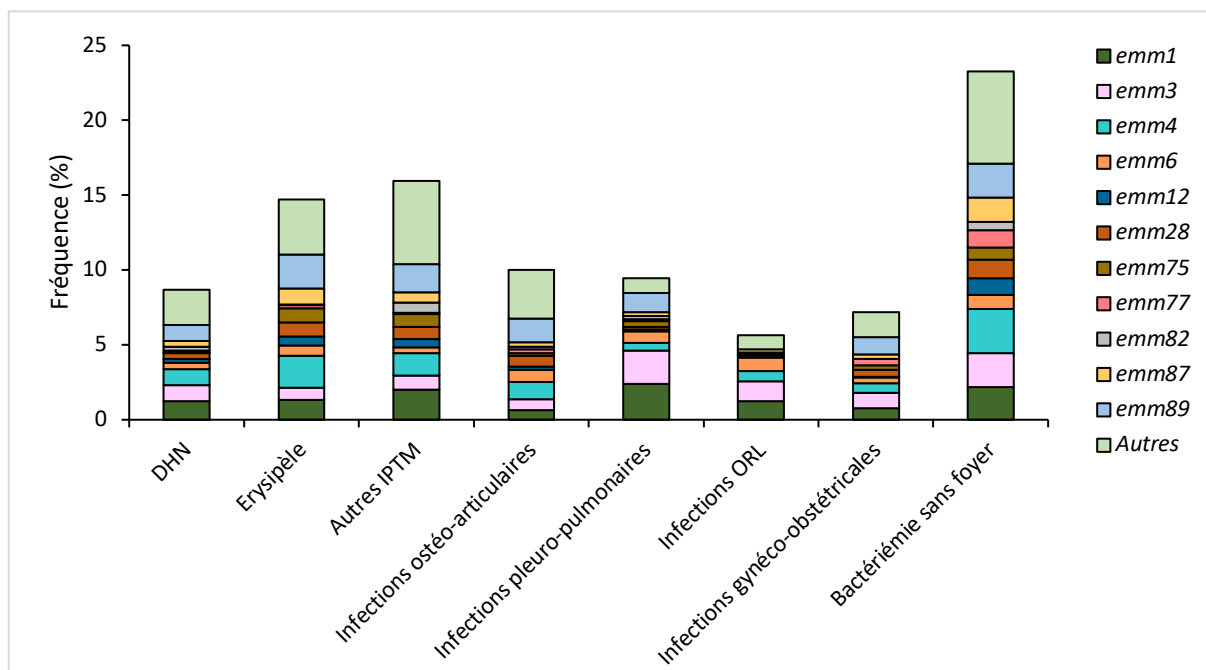


Figure 12. Fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types d'infections invasives à SGA en 2024 (N=1 603). DHN : dermohypodermite nécrosante ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

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

Au cours de l'année 2024, 590 souches de SGB ont été expertisées, auxquelles s'ajoutent 5 prélèvements primaires (4 liquides cérébrospinaux et 1 prélèvement de liquide articulaire) négatifs en culture et adressés au CNR à visée diagnostique. L'effectif de souches adressées au CNR était en légère augmentation par rapport à l'année précédente.

Pour une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dé-doublonné les souches et considéré uniquement les cas d'infections invasives, i.e. correspondant à des souches isolées de sites normalement stériles (hémocultures, liquides cérébrospinaux, liquides issus de ponctions pleurales, articulaires, pus profonds, etc.), soit un total de 520 cas. Nous avons individualisé deux catégories de patients, *i)* les nouveau-nés et nourrissons < 2 an et *ii)* les adultes ≥ 18 ans. En dehors de ces catégories, deux infections invasives pédiatriques chez des patients de 11 et 15 ans ont été rapportées au CNR en 2024. Il s'agissait d'une bactériémie sans foyer identifié et d'une endocardite.

A. SGB et infections néonatales invasives

En 2024, 124 épisodes d'infections néonatales (INN) invasives certaines ont été analysés, effectif stable par rapport à l'année 2023 (Figure 13). 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 48,5/100 000 habitants en 2023, le CNR-Strep a collecté et expertisé 38,0% des souches d'infections néonatales invasives certaines en France en 2023. Par ailleurs, au regard des données rapportées par le réseau EPIBAC, l'incidence des infections néonatales invasives à SGB semble en diminution depuis 2019, tendance à confirmer dans les années à venir.

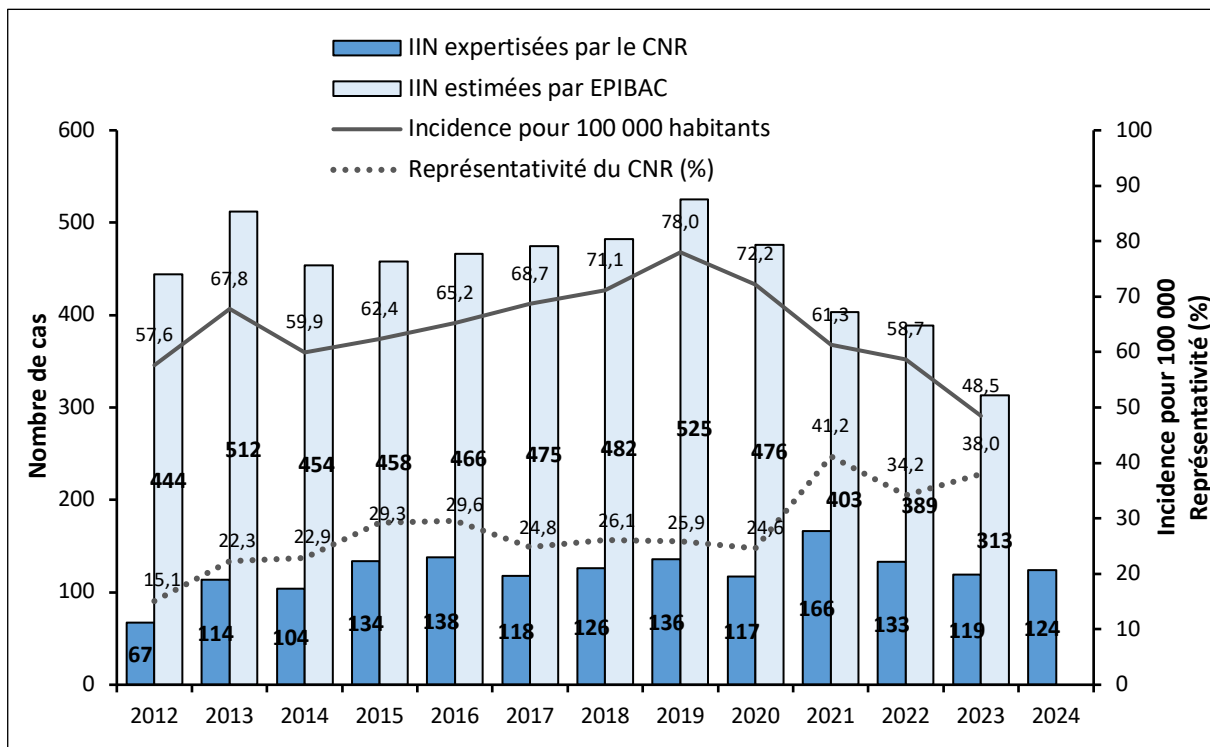


Figure 13. Nombre de cas d'infections invasives néonatales (IIN) expertisées par le CNR-Strep entre 2012 et 2024 et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2023).

La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (nouveau-né < 7 jours) et d'infections tardives (nouveau-né ≥ 7 jours) au cours des années 2012-2024 est présentée dans la Figure 14. En 2024, les infections précoces et tardives représentaient respectivement 35% et 65% des cas expertisés par le CNR, stable par rapport aux années précédentes.

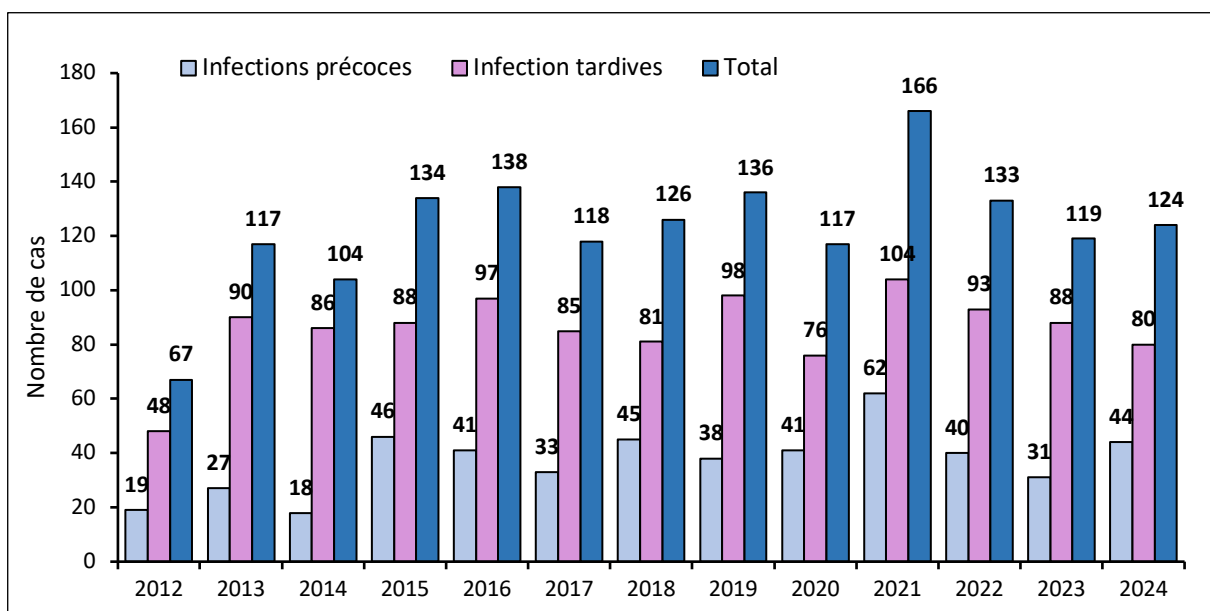


Figure 14. Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB expertisés par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2024).

Parmi les 124 cas d'infections néonatales rapportés, 3 étaient des infections néonatales récidivantes. Une suspicion de cas groupés chez 3 enfants hospitalisés en réanimation néonatale a été rapportée et infirmée par l'expertise des souches.

Infections néonatales précoces à SGB

En 2024, les principales manifestations cliniques des 44 cas d'infection précoce à SGB étaient des bactériémies sans méningite associée (n=34, 77%). Les autres manifestations cliniques étaient des bactériémies avec méningite associée (n=8, 18%), un cas d'infection ostéo-articulaire et une infection intra-utérine avec mort foetale (Figure 15).

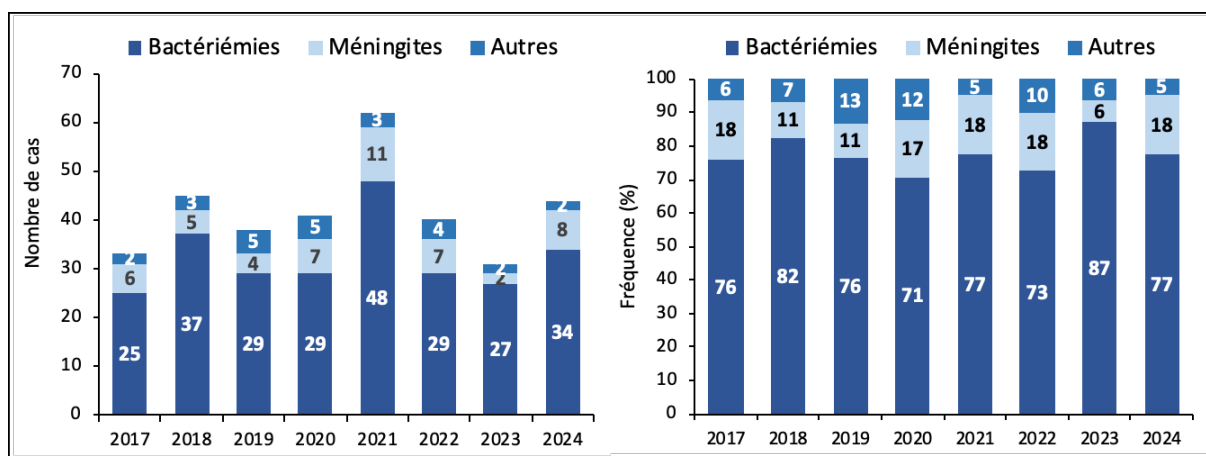


Figure 15. Manifestations cliniques des infections néonatales invasives précoces à SGB rapportées au CNR entre 2017 et 2024.

Infections néonatales tardives à SGB

En 2024, les principales manifestations cliniques des 80 cas d'infection tardive à SGB étaient des méningites (n=38, 48%) suivies par des bactériémies sans méningite associée (n=37, 46%). Les autres manifestations cliniques étaient des infections ostéo-articulaires (1 arthrite et 1 ostéomyélite) et des infections de la peau et des tissus mous (2 dermohypodermes nécrosantes et 1 surinfection de varicelle) (Figure 16).

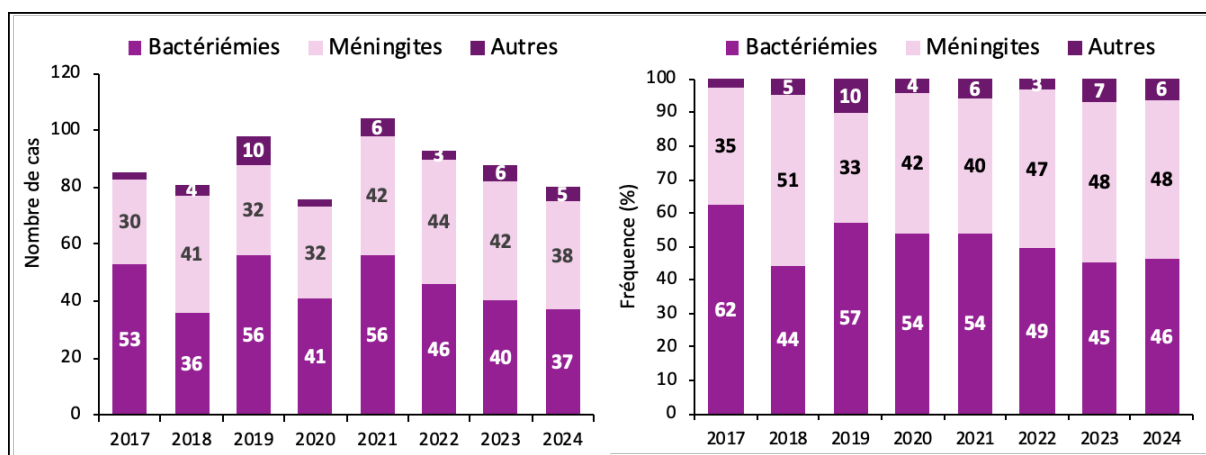


Figure 16. Manifestations cliniques des infections néonatales invasives tardives à SGB rapportées au CNR entre 2017 et 2024.

Typage moléculaire : génotypes capsulaires

En 2024, les SGB responsables des infections néonatales précoces étaient pour un quart d'entre eux de type capsulaire III (n=11, 25%), suivis par les types capsulaires Ia (n=9, 29%), V (n=7, 16%), Ib et II (n=6 chacun, 14%) (Figure 17). Les infections tardives étaient dans 68% des cas dues à des SGB de type capsulaire III (n=54). **Près de 80% des cas de méningite étaient dus à des SGB de type capsulaire III (n=35/46, 76%).**

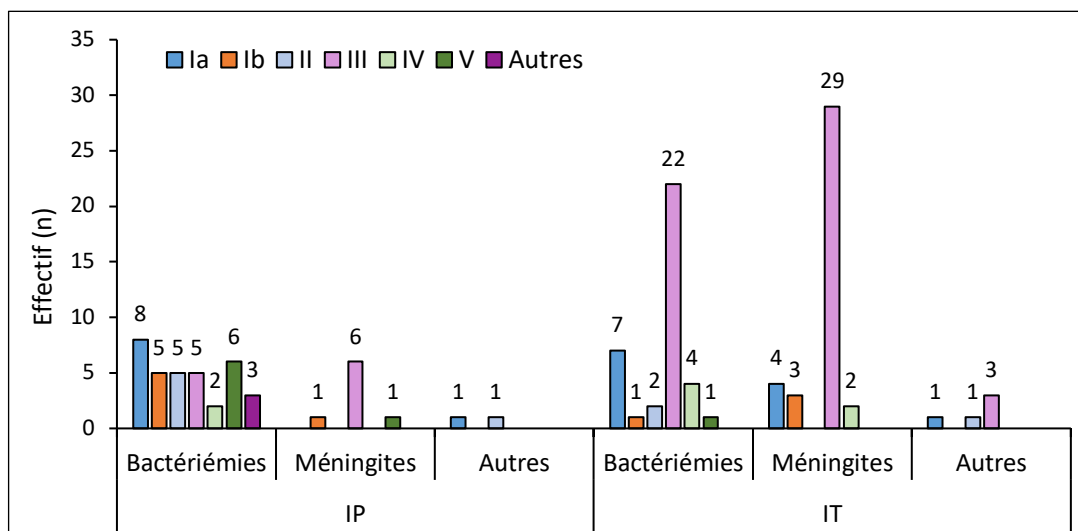


Figure 17. Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales en fonction de la symptomatologie clinique en 2024. IP : infection précoce ; IT : infection tardive.

Typage moléculaire : complexe clonal hypervirulent CC-17

En 2024, comme les années précédentes, la quasi-totalité des souches de type capsulaire III responsables d'infections néonatales appartenaient au complexe clonal hypervirulent CC-17 ($n=57/65$, 88%). De plus, parmi les 5 souches non reliées de type capsulaire IV, 4 étaient également du CC-17. Au total, **25% des infections précoces, 66% des infections tardives et 70% des méningites étaient dues à des SGB CC-17** (Figure 18).

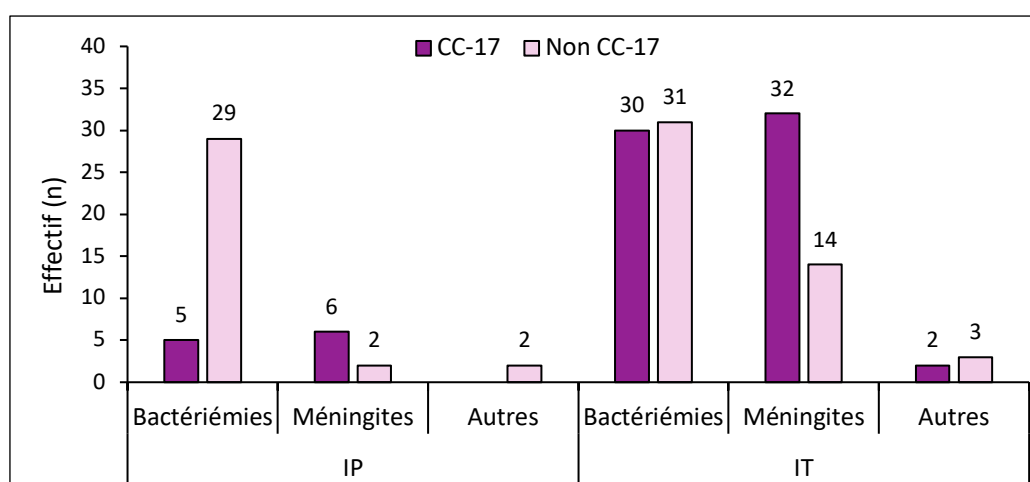


Figure 18. Distribution des SGB CC-17 et non CC-17 responsables d'infections invasives néonatales en fonction de la symptomatologie clinique en 2024. IP : infection précoce ; IT : infection tardive.

B. SGB et infections invasives de l'adulte

En 2024, le CNR a reçu pour expertise 394 souches dé-doublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte et un liquide articulaire négatif en culture et positif à SGB par détection moléculaire. **Le nombre de souches expertisées par le CNR dans le cadre d'infections invasives de l'adulte est en constante augmentation** depuis une dizaine d'années ($p<0.001$). 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 (Figure 19). La quasi-totalité des souches expertisées par le CNR correspondait à des cas d'infection hors contexte de grossesse (92,4%) et la majorité était survenue chez des adultes âgés de plus de 65 ans ($n=252$,

64,0%).

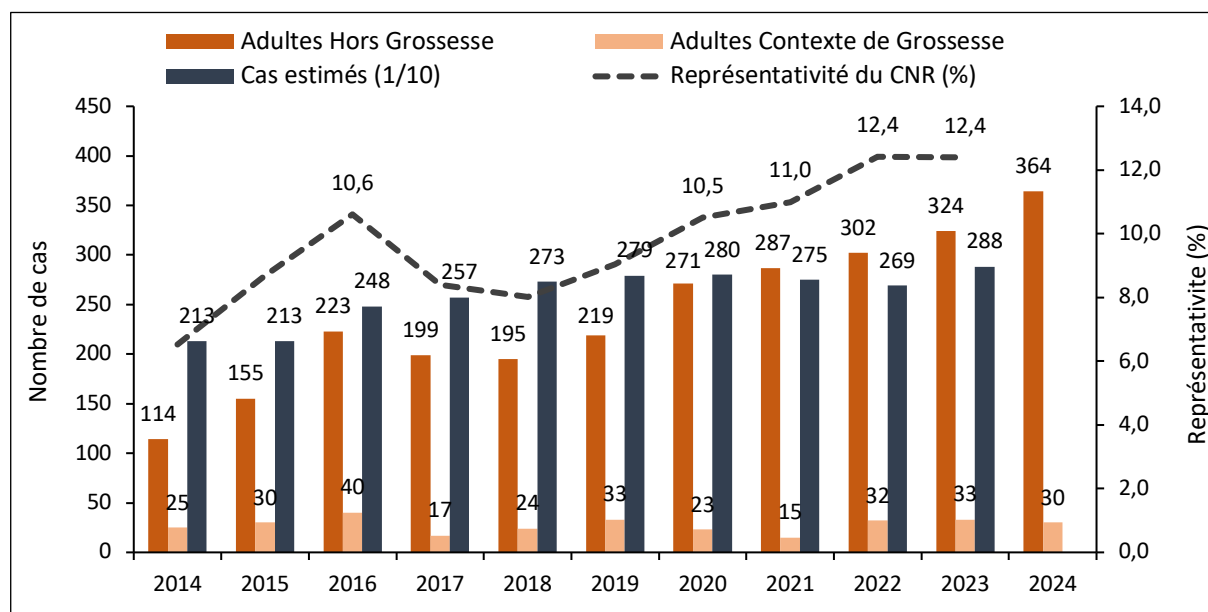


Figure 19. Nombre de cas d'infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR-Strep entre 2014 et 2024 et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2014-2023).

Manifestations cliniques, infections hors contexte de grossesse

En 2024, comme les années précédentes, les infections invasives à SGB survenaient principalement chez des patients de plus de 65 ans ($n=252$, 69,2%) et étaient plus fréquentes chez les patients de sexe masculin (Figure 20).

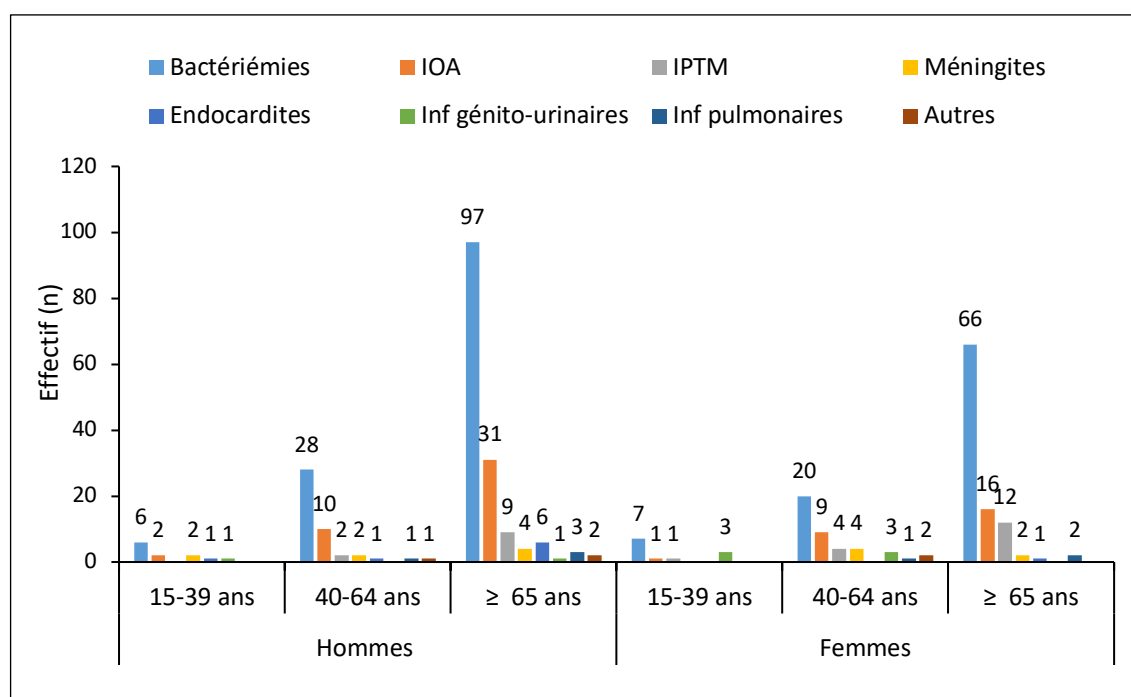


Figure 20. Manifestations cliniques des infections invasives à SGB de l'adulte rapportées au CNR en 2024 en fonction de l'âge et du sexe. IOA : infections ostéo-articulaires ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous ; Inf : infections.

Le sexe ratio H/F tous âges confondus était de 1,4 (210/154). Les principales manifestations tous âges confondus étaient des bactériémies sans foyer identifié ($n=224$, 61,5%), des infections ostéo-articulaires ($n=69$, 19,0%), des infections de la peau et des tissus mous ($n=28$, 7,7%), des méningites ($n=14$, 3,8%), des endocardites

(n=9, 2,5%), des infections génito-urinaires (n=8, 2,2%) et des infections pulmonaires (n=7, 1,9%).

Typage moléculaire, infections hors contexte de grossesse

En 2024, comme les années précédentes, la distribution des génotypes capsulaires responsables d'infections invasives de l'adulte était relativement homogène, les génotypes Ia, Ib, II, III, IV et V représentant plus de 95% des souches et chacun 9 à 22% du total (Figures 21 et 22). Le CC-17 représentait 13,5% (n=49) des souches responsables d'infections de l'adulte (69,0% des souches de type III et 25,6% des souches de type IV), sans progression notable par rapport à l'année 2023.

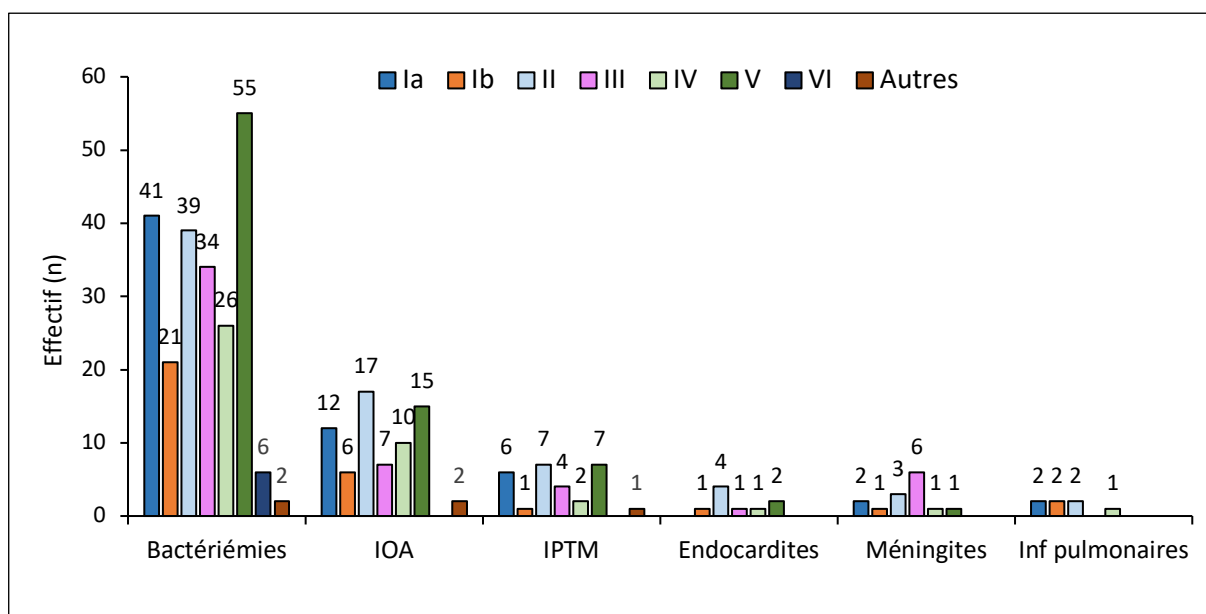


Figure 21. Génotypes capsulaires de SGB responsables des infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR en 2024 en fonction des manifestations cliniques.

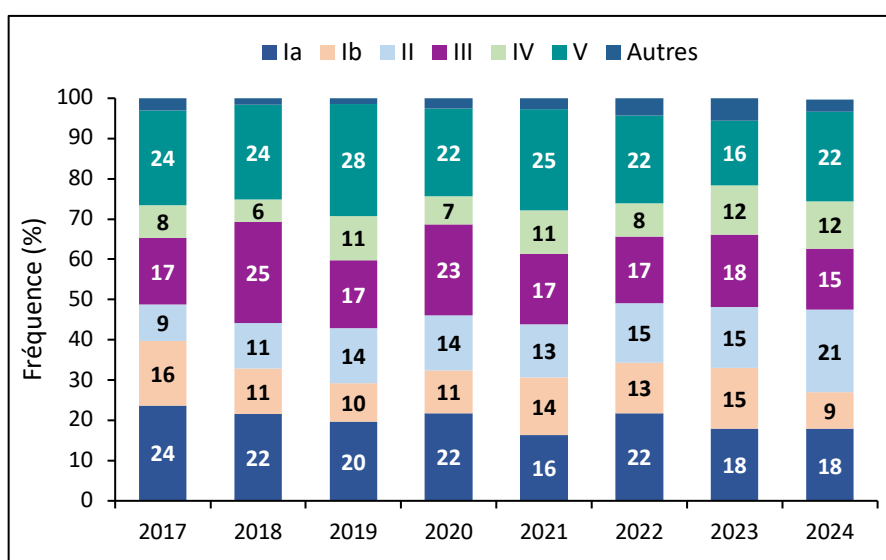


Figure 22. Distribution des génotypes capsulaires de SGB responsables des infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR entre 2017 et 2024.

Infections au cours de la grossesse

En 2024, 30 souches de SGB associées à des infections invasives de l'adulte dans un contexte de grossesse ont été adressées au CNR. Les manifestations cliniques associées étaient des bactériémies (n=14), des infections intra-utérines (n=13), des endométrites du post partum ou post IVG (n=2) et une endocardite. Treize ont conduit à des complications pour le fœtus ou le nouveau-né (mort fœtale, prématurité, infection néonatale précoce). La distribution des géotypes capsulaires était similaire à celle des infections de l'adulte hors contexte de grossesse. Les souches du CC-17 représentaient 13% du total (n=4).

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

Depuis 2017, 1 322 isolats non redondants de SDSE responsables d'infections invasives ont été reçus par le CNR-Strep auxquels viennent s'ajouter les 401 isolats reçus en 2024 (Figure 23). 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 durant 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, Oppegaard *et al.* Emerg Infect Dis. 2023, Itzek *et al.* Pathogens. 2023, Eraso *et al.* mBio. 2024).

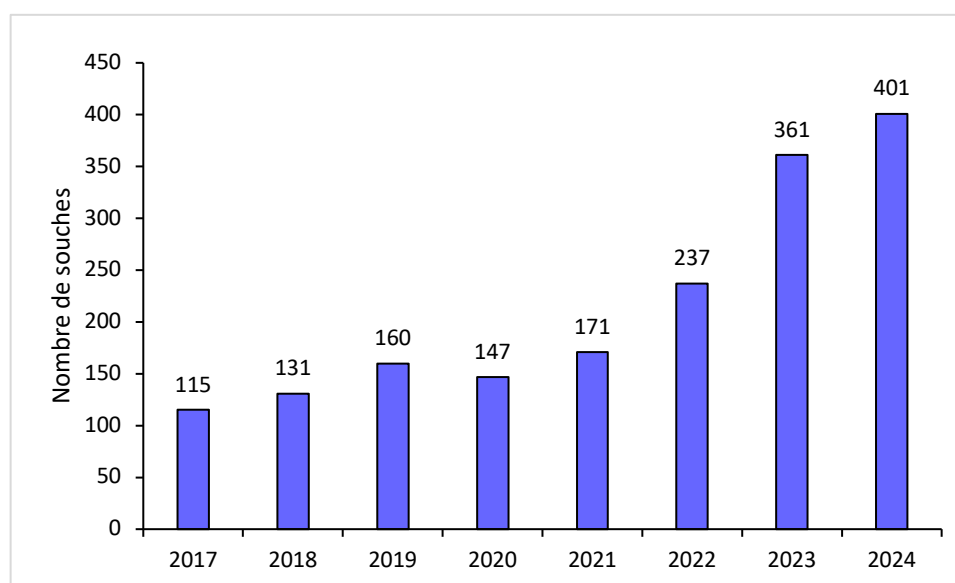


Figure 23. Recrutement des souches invasives de SDSE par le CNR-Strep (2017-2024).

Origine des prélèvements et manifestations cliniques

En 2024, comme les années précédentes, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (n=283 ; 71%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements ostéo-articulaires (n=81 ; 20%) et de la peau et des tissus mous (n=20 ; 5%).

Les caractéristiques cliniques des infections invasives à SDSE sont détaillées ci-dessous (Figure 24). En 2024, contrairement aux années précédentes, ce sont les bactériémies sans foyer identifié qui prédominaient

(n=130 ; 32%), suivies par les IPTM (n=118 ; 29%) et les infections ostéo-articulaires (n=103 ; 26%). Les infections gynéco-obstétricales (n=3) ne représentaient que 0,7% des infections invasives à SDSE.

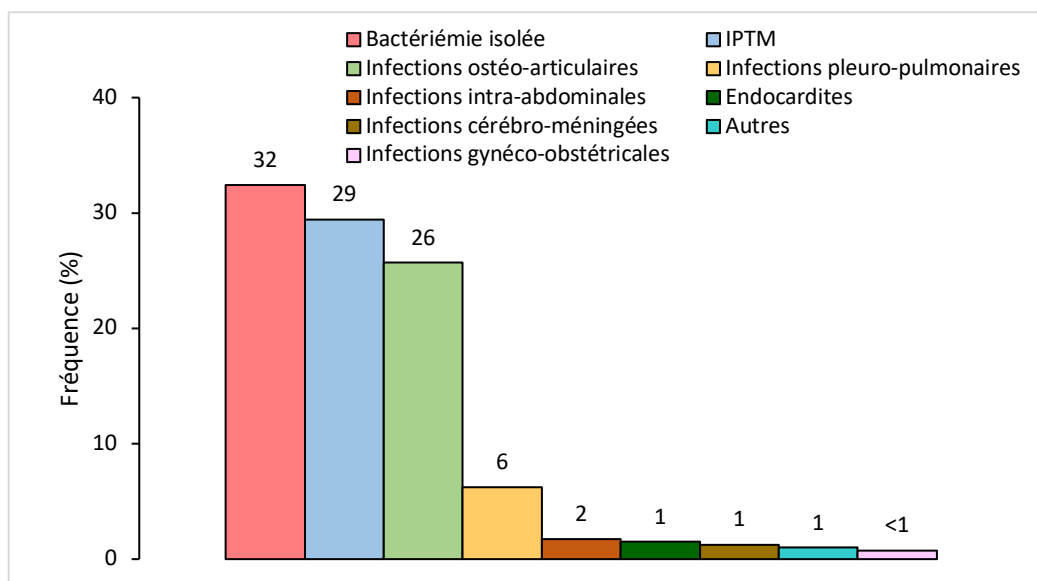


Figure 24. Manifestations cliniques des infections invasives à SDSE expertisées par le CNR-Strep en 2024 (N=401). IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

En 2024 comme les années précédentes, la survenue des infections invasives à SDSE est très variable selon les tranches d'âges considérées, très peu fréquentes chez les enfants et particulièrement plus fréquentes à partir de 65 ans. L'âge médian des patients s'élève à 75 ans et le ratio homme/femme est de 1,5.

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 en 2024 place le séroroupe G en tête avec 62% des isolats ; le séroroupe C représente 34% des isolats et le séroroupe A 4%.

Comme pour le SGA, le typage du gène *emm* codant la protéine M a été réalisé. Une cinquantaine de génotypes *emm* différents ont été identifiés depuis 2017 (Figure 25). Comme en 2023, les quatre génotypes *emm* dominants étaient stG62647, stG245, stC74A et stG485, représentant respectivement 23%, 16%, 12% et 11% de l'ensemble des souches expertisées. Ces données sont en accord avec Oppegard *et al.* (Sci Rep. 2017, PMID : 28790435) et Eraso *et al.* (mBio. 2024, PMID: 39417630) qui rapportent l'émergence du génotype stG62647 responsable d'infections sévères chez l'adulte.

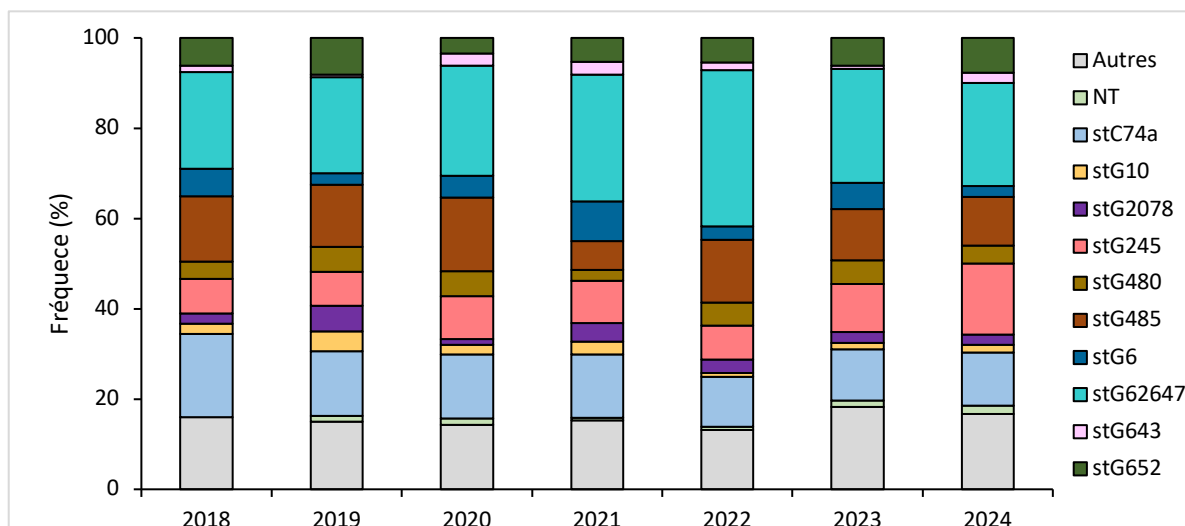


Figure 25. Fréquence des principaux génotypes *emm* des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2017-2024). NT :non typables.

Le gène de toxine ou superantigène *spegg* a été détecté parmi 188 souches de SDSE (47%) et notamment 97,8% des souches de génotype stG62647. Les autres génotypes *emm* prédominants, stG245, stG485 et stC74A, possédaient le gène *spegg* dans respectivement 9,5%, 32,6% et 12,8% des cas. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre un génotype particulier ou la présence de *spegg* et la sévérité des manifestations cliniques.

3.2.4. Autres streptocoques et espèces apparentées aux streptocoques

En 2024, le CNR-Strep a reçu pour expertise 178 souches de streptocoques d'espèces autres que *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ou *S. pyogenes* ainsi que des souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques. 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 β -lactamines (souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération). A ce titre, sont également expertisées des souches non impliquées dans des infections invasives. Les caractéristiques de ces 178 souches sont détaillées ci-dessous.

Quatorze souches appartenaient à des espèces commensales ou pathogènes d'animaux et responsables de zoonoses, survenant le plus souvent à la suite d'un contact contaminant avec l'animal source de l'infection. Il s'agissait des espèces de streptocoques β -hémolytiques suivantes : *Streptococcus canis* (groupe G ; n=5), *S. equi* subsp. *zooepidemicus* (groupe C ; n=6) et *S. suis* (n=3). Les manifestations cliniques associées à ces souches étaient les suivantes : bactériémie sans foyer identifié (n=7), infection de la peau et des tissus mous (n=2), infection ostéo-articulaire (n=1), méningite (n=1), otite moyenne aiguë bactériémiant (n=1), péritonite (n=1) et infection intra-utérine (n=1).

Deux souches de streptocoques phylogénétiquement proches des streptocoques pyogènes ont été reçues, une souche de *Streptococcus pseudoporcinus* isolée d'un prélèvement vaginal réalisé dans le cadre d'une infection génitale haute et une souche de *S. urinalis* isolée d'une bactériémie sans foyer identifié.

Le nombre de souches de streptocoques appartenant à d'autres espèces qualifiées de *viridans* s'élevait à 157 et regroupait les espèces listées dans le Tableau II.

Enfin, 5 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques ont été expertisées. Celles-ci appartenaient aux genres *Abiotrophia* (n=1), *Granulicatella* (n=1), *Lactococcus* (n=2) et *Pediococcus* (n=1).

Tableau II. Distribution des 157 souches de streptocoques dits *viridans* expertisées par le CNR-Strep en 2024 parmi les différents groupes (Gr.) de streptocoques.

Gr. <i>anginosus</i> (n=41)	Gr. <i>mitis</i> (n=44)	Gr. <i>mutans</i> (n=1)	Gr. <i>bovis/equinus</i> (n=42)	Gr. <i>sanguinis</i> (n=21)	Gr. <i>salivarius</i> (n=8)
<i>S. anginosus</i>	<i>S. australis</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. gordonii</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>S. constellatus</i>	<i>S. infantis</i>		<i>S. infantarius</i>	<i>S. parasanguinis</i>	<i>S. vestibularis</i>
<i>S. intermedius</i>	<i>S. mitis</i>		<i>S. lutetiensis</i>	<i>S. sanguinis</i>	
	<i>S. oralis</i>		<i>S. pasteurianus</i>		

La très grande majorité des souches de streptocoques *viridans* a été isolée par hémoculture (n=102 ; 65,0%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements d'origine intra-abdominale (n=13 ; 8,3%) et gynéco-obstétricale (n=12 ; 7,6%).

Les 157 souches de streptocoques *viridans* avaient été isolées pour 11 d'entre elles (7,0%) chez des enfants, correspondant à 3 bactériémies sans foyer identifié (2 *S. mitis*, 1 *S. infantis*), 2 infections materno-fœtales (*S. mitis* et *S. oralis*), 2 colonisations néonatales (*S. pasteurianus*, *S. gallolyticus*), une méningite (*S. pasteurianus*), un abcès sous-dural compliquant une sinusite (*S. intermedius*), une pneumopathie (*S. anginosus*) et une appendicite (*S. anginosus*). S'agissant des 146 souches isolées chez l'adulte, 67 souches (45,9%) avaient été isolées chez des femmes dont l'âge médian s'élevait à 64 ans et 79 souches (54,1%) provenaient de patients masculins avec un âge médian de 70 ans. Les manifestations cliniques associées à ces souches rapportées au CNR étaient les suivantes : bactériémies sans foyer identifié (n=66 ; 45,2%), infections intra-abdominales (n=18 ; 12,3%), endocardite (n=16 ; 11,0%), infections gynéco-obstétricales (n=15 ; 10,3%), infections de la peau et des tissus mous (n=9 ; 6,2%), infections pleuropulmonaires (n=9 ; 6,2%), infections ostéo-articulaires (n=5 ; 3,4%), méningites (n=4 ; 2,7%), infections ORL (n=2 ; 1,4%), une médiastinite et une infection urinaire.

L'effectif de souches reçues et le biais de leur recrutement ne permettant pas une surveillance épidémiologique des manifestations cliniques associées et de la sensibilité aux antibiotiques, le CNR-Strep sollicitera ses correspondants pour une enquête ponctuelle au printemps 2025 dans la continuité de celle déjà réalisée en 2021 (Plainvert *et al.* Microbiol Spectrum 2023). Cette enquête consistera en l'envoi systématique par les correspondants du CNR de toutes les souches invasives de streptocoques non β -hémolytiques (hors pneumocoques) isolées sur une période 2 mois.

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

3.3.1 Définitions et méthodes

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, à l'exception des souches de SGA pour lesquelles l'antibiogramme des souches annoncées sensibles n'est pas contrôlé. Pour les souches de SGA, l'antibiogramme peut également être réalisé par technique automatisée de microdilution en milieu liquide (automate Vitek® 2, bioMérieux, carte AST-ST03). La souche contrôle utilisée recommandée par le CA-SFM est la souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 testée toutes les 2 semaines par diffusion et en milieu liquide. En 2024, le référentiel en vigueur dans le laboratoire était le CA-SFM/EUCAST 2023_V1.0 pour l'ensemble des molécules testées (β -lactamines, gentamicine, tétracycline, érythromycine, pristinaïmycine, vancomycine, téicoplanine, linézolide, rifampicine, lévofloxacine et moxifloxacine), à l'exception de l'amikacine dont

l'interprétation se réfère au CA-SFM 2013 (<http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2013vjuin.pdf>) et de la lincomycine, utilisée comme marqueur de résistance aux lincosamides, dont l'interprétation se réfère au CA-SFM 2021 (<https://www.sfm-microbiologie.org/2021/04/23/casfm-avril-2021-v1-0/>).

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été complétée pour chaque souche de streptocoque non β -hémolytique ou d'espèce apparentée aux streptocoques par la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) à l'aide de la méthode en gradient sur milieu gélosé, des β -lactamines suivantes : pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone. Occasionnellement, des molécules supplémentaires ont pu être testées (imipénème, méropénème, daptomycine). Devant chaque souche de streptocoque résistante à l'érythromycine et sensible à la lincomycine, le caractère inductible de cette résistance a été objectivé par la recherche d'un antagonisme selon la technique de double diffusion en gélose (DD-test) ou en milieu liquide (carte AST-ST03, automate Vitek® 2, bioMérieux). La sensibilité réduite aux fluoroquinolones (FQ) a été systématiquement dépistée à l'aide d'un disque de norfloxacin et confirmée par la mesure des CMI de la lévofloxacin et de la moxifloxacin à l'aide de la méthode en gradient. La résistance aux FQ a été retenue lorsque la CMI de la lévofloxacin était > 2 mg/L. Les souches étaient interprétées de sensibilité diminuée aux FQ lorsque la CMI de la lévofloxacin était ≤ 2 mg/L et que le diamètre d'inhibition de la norfloxacin 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

β -lactamines, glycopeptides, oxazolidinones et aminoglycosides

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et au linézolide. Une souche de SGA de génotype *emm44* présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine avait été isolée pour la première fois par le CNR en 2022 et deux autres souches *emm44* du même phénotype ont été isolées en 2023. Ce phénotype, confirmé par la détection de l'enzyme bi-fonctionnelle *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, reste exceptionnel et aucune souche avec ce profil de résistance n'a été expertisée par le CNR en 2024. La résistance aux FQ (CMI de la lévofloxacin > 2 mg/L) ne concernait que 4 souches en 2024, soit 0,2% de l'ensemble des souches de SGA analysées. Elle concernait 4 génotypes *emm* différents.

Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

L'évolution de la fréquence de la résistance aux MLS des souches invasives de SGA est présentée Figure 26. 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 ($n=3/31$). Ce taux est revenu aux fréquences habituellement observées en 2023 (2,9%) et reste bas en 2024 (3,2%).

Les souches invasives de l'adulte présentaient un taux de résistance aux MLS également faible autour de 4% jusqu'en 2018 ; celui-ci a progressivement atteint 10,4% en 2021. Les années 2022 et 2023 ont été marquées par une tendance à la baisse de ce taux de résistance à l'érythromycine, en lien avec l'expansion du génotype *emm1*, habituellement sensible aux MLS. Cependant, cette tendance ne s'est pas confirmée en 2024 avec un taux de résistance de 10,2% significativement augmenté par rapport à 2023 ($p<0,05$).

Au total, on note en 2024, par rapport à 2023, une **stabilisation du niveau de résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques (autour de 3%) et une augmentation à 10,2% 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. Ainsi les génotypes *emm1* et *emm3*, les plus fréquemment retrouvés lors des SCTS, ne présentaient aucune résistance aux MLS en 2024. Au contraire, le génotype *emm77* était associé à un taux de résistance au MLS s'élevant à 92,3% en 2024.

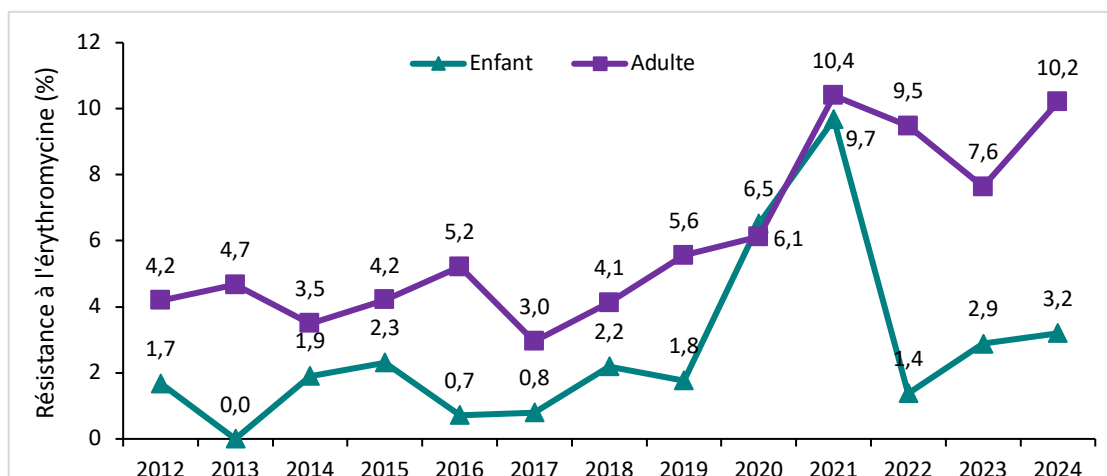


Figure 26. Évolution de la résistance aux macrolides des souches invasives de SGA expertisées par le CNR (2012-2024).

Parmi les 107 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2024, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 35 souches (32,7%), MLS_B inducible pour 62 souches (57,9%) et 10 souches (9,3%) présentaient un phénotype M. La distribution des déterminants génétiques de la résistance aux MLS est présentée Figure 27. 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 9 des 10 souches présentant le phénotype M. Le déterminant génétique en lien avec la résistance aux macrolides n'a pas pu être mis en évidence pour une souche pour laquelle une analyse par WGS est en cours. Le phénotype MLS_B inducible (n=62) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 37 souches (60%), *erm(B)* pour 17 souches (27%) et *erm(T)* pour 8 souches (13%) ; le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 35 souches, était lié à *erm(A)* pour 6 souches (17%), *erm(B)* pour 28 souches (80%), et *erm(T)* pour 1 souche (3%).

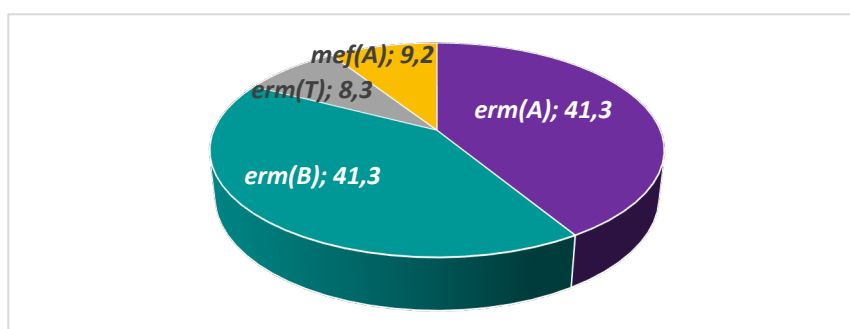


Figure 27 Fréquence des gènes de résistance chez les 107 souches invasives de SGA résistantes aux macrolides, lincosamides et streptogramines expertisées par le CNR en 2024.

Parmi les 107 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2024, 28 génotypes *emm* différents ont été identifiés (Figure 28). Sur la période 2012-2024, le génotype *emm77* est prédominant chaque année à l'exception de 2012, représentant 34% des souches résistantes en 2024. La diminution de la fréquence de la résistance aux MLS observée chez les souches pédiatriques en 2022 était à mettre en rapport avec la recrudescence des souches de génotypes *emm1* et *emm12* pour lesquelles la résistance aux MLS est rare (< 2%). Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes parmi les souches résistantes aux

MLS en 2024 (n=36), étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 28 d'entre elles (78%) et présentaient toutes une co-résistance à la tétracycline.

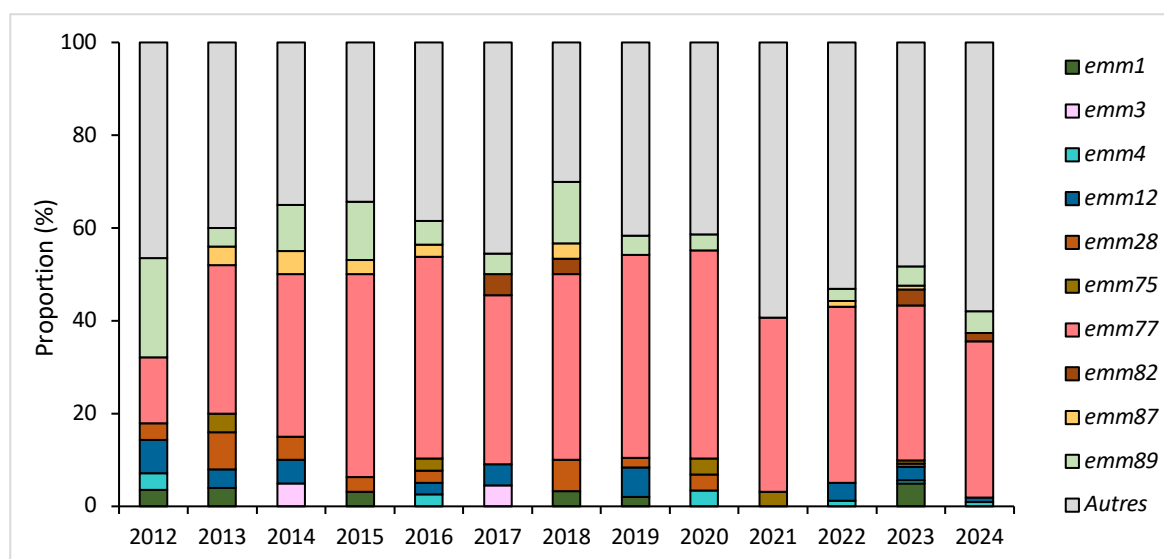


Figure 28. Proportion des principaux génotypes *emm* parmi les souches invasives de SGA résistantes aux macrolides, lincosamides et streptogramines (2012-2024).

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 la diffusion d'un élément génétique support de cette résistance aux MLS et en particulier à la clindamycine, anti-infectieux majeur pour le traitement des syndromes toxiques, devra faire l'objet d'une surveillance attentive, comme recommandé par l'OMS.

Tétracyclines

L'évolution de la fréquence de la résistance aux tétracyclines des souches invasives de SGA est présentée Figure 29. **En 2024, 34,7% des souches de SGA isolées chez l'adulte et 13,6% des souches pédiatriques étaient résistantes aux tétracyclines.** Exception faite de l'année 2021 caractérisée par un nombre très réduit de souches de SGA expertisées par le CNR-Strep, l'évolution de la résistance aux tétracyclines des souches pédiatriques et de celles isolées chez l'adulte présente une tendance à l'augmentation depuis 2012 (respectivement $p=0,04$ et $p=0,001$).

Au total, 368 souches étaient résistantes aux tétracyclines en 2024. Parmi celles-ci, 345 portaient un unique déterminant de résistance : 312 souches (84,8%) étaient porteuses du gène *tet(M)*, 30 souches (8,2%) possédaient le gène *tet(O)*, 2 souches possédaient le gène *tet(T)* et une souche possédait le gène *tet(S)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 23 souches présentant les associations suivantes : *tet(M)* et *tet(L)* (n=16), *tet(M)* et *tet(O)* (n=2), *tet(M)* et *tet(S)* (n=2), *tet(M)* et *tet(T)* (n=1), *tet(M)*, *tet(L)* et *tet(S)* (n=1) et enfin *tet(K)*, *tet(L)* et *tet(S)* (n=1) (Figure 30).

Les 368 souches résistantes aux tétracyclines regroupaient 74 génotypes *emm* différents parmi lesquels le génotype *emm77* représentait 10,6% (n=39) des souches. Parmi les génotypes *emm1*, *emm3* et *emm4*, les plus fréquemment identifiés en 2024, seules les souches *emm4* pouvaient présenter une résistance aux tétracyclines (1,8%), contrairement au génotype *emm77* associé à un taux de résistance à la tétracycline de 100%.

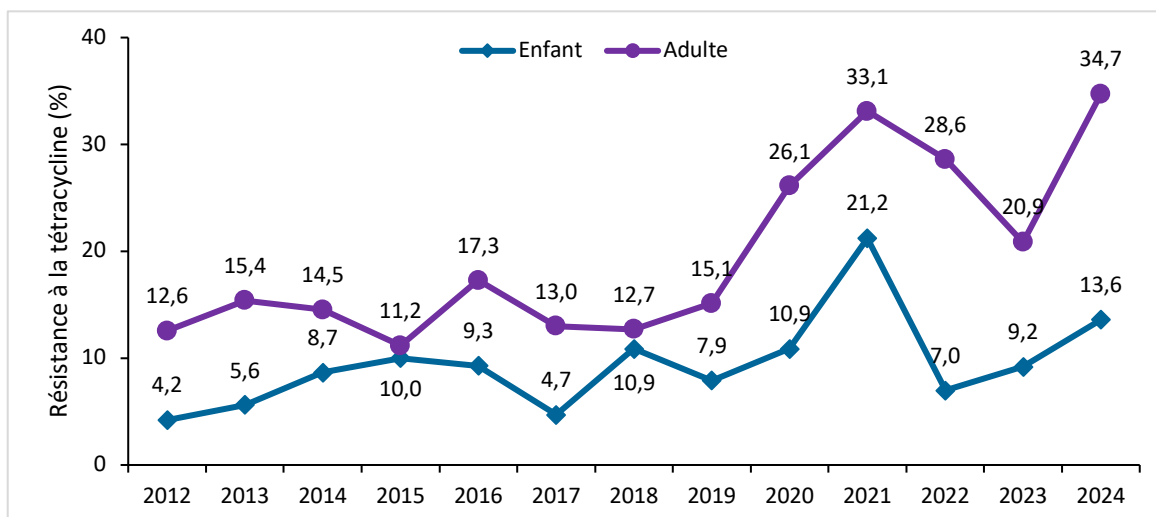


Figure 29. Évolution de la résistance aux tétracyclines des souches invasives de SGA expertisées par le CNR (2012-2024).

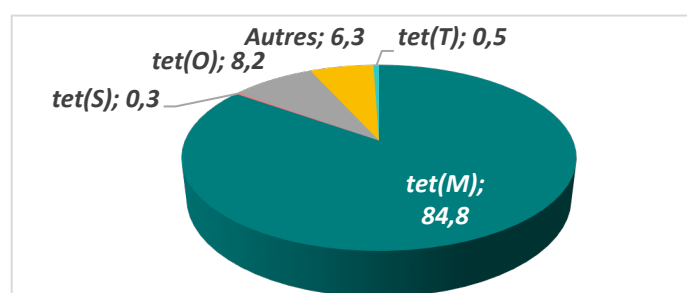


Figure 30. Distribution des gènes de résistance aux tétracyclines parmi les 368 souches invasives de SGA résistantes à la tétracycline en 2024. Autres : détection d'au moins 2 gènes de résistance.

Parmi les 368 souches de SGA résistantes aux tétracyclines, 98 (26,6%) présentait une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine dont le support génétique était *erm(A)* pour 42 souches, *erm(B)* pour 38 souches et *erm(T)* pour 10 souches. Huit souches présentaient une résistance aux tétracyclines associée à l'érythromycine seule via le déterminant génétique *mef(A)*.

Le niveau de résistance aux MLS et aux tétracyclines chez les souches de SGA isolées en 2024 reste bas pour les souches les plus fréquentes de génotype *emm1*, *emm3* et *emm4*. En revanche les souches de génotype *emm77* présentent une co-résistance importante aux MLS et à la tétracycline. Ce clone fait l'objet d'une surveillance attentive.

3.3.3 SGB et sensibilité aux antibiotiques

β-lactamines, glycopeptides et oxazolidinones

À ce jour, aucune modification de sensibilité aux β-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)

La résistance aux MLS des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep était de 28,2% en 2024. La résistance aux MLS était stable chez l'adulte (Figure 31). L'augmentation de la résistance parmi les souches invasives néonatales observée entre 2007 et 2019 semble avoir atteint un plateau en 2023 et diminuer en 2024, en lien avec une moindre proportion de souches de CC-17 résistantes aux MLS (cf. infra).

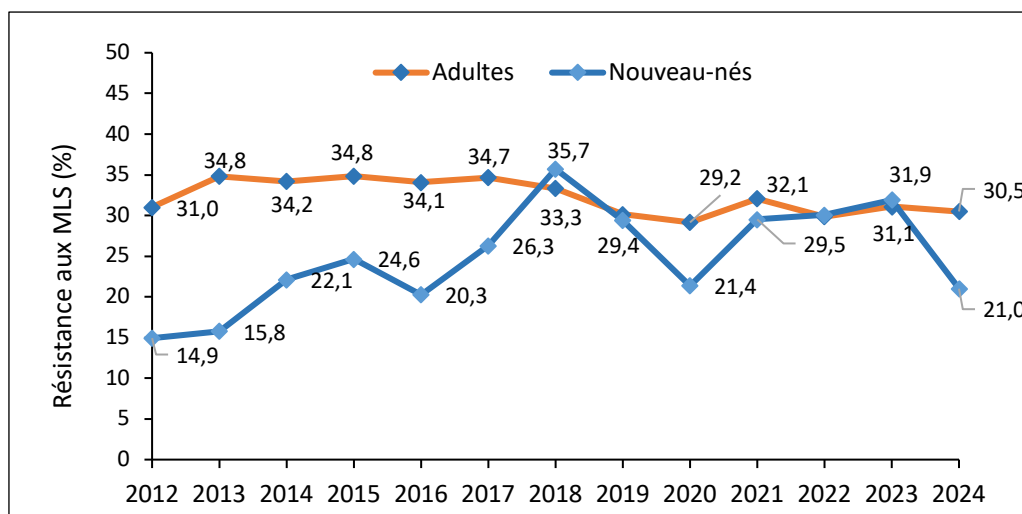


Figure 31. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches de SGB responsables d'infections invasives entre 2012 et 2024.

Le taux de résistance aux MLS était important pour tous les types capsulaires, allant de 23% pour le type II à 37% pour le type Ib en 2024. Les phénotypes des 148 souches de SGB responsables d'infection invasive tous âges confondus et résistantes aux MLS se répartissaient comme suit : MLS_B constitutif 46,6% (n=68), MLS_B inducible 32,2% (n=47), M 21,2% (n=31) et LS_A 0,7% (n=1, souche de type Ia isolée d'une hémoculture dans un contexte de bactériémie sans point d'appel). Cette répartition était similaire aux années précédentes.

Un déterminant génétique de résistance aux MLS a été identifié pour toutes les souches. Le gène *mef(A)* qui confère une résistance isolée aux macrolides à 14 et 15 atomes de carbone a été identifié chez toutes les souches de phénotype M. Le phénotype MLS_B constitutif était lié aux déterminants *erm(A)* et *erm(B)* dans 19% (n=14) et 76% (n=52) des cas respectivement et à l'association *erm(A)* + *erm(B)* dans 3% des cas (n=2). Le phénotype MLS_B inducible était lié aux déterminants *erm(A)*, *erm(B)* et *erm(T)* dans 43% (n=20), 53% (n=25) et 4% (n=2) des cas respectivement. La souche de phénotype LS_A portait les déterminants génétiques *lnu(B)* et *lsa(E)*.

Tétracyclines

La résistance aux tétracyclines chez les SGB reste stable à un niveau très élevé. Elle concernait 79% des souches responsables d'infections invasives en 2024, légèrement plus élevée parmi les souches d'infections néonatales par rapport aux souches adultes (Figure 32). Le taux de résistance aux tétracyclines était supérieur à 79% pour tous les types capsulaires à l'exception du type IV pour lequel il était de 46% (n=24/52), en lien avec l'émergence d'un clone CC-17 de type IV de haut niveau de résistance à la gentamicine et sensible aux tétracyclines (cf. infra).

En 2024, comme les années précédentes, la résistance aux tétracyclines était très largement due au seul déterminant *tet(M)* pour 87,3% des souches (357/409). Le déterminant *tet(O)* a été identifié chez 11,0% des souches (n=45) alors que la combinaison des déterminants *tet(M)* + *tet(L)* a été identifiée chez 6 souches. Une souche de type capsulaire II portait le déterminant *tet(W)* détecté par WGS. Ce déterminant relativement fréquent

parmi les souches de *S. suis* n'a été rapporté qu'une seule fois chez le SGB en 2016 (Rojo-Bezares *et al.*, Epidemiol Infect 2016, PMID : 27499053).

Alors que la fréquence du déterminant *tet(O)* parmi les souches résistantes aux tétracyclines était en augmentation depuis 10 ans, l'année 2024 a montré une légère diminution non significative par rapport à l'année 2023, passant de 14,7% à 11,0% ($p=0,12$), diminution néanmoins significative pour les souches responsables d'infections invasives néonatales (24,3% en 2023 vs. 13,5% en 2024 ; $p = 0,04$). Cette diminution est parallèle à celle de la résistance aux MLS, en lien avec **une moindre prévalence du sous-clone CC-17 multi-résistant hébergeant les déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*** précédemment décrit (Plainvert *et al.* Emerg Infect Dis. 2020). Celui-ci ne représentait plus que 8,1% des souches d'infections néonatales invasives en 2024 (10/124) contre 16,8% en 2023 (23/119 ; $p = 0,01$).

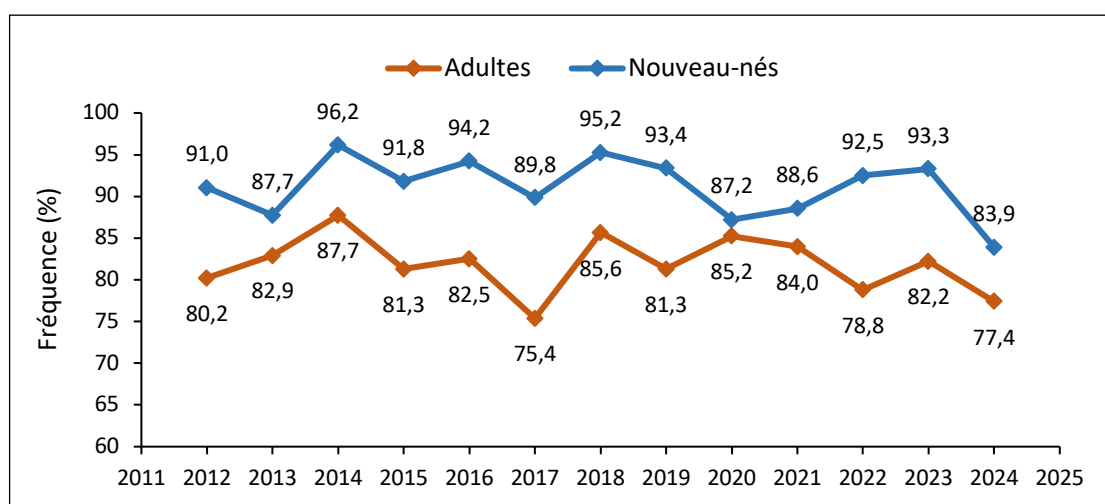


Figure 32. Évolution de la résistance aux tétracyclines des souches de SGB responsables d'infections invasives entre 2012 et 2024.

Aminosides

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 2023, est représentée Figure 33. Toutes les souches isolément résistantes à haut niveau à l'amikacine portaient le déterminant génétique *aphA-3* et toutes celles résistantes à haut niveau à l'amikacine et à la gentamicine portaient le déterminant *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*.

Alors que la fréquence de résistance à haut niveau à l'amikacine parmi les souches de SGB isolées chez l'adulte est restée relativement stable et inférieure à 10%, elle était en augmentation parmi les souches isolées chez le nouveau-né au cours des 10 dernières années et concernait 22,2% des isolats en 2023. **Comme pour la résistance aux MLS et aux tétracyclines, une diminution de la fréquence la résistance à haut niveau à l'amikacine a été observée en 2024, en lien avec la diminution de la prévalence du clone CC-17 multirésistant portant les déterminants génétiques *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*** (Figure 34).

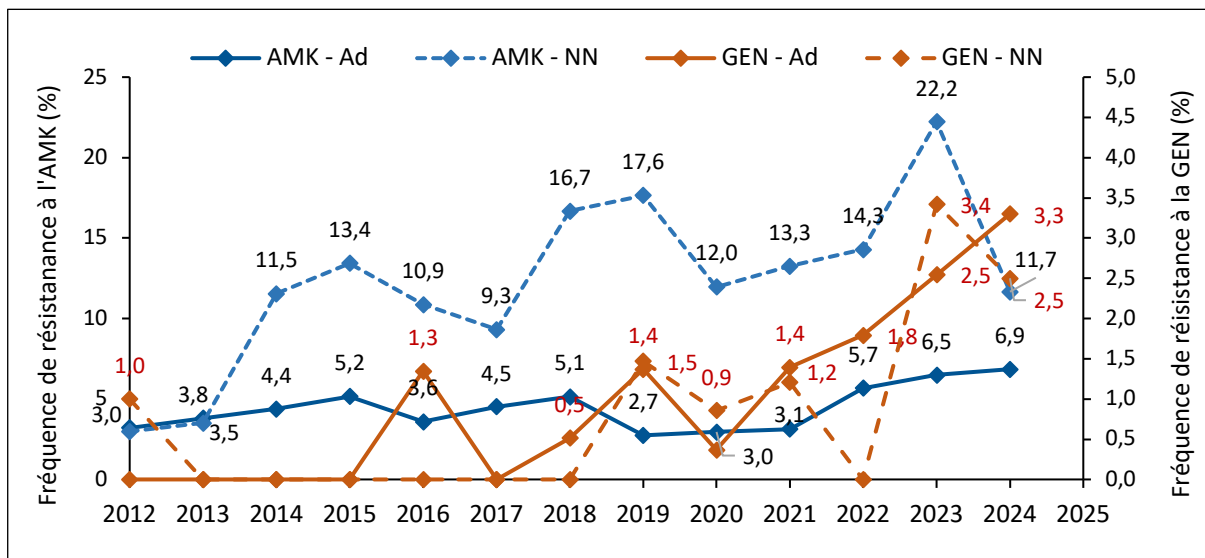


Figure 33. Évolution de la résistance à l'amikacine (AMK) et à la gentamicine (GEN) des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (Ad) et du nouveau-né (NN) expertisées par le CNR entre 2012 et 2024.

En revanche, **l'augmentation de la résistance de haut niveau à la gentamicine s'est poursuivie** et concernait 3,1% des isolats invasifs en 2024. Ce phénomène est lié à **l'expansion d'un sous-clone de SGB CC-17 de type capsulaire IV** décrit depuis 2019 (Figure 34). Ce clone représentait **4,8% des souches responsables d'infection néonatale** invasive en 2024 (6/124), incluant 4 souches reliées responsables d'infections néonatales récidivantes chez des jumeaux.

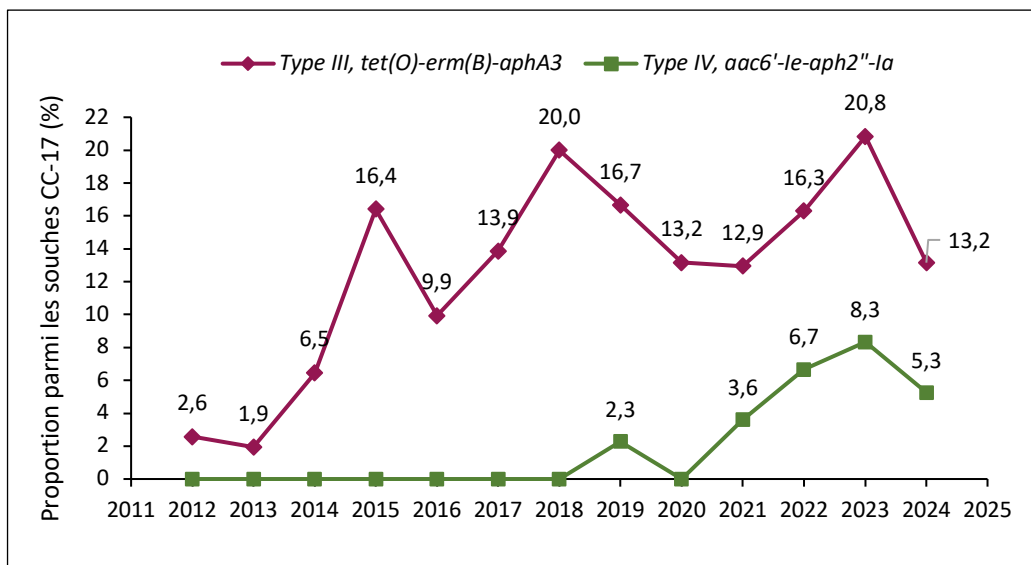


Figure 34. Évolution des clones de SGB CC-17 de type capsulaire III comportant les déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* et de type capsulaire IV comportant le déterminant *aac6'-Ie-aph2''-Ia* des souches de SGB responsables d'infections invasives tous âges confondus expertisées par le CNR entre 2012 et 2024.

Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux fluoroquinolones initiée en 2015 a été poursuivie. L'augmentation de la résistance particulièrement notable entre 2019 et 2021 est en diminution depuis 2022 chez les souches responsables d'infections de l'adulte (Figure 35). 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.

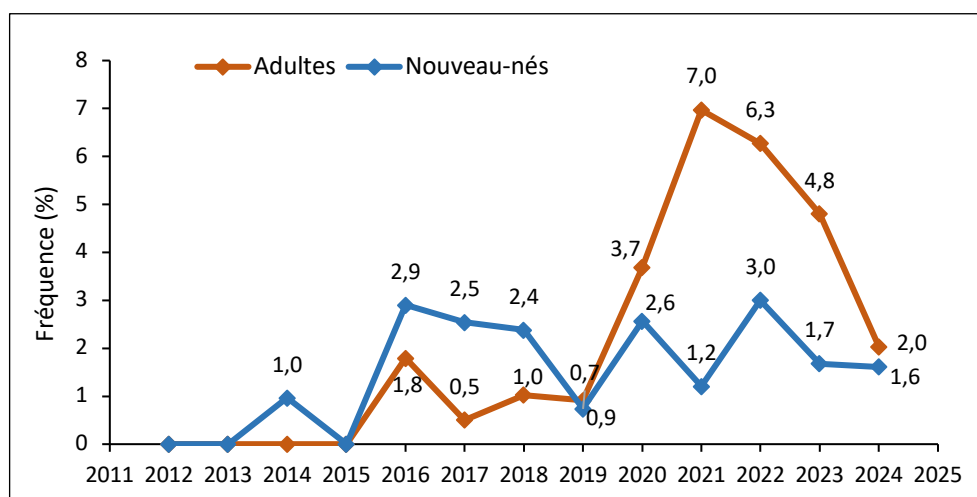


Figure 35. Évolution de la résistance aux fluoroquinolones des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et du nouveau-né expertisées par le CNR entre 2012 et 2024.

3.3.4 SDSE et sensibilité aux antibiotiques

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

L'évolution entre 2012 et 2024 de la fréquence de la résistance aux MLS et aux tétracyclines des souches invasives est présentée Figure 36

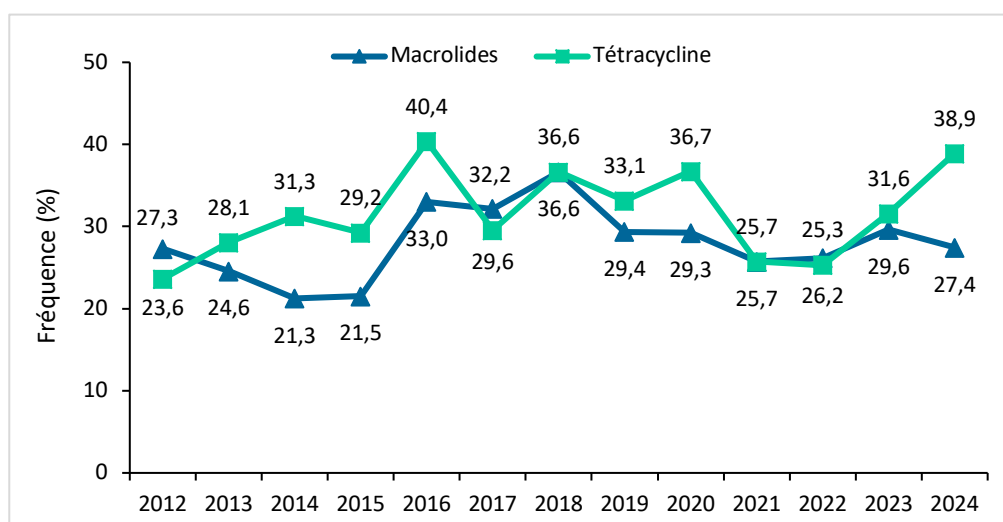


Figure 36. Évolution de la résistance aux macrolides et aux tétracyclines des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2024).

Le taux de résistance aux MLS est resté globalement stable sur la période considérée avec une valeur de 27,4% en 2024. La résistance aux MLS concernait 21 géotypes *emm* différents. Parmi les 110 souches de SDSE résistantes aux macrolides et expertisées par le CNR-Strep en 2024, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 48 souches (43,7%), MLS_B inducible pour 58 souches (52,7%) et 4 souches (3,6%) présentaient un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés parmi ces 110 souches était la suivante : *erm(A)* 49,1%, *erm(B)* 43,6%, *erm(T)* 1,8% et *mef(A)* 2,3%. Pour 3 souches de SDSE, le déterminant génétique en lien avec la résistance à l'érythromycine n'a pas pu être mis en évidence. Ces souches ont été séquencées, l'analyse de leur génome est en cours.

Sur la période 2012-2024, la fréquence de la résistance aux tétracyclines des souches de SDSE est restée globalement stable avec une valeur de 38,9% en 2024. La résistance concernait 156 souches réparties parmi 30 génotypes *emm* différents. La distribution des gènes de résistance parmi les souches résistantes était la suivante : 121 (77,6%) possédaient le gène de résistance *tet*(M), 14 (9,0%) le gène *tet*(O), 1 (<1,0%) le gène *tet*(S), 3 (1,9%) l'association *tet*(M) et *tet*(O) et 1 (<1,0%) l'association *tet*(M) et *tet*(L). La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 16 souches (10,3%) (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(S), *tet*(T), *tet*(K) négatifs) qui étaient réparties parmi 9 génotypes *emm* différents. Ces souches présentaient toutes des valeurs de CMI aux tétracyclines relativement basses entre 2 et 4 mg/L pour une valeur critique de CMI fixée par le CA-SFM/EUCAST à 1 mg/L. Ces 16 souches ont fait l'objet d'un séquençage complet de génome dont l'analyse est en cours.

3.3.5. Autres streptocoques, espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

Compte tenu des faibles effectifs détaillés en amont, seule la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques *viridans* et celle des espèces apparentées seront développées dans cet item. Néanmoins on peut souligner que les 14 souches de streptocoques bêta-hémolytiques d'origine animale expertisées par le CNR-Strep en 2024 restaient sensibles aux β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine.

A. Streptocoques *viridans* et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 157 souches de streptocoques *viridans* reçues par le CNR-Strep en 2024. Toutefois, comme évoqué en préambule, le recrutement de ces souches est marqué par un certain biais notamment lorsque le motif d'envoi est la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques. Aussi, les phénotypes observés en 2024, 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.

β -lactamines

La synthèse des sensibilités aux β -lactamines des différents groupes de streptocoques *viridans* pour l'année 2024 est présentée Tableau III. 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, à l'exception de **quatre souches catégorisées sensibles à forte posologie à au moins l'une β -lactamines testées (*S. anginosus* n=2, *S. constellatus* n=1 et *S. pasteurianus* n=1)**. Ces souches, hormis les quatre exceptions, étaient catégorisées sensible à toutes les β -lactamines testées. Les trois souches du groupe *anginosus* catégorisées non sensibles à posologie normale aux β -lactamines présentaient, pour deux d'entre elles une CMI à la pénicilline G $\leq$ 0,25 mg/L associée pour l'une à une CMI à 1 mg/L pour l'amoxicilline et pour l'autre à des CMI au céfotaxime et à la ceftriaxone de respectivement 1 et 4 mg/L. La troisième souche présentait de façon isolée une CMI à la pénicilline G de 1 mg/L. Enfin, la souche du groupe *bovis* catégorisée sensible à forte posologie aux β -lactamines présentait une CMI à la pénicilline G de 0,5 mg/L

associée à une CMI de la ceftriaxone à 1 mg/L. Le séquençage complet du génome de ces quatre souches à la recherche de mutations des gènes codant pour les PLP a été réalisé.

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 25/44 (56,8%), 4/8 (50%) et 6/21 (28,6%) souches. 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, 41 souches présentaient une CMI de valeur non sensible à posologie normale à au moins une molécule, soit 59% des souches appartenant au groupe *mitis*, 50% des souches du groupe *salivarius* et 29% des souches du groupe *sanguinis*.

Tableau III. Synthèse de la sensibilité aux β lactamines déterminée en milieu gélosé pour les 157 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2024.

	S (PG + AMX + CTX + CRO)	SFP + R (PG +/- AMX +/- CTX +/- CRO)
<i>Gr. anginosus</i> (n=41)	38 (93%)	3 (7%)
<i>Gr. bovis/equinus</i> (n=42)	41 (98%)	1 (3%)
<i>Gr. mutans</i> (n=1)	1 (100%)	0
<i>Gr. mitis</i> (n=44)	18 (41%)	26 (59%)
<i>Gr. salivarius</i> (n=8)	4 (50%)	4 (50%)
<i>Gr. sanguinis</i> (n=21)	15 (71%)	6 (29%)

S : sensible; SFP : sensible à forte posologie ; R : résistant.

Concentrations critiques en mg/L (CA-SFM/EUCAST 2023): pénicilline G : 0,25 - 2 ; amoxicilline 0,5 - 2 ; céfotaxime 0,5 ; ceftriaxone 0,5.

Macrolides, lincosamides et streptogramines

L'étude de la résistance aux MLS des 157 souches de streptocoques *viridans* selon les différents groupes de streptocoques est présentée ci-dessous (Figures 37 et 38). Au total 107 souches (68,2%) ont été identifiées comme présentant une résistance aux MLS. La fréquence de la résistance est supérieure à 30% quel que soit le groupe. Elle atteint près de 80% pour les streptocoques des groupes *anginosus* et *bovis/equinus*.

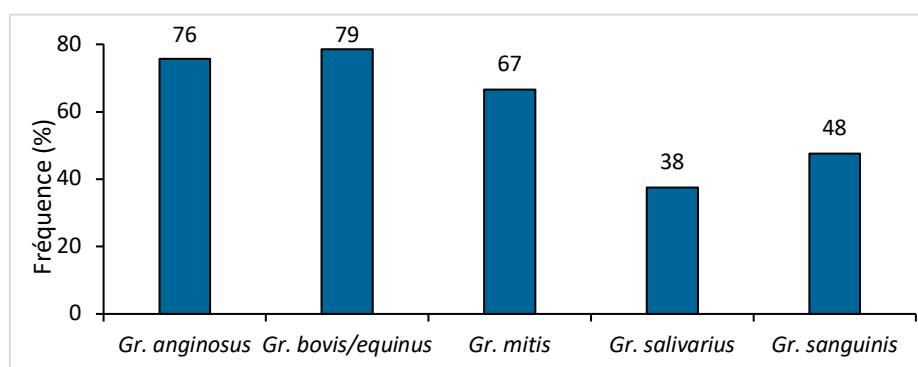


Figure 37. Fréquence de la résistance aux MLS parmi les 156 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2024.

Les phénotypes associés à la résistance aux MLS étaient variables selon les groupes (Figure 38). Les streptocoques des groupes *mitis* et *salivarius* présentaient dans la majorité des cas une résistance de phénotype M (80% et 66% respectivement) alors que les streptocoques du groupe *anginosus*, *bovis/equinus* et *sanguinis* présentaient majoritairement un phénotype L/LS_A (plus de 50% des souches) ou MLS_B (30 à 40% des souches).

Les gènes de résistance identifiés étaient en accord avec les phénotypes observés : le phénotype M était associé à la présence du gène *mef(A)*; le phénotype MLS_B était associé à la présence des gènes *erm(B)* (90%) ou *erm(T)* ; les phénotypes L et LS_A étaient liés aux déterminants *Inu(A)*, *Inu(C)*, *Inu(D)*, *Isa(A)*, *Isa(B)*, à l'association *Isa(A)* et *Isa(B)* et à l'association *Isa(A)* et *Inu(A)*. La recherche du déterminant génétique support de la résistance aux MLS s'est révélée négative pour 14 souches (13%) incluant 12 souches du groupe *bovis* (*S. pasteurinus* n=9 et *S. gallolyticus* n=3) et 2 souches du groupe *sanguinis* (*S. gordonii*) qui présentaient toutes un phénotype L ou LS_A. Ces 14 souches ont fait l'objet d'un séquençage complet de génome dans le but d'identifier le support génétique de la résistance.

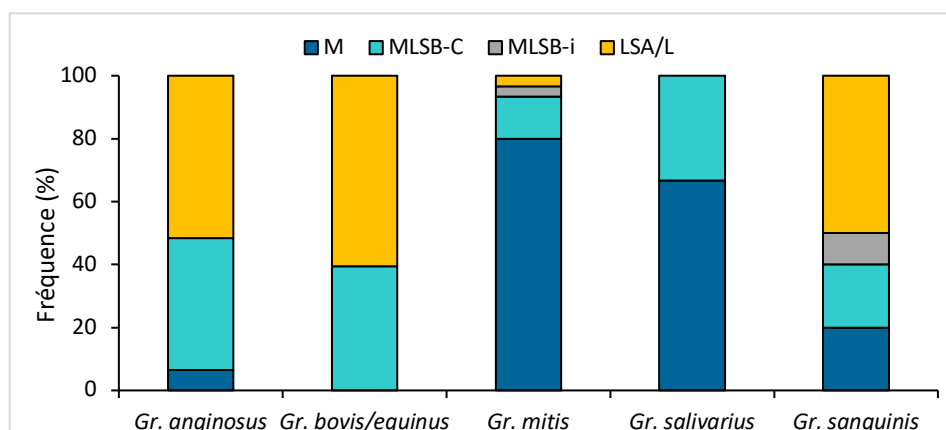


Figure 38. Fréquence des phénotypes de résistance parmi les 107 souches de streptocoques *viridans* résistantes aux macrolides (M), lincosamides (L) et streptogramines A (S_A) et B (S_B). MLSB-c : phénotype MLS_B constitutif ; MLSB-i : phénotype MLS_B inducible.

Tétracyclines

La fréquence de la résistance aux tétracyclines des 157 souches étudiées en 2024 est présentée ci-dessous (Figures 39 et 40). Un total de 50 souches résistantes aux tétracyclines a été identifié soit 31,8%. La fréquence de ces souches résistantes parmi les différents groupes de streptocoques était variable, allant de 0% pour le groupe *salivarius* à près de 60% pour le groupe *bovis/equinus*.

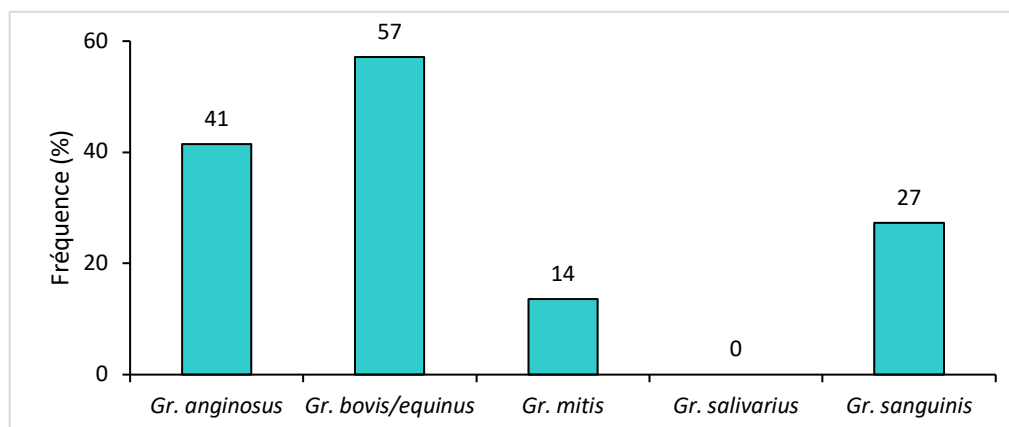


Figure 39. Fréquence de la résistance aux tétracyclines parmi les 157 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2024.

Les déterminants génétiques de la résistance aux tétracyclines étaient variables selon les groupes (Figure 40). La résistance aux tétracyclines était associée au gène *tet(M)* dans la grande majorité des souches appartenant aux groupes *mitis*, *anginosus* et *sanguinis*. Le déterminant *tet(O)* n'a été identifié que dans les groupes *anginosus* et *bovis/equinus*. La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 3 souches (6%) (*tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)*, *tet(S)*, *tet(T)*, *tet(K)* négatifs) incluant 2 souches du groupe *anginosus* et une souche du groupe *mitis*. Ces 3 souches ont fait l'objet d'un séquençage complet de génome dans le but d'identifier le support génétique de la résistance qui s'est révélé être le gène *tet(32)* proche phylogénétiquement du gène *tet(O)*.

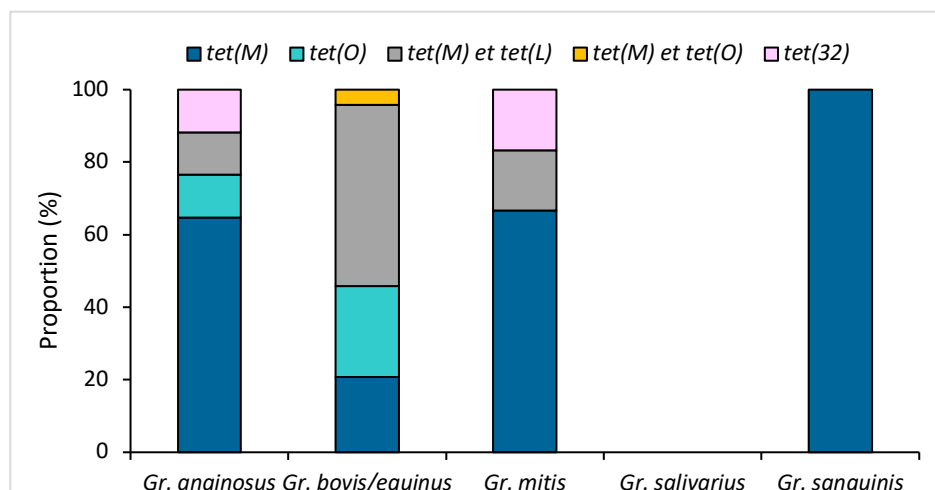


Figure 40. Fréquence des déterminants génétiques supports de la résistance aux tétracyclines parmi les 50 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2024.

Autres antibiotiques

Toutes les souches (n=157) étaient sensibles à la vancomycine et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine. Sept souches (4,5%) présentaient des CMI vis-à-vis de moxifloxacine supérieures à l'ECOFF de 0,5 mg/L indiqué par l'EUCAST.

B. Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

Cinq souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques ont été reçues par le CNR-Strep en 2024. La détermination de la sensibilité aux antibiotiques n'a pas été effectuée pour 2 souches de *Lactococcus* transmises pour confirmation d'identification. Pour les 3 autres, l'interprétation des CMI des β -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 β -hémolytiques, non pneumocoque).

La souche d'*Abiotrophia defectiva* présentait des valeurs de CMI des β -lactamines sensibles, à l'exception de la CMI de la pénicilline G comprise entre 0,25 et 2 mg/L donc catégorisée « sensible à forte posologie », associée à un phénotype M de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *mef(A)*.

La souche de *Granulicatella adiacens* présentait des valeurs de CMI des céphalosporines de 3^{ème} génération > 2 mg/L donc résistante mais restait sensible à l'amoxicilline (CMI < 2 mg/L) et à la pénicilline G (CMI < 0,25mg/L). Cette souche présentait un phénotype M de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *mef(A)*.

La souche de *Pediococcus acidilactici* présentait des valeurs de CMI des céphalosporines de 3^{ème} génération > 2 mg/L donc résistante mais restait sensible à l'amoxicilline (CMI = 1 mg/L) et présentait une valeur de CMI de la pénicilline G entre 0,25 et 2 mg/L donc catégorisée « sensible à forte posologie ».

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 fonde 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 génotypes identiques. Réciproquement, SpF alerte le CNR en cas de messages d'alerte émanant d'autres sources en particulier européennes. Le **rebond épidémique massif d'infections invasives à SGA observé entre fin 2022 et le printemps 2023 a conduit à de nombreuses interactions avec SpF qui se sont poursuivies en 2024.**

Devant la recrudescence des infections invasives à SGA au Japon début 2024, le CNR a été sollicité par SpF afin de réaliser un bilan au 10 avril 2024 des infections invasives à SGA en France.

De même, compte-tenu de l'augmentation des cas de scarlatine constatée en juin 2024, le CNR a été sollicité par SpF afin de vérifier si une augmentation des infections invasives rapportées au CNR était également constatée en parallèle.

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 les collaborateurs du Dr Laetitia GAMBOTTI, 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. A ce titre, le CNR a été invité à participer à deux reprises à la « Journée signalement », le 4 juin et le 13 décembre 2024.

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 800 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 SGB** (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). En 2024, le CNR s'est rapproché du **CNR Belge SGA** (Pr V. Matheeussen, <https://labogids.uzh.be/referentiecentra>) afin de mettre en place un échange inter-laboratoire à l'occasion de la rédaction du dossier d'accréditation des expertises réalisées sur les souches de SGA et SDSE.

Dans le cadre de l'alerte relative à la recrudescence des infections invasives à SGA, le CNR-Strep a participé en 2023 à l'enquête européenne réalisée par l'*European Health Task Force (EUHTF)* « *invasive Group A Streptococcus* » coordonnée par l'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* et impliquant plus de 10 pays européens afin d'identifier les facteurs de risque d'infection invasive pédiatrique et de morbi-mortalité. Le CNR a participé en 2024 à l'analyse puis la rédaction de l'article relatif à cette étude.

Collaborations médicales et scientifiques

Nationales : L. Aymeric (Université d'Angers), S. Bonacorsi (CNR associé *E. coli*), V. Cattoir (CNR Résistance aux Antibiotiques - Entérocoques), C. Charlier (Université Paris Cité, APHP Centre), X. Duval (AEPEI, réseau COMBACTE méningite), S. Dramsi (I. Pasteur), A. Firon (I. Pasteur), P. Glaser (I. Pasteur), A. Grassart (I. Pasteur Lille), A. Gruss (INRAe), S. Kennedy (I. Pasteur), P. Lanotte (CHU de Tours), M-F. Lartigues (CHU de Tours), C. Lévy (CHIC Créteil), C. Méhats (I. Cochin), G. Nigro (I. Pasteur), M.C. Ploy (réseau des ORP ; CHU de Limoges), C. Robbe-Masselot (U. Lille), C. Rodriguez (APHP), N. Sauvonnet (I. Pasteur), P. Sikias (Observatoire INBP, Ile-de-France), P. Trieu-Cuot (I. Pasteur), F. Vandenesch (CNR Staphylocoques), E. Varon (CNR Pneumocoques), Maternités FHU PREMA (F. Goffinet, V. Tsatsaris, L. Mandelbrot).

Internationales : E. Andrade (Porto, Portugal), A. Berardi (Modena, Italie), MW. Bijlsma (Amsterdam, Pays-Bas), A. Carmo (Porto, Portugal), 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-Teglund (Stockholm, Suède), N. Opavski (CNR-Streptocoques, Belgrade, Serbie).

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2024, le CNR-Strep s'est impliqué principalement dans trois études ponctuelles concourant à la surveillance listées ci-dessous :

1. Étude ISAI : Observatoire national des infections invasives à Streptocoque du groupe A chez les enfants

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 : Le bilan d'une surveillance active Santé publique France – GFRUP a identifié, entre le 1er septembre 2022 et le 30 avril 2024, 402 cas dans 34 centres hospitaliers. L'âge médian est de 4 ans et les filles représentaient 42% des cas. La répartition de ces cas dans les différentes tranches d'âges était la suivante : 35 % chez les enfants de moins de 3 ans, 53% chez les 3-10 ans, et seulement 12% chez les plus de 10 ans. L'analyse des caractéristiques cliniques a permis de retrouver des comorbidités chez 13% des enfants, un tableau d'immunosuppression chez 2% d'entre eux et une infection virale (grippe, varicelle) dans les 15 jours précédents pour 27% des cas. Parmi les caractéristiques cliniques observées, 48% des enfants présentaient des infections ORL compliquées, principalement des sinusites et des infections cervicales profondes. Environ 20% avaient une atteinte pulmonaire, essentiellement des pleuro-pneumopathies. Une atteinte cutanée était présente chez 21% des enfants, tandis que 14% présentaient une atteinte ostéo-articulaire. En outre, 15% des enfants se sont présentés en état de choc et 12 enfants, soit 3%, sont décédés. Le CNR a expertisé 148 souches de SGA isolées de ces 402 cas. Les principaux génotypes représentant plus de 80% des cas étaient le génotype *emm1* (73,0%, 108/148) et le génotype *emm12* (10,8% ;16/148). Le séquençage complet du génome a été réalisé sur 25 souches incluant 20 souches *emm1*. Le clone M1_{UK} représentait 35% (7/20) des souches de génotype *emm1*.

Ces résultats ont été présentés au congrès de la SFM en octobre 2024 et l'article est en cours de rédaction.

2. Enquête européenne des infections invasives pédiatriques à *Streptocoque* du groupe A

Contexte : Ce projet fait suite à une augmentation inhabituelle des cas invasives pédiatriques à SGA au cours de la saison 2022-2023 dans plusieurs pays de l'Union Européenne (UE), dont le Danemark, la Finlande, la France, l'Irlande et les Pays-Bas. Cette augmentation a également été associée à des décès chez les jeunes enfants et les personnes âgées. L'ECDC a reçu une proposition de l'Irlande visant à regrouper les données sur les cas graves dans les pays de l'UE afin d'identifier les facteurs de risque de forme grave d'infection invasive à SGA (les cas d'un seul pays n'étant pas suffisants pour obtenir des résultats significatifs).

Objectifs : L'objectif de cette étude européenne est d'identifier les facteurs de risque d'infection invasive sévère à SGA chez les enfants de 0 à 16 ans, en particulier les co-infections avec d'autres pathogènes ou d'autres conditions sous-jacentes. Les objectifs secondaires visent à élaborer des messages de prévention et à évaluer la capacité de surveillance relatives aux infections à SGA au sein de l'UE et à proposer des recommandations pour une surveillance à plus long terme.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'infections invasives pédiatriques à SGA survenues entre le 1er septembre 2022 et le 30 juin 2023. Tous les enfants âgés de 0 à 16 ans ayant une infection invasive à SGA hospitalisés dans l'un des pays participants étaient éligibles à l'inclusion. Les données cliniques et microbiologiques ont été saisies par les différents centres participants dans la base de donnée RedCap pour analyse.

Résultats : Au total, 1 277 cas d'infections invasives pédiatriques ont été rapportés par huit pays européens dont 567 inclusions réalisées par le CNR pour la France. Les analyses réalisées ont retrouvé les caractéristiques cliniques suivantes : âge médian de 4 ans et 56 % de garçons. Les facteurs de risque de gravité identifiés étaient : une souche *emm1* (OR 1,73, IC 95% 1,13-2,67), une bactériémie (OR 1,73, IC 95% 1,11-2,73) ou une infection des voies respiratoires inférieures (OR 4,14, IC 95% 2,70-6,44).

L'article relatif à cette étude a été soumis à la revue *Eurosurveillance* en janvier 2025.

3. Enquête EndoStrepSurvey : enquête de pratiques sur la prise en charge clinico-microbiologique des endocardites à streptocoques viridans

Contexte : Les streptocoques "*viridans*" représentent 15 à 20% des agents d'endocardites infectieuses (EI). Les recommandations pour leur prise en charge thérapeutique sont fondées sur la CMI de la pénicilline G contre la souche causale. Chez les patients sans prothèse valvulaire, le traitement recommandé d'une EI à streptocoque sensible repose sur une β -lactamine (pénicilline G, amoxicilline ou ceftriaxone) en monothérapie pendant 4

semaines ou en association avec un aminoglycoside pendant 2 semaines. Lorsque la CMI de la pénicilline G est $> 0,125$ mg/L mais ≤ 2 mg/L, le traitement recommandé est une bithérapie initiale associant une β -lactamine à la gentamicine pendant 2 semaines, suivie d'une monothérapie à base de β -lactamine pendant 2 semaines supplémentaires.

Objectifs : Ces recommandations ont un bon niveau de preuve mais ne précisent pas les critères de choix de la β -lactamine à utiliser, en particulier si les CMI de molécules autres que la pénicilline G doivent être prises en compte. L'objectif de cette enquête de pratique est de caractériser la gestion clinique et microbiologique en routine des EI streptococciques afin de répondre à deux questions principales : i) quelles sont les β -lactamines dont l'activité est mesurée par les différents laboratoires ? et ii) quelles molécules sont utilisées pour le traitement ?

Méthodes : Pour répondre à ces questions, une enquête de pratique a été élaborée avec un groupe de travail de l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'EI (AEPEI) et de l'*European Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis* (ESGBIES) de l'ESCMID. Cette enquête destinée aux différents spécialistes impliqués dans la prise en charge médicale de l'EI a été diffusée à l'échelle internationale par le réseau de l'ESGBIES et de l'*International Society of Cardiovascular Infectious Diseases* (ISCVID) entre décembre 2022 et septembre 2023.

Résultats : L'enquête a collecté 94 réponses provenant de 21 pays répartis sur 4 continents. Une grande disparité des pratiques concernant la mesure systématique des CMI des β -lactamines et des molécules de choix pour le traitement de l'endocardite à streptocoques a été observée, tant pour les souches sensibles que pour les souches sensibles forte posologie ou résistantes (pénicilline G en Australie et Amérique du Nord dans plus de 50% des cas vs. amoxicilline ou céphalosporine de 3^{ème} génération en Europe). En revanche, la posologie utilisée et le recours à une bithérapie étaient plus consensuels.

L'article relatif à cette étude est en cours de rédaction.

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 2024, 49 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. Investigation des cas groupés d'infections à SGA

En 2024 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 2024, 79 souches de SGA correspondant à 30 épisodes 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 2024 sont présentés Tableau IV.

Les 30 cas groupés ont concerné 79 personnes (72 malades et 7 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 28 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 30 épisodes, incluant de 2 à 6 isolats chacun, ont concerné :

- 15 épisodes d'infections du post-partum dont 5 avec transmission nosocomiale ;
- 10 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 6 cas groupés survenus dans un service de gériatrie ;
 - 2 cas groupés survenus dans un service de médecine ;
 - 2 cas groupés survenus dans un service de chirurgie ;
- 5 cas groupés communautaires avec transmission intrafamiliale.

Sur un total de 72 malades, 2 décès ont été rapportés dont l'un survenu en post-partum chez une femme de 41 ans.

Les 79 isolats de SGA liés aux cas groupés survenus en 2024 appartenaient à 19 génotypes *emm* différents incluant 7 génotypes *emm* majoritaires en 2024. Le génotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 24% (n=19) de l'ensemble des isolats, soit une fréquence 2 fois plus importante que celle observée en 2024 pour les souches invasives. Ces cas groupés ont également été expertisés par WGS, permettant de réaliser un *core genome Multi-Locus Sequence Typing* (cgMLST) et de déterminer le nombre de polymorphismes nucléotidiques (*single nucleotide polymorphism*, SNP) entre les souches. L'ensemble des données d'expertise du CNR-Strep a permis de mettre en évidence une transmission communautaire ou hospitalière pour 12 des 30 épisodes de cas groupés annoncés.

Tableau IV. Épisodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2024.

Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	SNPs	Conclusion
N°1 Index	F	42	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm4.0</i>	8124	Référence	Post-partum, transmission intra-hospitalière
Malade n°2	F	39	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.0</i>	8124	1	
N°2 Index	F	39	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	68222	Référence	Post-partum, souches différentes
Malade n°2	F	37	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	70	
N°3 Index	M	86	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm49.3</i>	33013	Référence	Communautaire, transmission intrafamiliale
Malade n°2	F	84	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm49.3</i>	33013	3	
N°4 Index	F	93	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm25.1</i>	33240	Référence	Transmission intra-hospitalière
Malade n°2	M	96	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm25.1</i>	33240	2	
N°5 Index	F	35	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>	ND	ND	Souches différentes
Malade n°2	M	35	Pharyngé	Angine	<i>emm2.0</i>	ND	ND	
N°6 Index	M	92	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733	2	Transmission intra-hospitalière
Malade n°2	F	91	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733	Référence	
Malade n°3	F	72	Hémoculture	Cellulite	<i>emm89.0</i>	12733	2	
Malade n°4	M	78	Cutané	Cellulite	<i>emm89.0</i>	12733	0	
Malade n°5	F	74	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm89.0</i>	12733		

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	SNPs	Conclusion
N°7	Index	F	32	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12087	Référence	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12087	1	
N°8	Index	F	26	Vaginal	Pelvi-péritonite	<i>emm3.93</i>	12368	ND	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	30	Vaginal	Vaginite	<i>emm4.19</i>	13750	ND	
N°9	Index	F	28	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm3.93</i>	12368	Référence	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	50	Pharyngé	Angine	<i>emm3.93</i>	12368	0	
	Malade n°3	F	27	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm60.11</i>	33157	ND	Post-partum, souche différente
N°10	Index	F	8	Pharyngé	Angine	<i>emm3.93</i>	12368	Référence	Communautaire, transmission intra-familiale
	Malade n°2	M	17	Pharyngé	Angine	<i>emm3.93</i>	12368	2	
N°11	Index	F	31	Per-opératoire	Arthrite septique	<i>emm83.1</i>	624	1	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	32	Per-opératoire	Abcès	<i>emm83.1</i>	624	0	
	Malade n°3	M	39	Per-opératoire	Cellulite	<i>emm83.1</i>	624	0	
	Malade n°4	M	53	Per-opératoire	Abcès	<i>emm83.1</i>	624	Référence	
N°12	Index	F	9	Pharyngé	Angine	<i>emm89.0</i>	12733	Référence	Communautaire, transmission intra-familiale
	Malade n°2	M	2	Oreille	Otite	<i>emm89.0</i>	12733	2	
N°13	Index	F	74	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm87.0</i>	55416	Référence	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	87	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm87.0</i>	55416	2	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	SNPs	Conclusion
N°14	Index	F	73	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733	1	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	99	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733	Référence	
	Malade n°3	F	82	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733	2	
	Malade n°4	M	75	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm89.0</i>	12733		
N°15	Index	F	32	Vaginal	Infection intra-utérine	<i>emm1.137</i>	61446	ND	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	19	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm3.93</i>	12368	ND	
	Contact	F	36	Vaginal	Colonisation vulvo-vaginale	<i>emm4.0</i>	13433	ND	
	Malade n°3	F	40	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm87.0</i>	13572	ND	
N°16	Index	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.19</i>	ND	ND	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	43	Vaginal	Infection post-partum	<i>emm28.0</i>	ND	ND	
N°17	Index	M	41	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm33.0</i>	65051	1	Transmission intra-hospitalière
	Contact	M	69	Pharyngé	Colonisation pharyngée	<i>emm33.0</i>	65051	3	
	Malade n°2	F	52	Cutané	Erysipèle	<i>emm33.0</i>	65051	0	
	Malade n°3	F	56	Cutané	Dermohypodermite	<i>emm33.0</i>	65051	0	
	Malade n°4	M	60	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm33.0</i>	65051	Référence	
	Contact	M	62	Pharyngé	Colonisation pharyngée	<i>emm33.0</i>	65051	1	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	SNPs	Conclusion
N°18Index		M	76	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm11.0</i>	48422	Référence	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	88	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm11.0</i>	48422	1	
N°19Index		F	95	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm87.0</i>	13529	1	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	98	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm87.0</i>	13529	Référence	
	Malade n°3	F	83	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm87.0</i>	13529	3	
	Malade n°4	F	99	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm87.0</i>	13529	2	
	Malade n°5	F	86	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm87.0</i>	13529	1	
N°20Index		F	41	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm3.93</i>	8419	Référence	Post-partum, transmission intra-familiale
	Contact	M	2 jours	Oreille	Colonisation	<i>emm3.93</i>	8419	0	
N°21Index		F	26	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm3.93</i>	8419	ND	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	35	Per-opératoire	Surinfection cicatrice d'épisiotomie	<i>emm22.0</i>	67863	ND	
N°22Index		F	37	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm3.93</i>	12368	ND	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	38	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.0</i>	13433	ND	
N°23Index		M	57	Per-opératoire	Cellulite	<i>emm6.4</i>	22626	ND	Communautaire, transmission intra-familiale
	Malade n°2	M	48	Per-opératoire	Fasciite nécrosante	<i>emm6.4</i>	22626	ND	
N°24Index		F	67	Cutané	Cellulite	<i>emm3.93</i>	12368	ND	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	43	Pharyngé	Colonisation pharyngée	<i>emm89.0</i>	12733	ND	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	SNPs	Conclusion
N°25	Index	F	23	Placenta	Infection intra-utérine	<i>emm81.0</i>	6421	ND	Infection materno-fœtale
	Contact	F	<1 jour	Périphérique de naissance	Colonisation néonatale	<i>emm81.0</i>	6421	ND	
N°26	Index	F	24	Per-opératoire	Surinfection cicatrice d'épisiotomie	<i>emm58.0</i>	8254	18 800	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	30	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm77.0</i>	26829	Référence	
	Malade n°3	F	28	Vaginal	Endométrite	<i>emm89.0</i>	12733	15 502	
N°27	Index	F	24	Vaginal	Infection génitale à J2 post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	Référence	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	29	Vaginal	Infection génitale à J4 post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	2	
N°28	Index	F	36	Vaginal	Colonisation vaginale	<i>emm4.19</i>	13750	ND	Infection materno-fœtale
	Malade n°2	M	<1 jour	Périphérique de naissance	Infection néonatale	<i>emm4.19</i>	13750	ND	
	Malade n°3	M	<1 jour	Périphérique de naissance	Infection néonatale	<i>emm4.19</i>	13750	ND	
N°29	Index	M	27	Pharyngé	Angine	<i>emm27.6</i>	6620	Référence	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	23	Pharyngé	Angine	<i>emm27.6</i>	6620	2	
N°30	Index	F	53	Vaginal	Vaginite	<i>emm1.0</i>	61446	Référence	Post-partum, souches différentes
	Malade n°2	F	29	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	12777	344	

ND. Non déterminé.

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).

En 2024, le nouveau site internet du CNR (www.cnr-streptocoques.fr) a été mis en production après la refonte complète de la version créée en 2012, refonte initiée en 2023. La nouvelle version facilite la gestion des souches adressées au CNR et la visibilité des informations disponibles pour nos correspondants. Celle-ci inclut la mise à jour et l'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 d'un message signifiant la disponibilité des comptes rendus d'expertise à télécharger en ligne. Sont également disponibles les recommandations nationales et internationales sur les infections à streptocoques et les rapports d'activité également mis en ligne après réception de l'évaluation de ce rapport par SpF. Un total de 339 laboratoires était inscrit sur le nouveau site internet du CNR en mars 2025.

Activités de formations spécifiques à l'année 2024

- Séminaires dispensés notamment dans le cadre de la formation continue
 - « Streptocoque du groupe B en périnatalogie : place de la PCR en salle de naissance », service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Trousseau, 16 janvier 2024, Paris.
 - « Recrudescence des infections à *Streptococcus pyogenes* en 2022-2023 : épidémiologie en France et dans le monde », Journées de Biologie Clinique, 30 janvier 2024, Paris.
 - « Épidémiologie des infections à *Streptococcus pyogenes* : post partum, post IVG et cas graves en pédiatrie », Journée du Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins Auvergne Rhône-Alpes (CPias ARA), 2 février 2024, Bron.
 - « Mesure de la sensibilité aux antibiotiques chez les streptocoques *viridans* : résultats de l'étude CNR-Strep – EUCAST 2021-2022 », présentée au Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), 2 février 2024.
 - « Angines à Streptocoque A : quel parcours de soin en 2024 ? », les Journées pour l'Avenir de la Biologie Médicale, 23 mai 2024, Paris.
 - « Bas les masques : come-back d'infections bactériennes sévères à tout âge, le streptocoque du groupe A » Journées Nationales d'Infectiologie, 12 Juin 2024, Deauville.

- Chapitres de livres et articles didactiques
 - Plainvert C, Guyonnet C, Loubinoux J, Poyart C, Tazi A. Infections invasives à Streptocoque du groupe A chez l'enfant. **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, 2024-09-01, Volume 37, Numéro 5, Pages 311-322.

- Plainvert C, Loubinoux J, Guyonnet C, Canoui E, Charlier C, Poyart C, Tazi A. Infections à streptocoques (hors pneumocoques). In **Encyclopédie Médico-chirurgicale Maladies Infectieuses**. Éditions Elsevier Masson, Paris. 2024.
- Correction et autorisation de communication de l'article « Recrudescence des infections à *Streptococcus pyogenes* », **Revue Biologistes Infos**, d'après une conférence donnée aux Journées de l'Innovation en Biologie (JIB) 2024, mars 2024.
- Correction et autorisation de communication de l'article « Épidémiologie et prévention des infections néonatales à streptocoques du groupe B en 2023 », **Revue Option Bio**, d'après une conférence donnée à la RICAI, mars 2024.

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 1, 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 2024, les membres de l'équipe du CNR ont accueilli au sein de l'équipe de recherche une étudiante en Master 1 pour un stage de 2 mois, une étudiante de formation initiale pharmacienne - biologiste médicale en Master 2 pour un stage de 6 mois et un étudiant de formation initiale médecin infectiologue en Master 2 pour un stage de 10 mois dans le cadre d'une année-recherche.

C. Activités de conseil

Outre les informations disponibles sur le site internet, 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 2024, le CNR a répondu à plus de 60 demandes de conseils par mail. 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 2024 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 Direction Générale de la Santé. Ainsi, entre fin novembre 2022 et fin janvier 2023, des échanges téléphoniques pluri-hebdomadaires et plus de 200 échanges de courriel ont eu lieu entre SpF et le CNR. Ces échanges se sont poursuivis durant tout le premier semestre 2024 en

lien d'une part avec la recrudescence des infections à SGA survenue au Japon au printemps 2024 et d'autre part avec la recrudescence de cas de scarlatine intervenue en juin 2024.

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

En 2024, le CNR a participé à plusieurs groupes de travail sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il a en particulier participé au groupe de travail concernant les recommandations de prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite infectieuse, recommandations mises en ligne en février 2025, et participe depuis 2024 à un groupe de travail portant sur la prescription des antibiotiques en santé bucco-dentaire. Le CNR a également été invité par la HAS à se prononcer sur l'identification par techniques d'amplification des acides nucléiques d'agents infectieux dans la prise en charge médicale des infections neuro-méningées et des infections respiratoires basses.

Le CNR a été invité par le coordinateur du programme de lutte contre le rhumatisme articulaire aigu (RAA) de l'agence sanitaire et sociale de la Nouvelle-Calédonie à la rédaction des recommandations de bonnes pratiques en matière de dépistage de l'angine à SGA en contexte endémique de RAA. Ces recommandations varient grandement entre la France métropolitaine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, du fait de contextes sociologiques, épidémiologiques et d'antibiorésistance très différents, et la situation particulière de la Nouvelle-Calédonie ne permet pas la transposition de ces recommandations pour sa population. En effet, 50% de population océanienne est à risque très élevé de RAA et la prévalence de la cardiopathie rhumatismale chronique (CRC) s'élève à 1% chez les élèves de CM1 bénéficiant d'un dépistage systématique annuel, contre 0,16% de prévalence en population générale dans les pays industrialisés. Cette situation épidémiologique particulière a conduit à un projet d'enquête sur la prévalence de l'angine streptococcique en Nouvelle-Calédonie débuté en mars 2024 et à laquelle le CNR-Strep est associé.

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'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI), l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), la Société Française de Microbiologie (SFM) et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Asmaa Tazi est membre du CA-SFM depuis l'année 2024.

Conseil et expertise auprès des médias et du grand public

Le CNR est régulièrement impliqué dans la communication auprès des médias et du grand public. En 2024, comme chaque année depuis 2017, des membres du CNR ont 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. En 2024, suite à la recrudescence des infections sévères à SGA au Japon, le CNR a été sollicité par plusieurs médias et a donné plusieurs interviews en mars pour la presse écrite (journaux papiers et en ligne) dont *Le Figaro*, *Le Monde*, *Le Parisien*, *Les Dernières Nouvelles d'Alsace* et *Marianne*. Le CNR a également donné une interview enregistrée pour le journal radiophonique de la radio *Le Mouv*, Radio France. En 2024, le CNR a été interviewé dans le cadre de la rédaction d'un article pour le site internet Doctissimo intitulé « *Streptococcus pyogenes* : de la prévention au traitement » mis en ligne le 6 mai.

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) jusqu'en septembre 2023 puis par Claire Poyart seule jusqu'en décembre 2024. 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 2024 ainsi que les publications parues en 2024 sont détaillées ci-dessous.

6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

A. *Streptocoque du groupe A*

1. *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 SpF – GFRUP a identifié, entre le 1er septembre 2022 et le 30 avril 2024, 402 cas dans 34 centres hospitaliers. L'âge médian est de 4 ans et les filles représentaient 42% des cas. La répartition de ces cas dans les différentes tranches d'âges était la suivante : 35 % chez les enfants de moins de 3 ans, 53% chez les 3-10 ans, et seulement 12% chez les plus de 10 ans. L'analyse des caractéristiques cliniques a permis de retrouver des comorbidités chez 13% des enfants, un tableau d'immunosuppression chez 2% d'entre eux et une infection virale (grippe, varicelle) dans les 15 jours précédents pour 27% des cas. Parmi les caractéristiques

cliniques observées, 48% des enfants présentaient des infections ORL compliquées, principalement des sinusites et des infections cervicales profondes. Environ 20% avaient une atteinte pulmonaire, essentiellement des pleuro-pneumopathies. Une atteinte cutanée était présente chez 21% des enfants, tandis que 14% présentaient une atteinte ostéoarticulaire. En outre, 15% des enfants se sont présentés en état de choc et 12 enfants, soit 3%, sont décédés. Le CNR a expertisé 148 souches de SGA isolées de ces 402 cas. Les principaux génotypes représentant plus de 80% des cas étaient le génotype *emm1* (73,0%, 108/148) et le génotype *emm12* (10,8% ; 16/148). Le séquençage complet du génome a été réalisé sur 25 souches incluant 20 souches *emm1*. Le clone M1_{UK} représentait 35% (7/20) des souches de génotype *emm1*.

2. Impact du clone M1_{UK} sur la recrudescence des infections invasives à *S. pyogenes* en France en 2022-2023

Contexte : La recrudescence des infections invasives à SGA observée depuis l'automne 2022 a été corrélée à l'émergence du clone M1_{UK} initialement décrit au cours d'une recrudescence de scarlatine en 2014 au Royaume-Uni.

Objectifs : Évaluer la proportion de souches appartenant au clone M1_{UK} parmi les souches de SGA expertisées au CNR et dater l'apparition de ce clone en France.

Méthodes : De façon prospective, un panel représentatif de souches de SGA, initialement celles responsables d'infections pédiatriques, a été séquencé depuis le début de l'épidémie survenue fin 2022. La recherche des 27 SNPs "signatures" du clone M1_{UK} a été réalisée par un outil bio-informatique "maison". Rétrospectivement, un panel annuel représentatif des souches *emm1* expertisées par le CNR depuis 2012 sera également séquencé.

Résultats préliminaires : Le clone M1_{UK} a été détecté dans la collection du CNR à partir de l'année 2016 à une fréquence de 25%. Cette fréquence a rapidement augmenté pour dépasser 60% en 2019 et se stabiliser à ce niveau élevé jusqu'en 2024. Ces premiers résultats indiquent que comme en Grande-Bretagne, l'expansion du clone M1_{UK} a précédé la pandémie de Covid-19 et que la recrudescence des infections invasives observées à partir de la fin 2022 n'est que partiellement expliquée par sa diffusion.

B. Streptocoque du groupe B

1. Investigation autour de cas groupés d'infections néonatales tardives à SGB

Article publié dans *Acta Paediatrica* en 2024, PMID: 38183311

Abstract

Aim: Clusters of group B *Streptococcus* (GBS) infections in neonatal intensive care units (NICU) are poorly documented. We aimed to assess GBS cross-transmission during an outbreak of GBS sepsis.

Methods: The study was carried out between October and November 2021 in a French University Hospital. Neonatal intensive care unit (NICU) patients with GBS sepsis were included. Clinical data were retrieved from electronic patient records. Group B *Streptococcus* isolates were characterized at the molecular level using capsular genotyping and whole-genome sequencing (WGS).

Results: The outbreak of GBS sepsis affected three very preterm neonates with a gestational age of less than 26 weeks, including one recurrent male index case aged 26 days, and two female secondary cases aged 5 and 17 days. The microbiological investigation identified a GBS isolate of capsular type III and Sequence Type 17 as responsible for the four infectious episodes. Whole-genome sequencing confirmed the identity between the isolates. The outbreak and the results of the microbiological investigations led to an immediate reinforcement of hygiene measures.

Conclusion: Clustered cases of GBS infections in NICU and horizontal transmission of the hypervirulent GBS Sequence Type 17 are likely underestimated. Prospective investigation of all nosocomial cases using WGS should contribute to improving vigilance regarding GBS cross-transmission and infection prevention.

2. Performances de deux tests moléculaires rapides pour la détection intrapartum de la colonisation vaginale à SGB

Article publié dans *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* en 2024, PMID : 38664821.

Abstract

Purpose: Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of invasive infections in newborns. The prevention of GBS neonatal disease relies on the administration of an intrapartum antibiotic prophylaxis to GBS-colonized women. In recent years, rapid intrapartum detection of GBS vaginal colonization using real-time nucleic acid amplification tests (NAATs) emerged as an alternative to antenatal culture screening methods.

Methods: We compared the performances of two loop-mediated isothermal amplification (LAMP) tests, the Ampliflash® GBS and the PlusLife® GBS tests, to standard culture for GBS detection in vaginal specimens from pregnant women. The study was conducted from April to July 2023 in a French hospital of the Paris area.

Results: A total of 303 samples were analyzed, including 85 culture-positive samples (28.1%). The Ampliflash® GBS test and the PlusLife® GBS tests gave a result for 100% and 96.3% tests, respectively. The performances of the tests were as follows: sensitivity 87.1% (95% confidence interval (CI) 78.3-92.6) and 98.7% (95% CI 93.0-99.8), specificity 99.1% (95% CI 96.7-99.8), and 91.9% (95% CI 87.3-95.0), respectively. False negative results of the Ampliflash® GBS test correlated with low-density GBS cultures. Time-to-results correlated with GBS culture density only for the PlusLife® GBS test ($p < 0.001$).

Conclusion: Both techniques provide excellent analytical performances with high sensitivity and specificity together with a short turnaround time and results available in 10 to 35 min. Their potential to further reduce the burden of GBS neonatal disease compared with antenatal culture screening needs to be assessed in future clinical studies.

3. Infections néonatales récidivantes à SGB

Article publié dans *Journal of Infectious Diseases* en 2024, PMID : 38842059.

Abstract

Recurrence is a rare complication of group B *Streptococcus* (GBS) neonatal infections. We conducted a retrospective observational study on GBS neonatal invasive infections in France from 2007 to 2021. A total of 1527 cases were reported, of which 36 (2.36%) were recurrent. Recurrence mainly concerned preterm (68%) and low-birth-weight (72%) infants and was associated with the hypervirulent GBS clonal complex 17 (83%; odds ratio, 2.86 [95% confidence interval, 1.18-6.92]). No β -lactam-tolerant strains were identified, and bacterial whole-genome sequencing could not reveal any specific feature associated with recurrence. Large-cohort studies should be undertaken to address the optimal management of these uncommon diseases.

4. Régulation de la tolérance aux β -lactamines chez le SGB

Article publié dans *Microlife* en 2024, PMID : 38993744.

Abstract

Streptococcus agalactiae is among the few pathogens that have not developed resistance to β -lactam antibiotics despite decades of clinical use. The molecular basis of this long-lasting susceptibility has not been investigated, and it is not known whether specific mechanisms constrain the emergence of resistance. In this study, we first report β -lactam tolerance due to the inactivation of the c-di-AMP phosphodiesterase GdpP. Mechanistically, tolerance depends on antagonistic regulation by the repressor BusR, which is activated by c-di-AMP and negatively regulates β -lactam susceptibility through the BusAB osmolyte transporter and the AmaP/Asp23/GlsB cell envelope stress complex. The BusR transcriptional response is synergistic with the simultaneous allosteric inhibition of potassium and osmolyte transporters by c-di-AMP, which individually contribute to low-level β -lactam tolerance. Genome-wide transposon mutagenesis confirms the role of GdpP and highlights functional interactions between a lysozyme-like hydrolase, the KhpAB RNA chaperone and the protein S immunomodulator in the response of GBS to β -lactam. Overall, we demonstrate that c-di-AMP acts as a turgor pressure rheostat, coordinating an integrated response at the transcriptional and post-translational levels to cell wall weakening caused by β -lactam activity, and reveal additional mechanisms that could foster resistance.

5. Mécanismes d'invasion du système nerveux central par le SGB à travers les plexus choroïdes

Article publié dans *Fluids and Barriers of the Central Nervous System* en 2024, PMID: 39152442.

Abstract

Background: Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of neonatal meningitis responsible for a substantial cause of death and disability worldwide. The vast majority of GBS neonatal meningitis cases are due to the CC17 hypervirulent clone. However, the cellular and molecular pathways involved in brain invasion by GBS CC17 isolates remain largely elusive. Here, we studied the specific interaction of the CC17 clone with the choroid plexus, the main component of the blood-cerebrospinal fluid (CSF) barrier.

Methods: The interaction of GBS CC17 or non-CC17 strains with choroid plexus cells was studied using an in vivo mouse model of meningitis and in vitro models of primary and transformed rodent choroid plexus epithelial cells (CPEC and Z310). In vivo interaction of GBS with the choroid plexus was assessed by microscopy. Bacterial invasion and cell barrier penetration were examined in vitro, as well as chemokines and cytokines in response to infection.

Results: GBS CC17 was found associated with the choroid plexus of the lateral, 3rd and 4th ventricles. Infection of choroid plexus epithelial cells revealed an efficient internalization of the bacteria into the cells with GBS CC17 displaying a greater ability to invade these cells than a non-CC17 strain. Internalization of the GBS CC17 strain involved the CC17-specific HvgA adhesin and occurred via a clathrin-dependent mechanism leading to transcellular transcytosis across the choroid plexus epithelial monolayer. CPEC infection resulted in the secretion of several chemokines, including CCL2, CCL3, CCL20, CX3CL1, and the matrix metalloproteinase MMP3, as well as immune cell infiltration.

Conclusion: Our findings reveal a GBS strain-specific ability to infect the blood-CSF barrier, which appears to be an important site of bacterial entry and an active site of immune cell trafficking in response to infection.

6. Interactions des systèmes de régulation à deux composants chez le SGB

Article publié dans *Nature Communications* en 2024, PMID : 39448655.

Abstract

Bacterial two-component systems (TCSs) are signaling modules that control physiology, adaptation, and host interactions. A typical TCS consists of a histidine kinase (HK) that activates a response regulator via phosphorylation

in response to environmental signals. Here, we systematically test the effect of inactivating the conserved phosphatase activity of HKs to activate TCS signaling pathways. Transcriptome analyses of 14 HK mutants in *Streptococcus agalactiae*, the leading cause of neonatal meningitis, validate the conserved HK phosphatase mechanism and its role in the inhibition of TCS activity in vivo. Constitutive TCS activation, independent of environmental signals, enables high-resolution mapping of the regulons for several TCSs (e.g., SaeRS, BceRS, VncRS, DltRS, HK11030, HK02290) and reveals the functional diversity of TCS signaling pathways, ranging from highly specialized to interconnected global regulatory networks. Targeted analysis shows that the SaeRS-regulated PbsP adhesin acts as a signaling molecule to activate CovRS signaling, thereby linking the major regulators of host-pathogen interactions. Furthermore, constitutive BceRS activation reveals drug-independent activity, suggesting a role in cell envelope homeostasis beyond antimicrobial resistance. This study highlights the versatility of constitutive TCS activation, via phosphatase-deficient HKs, to uncover regulatory networks and biological processes.

7. Projet INI-Strep, Pathogenèse initiale des infections néonatales invasives à SGB.

Collaborations : Arnaud Firon (Institut Pasteur, Paris), Alexandre Grassart (Centre d'Infection et d'Immunité de Lille), Catherine Robbe-Masselot (U. Lille).

Contexte : Bien que le clone CC-17 soit la lignée dominante dans l'infection néonatale, d'autres clones sont impliqués et leur pathogénie n'a pas été étudiée de manière systématique. Les deux principaux objectifs du projet INI-Strep sont de *i)* fournir une compréhension détaillée des événements de colonisation initiale qui confèrent un avantage aux principaux clones pathogènes (CC-17, CC-19 et CC-23), et *ii)* caractériser les facteurs conservés et spécifiques nécessaires à la colonisation et à l'invasion.

Méthodes : Les avantages compétitifs des lignées invasives seront étudiés à l'aide d'un échantillon représentatif d'isolats de SGB isolés d'infection invasive ou de simple colonisation (10 souches, incluant 7 CC, dont 2 CC-17, 2 CC-19 et 2 CC-23). Les modèles d'interactions avec l'environnement intestinal néonatal seront basés sur des modèles cellulaires *in vitro* et des modèles d'intestin sur puce (gut-on-a-chip) (Coll. A. Grassart). A ces modèles seront également ajoutés des modèles d'interaction avec les mucines et le microbiote intestinal. Les mucines intestinales néonatales et adultes seront caractérisés (Coll. C. Robbe-Masselot) à l'aide des échantillons fécaux de nouveau-nés de 21 jours et d'adultes, de composition connue (échantillons des projets ColStreptoB et StrepB17). L'identification des facteurs des SGB impliqués dans la colonisation et l'invasion intestinale seront identifiés par crible Tn-seq de banques de mutants construites par mutagenèse insertionnelle dans les modèles précédemment développés.

Résultats préliminaires et perspectives : L'interaction des différentes souches de SGB avec les modèles cellulaires *in vitro* a été étudiée et les échantillons fécaux pour analyse des mucines et étude de l'interaction avec le microbiote ont été identifiés. La caractérisation des facteurs de SGB nécessaires à la colonisation et à l'invasion intestinale, étapes clés de l'infection néonatale, permettra d'identifier les meilleures cibles pour le développement de stratégies préventives et thérapeutiques innovantes en alternative à l'antibiothérapie.

8. Projet PREPARE, Prevention of invasive Group B Streptococcus disease in young infants: a pathway for the evaluation and licensure of an investigational maternal GBS vaccine

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

Objectifs : L'objectif principal du projet PREPARE est d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la vaccination maternelle contre le SGB pour la prévention des infections chez le nouveau-né et le nourrisson.

Le projet est coordonné par la St George University of London dans le cadre d'un projet européen soutenu par l'EDCTP (partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques). Il implique des partenaires académiques européens (Angleterre, France, Italie, Pays-Bas), africains (Ouganda) et des partenaires privés (Minervax, Pfizer).

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

Résultats préliminaires : un total de plus de 1200 échantillons de sera a été envoyé à nos partenaires pour la quantification des anticorps présents dans le sang de cordon en 2023. Les isolats de SGB correspondants aux souches de colonisation vaginale maternelle ont été envoyés en 2024. Un séquençage complet du génome a été réalisé pour déterminer des corrélations entre répertoire de protéines bactériennes, notamment protéines de surface, anticorps maternels et protection des nouveau-nés vis-à-vis de l'infection.

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

C. Infections périnatales: 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). 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, 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 repose sur 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).

Résultats préliminaires : Les inclusions ont été terminées en mars 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 avec la participation du CNR. 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). Les résultats issus des données microbiologiques ont donné lieu à une communication affichée (ECCMID, Copenhague, Danemark) et à deux communications orales en congrès internationaux (European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC), Haarlem, Pays-Bas en 2023 et congrès de la Society for Maternal-Fetal Medicine, Denver, USA en 2025). 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 portant sur la composition du microbiote vaginal et les issues de grossesse a été soumis et est accessible sur bioRxiv (<https://doi.org/10.1101/2024.09.11.612423>).

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.

6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

i) **Publications nationales : 2**

1. Plainvert C, Guyonnet C, Loubinoux J, Poyart C, Tazi A. Infections invasives à Streptocoque du groupe A chez l'enfant. **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, 2024-09-01, Volume 37, Numéro 5, Pages 311-322.
2. Plainvert C, Loubinoux J, Guyonnet C, Canoui E, Charlier C, Poyart C, Tazi A. Infections à streptocoques (hors pneumocoques). In **Encyclopédie Médico-chirurgicale Maladies Infectieuses**. Éditions Elsevier Masson, Paris. 2024.

ii) **Publications internationales : 8**

1. Charfi R, Guyonnet C, Untrau M, Giacometti G, Paper T, Poyart C, Plainvert C, Tazi A. Performances of two rapid LAMP-based techniques for the intrapartum detection of Group B *Streptococcus* vaginal colonization. **Ann Clin Microbiol Antimicrob.** 2024 Apr 25;23(1):37. doi: 10.1186/s12941-024-00695-2. PMID: 38664821
2. Delettre N, Billion E, Guyonnet C, Jarreau PH, Patkaï J, Tazi A. Outbreak of group B *Streptococcus* in a neonatal care unit confirmed by whole-genome sequencing. **Acta Paediatr.** 2024 May;113(5):947-954. doi: 10.1111/apa.17095. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38183311.
3. Brissac T, Guyonnet C, Sadouni A, Hernández-Montoya A, Jacquemet E, Legendre R, Sismeiro O, Trieu-Cuot P, Lanotte P, Tazi A, Firon A. Coordinated regulation of osmotic imbalance by c-di-AMP shapes β -lactam tolerance in Group B *Streptococcus*. **Microlife.** 2024 Jun 12;5:uqae014. doi: 10.1093/femsml/uqae014. PMID: 38993744; PMCID: PMC11238645.
4. Bourrel A-S, Picart A, Fernandez J-C, Hays C, Mignon V, Saubaméa B, Poyart C, Fouet A, Tazi A, Guignot J. Specific interaction between Group B *Streptococcus* CC17 hypervirulent clone and phagocytes. **Infect Immun.** 2024 Apr 9;92(4):e0006224. doi: 10.1128/iai.00062-24. Epub 2024 Mar 22.
5. Aznar E, Strazielle N, Costa L, Poyart C, Tazi A, Gherzi-Egea JF, Guignot J. The hypervirulent Group B *Streptococcus* HvgA adhesin promotes central nervous system invasion through transcellular crossing of the choroid plexus. **Fluids Barriers CNS.** 2024 Aug 16;21(1):66. doi: 10.1186/s12987-024-00564-2. PMID: 39152442; PMCID: PMC11330020.

6. Claverie C, Coppolino F, Mazzuoli MV, Guyonnet C, Jacquemet E, Legendre R, Sismeiro O, De Gaetano GV, Teti G, Trieu-Cuot P, Tazi A, Beninati C, Firon A. Constitutive activation of two-component systems reveals regulatory network interactions in *Streptococcus agalactiae*. **Nat Commun.** 2024 Oct 24;15(1):9175. doi: 10.1038/s41467-024-53439-3. PMID: 39448655; PMCID: PMC11502775.
7. Sbaa G, Delettre N, Guyonnet C, Le Huu Nghia S, Joubrel-Guyot C, Plainvert C, Poyart C, Tazi A. Recurrent Group B *Streptococcus* Neonatal Invasive Infections, France, 2007-2021. **J Infect Dis.** 2025 Feb 20;231(2):329-333. doi: 10.1093/infdis/jiae307. PMID: 38842059.
8. Le Moing V, Bonnet É, Cattoir V, Chirouze C, Deconinck L, Duval X, Hoen B, Issa N, Lecomte R, Tattevin P, Tazi A, Vandenesch F, Strady C. Antibiotic therapy and prophylaxis of infective endocarditis - A SPILF-AEPEI position statement on the ESC 2023 guidelines. **Infect Dis Now.** 2025 Feb;55(1):105011. doi: 10.1016/j.idnow.2024.105011. Epub 2024 Nov 17. PMID: 39561877.

Avec financement SpF: 3

iii) Communications nationales : 5

1. Plainvert C., Brehin C., Hernandez Martinez M.A., Béchet S., Audras V., Deguilloux M., Plissonneau C., Le Huu Nghia S., Guyonnet C, Levy C., Tazi A. Recrudescence des infections invasives pédiatriques à *Streptococcus pyogenes*, France, 2022-2024 : caractéristiques cliniques et épidémiologie moléculaire. **Poster, SFM, octobre 2024**, Lille.
2. Guyonnet C, Le Huu Nghia S., Guignot J., Poyart C., Tazi A. Intestinal M cells invasion by hypervirulent Group B *Streptococcus*. **Communication orale, SFM, octobre 2024**, Lille.
3. Guyonnet C, Hernandez Martinez M.A., Audras V., Plissonneau C., Deguilloux M., Picart A., Poyart C., Plainvert C., Tazi A. Emergence d'un clone hypervirulent de Streptocoque du groupe B hautement résistant à la gentamicine, France, 2007-2023. **Poster, RICAI 2024, décembre 2024**, Paris.
4. Zins C., Plainvert C., Auger G., Brieu N., Cattoir V., Chabaud A., Cremniter J., Gravet A., Grelaud C., Hamdad F., Isnard C, Labrunie A., Lanotte P., Laurens C., Lemaitre N., Luce S., Mueggo A., Patry I., Pelloux I., Peuchant O., Ploy M., Reibel F., Revillet H., Robin F., Ruimy R., Tetu J., Wallet F., Viriot D., Kempf M., Varon E. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque–CNRP : données France 2009-2023. **Poster, RICAI 2024, décembre 2024**, Paris.
5. Plainvert C., Amara M., Bidet P., Carrer-Causseret A., Compain F., Drieux L., Farfour E., Gastli N., Grall N., Guillet-Caruba C., Jomli A., Lafeuille E., Lecuyer H., Liberge M., Anne-Claire M., Pean De Ponfilly G., Riverain-Gillet E., Sivadon-Tardy V., Vimont S., Varon E., Raymond J. Observatoire Régional Pneumocoque Île-de-France Ouest : données 2009-2023. **Poster, RICAI 2024, décembre 2024**, Paris.

iv) Communications internationales : 3

1. Plainvert C., Laurens C., Varon E., Ploy M.C., Kempf M. on behalf of the French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) network. French epidemiology of pneumococcal meningitis between 2009 and 2022. **Poster, 13th International Society of Pneumonia and Pneumococcal Diseases (ISPPD 2024), March 2024**, Cape Town, South Africa.
2. Laurens C., Plainvert C., Ploy M.C., Viriot D., Varon E., Kempf M., on behalf of the French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) network. French epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* from invasive infections in pediatrics population from 2009 to 2022. **Poster, 13th International Society of Pneumonia and Pneumococcal Diseases (ISPPD 2024), March 2024**, Cape Town, South Africa.

3. Mandelbrot L., Kennedy S., Rousseau J., Goffinet F., Landraud L., Plainvert C., Jarreau P.H., Desfrère L., Allal L., Grall N., Ancel P.Y., Poyart C., Tazi A., for the InSPIRe consortium. Predicting neonatal infection in PPRM using vaginal microbiology and metagenomics : a prospective cohort study. **Poster, Society for Maternal-Fetal Medicine Global Congress, September 2024**, Rome, Italy.

v) Conférences sur invitation : 6

1. Recrudescence des infections à *Streptococcus pyogenes* en 2022-2023 : épidémiologie en France et dans le monde. Tazi A, **Journées de Biologie Clinique, 30 janvier 2024**, Paris.
2. Épidémiologie des infections à *Streptococcus pyogenes* : post partum, post IVG et cas graves en pédiatrie. Tazi A. **Journée du CPias ARA, 2 février 2024**, Bron.
3. Microbiote vaginal et infections périnatales à streptocoque du groupe B. Tazi A. **Congrès de Gynécologie Obstétrique Pratique, 14 mars 2024**, Paris.
4. Angines à Streptocoque A : quel parcours de soin en 2024 ? Plainvert C. **Journées pour l'Avenir de la Biologie Médicale (Bio Med J), 23 mai 2024**, Paris.
5. Bas les masques : come-back d'infections bactériennes sévères à tout âge, le streptocoque du groupe A. Plainvert C, **Journées Nationales d'Infectiologie, 12 Juin 2024**, Deauville.
6. Endocardites à streptocoques ou à entérocoques : quoi de neuf ? Tazi A. **RICAI, 17 décembre 2024**, Paris.

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 *S. suis*, agent de zoonose responsable de méningites chez l'espèce humaine.

Le CNR collabore en particulier avec l'ANSES (site de Ploufragan) et dans ce contexte, Céline Plainvert a été invitée par la Dr Corinne Marois-Créhan à participer au comité de suivi de thèse de son étudiante dont le projet s'intitule « Evaluation de l'efficacité des autovaccins contre *Streptococcus suis* chez le porc ».

Enfin, le CNR a établi une collaboration avec l'unité de recherche Communication Bactérienne et Stratégies Anti-Infectieuses (CBSA) de l'université de Caen Normandie et l'unité Physiopathologie et Épidémiologie des maladies équine (PhEED) du Laboratoire de santé animale de l'Anses de Goustranville (Normandie) autour du projet Dysgalactomic. Le but de ce projet consiste à mieux appréhender l'émergence des infections à SDSE chez le cheval par une analyse rétrospective des données épidémiologiques associées aux souches équine et par l'étude par génomique comparative des souches humaines et équine à l'échelle du génome complet, du virulome et du résistome.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

8.1 Renforcement du réseau de partenaires

La recrudescence d'infections invasives à SGA en 2023 a eu pour effet de renforcer le réseau du CNR-Strep et l'exhaustivité des cas rapportés. Afin d'étendre cet effet bénéfique 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 LinkedIn sera créé en 2025 et entretenu par l'équipe du CNR en partenariat avec la direction de la communication de l'APHP.CUP Hôpital Cochin.

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. Néanmoins, cette collaboration est irrégulière et non formalisée. De ce fait, les partenariats existants avec l'ANSES et le LABOCEA seront consolidés par la formalisation d'échanges plus réguliers de souches. Des collaborations avec le réseau Resapath (Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort afin d'obtenir un échantillonnage annuel de souches de streptocoques d'origine animale sont également envisagées dès 2025.

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 bénéficie pour ce faire d'une nouvelle version de spectromètre de masse depuis février 2023. La base sera également consolidée pour l'identification des espèces phylogénétiquement proches, telles que celles appartenant aux groupes *mitis* et *sanguinis*, par l'ajout de spectres de souches pour lesquelles l'espèce aura été identifiée par séquençage complet du génome.

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 β -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 3% 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). A ce titre le CNR a élaboré deux plaques à façon de détermination de CMI par microdilution, l'une pour les streptocoques β -hémolytiques et l'autre pour les streptocoques *viridans* qui seront testées dès 2025.

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 SGC et SGG. Un pipeline d'analyse

informatique a été développé pour les SGA en 2023 permettant le génotypage *emm*, l'identification du clone M1_{UK} et le toxinotypage *in silico*. Un pipeline similaire est en cours d'élaboration pour les SDSE et pour les SGB. Concernant ceux-ci, le pipeline permettra le génotypage capsulaire, l'identification du clone hypervirulent CC-17 et le typage des protéines de surface *in silico*. A terme, une interface web à usage local permettant de simplifier son utilisation pour les différents membres du CNR sera développée, 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=300), de SGB (n=150) et de SGC et SGG (n=50) responsables d'infections invasives chaque année. Le recrutement d'un ingénieur bio-informaticien effectif depuis février 2023 a considérablement amélioré les outils d'analyse dont dispose le CNR. Le CNR prévoit par ailleurs l'acquisition d'un séquenceur de paillasse 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 5 jours, à horizon 2025.

8.3 Travaux d'évaluation de techniques

Le CNR poursuivra ses missions d'expertise de trousse, réactifs et techniques à la demande des industriels. Le CNR a notamment été sollicité pour l'évaluation de deux techniques de détection rapide de SGB à partir de prélèvements vaginaux par biologie moléculaire qui devraient avoir lieu en 2025.

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 2025, comme en 2021, une enquête ponctuelle pour la surveillance de la sensibilité des streptocoques *viridans* aux antibiotiques.

Le CNR prévoit la mise en place à partir de 2025 d'une surveillance accrue des souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines et aux anti-infectieux. Le CNR a conçu deux plaques à façon, l'une pour les streptocoques β -hémolytiques, l'autre pour les streptocoques *viridans*, pour, d'une part, une meilleure détection des souches de SGA et SGB de sensibilité diminuée aux β -lactamines et l'identification des meilleures molécules marqueurs et, d'autre part, pour une meilleure surveillance de la sensibilité des streptocoques *viridans* aux anti-infectieux habituellement utilisés et des molécules mises plus récemment sur le marché (daptomycine, dalvabancine, etc.). Ainsi, le CNR a élaboré une plaque à façon comprenant 11 molécules différentes de la classe des β -lactamines qui sera utilisée pour les SGA et SGB. Ces plaques seront testées au premier semestre 2025. Pour les streptocoques *viridans*, et afin de réaliser le suivi épidémiologique des tendances observées en 2021, le CNR invitera ses correspondants à l'envoi systématique de toutes les souches invasives de streptocoques *viridans* isolées entre le 15 avril et le 15 juin 2025 quelle que soit leur sensibilité aux bêta-lactamines. La sensibilité aux antibiotiques sera déterminée à l'aide notamment d'une plaque à façon comprenant 16 molécules différentes réparties parmi les différentes classes d'antibiotiques à visée antistreptococciques. Ces plaques seront testées au second semestre 2025.

8.5 Travaux de recherche

Outre sa contribution aux travaux de recherche menés par l'équipe « Pathogenèse bactérienne et signalisation immunitaire innée » à l'Institut Cochin, labellisée en janvier 2025 et co-dirigée par Asmaa Tazi et Cécile Arrieumerlou (CR Inserm), le CNR poursuivra ses travaux de recherche en lien avec l'épidémiologie clinique et moléculaire des infections à streptocoques. Le CNR projette en particulier de poursuivre les travaux portant sur :

- le sous-clone émergent de SGB CC-17 qui présente une résistance de haut niveau à la gentamicine ;
- l'expansion clonale des SDSE de génotype *stG62647* ;
- la résistance aux β -lactamines et MLS des streptocoques *viridans*.

Concernant le SGA, le CNR portera dès 2025 le projet CoPhaSAge (Colonisation Pharyngée à Streptocoque du groupe A selon l'âge) qui visera à caractériser la prévalence et la transmission des souches de SGA en population générale. Les détails du projet sont exposés ci-dessous.

Contexte : Alors que les souches de SGA responsables d'infections invasives sont bien caractérisées sur le plan moléculaire, les données relatives à la colonisation pharyngée qui constitue le réservoir des souches circulantes restent parcellaires. Le taux de portage pharyngé asymptomatique serait de l'ordre de 15% dans les populations pédiatriques et inférieur à 5% dans les populations adultes mais le pouvoir pathogène des souches et leur taux de transmission restent mal caractérisés.

Objectif principal : Déterminer la prévalence de la colonisation pharyngée à SGA et la transmission intrafamiliale en population générale.

Méthode : Recherche biomédicale participative, longitudinale, prospective et monocentrique avec collection biologique. L'étude sera conduite sur un échantillon de la population recruté au sein du personnel de l'APHP. L'objectif d'inclusion est de 500 foyers familiaux constitués d'au moins un mineur (<12 ans) et un adulte, en 12 mois. Toutes les personnes du foyer seront invitées à envoyer un écouvillon pharyngé réalisé par auto-prélèvement ou par une autre personne du foyer tous les 2 mois, de la date d'inclusion jusqu'à 12 mois après et à répondre à un questionnaire en ligne qui précisera les conditions de vie du foyer (surface habitable, nombre d'occupants, de chambres...), les données socio-démographiques et les données cliniques (prise d'antibiotiques notamment). La présence de SGA sera détectée par culture des prélèvements sur géloses spécifiques. Un test spécifique par biologie moléculaire sera réalisé sur l'ensemble des prélèvements d'un foyer dès lors que la culture d'un prélèvement sera positive. Toutes les souches isolées seront typées selon les techniques habituelles du CNR et par séquençage complet du génome.

Résultats attendus : Cette étude pilote permettra d'établir des données préliminaires robustes concernant la prévalence et la persistance de la colonisation selon les tranches d'âges, le taux de transmission, les facteurs de risque de contamination tant cliniques que microbiologiques. Cette étude permettra également d'évaluer la place de la PCR dans la recherche des porteurs asymptomatiques dont on connaît l'importance lors de la survenue de cas groupés en milieu hospitalier. Elle sera déterminante pour l'élaboration d'hypothèses solides qui permettront de postuler à des appels à projets pour l'obtention de financements pour une étude participative d'envergure en population générale.

Le dossier pour soumission au CPP de ce protocole est en cours de constitution avec un objectif de dépôt au 2nd trimestre 2025 et des premières inclusions en novembre 2025.

8.6 Site internet et accréditation

Pour faciliter la gestion des souches adressées au CNR et la visibilité des informations disponibles pour nos correspondants, une refonte complète de notre site internet a été initiée en juin 2023, sa mise en production a débuté en décembre 2024. Cette nouvelle version inclut la mise à jour et l'actualisation de l'ensemble des techniques utilisées pour l'expertise des souches ainsi qu'un serveur de résultats avec mise en place de formulaires d'envoi de souches à

compléter en ligne et envoi automatisé d'un message signifiant la disponibilité des comptes rendus d'expertise téléchargeables en ligne. Ces nouvelles modalités s'accompagneront au cours de l'année 2025 d'un investissement de la part de l'équipe du CNR en communication et formation auprès de son réseau de partenaires ainsi que d'ajustements du site internet permettant une utilisation optimale. Une enquête de satisfaction sera réalisée fin 2025 ou début 2026.

Le CNR poursuivra également son processus d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189. En 2024, les dossiers de validation de méthode des analyses « détection des gènes de virulence de *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A, SGA) et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) » et « génotypage *emm* par PCR et séquençage » ont été rédigés pour une demande de dépôt au COFRAC en 2025 ou 2026. Les dossiers de validation de méthode pour l'« identification du clone hypervirulent de SGB CC-17 » et la « détection des déterminants génétiques de résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines et tétracyclines » seront rédigés en 2025. En parallèle, des échanges inter-laboratoires avec des partenaires belges et français seront planifiés. Au total, des demandes pour l'accréditation de chacune des analyses réalisées dont les expertises par séquençage complet du génome seront déposées d'ici 2026 avec un objectif de 100% d'analyses accréditées en 2027.

Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

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.

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 puis PU-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, PU-PH, cheffe 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, d'un ingénieur bio-informaticien depuis 2023 dont l'activité est complètement dédiée au CNR et d'une ingénieure d'étude depuis janvier 2024.

Le CNR-Strep agit en synergie avec l'équipe de recherche « Bactéries et périnatalité » dirigée par Claire Poyart jusqu'en décembre 2024 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 7h30 à 19h.

Coordonnées:
 CNR des Streptocoques
 Service de Bactériologie
 Hôpital Cochin
 27, rue du Faubourg Saint-Jacques
 Bâtiment Jean Dausset, 5ème étage
 75014 Paris
 Biologiste : 06 09 62 18 58
 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 2024 est détaillée dans le tableau ci-dessous :

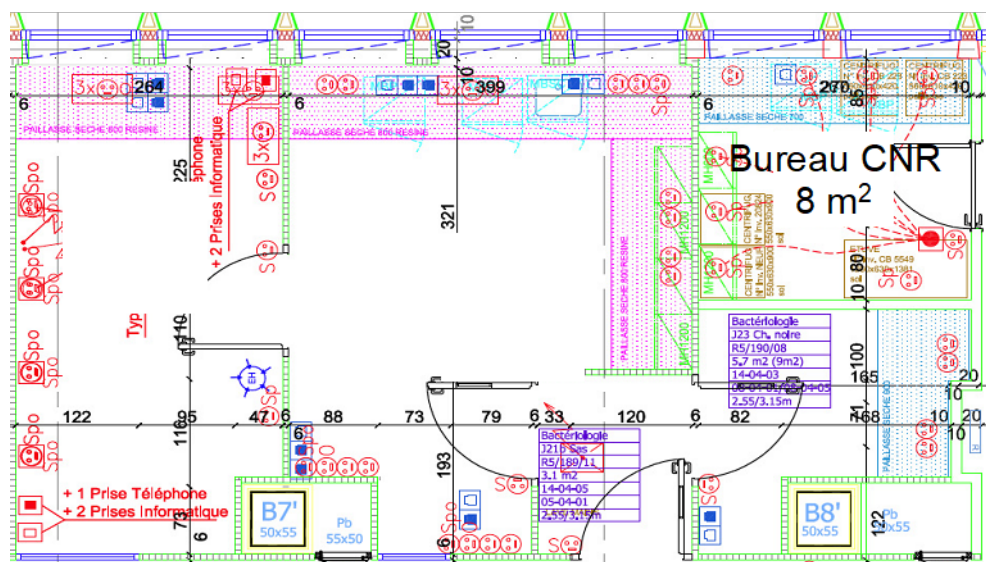
Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
TAZI Asmaa	PU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Co-Directrice équipe « Pathogenèse bactérienne et signalisation immunitaire innée », Institut Cochin Responsable du CNR-Strep	0,20
PLAINVERT Céline	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe « Pathogenèse bactérienne et signalisation immunitaire innée », Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep	0,30
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe « Pathogenèse bactérienne et signalisation immunitaire innée », Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep, expert scientifique	0,05
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
DOLOY Alexandra	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu Responsable qualité	0,05
GUYONNET Cécile	AHU, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin	0,05
COMMERE Virginie	Cadre du service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
AUDRAS Valentine	Technicienne de laboratoire	1
PLISSONNEAU Chloé	Technicienne de laboratoire	1
PICART Amandine	Ingénieure d'étude	0,5
HERNANDEZ Miguel	Ingénieur bio-informaticien	0,8
ESSID Hajer	Secrétaire Médicale, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,25

3 Locaux et équipements

A. Les locaux

Le CNR-Strep est localisé au sein du service de Bactériologie du groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel Dieu des Hôpitaux Universitaires Paris Centre. Depuis 2011, le laboratoire de bactériologie est situé au 5ème étage du Bâtiment de biologie Jean Dausset, dont il occupe les deux tiers de la surface, soit 600 m², l'autre tiers étant mutualisé avec le service de parasitologie-mycologie. Une surface de 38 m² se répartissant en 30 m² de laboratoire de type L2 et 8 m² de bureau est dédiée à l'activité du CNR-Strep (plan représenté ci-dessous). Il bénéficie de l'ensemble de la structure du service et partage notamment: un secrétariat, des bureaux pour les responsables et les biologistes, une bibliothèque - salle de réunion. Un espace supplémentaire de 6 m² situé dans une pièce bureau de 16 m² partagée avec l'activité mycobactéries du service de Bactériologie est également attribué au CNR-Strep. Il comprend un ordinateur dédié au CNR-Strep pour l'analyse des données de séquences génétiques et des espaces d'archivage des données.

CNR-Strep : 38,4 m²



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

B. Les équipements

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

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

- Équipement de base pour culture de bactéries
- Microscope
- Étuve atmosphère normale et CO₂
- Centrifugeuse de paillasse réfrigérée pour microtubes
- Blocs chauffants
- 2 congélateurs à -20°C et 2 réfrigérateurs
- Poste de sécurité microbiologique de type II

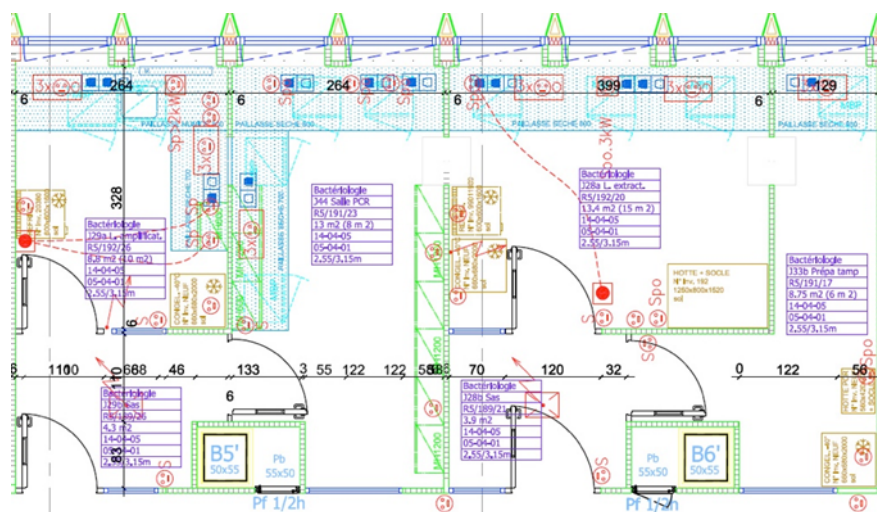
- Rangements pour conservation des archives
- Équipements informatiques de bureau (3 ordinateurs, 2 imprimantes) en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital
- Logiciel de gestion de laboratoire (Glims v9, Septembre 2021)
- Logiciel de management de la qualité Kalilab
- Logiciels de bureautique (Pack Office)
- Logiciel d'analyse de séquence (accessible via l'INSERM et la plateforme de NGS du Service de génétique)
- Accès Internet sécurisé, messagerie sécurisée APHP

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

Techniques de microbiologie phénotypique

- 1 chaîne robotisée d'ensemencement et lecture de type BD Kiestra (2015)
- 1 spectromètre de Masse MALDI-ToF nouvelle génération (depuis février 2023, Bruker)
- 2 automates d'identification et d'antibiogramme de type Vitek2 (bioMérieux)
- 2 appareils SIRscan Orion 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
- 1 ensemencement automatique de plaque Sensititre
- 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 CFX96 Bio-Rad, 2 QuantStudio 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 en 2025 d'un séquenceur de nouvelle génération (Next generation sequencing NGS) Illumina MiSeq i100 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.

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.

4 Collections de matériel biologique

Cf. Annexe 4

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 cyto bactériologique des urines » (CTCB, 3/an) et un EEQ « Culture bactérienne » (CTCB, 2/an) qui incluent tous deux l'identification et l'antibiogramme de souches bactériennes, ainsi que d'un EEQ annuel dédié à la recherche des anticorps ASLO antistreptolysine O (Labquality). De plus, un EEQ des analyses de génotypage capsulaire, de sensibilité aux antibiotiques et d'identification des gènes de résistance aux antibiotiques des souches de SGB a été organisé avec le CNR belge des SGB (P. Melin) dès l'année 2013. Ce programme consiste en l'échange d'un panel de souches de SGB pour expertise et comparaison des résultats et a lieu annuellement. Les résultats concernant cet EEQ pour les 6 dernières années ont toujours été concordants. Des EEQ similaires sont en cours de mise en place avec d'autres laboratoires experts pour les analyses relatives aux SGA et SDSE (CNR Belge SGA (Pr V. Matheeußen, <https://labogids.uza.be/referentiecentra>), aux *S. suis* (laboratoire de Ploufragan, ANSES), à la recherche du clone hypervirulent de SGB (Pr Lanotte, CHU Tours) 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.

Au total, en 2024, les analyses accréditées pour le CNR-Strep étaient :

- Identification et antibiogramme des streptocoques et espèces apparentées ;
- Génotypage capsulaire des streptocoques du groupe B.

Le calendrier prévisionnel des futures demandes d'accréditation est présenté ci-dessous.

Calendrier prévisionnel d'accréditation des analyses du CNR-Strep

Analyses	2025	2026
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		
Sérologie anti-streptococcique (ASLO)		
Analyse du SGB par WGS		
Analyse du SGA par WGS		

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

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 (gradient)	Ns	Ns	Ns	Oui
Sérologie				
ASLO	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	
MLST ^a (PCR – séquençage)	Ns	Ns	Ns	
WGS ^b	Ns	Ns	Ns	

^a Multi-locus sequence typing, typage réalisé dans le cadre de projets de recherche pour analyse d'une population ; ^b 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 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.

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 β -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 :
 - β -lactamines, streptocoques non β -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).