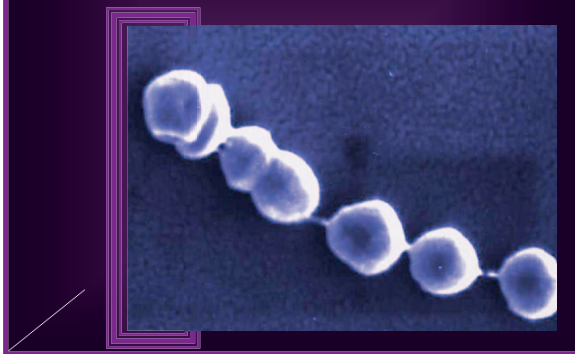


# Centre National de Référence des Streptocoques

CNR - Strep



## Rapport d'activités

**2007-2010**

**Coordonnateur :** Claire POYART  
**Associés :** Anne BOUVET  
Edouard BINGEN  
Patrick TRIEU-CUOT

# Tables des matières

<b>A. Fiche d'identité du CNR-<i>Strep</i></b>	<b>p. 1</b>
<b>B. Présentation et lettres de motivations</b>	<b>p. 3</b>
<b>C. Capacités des laboratoires</b>	<b>p. 5</b>
• Organisation proposée	p. 5
• Les moyens	p. 7
○ CNR- <i>Strep</i> coordonnateur	p. 7
▪ Equipe	p. 7
▪ Organigramme	p. 8
▪ CV	p. 9
▪ Locaux	p. 10
▪ Equipements	p. 10
○ LA-SGA-E	p. 12
▪ Equipe	p. 12
▪ Organigramme	p. 12
▪ CV	p. 13
▪ Locaux	p. 15
▪ Equipements	p. 15
○ LA-TMI	p. 16
▪ Equipe	p. 16
▪ CV	p. 16
▪ Organigramme	p. 17
▪ Locaux	p. 17
▪ Equipements	p. 18
• Les capacités techniques du CNR- <i>Strep</i>	p. 20
• Techniques	p. 21
• Collections de souches	p. 22
<b>D. Bilan des activités scientifiques et techniques</b>	<b>p. 23</b>
• Activités d'expertises microbiologiques CNR- <i>Strep</i> coordonnateur et LA-TMI	p. 25
○ LA-SGA-A	p. 42
○ LA-SGA-E	p. 53
• Contribution à la surveillance épidémiologique ou à l'alerte	p. 61
LA-SGA-A	p. 62
LA-SGA-E	p. 69
• Conseils aux professionnels	p. 70

E. Liste des publications	p. 71
○ Publications nationales	p. 71
○ Publications internationales	p. 71
○ Communications nationales	p. 76
○ Communications internationales	p. 78
○ Conférences sur invitation	p. 79
○ Collaborations nationales et internationales	p. 80
F. Description des démarches qualité mises en œuvre	p. 81
G. Description de l'infrastructure informatique	p. 81
H. Programme de travail quinquennal 2012-2016	p. 82
○ Expertise	p. 83
○ Surveillance épidémiologique	p. 84
○ Alerte	p. 84
○ Information, Formation, Conseil	p. 85

## A. Fiche d'identité du laboratoire coordonnateur et des laboratoires associés

### CNR-*Strep* coordonnateur

#### **Coordonnées :**

Service de Bactériologie  
Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca (APHP)  
Bâtiment Jean Dausset  
27 rue du Faubourg Saint Jacques  
75014 Paris  
Tel : +33 1 58 41 15 61; - 15 60  
Fax : +33 1 58 41 15 48

#### **Responsable Scientifique :**

Pr Claire Poyart  
Courriel : [claire.poyart@cch.aphp.fr](mailto:claire.poyart@cch.aphp.fr)

#### **Responsable Administratif :**

M. Pascal de Wilde  
Directeur du Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)  
27 rue du Faubourg Saint Jacques  
75014 Paris  
Tel : 01 58 41 10 01  
Courriel : [pascal.de-wilde@cch.aphp.fr](mailto:pascal.de-wilde@cch.aphp.fr)

## **Laboratoires associés**

### **CNR-*Strep* Streptocoques du groupe A- enfant (LA-SGA-E)**

#### **Coordonnées :**

Service de Microbiologie  
Hôpital Robert Debré (APHP)  
48, Boulevard Sérurier  
75019 PARIS  
Tel : +33 1 40 03 23 40  
Fax : +33 1 40 03 24 50

#### **Responsable Scientifique :**

Pr Edouard Bingen  
Courriel : [edouard.bingen@rdb.aphp.fr](mailto:edouard.bingen@rdb.aphp.fr)

#### **Responsable Administratif :**

##### **Mme Christine GIRIER-DIEBOLT**

Directrice de l'Hôpital Robert Debré (APHP)  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)  
Groupement Hospitalier Universitaire Nord

## **Technologies moléculaires innovantes (TMI)**

### **Coordonnées :**

Unité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif  
25 rue du Dr Roux  
Institut PASTEUR  
75724 Paris Cedex  
Tel. +33 1 45 68 88 10  
FAX. +33 1 45 68 89 38

### **Responsable du laboratoire associé:**

Pr Patrick TRIEU-CUOT  
Courriel : [patrick.trieu-cuot@pasteur.fr](mailto:patrick.trieu-cuot@pasteur.fr)

### **Responsable de l'Institution de rattachement:**

Pr Alice DAUTRY,  
Directrice Générale de l'Institut PASTEUR.  
25 rue du Dr Roux  
Institut PASTEUR  
75724 Paris Cedex  
Tel. +33 1 40 61 30 62  
Courriel : [alice.dautry@pasteur.fr](mailto:alice.dautry@pasteur.fr)

## B. Présentation et motivation

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

Les streptocoques sont à l'origine des pathologies infectieuses fréquentes, souvent bénignes (infections non invasives), mais parfois très sévères (infections invasives). La morbidité, la gravité et la mortalité de ces infections restent élevées dans les pays industrialisés et dans les pays en développement malgré des progrès considérables dans les domaines du diagnostic clinique, bactériologique et de la prophylaxie (antibio- et immunothérapie). Les principaux streptocoques responsables d'infections sont les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques des groupes A et B de Lancefield, respectivement *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *Streptococcus agalactiae* (SGB). Les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques des groupes C et G et les streptocoques non groupables, également appelés streptocoques viridans, sont plus rarement isolés. Les missions du Centre National de Référence des streptocoques (CNR-*Strep*), créé en avril 2006, ont principalement été focalisées sur les deux pathogènes majeurs: SGA et SGB. Le contrôle des infections causées par ces deux pathogènes, qui implique une meilleure connaissance des facteurs tant épidémiologiques que microbiologiques, justifie l'existence d'un CNR dédié aux streptocoques. Une importante activité d'expertise pour les autres espèces de streptocoques a également été réalisée, mais ne sera pas développée dans ce préambule.

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

Le SGA est un pathogène humain responsable d'infections non invasives bénignes, telles que l'angine et l'impétigo, ainsi que d'infections invasives graves (bactériémies, érysipèles, dermohypodermes nécrosantes (DHN), infections puerpérales, pleuropneumopathies, méningites qui peuvent être associées à un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) (Carapetis JR et al. *Lancet Infect Dis.* 2005; **5**: 685).

En France, les données du réseau EPIBAC montrent que les infections invasives (LCR ou d'hémocultures) ont augmenté de 32% entre 2000 et 2006 (1,2 à 2 cas /100.000 habitants). En 2007, l'incidence globale des infections invasives à SGA en France a été estimée à 3,1 cas/100.000 habitants (Lepoutre et al; en révision) et était stable en 2008 and 2009 (respectivement 2,4 et 2,6 cas /100.000 habitants; [www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees.htm)). Le taux de mortalité des infections invasives à SGA est estimé entre 10 et 16 % toutes pathologies confondues et est très élevé en cas de SCTS (35 à 75%), de DHN (20 à 45%) et de méningites (27%).

La surveillance épidémiologique des infections à *S. pyogenes* repose principalement sur la détermination du génotype *emm* et la recherche, par des techniques d'amplification génique, des gènes de virulence (toxines superantigènes et un facteur impliqué dans la résistance au complément). La surveillance aux antibiotiques est également indispensable puisque le SGA reste sensible aux  $\beta$ -lactamines, traitement de référence des infections streptococciques. La surveillance exercée depuis plusieurs années avait montré l'augmentation de la résistance aux antibiotiques du groupe des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS). En 2004, des études nationales montraient que 20 à 30% des souches étudiées étaient résistantes aux MLS (Bingen E, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; **48**: 3559). A l'instar d'autres pays Européens, les données du CNR-*Strep* sur la période 2006-2010 confirment la diminution des taux de résistance aux macrolides (10,9% en 2006 et 5% en 2010; Plainvert et al. soumis).

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

Le SGB est la première cause d'infections néonatales et l'une des premières causes de mortalité chez le nouveau-né à terme en France et dans les pays industrialisés (Edwards MS, Saunders; 2005:1091). Les infections néonatales à SGB sont différenciées en i) syndrome précoce, qui apparaît dans la première semaine de vie (<7 j) et, pour près de 80 % des cas, dans les premières 24 heures et ii) syndrome tardif, qui est défini par une infection débutant au-delà de la première semaine de vie et pouvant survenir jusqu'à plusieurs mois après la naissance. La méningite, plus fréquente dans ce dernier contexte (26 à 66 % des cas selon les études), peut provoquer des séquelles neurologiques sensorielles, motrices ou mentales importantes. Les taux de mortalité associés aux syndromes précoce et tardif sont similaires variant de 3 à 12 % selon les études. Les recommandations du Center of Disease Control (CDC) aux Etats-Unis, récemment réactualisées en 2010 et de l'ANAES en France (*ANAES Clinical Practice Guidelines* 2001) pour la prévention du risque d'infection néonatale précoce, préconisent un dépistage systématique du SGB par un prélèvement vaginal (PV) de toutes les femmes enceintes entre 34 et 38 semaines d'aménorrhées

(SA) et une antibioprophyllaxie au moment de l'accouchement (Verani et al *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1) en cas de positivité à SGB.

Cette stratégie de prévention a permis de réduire de façon significative l'incidence des infections néonatales précoces aux Etats-Unis (1,7/1.000 naissances vivantes en 1980 à 0,37/1.000 en 2006; Phares et al. *J.A.M.A* 2008;299 :2056) et en France (0,69/1000 naissances vivantes en 1997 pour 0,27/1000 en 2006; Jourdan-Da Silva et al. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;14-15:110). En revanche, l'incidence des infections néonatales tardives n'a pas été modifiée par cette stratégie de dépistage systématique. Les données du CNR-*Strep* montrent que la répartition entre les souches responsables d'infections précoces et tardives était remarquablement stable au cours des années 2006-2010, ces dernières étant maintenant deux fois plus importantes en nombre de cas.

Par ailleurs, des études d'épidémiologie ont montré qu'un clone de sérotype capsulaire III dénommé ST-17 était responsable de la majorité des infections néonatales et de la quasi-totalité des méningites. L'analyse des souches reçues au CNR-*Strep* montre que ce clone représente 66% des souches isolées d'infections néonatales invasives (hémoculture et/ou liquide céphalo-rachidien) et plus de 80% de celles isolées de méningites. À l'inverse, il représente moins de 13% des SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (Poyart C et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14:1647; Tazi A, et al. *J Exp Med.* 2010; 207:2313). L'association du clone «hypervirulent» ST-17 aux cas de méningites du nouveau-né est décrite pour tous les pays ayant des données épidémiologiques disponibles (i.e. Europe, USA, Canada).

En dehors du contexte néonatal, le CNR-*Strep* a analysé les données épidémiologiques et les caractéristiques microbiologiques des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte. Les données obtenues montrent que ces infections surviennent majoritairement chez des personnes > 65 ans, où elles se manifestent par une bactériémie isolée dans 46 % des cas, et que les infections osseuses et ostéo-articulaires constituent la deuxième manifestation clinique des infections invasives à SGB chez l'adulte.

En ce qui concerne la résistance aux macrolides chez les SGB, les données du CNR-*Strep* montrent, à l'inverse de la tendance observée chez le SGA, une évolution croissante de la résistance aux macrolides qui est liée à l'expansion d'un clone appartenant au sérotype V.

#### **Justification et motivation des candidats :**

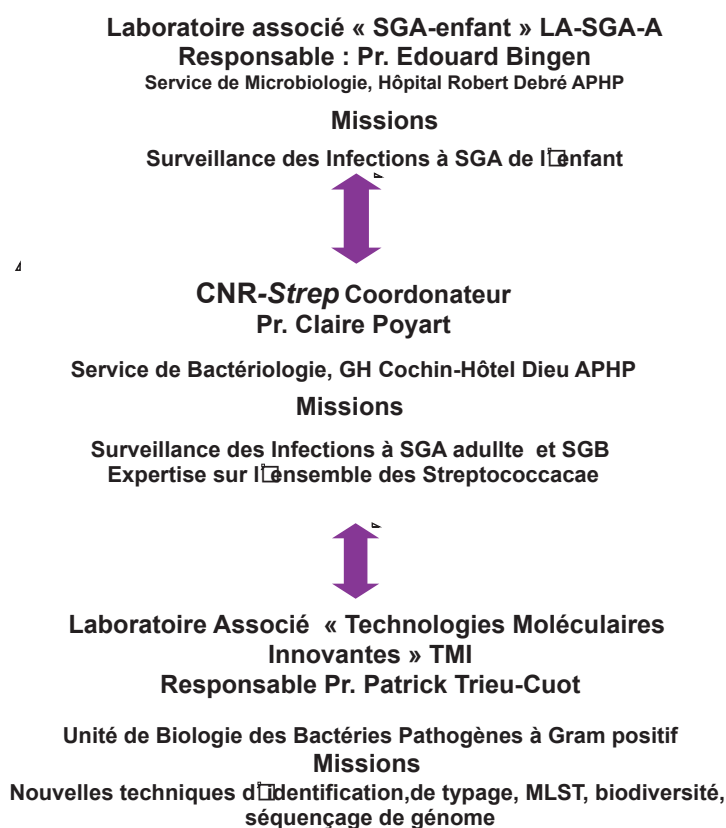
Le Pr Claire POYART travaille depuis plus de 15 ans sur les streptocoques, en particulier sur le SGB, et coordonne depuis 2006 le CNR-*Strep*. Ses travaux incluent l'analyse des données épidémiologiques, la dissection des mécanismes moléculaires rendant compte de la pathogénicité des streptocoques, et le développement d'outils diagnostics. Elle est chef de service d'un laboratoire de bactériologie dont l'activité annuelle est de 19M de B et qui est doté des équipements les plus récents dans le domaine du diagnostic microbiologique. Elle est également responsable d'une équipe INSERM, dont les travaux de recherches sont consacrés aux streptocoques. Le Pr Anne BOUVET, responsable du LA-SGA-A 2006-2011, travaille depuis de très nombreuses années sur les streptocoques, en particulier les SGA. Elle est membre des différentes instances nationales et internationales sur cette thématique. Le Pr Edouard BINGEN possède une expertise reconnue les pathologies invasives ou non invasives de l'enfant due à SGA. E. BINGEN est membre du Haut Conseil de Santé Publique (section des maladies transmissibles) depuis 2007 (renommé en 2011). Il est responsable de l'équipe de recherche universitaire EA 3105. Le Pr Patrick TRIEU-CUOT possède 30 ans d'expérience dans le domaine de la résistance aux antibiotiques, en particulier les entérocoques et les streptocoques, et plus de 15 ans d'expérience sur la virulence du SGB. Il est à l'origine du développement de nombreux outils diagnostics basés sur l'analyse de gènes et de génomes. Il est membre de l'"Editorial Board" de la revue de l'ASM « Antimicrob. Agents Chemother. », dirige une Unité de Recherche à l'Institut Pasteur et est Directeur du Département de Microbiologie de cet Institut. Par ailleurs, il est coordinateur du DIM "Maladies Infectieuses" pour la région Ile de France.

Les travaux du CNR-*Strep* ont donné lieu à plus 61 publications internationales dévolues aux streptocoques et dont 38 sont directement liées à l'activité du CNR, 13 publications nationales, 29 communications nationales et 19 internationales.

## C. Descriptif des Capacités du Laboratoire coordonnateur et des deux Laboratoires Associés (LA)

### Organisation du Futur CNR-*Strep*

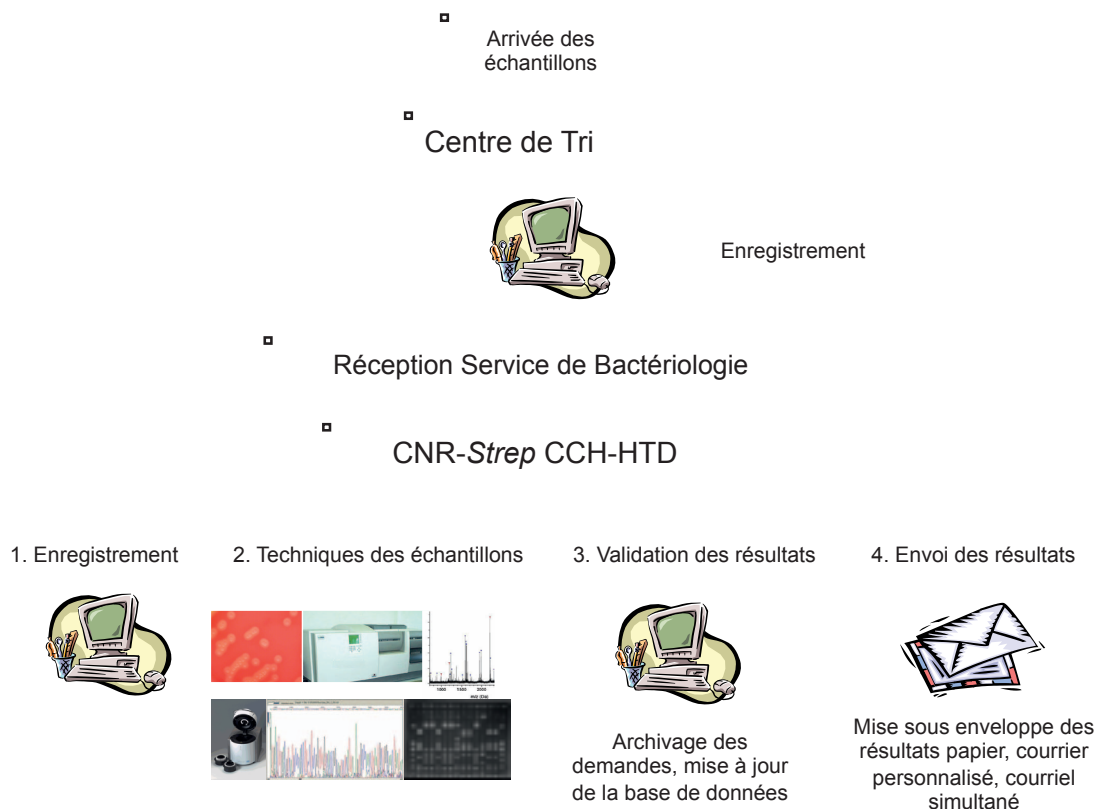
La diversité, l'étendue des problèmes et des questions posées par les infections à streptocoques justifient cette demande de recréation d'un Centre National de Référence des streptocoques : le CNR-*Strep*. Dans ce but le Pr. Claire Poyart (Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu-Broca) recandidate pour assurer la coordination du CNR-*Strep* et fédérer un réseau de deux laboratoires experts associés dont les complémentarités et les synergies permettront de répondre au cahier des charges des missions imparties au CNR. Depuis le regroupement des services de bactériologie de Cochin et de l'Hôtel Dieu dans un nouveau bâtiment de biologie (Bât. Jean Dausset) sur le site de Cochin, le laboratoire associé des streptocoques du groupe A de l'adulte et le CNR-*Strep* coordonnateur sont depuis Mai 2010 localisés sur le même site et dans un même laboratoire. Le regroupement des activités à faciliter la mutualisation des personnels et des techniques existantes. Le CNR-*Strep* coordonnateur assurera donc l'expertise de la totalité des streptocoques en dehors des SGA isolés chez l'enfant qui sera assurée par le LA-SGA –enfant existant sous la responsabilité du Pr. Edouard Bingen. Le laboratoire associé « technologie moléculaires innovantes » (TMI-IP) sera sous la direction du Pr. Patrick Trieu-Cuot et sera plus particulièrement impliqué sur les aspects fondamentaux et moléculaires des études concernant les investigations épidémiologiques (outils moléculaires d'identification de typage, techniques de Multilocus Sequencing Typing, développement de « micro arrays », séquençage de souches à haut débit).





## Circuit des échantillons

Les échantillons biologiques sont réceptionnés dans un centre de tri, enregistrés dans le système informatique (traçabilité de la réception), puis acheminés au laboratoire de bactériologie où l'échantillon sera enregistré dans le système de gestion informatique du laboratoire dans une rubrique dédiée à l'activité du CNR-*Strep* selon le schéma suivant.



Le CNR-Coordonnateur est destinataire et réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. Les souches de SGA isolées chez l'enfant (environ 120 souches/an) sont envoyées dans les 48 heures au laboratoire associé SGA-E (Hôp. Robert Debré) par la case de l'APHP.

### Transmission des résultats expertisés.

Les résultats d'expertise sont envoyés par courrier aux correspondants dans des délais qui sont fonction de l'urgence de l'expertise demandée. Le délai moyen pour l'envoi d'un résultat est de 2 semaines. En cas d'urgence, cas groupés et investigations d'épidémies les premiers résultats sont envoyés en moins de 7 j et en complément, des résultats intermédiaires sont discutés par téléphone et transmis par courriel.

## Moyens affectés au CNR-*Strep* et aux Laboratoires associés.

### CNR-*Strep* GH COCHIN-HÔTEL DIEU

Le regroupement des activités à faciliter la mutualisation des personnels et des techniques existantes. Le laboratoire coordonnateur qui inclut dès à présent l'activité LA-SGA adulte est constitué et organisé depuis Mai 2010 en personnels, locaux et équipements comme suit.

#### Equipe

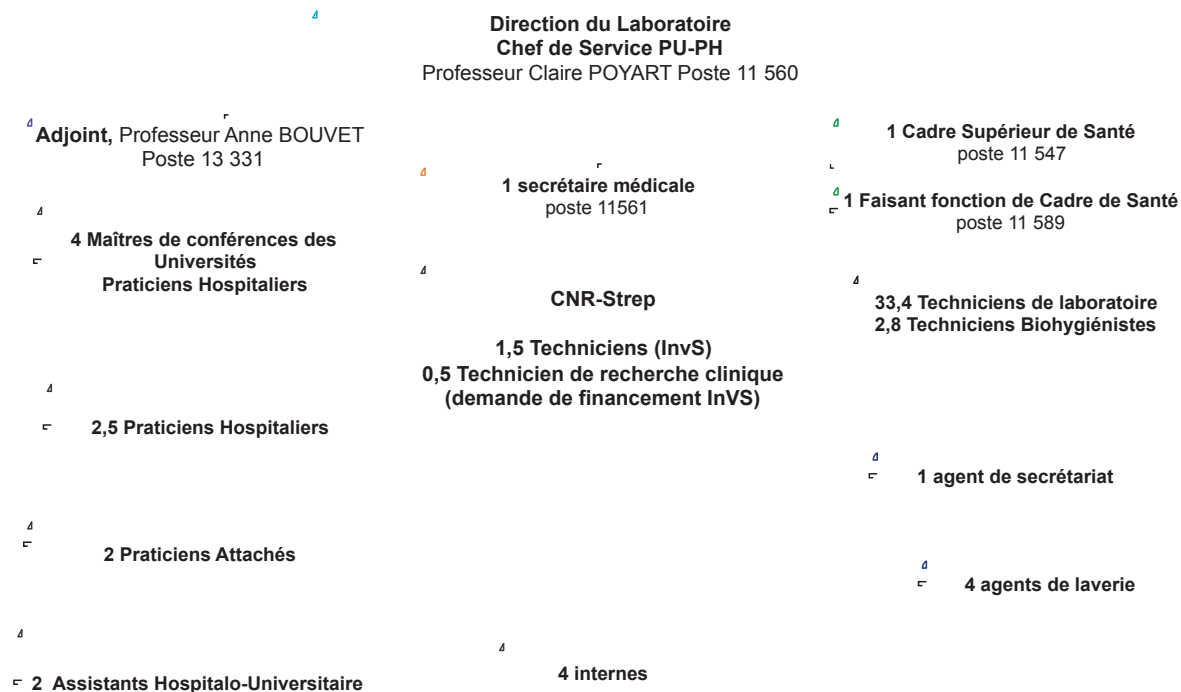
Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca, Co-Directeur équipe « Barrières et pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN, Responsable scientifique du CNR- <i>Strep</i>	0,125
BOUVET Anne	PU-PH, adjoint et co-responsable du CNR- <i>Strep</i> service de Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,125
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie GH Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,125
PLAINVERT Céline	AHU, service de Bactériologie GH Bactériologie GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca, équipe « Barrières et Pathogènes », INSERM U1016, Institut COCHIN,	0,125
DMYTRUK Nicolas	Technicien (financement InVS)	0,5 ETP
TOUAK Gérald	Technicien (financement InVS)	0,5 ETP
A recruter	Technicien de recherche clinique	0,5 ETP

Deux techniciens sont nécessaires pour assurer l'intégralité de la prise en charge des missions du CNR-*Strep* coordonnateur. Durant la précédente mandature (2006-2010), l'InVS a contribué au financement de deux ETP TLA pour l'ensemble du CNR et des laboratoires associés, se répartissant à part égale entre les différents laboratoires, soit 0,5 ETP. Dans le cadre du renouvellement, une demande de 1,7 ETP TLA est demandée pour le CNR coordonnateur dont l'activité inclut la totalité de la réception des souches de SGA, SGB, autres streptocoques, l'expertise microbiologique décrite dans les missions pour 90 % des souches. Une demande de technicien de recherche clinique, pour assurer la gestion des bases de données du CNR-*Strep*, l'envoi des résultats expertisés et validés par les biologistes responsables, ainsi que la création d'un site Web et sa mise à jour régulière est également demandée. Le CNR-*Strep* agit en synergie avec l'équipe de recherche « Barrières et Pathogènes » de l'Institut Cochin INSERM 1016, dirigée par Claire Poyart. Un biologiste est présent ou joignable par téléphone directement ou par l'intermédiaire d'une secrétaire ou d'un technicien tous les jours, y compris les samedis, dimanches et jours fériés, de 7 h 30 à 18 h 30 au 01 58 41 15 44 ; 15 60 ; 15 61.

Fax : 01 58 41 15 48 ; Portables : Claire Poyart 06 43 43 37 92 ; Anne Bouvet 06 17 08 21 80.

Courriel : [claire.poyart@cch.aphp.fr](mailto:claire.poyart@cch.aphp.fr) ; [celine.plainvert@inserm.fr](mailto:celine.plainvert@inserm.fr) ;  
[julien.loubinoux@htd.aphp.fr](mailto:julien.loubinoux@htd.aphp.fr) ; [anne.bouvet@htd.aphp.fr](mailto:anne.bouvet@htd.aphp.fr)

## ORGANIGRAMME DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE GH COCHIN-HÔTEL DIEU-BROCA



## **Curriculum vitae Pr Claire POYART**

### **CNR-Strep Coordonnateur**

**Nom** : POYART  
**Prénom** : Claire  
**Date de naissance** : 18/01/1958  
**Nationalité** : Française

#### **Titres et Diplômes**

1991 : Thèse de Médecine Université Paris 6  
 1992 : Doctorat de Microbiologie, Université Paris 7  
 1997 : Habilitation à Diriger les Recherches (HDR), Université Paris 5

#### **Carrière Scientifique et Position actuelle**

1991 – 2003 : MCU-PH, CHU Necker-Enfants Malades, Université Paris 5  
 2003-... : PU-PH, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris 5 (PU-PH) Chef de Service du Laboratoire de Bactériologie du GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca.  
 2006- ... : Co-Responsable de l'équipe « Barrières et Pathogènes », INSERM1016  
 2006- ... : Responsable du Centre National de Référence des Streptocoques

#### **Laboratoires de Recherche Fréquentés**

1987-1990 : Unité des Agents Antibactériens, Institut Pasteur  
 1991-2003 : INSERM U411 puis U570, Necker.  
 1997-2003 : Laboratoire Mixte Pasteur-Necker de Recherche sur les Streptocoques, Necker  
 09/2003-12/2005 : Laboratoire de Recherche de Bactériologie, Faculté de Médecine Cochin  
 2004-... : Unité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram Positif, Institut Pasteur  
 2006-... : INSERM 1016, Equipe « Barrières et Pathogènes », Institut Cochin

#### **Administration de la Recherche**

1999 – 2003 : Membre élu de la CSS 3 de l'INSERM  
 2000 – 2003 : Membre élu du conseil de gestion de la Faculté Médecine Necker  
 2003 : Expert CEE nommé pour 6th PCRD  
 2000-2003 : Membre nommée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS),  
 2003 : Membre nommé du jury d'admission des CR de l'INRA  
 2003-... : Membre de la commission INSERM des contrats d'interface  
 2003-... : Expert pour l'évaluation des dossiers du MRT  
 2004-... : Membre de la commission INSERM pour les postes d'accueil  
 2006-... : Co-directeur du Département Biologie cellulaire et interactions hôtes pathogènes  
 2007-... : Présidente de la Commission Recherche du CCM du Groupe Hospitalier Cochin  
 2008 : Expert AERES  
 2008 : Membre du Comité pour l'évaluation de l'université de Lund (Suède)  
 2009-2010 : Déléguée scientifique AERES (vague A)  
 2011-2014 : Scientific Advisory Board Statens Serum Institute  
 2011-... : Conseil Scientifique de la Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse.

#### **Activités d'enseignement**

Enseignement de Bactériologie Médicale, Faculté de Médecine Paris Descartes; M2 Microbiologie, Univ. Paris 11 et Paris 6 ; DU d'antibiotiques, Univ. Paris 7 ; DI de Microbiologie, 3eme année INAPG ; Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur ; M2 de Microbiologie médicale et moléculaire, Paris Descartes.

#### **Etudiants : Thèses et Masters**

Direction thèse de Microbiologie de Paris 6 et Paris 5, 2 thèses ED GC2ID en cours, de 3 DEA, 4 M2, de 7 mémoires de DES.

#### **Contrats de Recherche**

2004 : Aide à l'implantation d'une nouvelle équipe  
 2006 : Contrat ANR MIME « StrepRespire » Coordonnateur A. Gruss  
 2006 : Contrat 6 PCRD « MOSAR » Coordonnateur C. Brun-Buisson  
 2008 : Contrat ANR « HyperVirGBS » Coordonnateur C. Poyart  
 2008 : Contrat Eranet Pathogenomic «Streptomics » Coordonnateur P. Kovarik  
 2010 : ANR « FattyBact » Coordonnateur A. Gruss  
 2010 : Equipe FRM  
 2011 : Financement High Council for Scientific and Technological Cooperation between France-Israel Complexity in Biology: Molecular Aspects of GAS Infectious Diseases

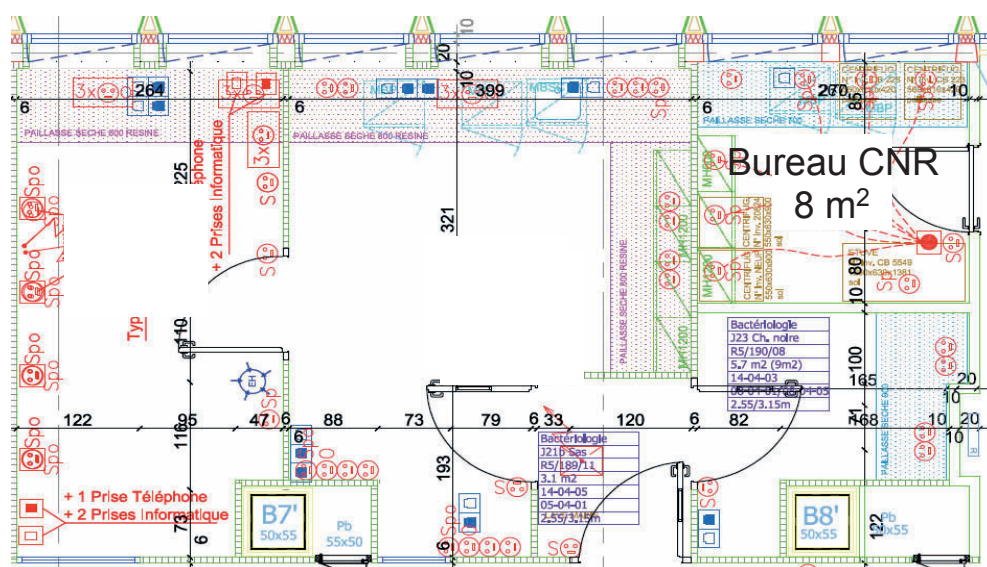
#### **Bibliométrie**

Score SIGAPS = 929 ; 110 articles référencés dans Pub Med, moyenne des citations par item= 27,92 ; h-index = 32

## Locaux et Equipements

Le CNR-*Strep* est intégré dans la structure du laboratoire de bactériologie du groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca. Le laboratoire de bactériologie est localisé au 5<sup>ème</sup> étage du Bâtiment de biologie Jean Dausset, dont il occupe l'intégralité de l'étage sur une surface d'environ 900 m<sup>2</sup>. Une surface de 38 m<sup>2</sup> se répartissant en 30 m<sup>2</sup> de laboratoire de type L2 et 8 m<sup>2</sup> de bureau est dédiée à l'activité du CNR-*Strep* (plan représenté ci-dessous). Il bénéficie de l'ensemble de la structure du service et partage notamment: un secrétariat, des bureaux pour les responsables et les biologistes, une bibliothèque – salle de réunion.

### CNR-*Strep* : 38,4 m<sup>2</sup>



## Equipements

Un équipement propre à l'activité du CNR est localisé dans ce laboratoire, les autres équipements étant mutualisés avec ceux des laboratoires hospitaliers, INSERM1016 et universitaires.

L'équipement dédié dans les locaux du CNR :

- Equipement de base pour cultures de bactéries
- Microscope
- Etuve atmosphère normale et CO<sub>2</sub>
- Une centrifugeuse de paillasse
- Des blocs chauffants
- 2 Congélateurs à -20°C et 2 réfrigérateurs
- Poste de sécurité microbiologique de type II
- Rangements pour conservation des archives

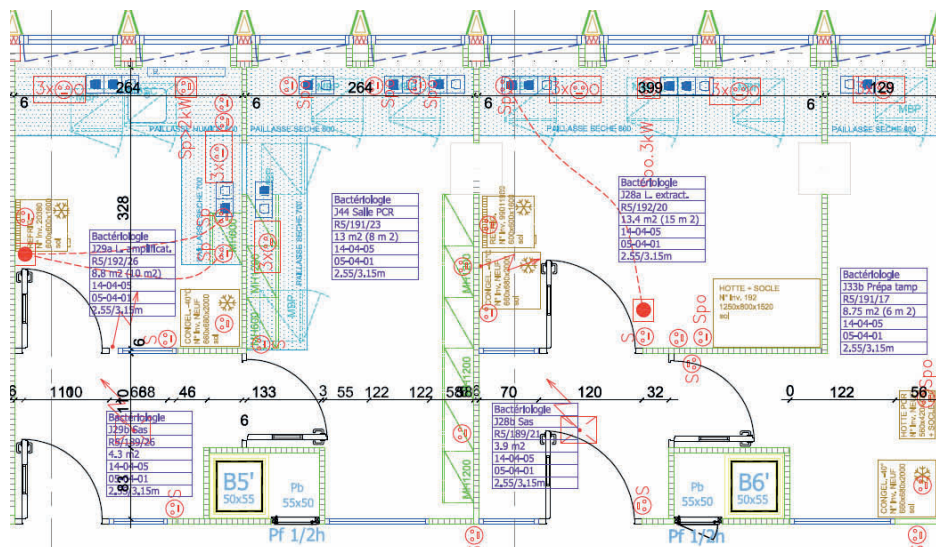
- Equipements informatiques (3 Ordinateurs, 2 imprimantes) de bureau en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital.
- Logiciel de gestion de laboratoire (Alpha S puis Glims, Mai 2011)
- Logiciels de bureautique (Pack Office)
- Logiciel d'analyse de séquence
- Accès Internet protégé.

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

#### *Techniques de microbiologie phénotypique*

- 1 Spectromètre de Masse Maldi-Tof (depuis Février 2011, Bruker)
- 2 Automates d'identification et d'antibiogramme de type Vitek2 (bioMérieux)
- 2 Appareils SirScan permettant une Lecture Interprétative des Antibiogrammes (I2A)
- 8 Congélateurs à -80°C

*Techniques de biologie moléculaire sont 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)
- Une pièce « amplification » comprenant :
  - 4 Thermocycleurs
  - 2 Thermocycleurs de PCR en temps réel (LC480, Roche)
- Une Pièce post-PCR comprenant :
  - Appareil d'électrophorèse en champ pulsé (Chef mapper Biorad)
  - Matériel d'électrophorèse en gel d'agarose
  - Appareils de capture électronique des images (Gel docXRS /Biorad)
  - Automate de rep-PCR (Diversilab, bioMérieux)

## Laboratoire Associé SGA-Enfant (Hôpital Robert Debré)

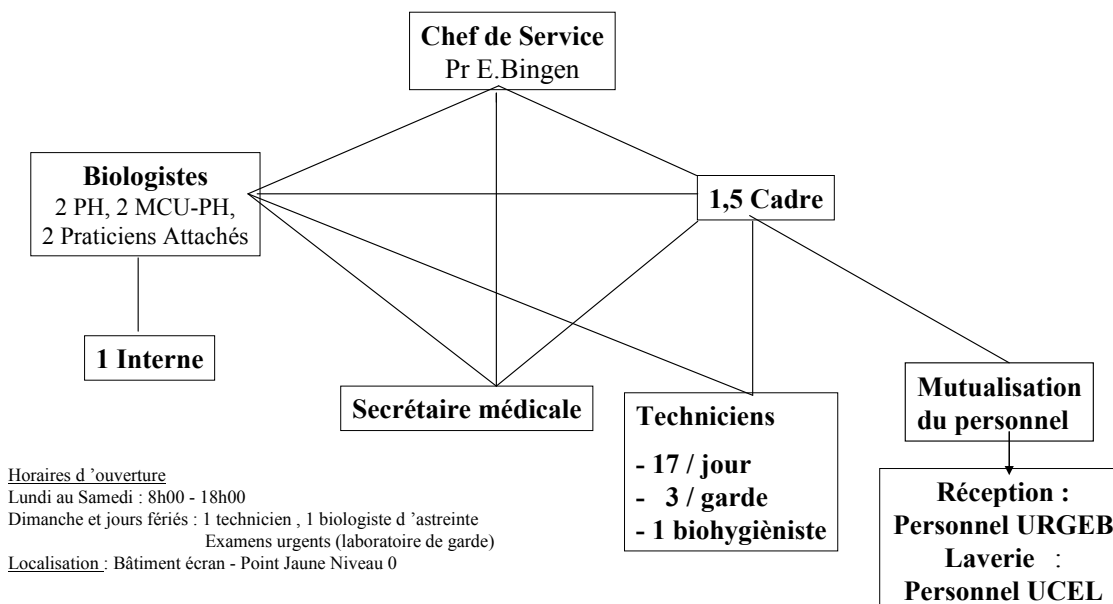
### Equipe

Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
Bingen, Edouard	PU-PH, Chef du service de Microbiologie, Hôpital Robert Debré, Responsable scientifique du LA-SGA-E CNR- <i>Strep</i>	0,125
Bidet, Philippe	MCU-PH, service de microbiologie, Hôpital Robert Debré	0,125
Doit, Catherine	PH, service de microbiologie, Hôpital Robert Debré	0,125
Mariani, Patricia	PH, service de microbiologie, Hôpital Robert Debré	0,1
Liguori, Sandrine	Technicien supérieur (financement InVS)	0,5

Cette équipe est complétée par l'ensemble des techniciens du Service de Microbiologie de l'Hôpital Robert-Debré de l'Université Paris 7, 48 Bd Séurier, 75019 Paris.

Les biologistes sont joignables pendant les heures d'ouverture du service de Microbiologie de l'Hôpital Robert-Debré : tous les jours, y compris les samedis, dimanches et jours fériés de 8 h 30 à 18 h 30. **Tél. : 01 40 03 23 40**, Fax : 01 40 03 24 50. Edouard Bingen est joignable par l'intermédiaire de ses collaborateurs ou directement : bureau **01 40 03 23 40**; portable **06 17 33 95 08**.

### Organigramme du Service de Microbiologie



## **Curriculum vitae Pr Edouard BINGEN**

**NOM** : BINGEN

**Prénom** : Edouard

**Date de Naissance** : 27/08/1946

**Nationalité** : Française

### **1. Position actuelle :**

- **Chef de Service** depuis le 01.10.95 - Service de Microbiologie - Hôpital Robert Debré (Paris) Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- **Professeur des Universités - Praticien Hospitalier Classe exceptionnelle** Faculté de Médecine Université Denis Diderot – Paris VII
- **Directeur de l'Equipe d'Accueil (EA 3105)** Université Denis Diderot –Paris VII « Laboratoire d'Etudes de génétique Bactérienne dans les infections de l'enfant ».
- **Directeur du Laboratoire associé du Centre National de Référence** « *Escherichia coli*, - *Shigelles* » 2002-2011
- **Directeur du Laboratoire associé du Centre National de Référence** « Streptocoque du groupe A chez l'enfant » 2006 -2011

### **2. Activités d'Enseignement**

Enseignement de Bactériologie Médicale, Faculté médecine Paris 7; DI & D4 de Microbiologie ;  
M2 Microbiologie Univ. Paris 11; DU d'antibiotiques, Univ. Paris 7 ;

### **3. Expertises**

- Mission Scientifique Technique et Pédagogique, Département Biologie, Médecine, Santé (DSPT5) (2005- 2007)
- Membre élu du Conseil d'Administration de la Société Française de Microbiologie (2007-2009)
- Différentes missions d'expertise auprès de : DRC AP-HP, CNRC Ministère de la Santé, Medical Committee of Cystic Fibrosis (GB), ANAES, AFSSAPS et Commission Européenne de Bruxelles.
- Membre du comité d'organisation de la **Conférence de Consensus** « Méningite bactérienne communautaire de l'enfant et de l'adulte » (2007-2008)
- Expert CNR *E. coli* Belge 2011
- Expert AERES 2011

### **4. Fonctions Administratives et autres responsabilités collectives**

- **Hôpital Robert Debré**, Vice-Président du CLIN, Membre du bureau du CCM, Président élu de la Commission des Effectifs, Membre du Comité du Médicament, Référent en antibiothérapie
- **Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique** : Membre élu du Conseil Scientifique (depuis 2003).
- **AFSSAPS** : Membre du Groupe de Travail Anti-infectieux (depuis 2007) Expert à la Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (depuis 2008)
- **Comite technique des vaccinations** Invité Permanent (Arrêté du 25 septembre 2002) (2002 -2008).
- **Haut conseil de la sante publique** : Membre de la commission spécialisée « maladies transmissibles » (2009 - 2011). Membre de la commission spécialisée « maladies transmissibles » (re-nomination en 2011) Groupe de travail du comité de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques : Membre du groupe 3 : communication professionnelle (depuis 2009).

### **5. Bibliométrie**

Score SIGAPS : **196** ; Facteur H : **34**



## **Curriculum vitae Philippe Bidet**

**Nom :** Bidet  
**Prénom :** Philippe  
**Date de Naissance :** 18/08/1967  
**Nationalité :** Française

### **Titres et Diplômes**

- 1996 : Doctorat en médecine (CHU de Caen).
- 1998 : DEA d'écologie microbienne, (Universités Paris 5 et Paris 11)
- 2003 : DU « Antibiotiques et Antibiothérapie » (Université Paris 7)
- 2007 : Doctorat Sciences de la Vie et de la Matière, Ecole doctorale Gc2ID (Université Paris 5)

### **Membre de Sociétés Savantes**

- Société Française de Microbiologie.

### **Cursus Hospitalo-Universitaire et Principales Responsabilités**

- 1991-1996 : Interne des Hôpitaux de Caen.
- 1996-2000 : Attaché des Hôpitaux de Paris, Laboratoire de Bactériologie de l'hôpital Saint-Antoine, et Laboratoire de Virologie de l'hôpital Hôpital Armand Trousseau.
- 2000-2004 : Assistant Hospitalo-Universitaire, Laboratoire de Microbiologie de l'hôpital Robert-Debré, Paris et Faculté de médecine Bichat, université Paris VII
- 2004-2005 : Attaché-Chef de clinique, Laboratoire de Microbiologie de l'hôpital Robert-Debré, Paris et Faculté de médecine Bichat, université Paris VII
- Depuis 2005 : Maître de Conférence Des Universités - Praticien Hospitalier, Laboratoire de Microbiologie de l'hôpital Robert-Debré, Paris et UFR de médecine, université Paris Diderot-Paris 7

### **Laboratoires de Recherche fréquentés**

- Laboratoire de bactériologie de l'hôpital Saint Antoine, Université Paris 6
- Equipe d'Accueil EA 3105, depuis 2000, Laboratoire de Microbiologie de l'hôpital Robert-Debré, Paris et UFR de médecine, université Paris Diderot- Paris 7  
"Laboratoire d'Etudes de Génétique Bactérienne dans les Infections de l'Enfant"
- Recherche appliquée dans le cadre du CNR streptocoque.

### **Activités d'enseignement**

- **Enseignement** de la Bactériologie et l'Infectiologie aux étudiants de DCEM1, DCEM3 (UFR de médecine, université Paris Diderot-Paris 7), DES de Biologie, DES de pédiatrie, DU de Réanimation en Pathologie Infectieuse (Pr Wolf et Pr Régnier, hôpital Bichat), Master 1 enseignement théorique de l'U.E. 4D (Diagnostic microbiologique) de l'université Paris Diderot-Paris 7
- **Enseignement de la Recherche** pour la formation de stagiaires et la préparation de DEA, M2 et de thèses d'université.

### **Bibliométrie**

Score SIGAPS = 656 ; 49 articles référencés dans Pub Med.

## Locaux et Equipements LA-SGA-E

Le laboratoire associé est situé au sein du Service de Microbiologie du Pr. Bingen à l'hôpital Robert Debré à Paris dont il utilise une partie de la structure, en particulier :

- Une pièce pré-PCR avec 2 postes de sécurité PCR
- Une pièce climatisée comprenant :
  - Thermocycleurs (x 3)
  - Thermocycleur de PCR en temps réel (LC480, Roche)
  - Extracteur d'ADN BioRobot EZ1(Qiagen)
- Une Pièce post-PCR comprenant :
  - Appareil d'électrophorèse en champ pulsé (Chef mapper Biorad )
  - Matériel d'électrophorèse en gel d'agarose
  - Appareils de capture électronique des images (Gel docXRS /Biorad)
- Laverie
- Réserve : matériel en verre et matériel plastique à usage unique
- Pièce de microbiologie avec :
  - Etuve standard
  - Etuve à CO<sub>2</sub>
  - Poste de sécurité microbiologique de type II
  - Microscope
  - Réfrigérateurs
- Pièce de biologie moléculaire (sans amplifiats) :
  - Etuve
  - Réfrigérateurs et congélateur (-20°C)
  - Centrifugeuses
- 2 Chambres froides
- Congélateurs à -80°C (x 2)
- Bureaux médicaux

Equipements informatiques de bureau en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital

Logiciel de gestion des laboratoires (Lab400)

Le système de gestion informatique du laboratoire inclut la gestion des analyses du LA-SGA-E.

Moyens extérieurs à la structure :

- Accès à la structure universitaire EA 3105

## Laboratoire associé "Technologies moléculaires innovantes (TMI) " (Institut Pasteur)

### Equipe

Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
1- Scientifique	Patrick TRIEU-CUOT	0,15
2- Technicien	Nicolas DMYTRUK	0,3

### Curriculum vitae Pr Patrick TRIEU-CUOT

#### Education

1981 Doctorat de 3ème cycle, Université Paris 11, Orsay, France  
 1986 Doctorat d'Etat ès-Sciences, Université Paris 7, Paris, France

#### Carrière scientifique

1983 Chargé de Recherche, INRA  
 1984 Assistant, Institut Pasteur  
 1987 Chargé de Recherche, Institut Pasteur  
 1994 Chef de Laboratoire, Institut Pasteur  
 2011 Professeur, Institut Pasteur

#### Laboratoires fréquentés

1984-1991 Unité des Agents Antibactériens, Institut Pasteur  
 1991-1993 Laboratoire des Staphylocoques et des Streptocoques, Institut Pasteur  
 1994-2003 Laboratoire de Microbiologie, INSERM U411/U570/Laboratoire Mixte Pasteur-Necker Streptocoques, Faculté de Médecine Necker  
 Depuis 2004 Unité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif, Institut Pasteur

#### Responsabilités administratives et activités d'enseignement

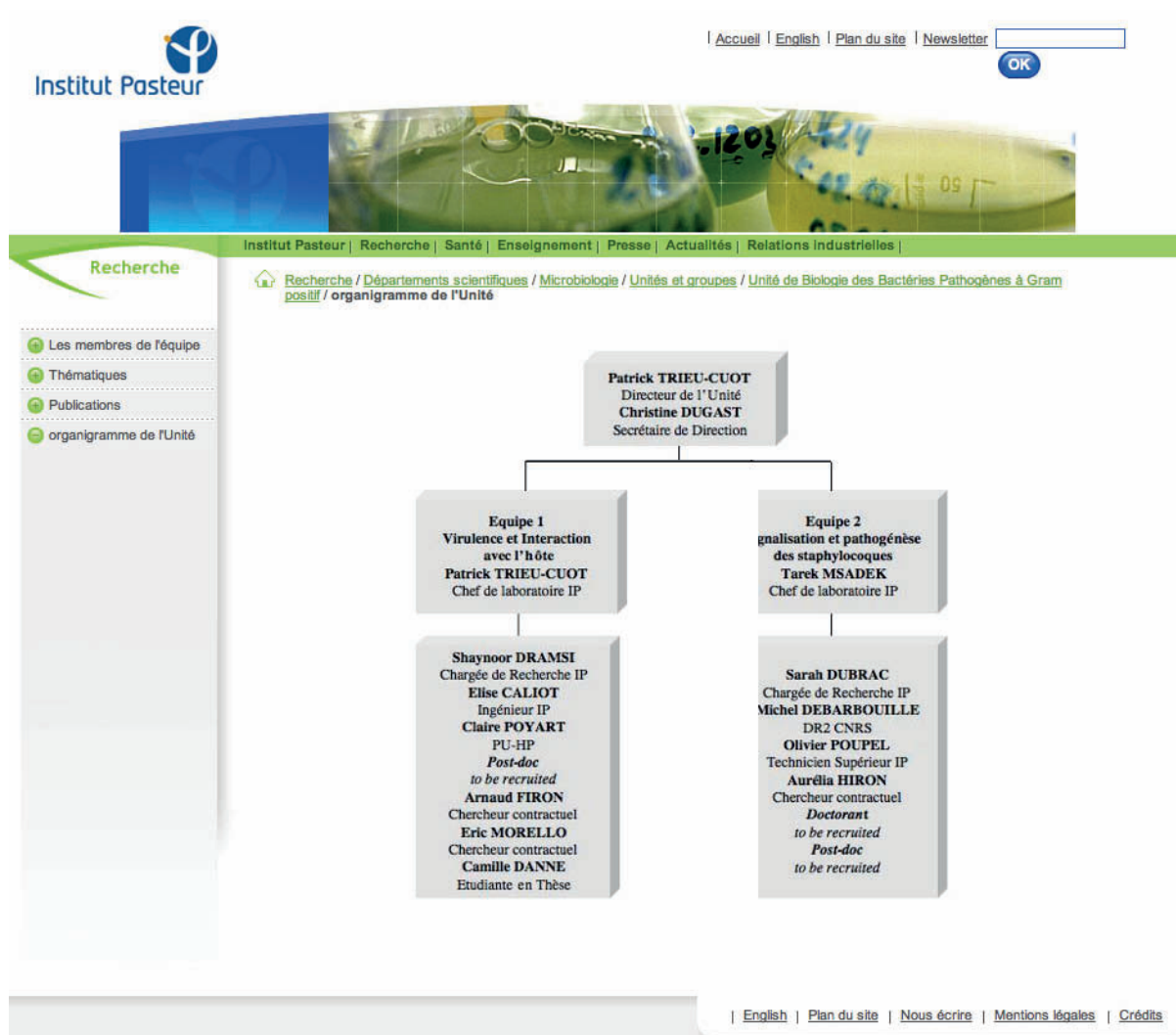
2002-2008 Membre du comité d'attribution des allocations doctorales de l'Université Paris-Diderot  
 2007-2009 Membre du Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur  
 2006-2009 Directeur-adjoint du Département de "Microbiologie" de l'Institut Pasteur  
 Depuis 2010 Directeur du Département de "Microbiologie" de l'Institut Pasteur  
 Depuis 2004 Responsable de l'Unité "Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif", Institut Pasteur  
 Depuis 2006 Membre du Comité d'Evaluation du Personnel Scientifique des Instituts du Réseau  
 Depuis 2007 Directeur du comité d'orientation stratégique de la Genopole de l'Institut Pasteur  
 Depuis 2001 Directeur du Cours "Bactériologie Médicale", de l'Institut Pasteur  
 Depuis 1997 Membre du comité d'édition de la revue "Antimicrobial Agents and Chemotherapy"  
 Depuis 2008 Responsable Scientifique du "DIM Maladies Infectieuses et Nosocomiales Emergentes" de la "Région Ile de France" (4.8 M€/année)

#### Bibliométrie

(115 papers (PubMed) in peer-reviewed scientific journals and books listed in ISI Web of Knowledge (06/01/2010; trieu-cuot OR trieuquot OR trieu-cout OR trieuquot; h-index = 42 with an average citation per item of 40.43).

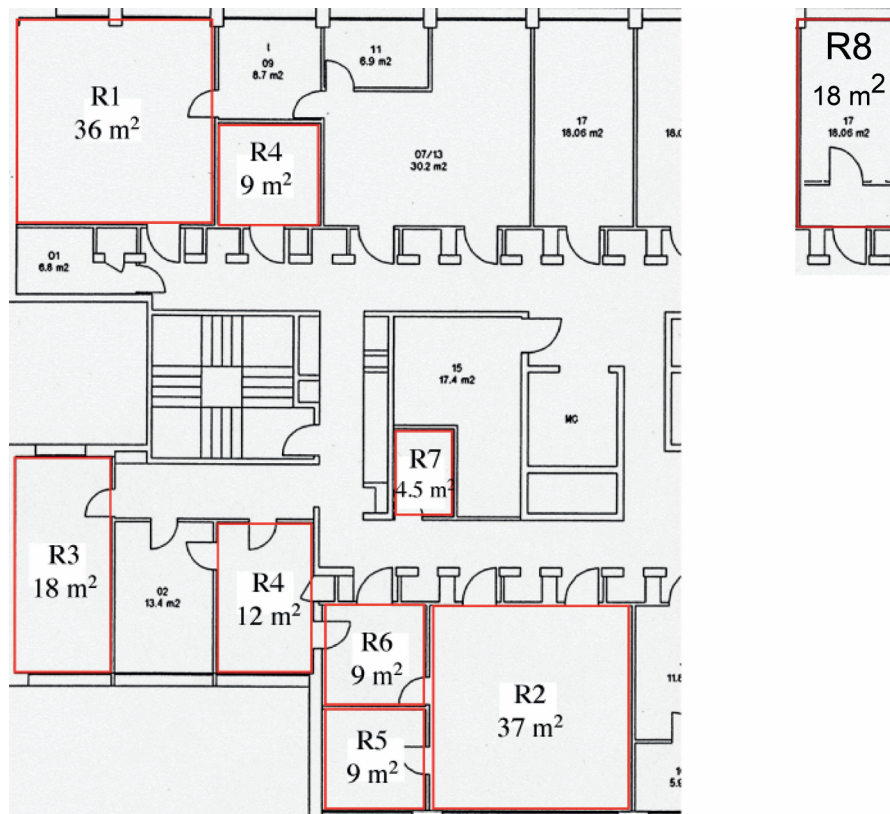
## Locaux et des équipements

L'Unité de "Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif" occupe une surface d'environ 130 m<sup>2</sup>, bureaux inclus, au 2<sup>ème</sup> étage du bâtiment Fernbach de l'Institut Pasteur. Son effectif théorique maximum (ETM) est actuellement de 14 personnes (Equipes 1 + 2).



Elle occupe :

- 2 laboratoires (R1 et R2) pouvant accueillir chacun 6 personnes (36 m<sup>2</sup> x 2)
- 1 pièce de culture L2 (R8, 18m<sup>2</sup>)
- 1 pièce noire (R7 = 4.5 m<sup>2</sup>)
- 1 pièce pour la radio-manipulation (R6 = 9 m<sup>2</sup>)
- 2 bureaux pour les scientifiques permanents (R3 and R4, 18 + 12 m<sup>2</sup>)
- 2 petits bureaux pour ingénieurs, techniciens, étudiants en thèse et post-doctorants (R3 and R4, 9 + 9 m<sup>2</sup>).



Notre Unité possède et mettra à disposition tout le matériel de microbiologie et de biologie moléculaire qui sera nécessaire à l'activité associée au CNR. Il dispose en outre :

- 4 chaînes d'électrophorèse basse tension pour l'ADN,
- 4 chaînes d'électrophorèse basse tension pour les protéines,
- 3 thermocycleurs classiques,
- 1 thermocycleur temps-réel Biorad (en cours de remplacement),
- 1 numériseur et un analyseur d'image Biorad
- 1 ultracentrifugeuse Beckman L65,
- 1 centrifugeuse basse vitesse Beckman JA,
- 1 centrifugeuses réfrigérées de paillasse,
- 4 centrifugeuses de paillasse,
- 3 congélateurs à  $-20^{\circ}\text{C}$ ,
- 3 réfrigérateurs à  $+4^{\circ}\text{C}$ ,
- 3 congélateurs à  $-80^{\circ}\text{C}$ ,
- une hotte microbiologique,
- 4 étuves dont 2 à  $\text{CO}_2$ .
- 1 pièce de culture cellulaire,
- 2 microscopes optique, dont un équipé pour la fluorescence (en cours de remplacement).

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 (CodonCode Aligner, 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.

Par ailleurs, nous avons accès à toutes les plates-formes techniques de l'Institut Pasteur et utilisons régulièrement la plate-forme 8 "Santé Publique" pour le séquençage de l'ADN (identification bactérienne et séquençage de génomes) et pour le développement et la mise en place des études de clonalité et de biodiversité (MLSTypage et comparaison génomique par hybridation -CGH- avec des microarrays Agilent). Dans ce dernier cas, nous sommes autonomes par le design des microarrays et l'analyse des données, ce qui nous permet de travailler plus rapidement et à un moindre coût.

## Activités de recherche en lien avec l'activité du CNR-*Strep*

### Résumé descriptif des thématiques de recherche dans le domaine d'expertise du CNR *Strep* Coordonnateur (C. Poyart).

Claire Poyart, coordonnateur du CNR-*Strep* est également responsable de l'équipe de recherche INSERM « Barrières et Pathogènes » Unité INSERM1016, recréée en 2010. Cette équipe collabore avec le LA-TIM (IP) pour les principales thématiques développées. Ces thématiques concernent :

- La caractérisation moléculaire et le rôle dans la virulence des gènes impliqués dans la résistance, à l'adaptation au stress oxydatif et au métabolisme de l'oxygène chez les SGB.
- La caractérisation des voies de biosynthèses des acides gras chez les bactéries à Gram positif.
- Caractérisation moléculaire des souches invasives de SGB isolées chez l'adulte en dehors de la grossesse, rôle des protéines de surface dans les infections ostéo-articulaires primitives et sur prothèses (étude en cours).
- Caractérisation du rôle dans la virulence des protéines de surface de SGB.
- Biodiversité et génomique fonctionnelle des streptocoques.
- Immunité innée et streptocoques SGA projet financé Eranet Pathogenomic.

### Résumé descriptif des thématiques de recherche dans le domaine d'expertise du LA-TMI (P. Trieu-Cuot).

Patrick Trieu-Cuot, responsable du LA "Technologies innovantes" du CNR-*Strep* est également responsable de l'Unité de recherche "Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif" à l'Institut Pasteur.

Les buts de l'activité de recherche développée dans l'unité visent à élucider les bases moléculaires de la virulence des bactéries à Gram positif à bas G+C%. En effet une meilleure compréhension du scénario physiopathologie du processus infectieux devrait contribuer au développement de nouvelles thérapeutiques ou d'outils nouveaux pour le traitement infections dues à ces bactéries. *S. agalactiae*, première cause d'infections invasives chez le nouveau-né, a été choisi comme modèle de pathogène humain extracellulaire.

Les principaux sujets de recherche sont :

- Etude de la régulation de l'expression génique en relation avec :
  - la réponse au stress
  - l'adaptation environnementale (système de régulation à deux composants)
  - l'expression des facteurs de virulence
- Composants de surface et interactions avec l'hôte
  - les acides lipotéichoïques
  - les protéines de surface ancrées au peptidoglycane et les lipoprotéines.
- **Etudes taxonomiques et identification de nouvelles espèces de *Streptococcaceae***

### LA-SGA-A (A. Bouvet)

- Superantigènes de *Streptococcus pyogenes* de génotype *emm28*.
- Streptocoques oraux résistants aux pénicillines, PHRC P040408 AOR 04 055

## Capacités Techniques du CNR-*Strep* et LAs

Les techniques réalisées par le CNR-*Strep* (Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel Dieu-Broca) et les Laboratoires associés SGA-enfants (Robert Debré) et Technologies innovantes (Institut Pasteur) sont indiquées dans le tableau qui suit :

Techniques	Streptocoque du Groupe A (SGA)	Streptocoque du Groupe B (SGB)	autres streptocoques
Identification			
phénotypique	+	+	+
moléculaire	Ns	+	+
Antibiogramme	+	+	+
Détermination des CMI	Ns	+ (β-lactamines)	+
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques	+	+	+
Génotypage <i>emm</i>	+	-	-
Typage capsulaire par PCR	-	+	-
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent	Toxines	ST-17	sur demande
PFGE <sup>a</sup>	+	+	+
REP-PCR, DiversiLab	+	+	
MLST <sup>b</sup>	+	+	ns

<sup>a</sup>, Electrophorèse en champ pulsé, technique réalisée dans le cadre d'épidémie ou de cas groupés ; <sup>b</sup>, Multi locus sequence typing, typage réalisé dans le cadre de programme de recherche pour analyse d'une population ; Ns, non systématique.



## Collection de souches

Un total de 4793 isolats cliniques de Streptocoques (SGA n=2732, 58% ; SGB n= 1158, 24% ; autres streptocoques n = 903, 18%) a été collecté entre Avril 2006 et Décembre 2010. Le CNR-*Strep* dispose également des souches de références achetées à la collection de l'IP. Un soucier global informatisé sur une base de données Excel a été réalisé depuis la création du CNR-*Strep* en Avril 2006 pour lesquelles l'ensemble des données figurant sur les fiches de demande (Annexe 1) ainsi que les résultats d'expertise sont renseignés. Le CNR-Coordonnateur est destinataire et réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. Les souches sont systématiquement réisolées, vérifiées quant à leur identification, congelées à -80°C en bouillon BHI glycérolé et pour les SGA isolés chez l'enfant (approximativement 120 souches/an) envoyées dans les 48 heures au laboratoire associé SGA-E (Hôp. Robert Debré) par la case de l'APHP. L'ensemble des congélateurs sont placés sous surveillance informatique et localisés dans des pièces dédiées climatisées. Toutes les données sont sauvegardées sur le système informatique de l'hôpital et sur deux disques durs de manière automatique et journalière.

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

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

### Collections des souches LA-SGA-E (Hôpital Robert Debré)

Le LA-SGA-E enfant a également constitué son propre soucier, les souches étant également conservées à -80°C.

### Collection de souches LA-TMI (IP)

Le laboratoire associé possède toutes les souches types nécessaires à son activité (streptocoques et germes apparentés) ainsi que les souches dont le génome a été séquencé. Ces souches sont incluses dans le soucier commun qui inclus également de nombreux mutants de streptocoques construits dans le laboratoire ou obtenus de collègues. Ces mutants sont utilisés pour des études de virulence et/ou de sensibilité aux antibiotiques. Par ailleurs, il contient également des isolats cliniques du CNR-*Strep* qui ont été utilisés pour la mise au point de méthodes de diagnostic moléculaire. Notre soucier contient 3074 entrées accessibles par recherche indépendantes dans une base de données "Filemaker Pro11" automatiquement sauvegardée sur 2 disques durs. Les souches bactériennes sont dupliquées et conservées à -80°C en bouillon glycérolé dans 2 congélateurs placés sous surveillance et situés à des niveaux différents du bâtiment Fernbach (2<sup>ème</sup> étage et sous-sol). Elles sont également conservées par le CNR coordinateur qui en assure la distribution.

## Bilan des activités scientifiques et techniques

### Activité au titre de l'expertise microbiologique

Entre Avril 2006 et Décembre 2010, le CNR-*Strep* a reçu pour expertise 4880 isolats. Nous avons au cours de cette période consolidé un réseau de correspondants qui se répartissent sur l'ensemble du territoire national. Ce réseau est constitué de 290 laboratoires, dont 42 (14,5%) sont localisés dans des CHU (40, 5% Ile de France et 59,5% hors Ile de France). La répartition géographique est indiquée dans la figure 1.

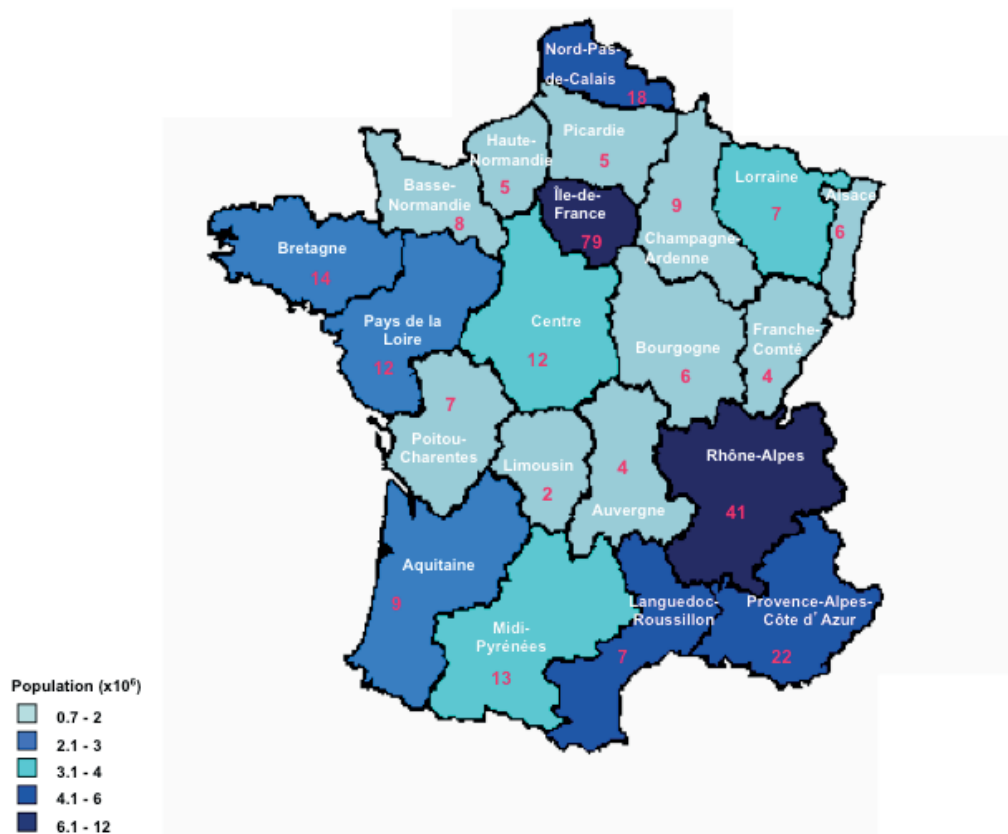


Figure 1. Répartition des laboratoires correspondants du CNR-*Strep*

Le nombre de souches reçues par an en dehors de 2006, est stable aux alentours de 1100 souches/ an (Fig. 2). Globalement, les souches de SGA représentent 58% des souches expertisées dont 80 % sont isolées chez les adultes. Les SGB et les autres espèces de streptocoques et germes apparentés représentent, respectivement 24% et 18% des isolats reçus. Le nombre important de SGA en 2007 (n= 827) correspondait à l'enquête nationale sur les infections invasives (Pub Int : 24). Le recrutement important des streptocoques non SGA et non SGB à partir de 2008, correspond au recrutement des souches dans le cadre de l'enquête nationale sur les endocardites infectieuses (EI 2008) (Pub Int : 25) qui a perduré en 2009 et 2010. Enfin, il est à noter que le nombre de SGB reçus est relativement stable, variant entre 226 et 280 isolats/an. La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne et du laboratoire concerné.

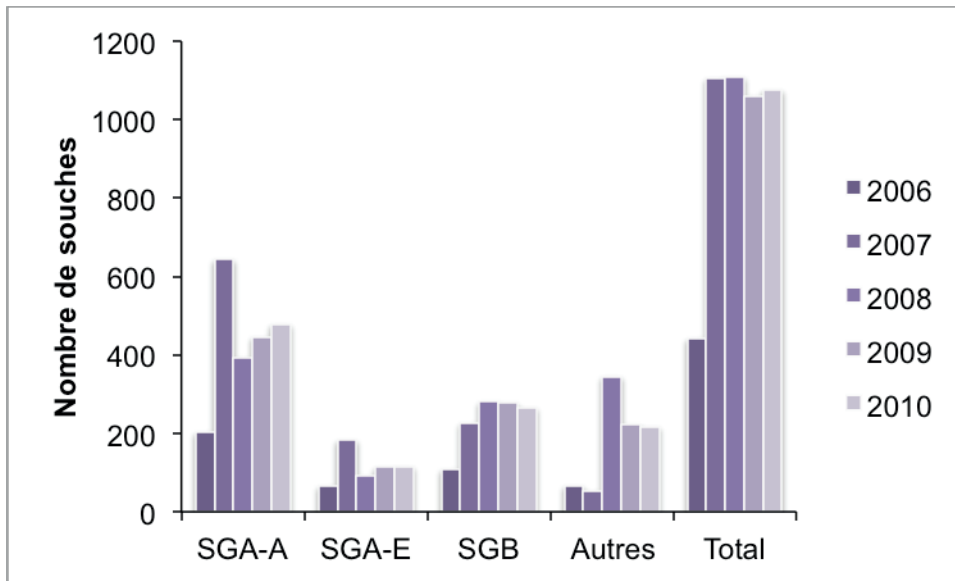


Figure 2. Répartition des souches expertisées par CNR-Strep entre 2006 et 2010

## Laboratoire coordonnateur du CNR-*Strep* et LA-TMI

### Activités relatives aux Streptocoques du Groupe B (SGB ; *S. agalactiae*)

Entre Avril 2006 et Décembre 2010, 1158 souches de SGB ont été expertisées par le CNR-*Strep*. Mille soixante treize souches ont été isolées en France et se répartissaient sur l'ensemble du territoire national comme indiquée sur la figure 3.

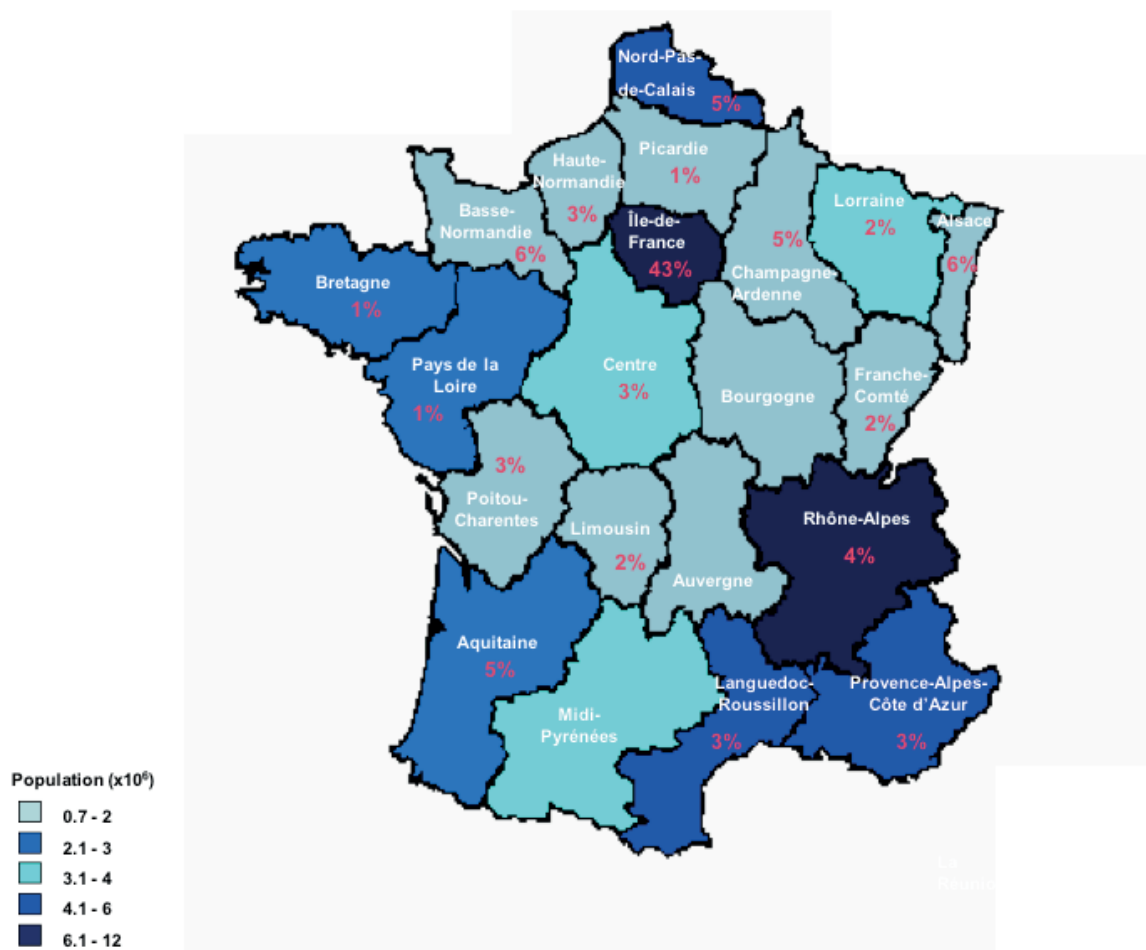


Figure 3. Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-*Strep* (2006-2010)

Pour permettre une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dédoublonné les souches et dans les résultats exposés, un cas clinique est représenté par une souche.

Seules les souches responsables d'infections invasives (*ie* souches isolées de site normalement stérile : hémoculture, liquide de ponction) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport et nous avons individualisé, deux catégories de patients infectés par le SGB : 1) les nouveau-nés ; 2) les adultes  $\geq$  18 ans.

### **SGB et infections néonatales invasives**

Entre 2007 et 2010, 327 souches responsables d'infections invasives néonatales prouvées *ie* : souches isolées à partir de site normalement stérile [hémocultures (Hc) et/ou liquide céphalorachidien (LCR), ponction pleurale, articulaire, pus profond] ont été analysées par le CNR-*Strep*. La répartition entre les souches responsables d'infection précoce (IP) nouveau né < 7 j et tardive (IT) nouveau né  $\geq$  7 j-89 j est remarquablement stable au cours des années 2007-2010, confirmant la tendance observée du nombre 2 fois plus important d'IT que d'IP depuis la mise en place du dépistage systématique des SGB chez les femmes enceintes à la 35-37 SA et de l'antibioprophylaxie au moment de l'accouchement en cas de positivité (Fig.4). Par ailleurs, compte tenu de l'incidence estimée des bactériémies et des méningites néonatales à SGB en 2009 par le réseau Epibac (0,62 /1000 naissances soit 496 infections en France), le CNR-*Strep* collige approximativement 16 % des souches responsables des infections néonatales invasives prouvées en France.

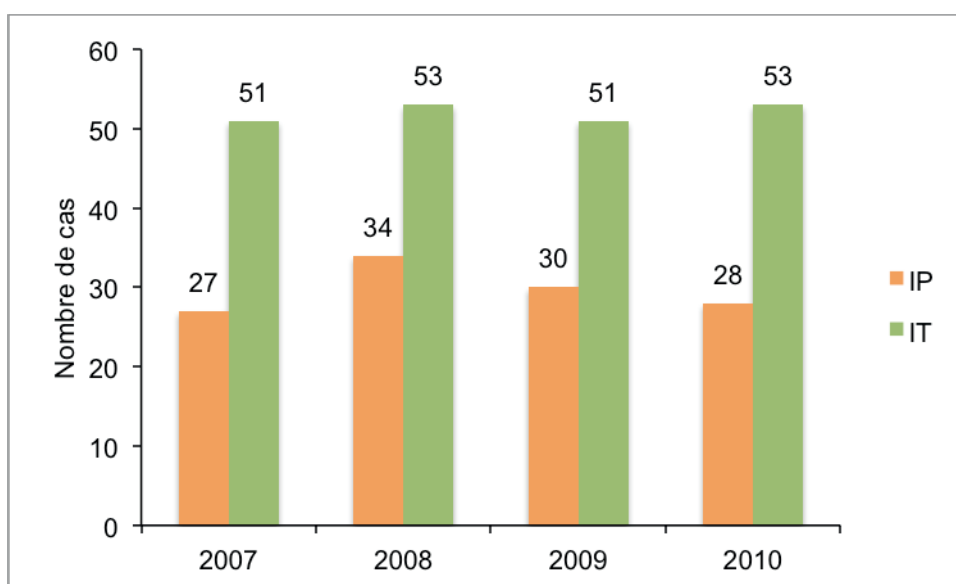


Figure 4. Répartition des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

#### **Infections précoces**

Cent dix neuf souches (36,4%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenant avant la fin de la première semaine) et dans 98% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. Dans 73 % (n= 87) l'IP se traduisait par une bactériémie et dans 27% (n=32) par une méningite. Cette répartition est restée stable au cours de la période 2007-2010 (Fig. 5). Par ailleurs, 7 souches ont été isolées dans le cadre de mort fœtale *in utero*.

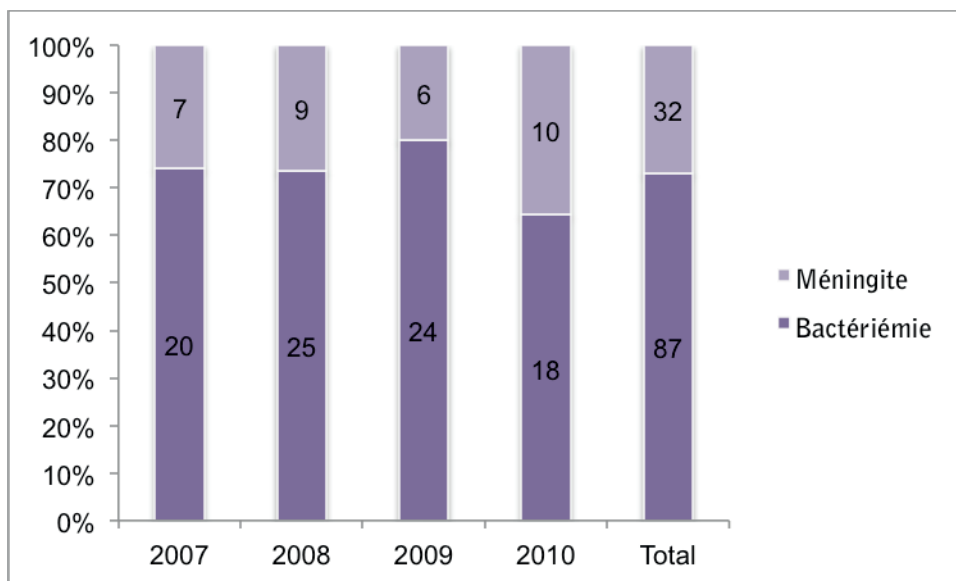


Figure 5. Répartition des infections invasives néonatales précoces (IP) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

Le typage moléculaire de la capsule de ces souches a montré qu'elles se répartissaient de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante, III (55%), Ia (23%), V (9%), II (6%), Ib (4%) et IV (2%) et autres SC (1%) (Fig. 6).

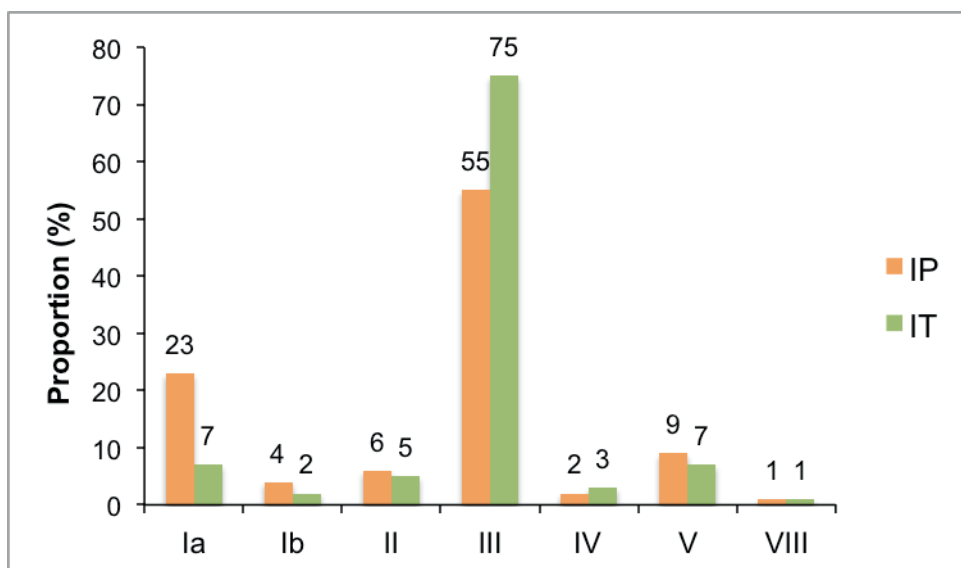


Figure 6. Répartition des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT).

La répartition des SC en fonction de la symptomatologie, montre que les souches de SC III représentent 81% des souches isolées de méningites et 96% appartiennent au clone « hypervirulent » ST-17 (Fig. 7).

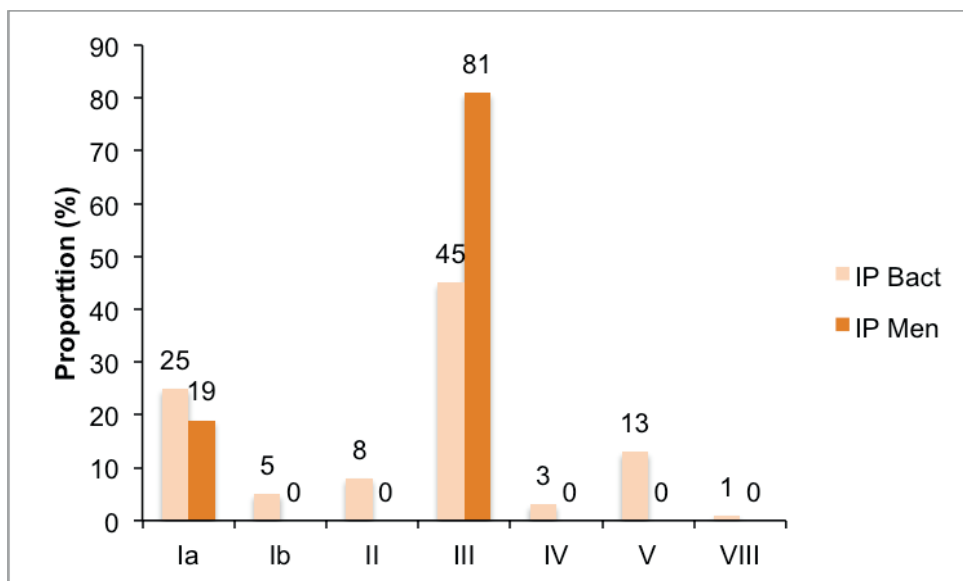


Figure 7. Répartition des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) en fonction de la symptomatologie clinique (Bact : bactériémie ; Men : méningite).

Ces données sont exactement similaires pour l'ensemble des années 2006-2010 et confirment que des souches de SC capsulaire IV et V sont rarement responsables d'infections néonatales et n'entraînent jamais de méningite.

### Infections tardives

Deux cent huit souches étaient isolées dans un contexte d'infection tardive (IT, infection survenant après la première semaine de vie). Dans 104 (51%) cas, l'infection se manifestait sous forme d'une méningite (LCR dont la culture était positive à SGB), 68 (32,7%) par une bactériémie isolée. Onze cas de cellulite associée à une bactériémie et 10 cas d'infections ostéo-articulaires ont été répertoriés (Fig. 8).

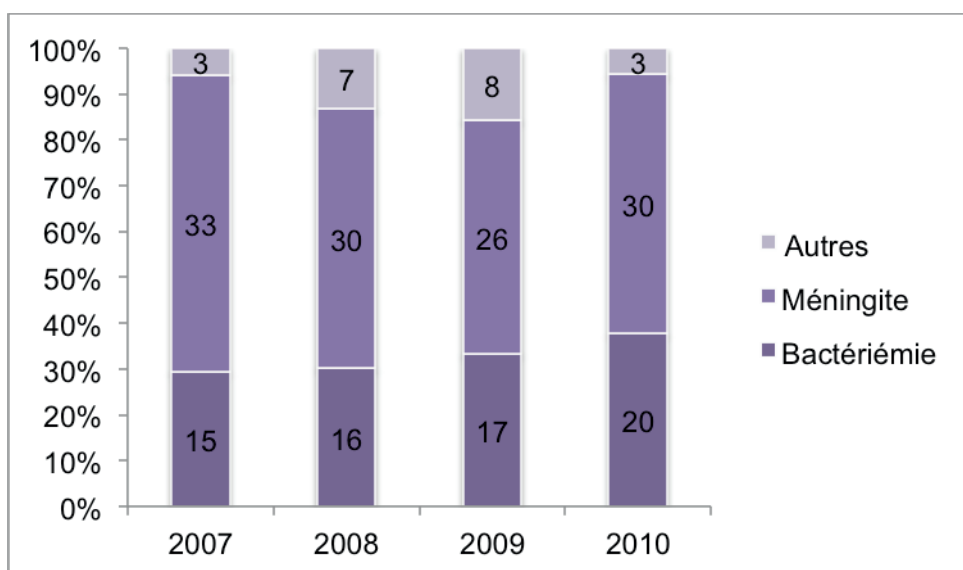


Figure 8. Répartition des infections invasives néonatales tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

La répartition des SC capsulaires a montré que 75% des souches étaient de SC III, 7% SC Ia, 2% de SC Ib et 7% de SC V. La répartition en fonction de la symptomatologie est sensiblement différente, puisque le SC III représente 87% des isolats isolés de méningites et 90% appartenait également au complexe clonal hyper virulent ST-17 (Fig. 9).

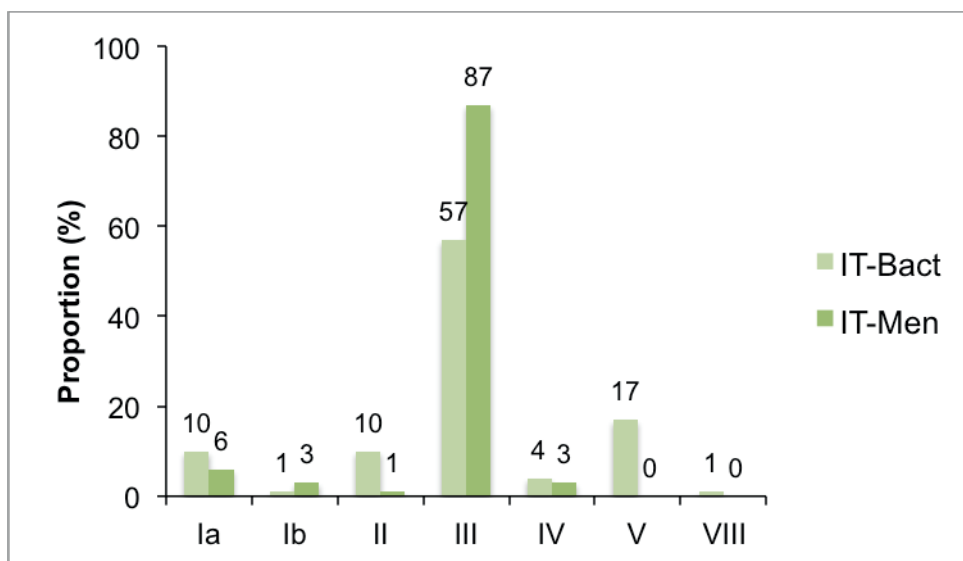


Figure 9. Répartition des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives (IT) en fonction de la symptomatologie clinique (Bact : bactériémie ; Men : méningite).

L'ensemble des données sur les souches responsables d'infections néonatales invasives obtenues en 2008, 2009 et 2010 confirme les données 2007 publiées (Poyart *et al.* Emerg Infect Dis, 2008). Les données des années 2008, 2009, ont été intégrées dans un article publié en 2010 dans J Exp Med (Pub Int : 41).

#### **Infections néonatales et le clone hyper virulent ST-17**

Les études épidémiologiques du CNR-*Strep* nous ont permis de démontrer que le clone ST-17, était responsable de la majorité des infections néonatales et de la quasi-totalité des cas de méningites.

Nous avons élucidé les bases moléculaires de l'hypervirulence du clone ST-17, et découvert ce qui lui permet d'être un pathogène redoutable chez le nouveau-né.

Par des approches complémentaires, notamment en reproduisant expérimentalement l'infection néonatale humaine, nous avons démontré qu'une protéine de surface spécifique du clone ST17, dénommée HvgA, était responsable de l'hypervirulence de ce clone. Cette protéine permet en effet au streptocoque d'adhérer *in vitro* aux cellules constituant les barrières intestinale et hémato-encéphalique. De plus, nous avons démontré que la protéine HvgA promeut la colonisation intestinale, le franchissement de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique dans les modèles animaux développés pour cette étude. Ces résultats apportent la première explication moléculaire rendant compte des capacités du streptocoque du groupe B à induire des méningites chez le nouveau-né. La découverte de cette protéine et de son rôle crucial au cours de l'infection pourrait avoir des implications majeures dans la mise au point de nouveaux outils diagnostiques. Cette protéine pourrait aussi constituer une cible vaccinale pour la prévention des méningites à streptocoque du groupe B. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans J Exp Med (Pub Int : 41).



**Les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie d'infections néonatales à SGB confirment les tendances observées en 2006-2007 :**

1. Les infections précoces sont moins fréquentes que les infections tardives représentant moins de 40%.
2. Les syndromes tardifs représentent 60% des cas (Fig. 10).

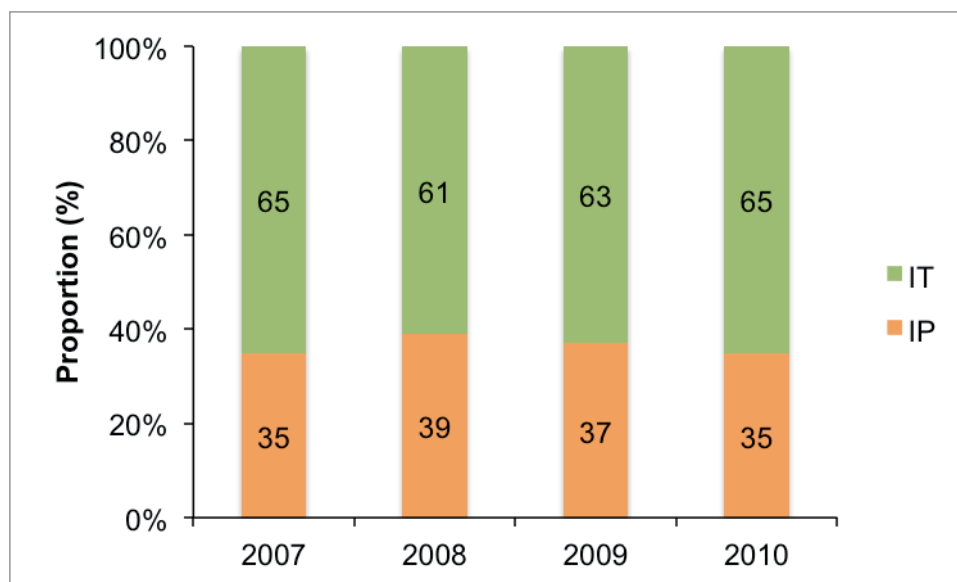


Figure 10. Répartition des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

3. Les données 2008 et 2009 montraient sur un échantillonnage de 120 comptes-rendus d'hospitalisation analysés que :
  - Le PV de dépistage anténatal était positif pour 28,8% des enfants infectés tout type d'infection confondu
  - 70% des femmes colonisées ont eu une antibioprofylaxie.
4. Un PV + au moment de la naissance mais négatif ou non fait en dépistage anténatal représente :
  - 60% des nouveau-nés ayant un IP,
  - 26% des nouveau-nés ayant un IT.
5. Le SC III est majoritaire (65%) toutes infections confondues et le clone hypervirulent ST-17 est retrouvé dans plus de 90% des souches responsables de méningites.

**Ces données suggèrent que :**

- La persistance des infections néonatales précoces est probablement liée l'absence d'antibioprofylaxie du fait de l'absence de dépistage anténatal ou de sa négativité lors de sa réalisation.
- Que des études doivent être réalisées afin de déterminer si le dépistage du clone hypervirulent ST-17 à la naissance chez la mère et son enfant aurait un intérêt dans la prévention du risque de méningite néonatale.

## SGB et infections invasives de l'adulte

Une analyse exhaustive des souches responsables d'infections invasives chez l'adulte isolées entre Janvier 2007 et Décembre 2010 a été réalisée et fait l'objet d'un article soumis pour publication (Pub. Int : 60). Dans un premier temps en collaboration avec le département des maladies infectieuses de l'InVS, nous avons calculé, en s'appuyant sur les données du réseau Epibac, l'incidence des bactériémies et des méningites à SGB chez l'adulte. Le taux d'incidence estimé pour 2009 est de 4,1/100.000 habitants et similaire à ceux des deux années précédentes (Fig. 11). Nous confirmons également que le risque d'infection invasive est multiplié par 2,75 chez les personnes  $\geq 65$  ans.

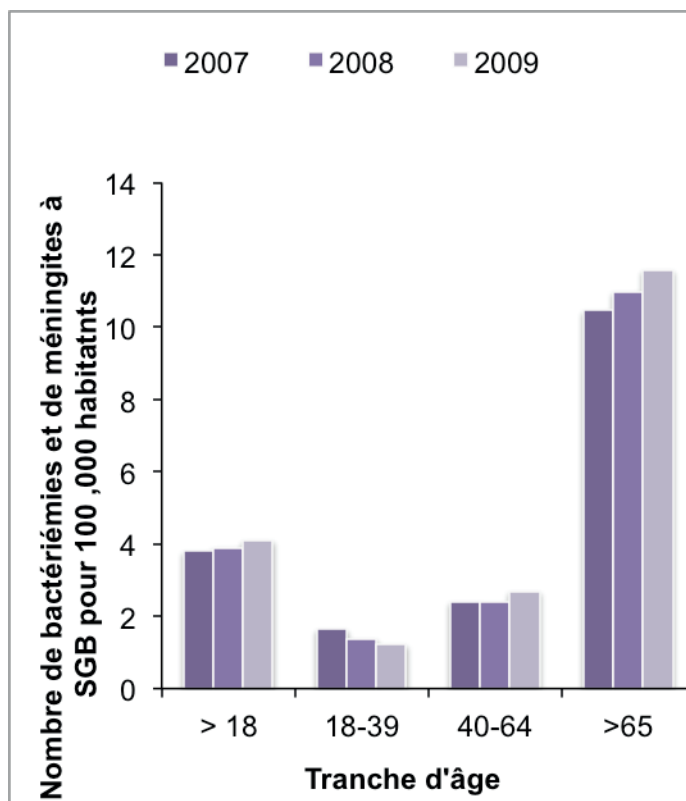


Figure 11. Taux d'incidence des infections invasives à SGB de l'adulte

Nous avons ensuite analysé 401 souches correspondant à 401 patients sur la période considérée. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (76,8%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire 13,8%), de liquide céphalorachidien (4,5%), ou d'autres prélèvements (4,9%).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 61 ans (écart 18-103 ans), et 51,9% étaient de sexe masculin. Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente représentaient 43,4% des cas et étaient significativement plus fréquentes dans la tranche d'âge 18-39 (65,6 % ;  $p = 0,004$ ), où 44% étaient des infections dans un contexte de grossesse. Les autres infections invasives se répartissaient de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante :

- infections osseuses et articulaires (75 ; 18,7%),
- infections de la peau et des tissus mous (48; 12 %) dont 64% étaient des érysipèles survenant chez des sujets  $\geq$  65 ans (âge moyen 71 ans),
- endocardites (42; 10,5%),
- méningites (21; 5,2%).

**Tableau 1. Infections invasives à SGB de l'adulte (2007-2010).**

Variables	Total n = 401 (%)	Nombre de cas (%)		
		18-39 ans n = 64 (16)	40-64 ans n = 125 (31.2)	$\geq$ 65 ans n = 212 (52.8)
Homme	208 (51.9)	22 (34.4)	75 (60)	111 (53.4)
Femme	193 (48.1)	42 (65.6)	50 (40)	101 (47.6)
Age médian	61	31	53	79
Manifestations cliniques				
Bactériémie isolée	174 (43.4)	42 (65.6)	39 (31.2)	93 (43.9)
Infection de la peau et des tissus mous	48 (12)	3 (4.6)	15 (12)	30 (14.1)
Méningite	21 (5.2)	6 (9.4)	10 (8)	5 (2.4)
Endocardite	42 (10.5)	1 (1.6)	15 (12)	26 (12.3)
Infection ostéo- articulaire	75 (18.7)	11 (17.2)	32 (25.6)	32 (15)
Infection urinaire	12 (3)	0 (0.0)	4 (3.2)	8 (3.8)
Infection pulmonaire	16 (4)	1 (1.6)	4 (3.2)	11 (5.2)
Péritonite	13 (3.2)	0 (0.0)	6 (4.8)	7 (3.3)

La répartition des sérotypes capsulaires (SC) en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la figure 12. La surreprésentation du SC V en 2008, n'a pas été confirmée en 2009 et 2010, en revanche, ce SC est en augmentation en France depuis 10 ans comme dans les autres pays européens et nord américains (USA, Canada). Les SC Ia, Ib, II et IV sont stables, enfin la tendance à la diminution du SC III constatée depuis 2007 n'est pas confirmée en 2010. En prenant en compte la totalité des souches sur la période considérée 2007-2010, les trois SC majoritaires sont par ordre de fréquence décroissante le SC V (26,5%), le SC Ia (22,6%) et le SC III (21,7%) qui représentent 70,8% des isolats. (Tableau 2). Les autres SC se répartissent de la façon suivante : Ib (11,4 %), II (11,1 %), IV (4,5 %), VII (1,2 %), et VI (0.6 %). Le SC V était prédominant dans les tranches d'âge  $\geq$  40 ans, en revanche le SC III était prédominant pour la tranche d'âge 18-39 ans et correspond aux cas d'infections invasives survenant au cours de la grossesse (Tableau 2).

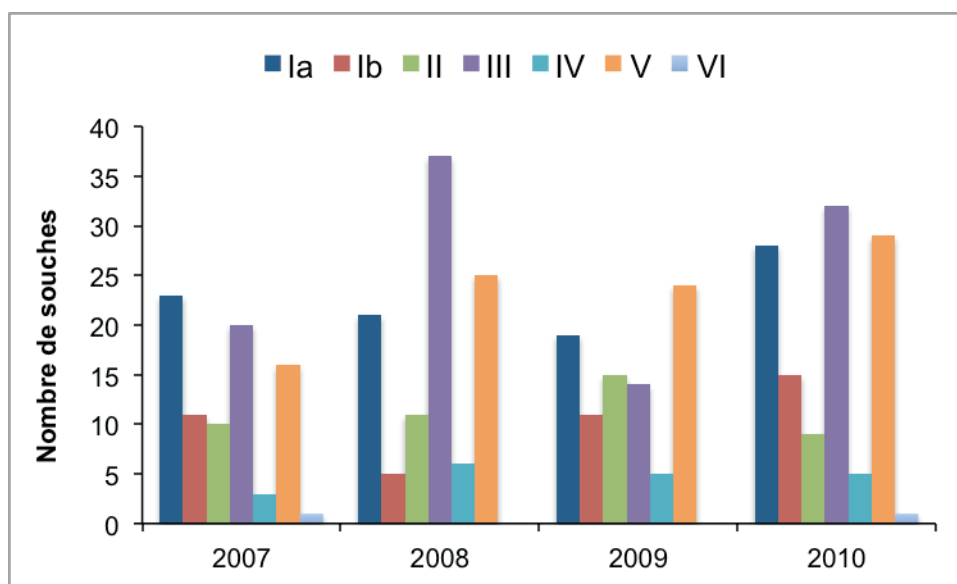


Figure 12. Répartition des sérotypes capsulaires des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte en fonction de l'année.

Tableau 2. Distribution des sérotypes capsulaires de SGB isolés d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges

Sérotype capsulaire	Nombre de souches (%)			
	Total (n= 401)	Groupe d'âges		
		18-39 ans (n= 64)	40-64 ans (n = 125)	> 65 ans (n= 212)
Ia	91 (22.7)	15 (28.3)	25 (20)	49 (23.1)
Ib	42 (10.5)	6 (9.4)	13 (10.4)	23 (10.8)
II	45 (11.2)	6 (11.3)	18 (14.4)	21 (9.9)
III	103 (25.7)	23 (30.3)	27 (21.6)	53 (25)
IV	19 (4.7)	2 (3.7)	5 (4)	12 (5.7)
V	94 (23.4)	10 (16.9)	33 (26.4)	51 (24.1)
VI	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.5)
VII	4 (1)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.9)
NT	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

Au cours de ces 4 années écoulées nous avons pu constituer une collection importante de souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte. Des études sont en cours pour analyser les facteurs de risques et les caractéristiques cliniques des infections ostéo-articulaires à SGB, de même que la caractérisation moléculaire (MLST, génotypage des gènes de résistance aux antibiotiques, caractérisation des protéines de surface) de ces souches, comparées à d'autres souches responsables d'infection invasive sans atteinte ostéo-articulaire.

Une étude comparable a également été entreprise sur les souches responsables d'endocardites.

## SGB et antibiotiques

### $\beta$ -lactamines

Les SGB restent très sensibles aux  $\beta$ -lactamines qui constituent le traitement de référence. Des souches de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines ont été décrites en Asie et aux Etats Unis (Chu YW et al. J Antimicrob Chemother. 2007, Nagano et al, Antimicrob Agents Chemother 2008; Kimura et al. Antimicrob Agents Chemother 2008 ; Dahesh et al. Antimicrob Agents Chemother 2008). Les CMI aux  $\beta$ -lactamines de toutes les souches de SGB responsables d'infections invasives depuis la création du CNR-*Strep* sont déterminées. **A ce jour aucune modification de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines n'a été détectée chez les SGB.**

### Macrolides

Les données obtenues **confirment que l'incidence de la résistance à l'érythromycine est en augmentation** (Fig. 13). Cette résistance est significativement plus élevée chez les souches responsables d'infections invasives de l'adulte et plus particulièrement chez des souches responsables d'infections ostéo-articulaires, puisque 50% des souches sont résistantes. L'incidence de la résistance à l'érythromycine pour les souches isolées d'infections néonatales est en augmentation, elle est passée de 11,4% en 2008 à 21% en 2010.

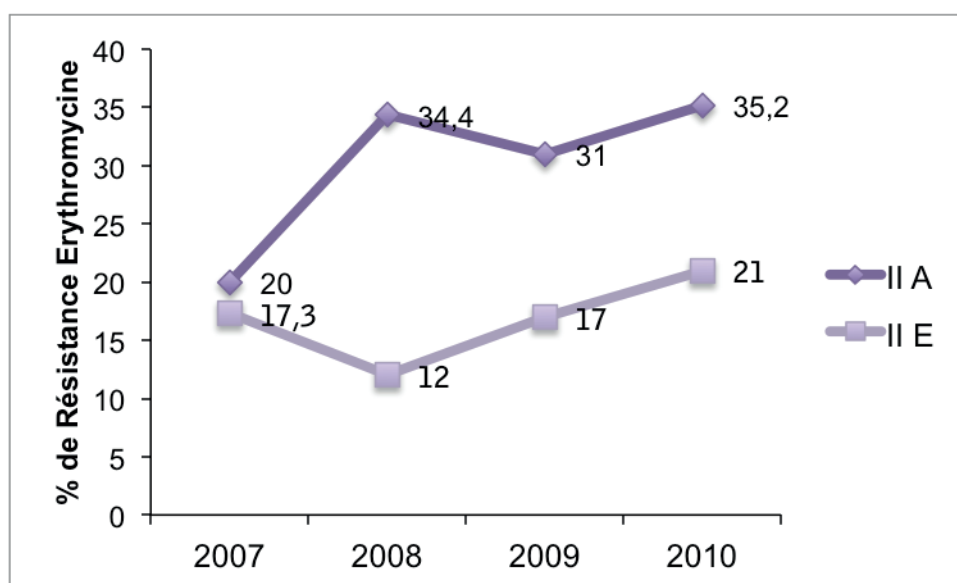


Figure 13. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II E).

Cette augmentation est corrélée à l'augmentation des souches de SC V pour lesquelles le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine atteint en 2010 plus de 60% aussi bien chez les souches de l'adulte que celles de l'enfant (Fig. 14).

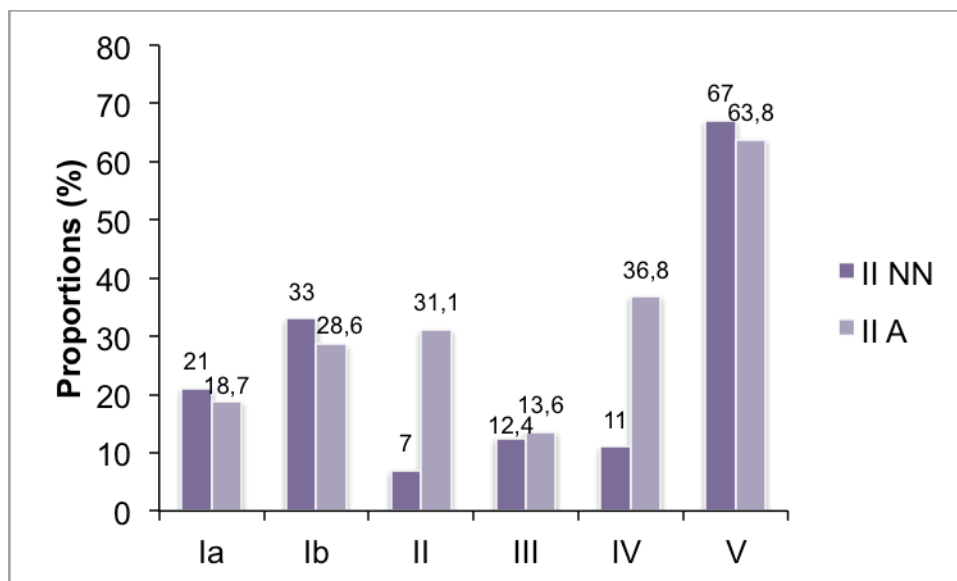


Figure 14. Pourcentage de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (II A) ou du nouveau-né (II NN) en fonction du SC.

La répartition des gènes de résistance aux macrolides a évolué entre 2007 et 2010. En 2006, la répartition des gènes était sensiblement identique entre elles, en 2010, les gènes *erm(A)* et *erm(B)* représentent respectivement 51,6% et 38,2% des souches résistantes à l'érythromycine. Les différences majeures résident dans l'augmentation du gène *erm(B)* corrélée à l'augmentation du SC V (Fig. 15).

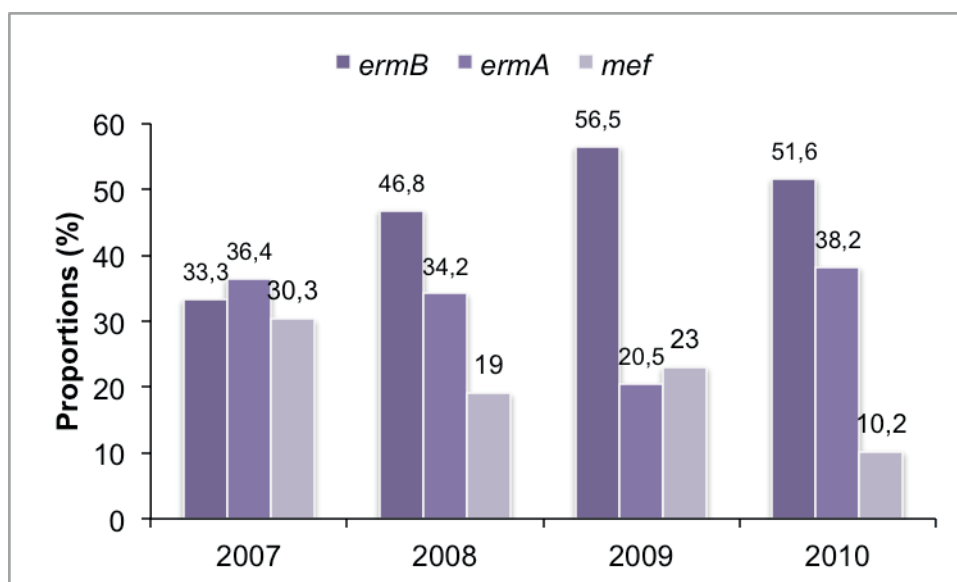


Figure 15. Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives.

## Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB (classe d'antibiotiques qui constitue un marqueur épidémiologique chez ce streptocoque) reste très élevée, puisqu'elle concerne plus de 82% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 83% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 16). L'incidence très élevée de cette résistance est en légère augmentation (2007 : 79% ; 2008 : 82% ; 2009 : 85%). Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 97% des cas.

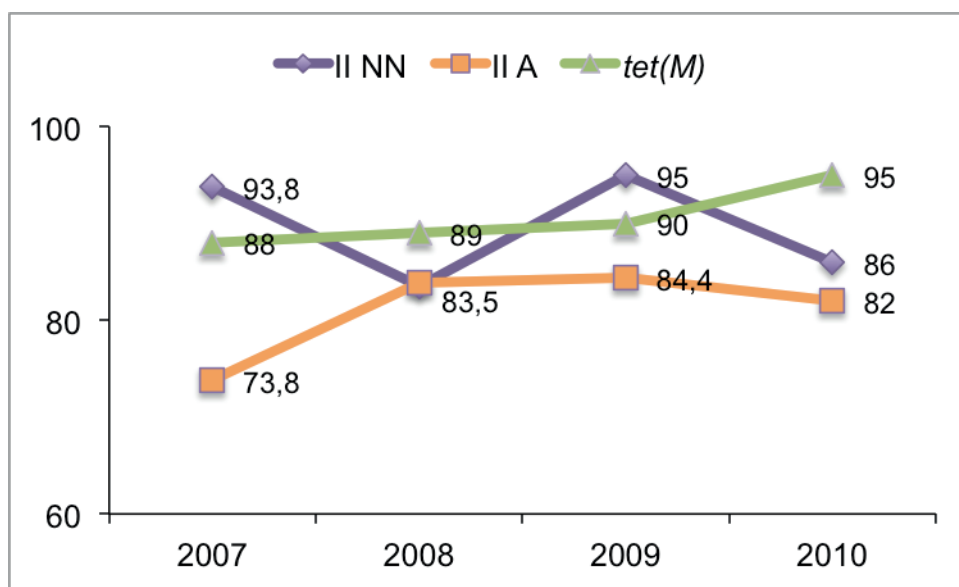


Figure 16. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II E) et fréquence du gène *tet(M)*.

## Aminosides

Les SGB, sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides. La résistance de haut niveau à la gentamicine n'a jamais été retrouvée chez des souches responsables d'infection invasives, en revanche nous avons expertisé deux souches présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine isolées dans des expectorations de patients ayant une maladie chronique respiratoire (mucoviscidose et BPCO).

## Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux FQ est poursuivie. A ce jour, une seule souche de SGB responsable d'une surinfection bronchique chez un adulte et sélectionnée en présence de l'antibiotique a été isolée (Pub Int : 23).

## Rechercher transversale appliquée (travaux en cours)

### Typage moléculaire et distribution des pili des SGB

Les pili des SGB sont codés par trois îlots de pathogénicité (PI-1, PI-2A et PI-2B) structurellement distincts, mais possédant la même organisation génétique, et situés à 2 loci chromosomiques différents. Les îlots PI-2A et PI-2B sont mutuellement exclusifs car ils sont insérés au même locus. Les pili sont des hétéropolymères protéiques linéaires composés d'au moins 2 espèces moléculaires, une adhésine et la sous unité piline, qui sont ancrées au peptidoglycane. Ils contribuent à la virulence bactérienne, notamment en favorisant la formation de biofilm (PI-2A et PI-2B), l'adhérence aux cellules épithéliales (PI-2A) et la translocation au travers les membranes épithéliales par paracytose (PI-1 et PI-2A). Une étude menée sur 289 souches italiennes et américaines a montré que celles-ci possédaient toutes au moins un opéron pili : PI-2A, 73%; PI-B, 27% ; le locus PI-1 étant vide dans 27% des cas. La piline majeure de ces îlots est fortement antigénique et les pili de SGB ont été proposés comme candidats vaccins.

Pour tester cette hypothèse, nous avons étudié la distribution des 3 adhésines et des 3 pilines majeures de ces pili dans 114 souches de SGB isolées d'infections invasives expertisées par le CNR-*Strep* pendant la période 2007-2008. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

Souches avec :	PI-2A	PI-2B	X	Total
PI-1	73 (64%)	14	0	87 (76,3%)
Locus vide	21 (18,4%)	0	6	27 (23,7%)
Total	94 (82,4%)	14 (12,3%)	6 (5,3%)	114

Nos résultats confirment la prépondérance de l'îlot PI-2A par rapport à PI-2B et l'absence de l'îlot PI-1 dans environ 25% des souches étudiées. Par contre, 5,3% des souches de notre échantillonnage ne contiennent aucun des îlots pili décrits à ce jour et échapperaient donc au vaccin « pili ». Nous avons déposé un projet à la Genopole de l'Institut Pasteur pour séquencer les génomes des 6 souches correspondantes afin de déterminer si elles codent pour un 4<sup>ème</sup> locus pili non-encore caractérisé.

### Taxonomie moléculaire du groupe «*Streptococcus bovis*»

La position taxonomique des espèces appartenant au groupe *S. bovis* a considérablement évolué ces dix dernières années. Nous avons proposé que le biotype I correspondait à l'espèce *S. gallolyticus*, le biotype II.2, à l'espèce *S. pasteurianus* et que le biotype II.1 regroupait les espèces *S. bovis* (synonyme junior de *S. equinus*), *S. infantarius* et *S. lutesienseis*. Cependant, l'identification rapide de certaines de ces espèces par MALDI-TOF est fréquemment aléatoire, ce qui pose le problème de leur positionnement taxonomique: espèce versus sous-espèce (*S. gallolyticus subsp. pasteurianus* et *S. infantarius subsp. lutesienseis*). Pour répondre à cette question, nous proposons de séquencer les génomes d'au moins 3 représentants de chacune de ces espèces par la technologie «Solexa». Ce



projet sera effectué en collaboration avec la Génopole de l'Institut Pasteur (PF1). Le cas échéant, le CNR-*Strep* pourra contribuer à l'amélioration de la base de données MALDI-TOF pour permettre l'identification de ces bactéries.

- **Caractérisation moléculaire du locus FCT chez SGA**

Des travaux récents ont montré qu'un locus dénommé FCT, présent chez la totalité des SGA possédait une organisation génétique similaire mais une variabilité allélique quant aux protéines de surface codées notamment celles permettant la formation d'appendices protéiques définis comme des pili. Le travail entrepris a pour objectif de déterminer s'il existe une corrélation entre l'organisation génétique et la composition allélique d'un locus FCT donné (FCT type) et la pathologie infectieuse engendrée, la capacité à résister et persister dans des cellules de l'immunité innée. (Programme financé par ANR Contrat EraNetPathogenomic)

### Activités relatives aux autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées.

Sept cent quatre vingt dix neuf souches appartenant à la famille des Streptococcaceae en dehors des souches de streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC) ont été reçues par le CNR-*Strep* pour expertise entre 2006 et 2009. Deux cent vingt et une souches ont été analysées dans le cadre du PHRC EI2008 réalisé en collaboration avec le CHU de Besançon. Toutes les souches envoyées ont donc été identifiées à la fois par les techniques usuelles mais également par séquençage du gène *sodA*. Les caractéristiques des souches analysées dans le cadre du protocole EI2008 sont représentées dans les schémas qui suivent. La répartition géographique était fonction des centres participants, les régions concernées se répartissant sur la Bretagne, l'Île de France et les régions de l'Est Lorraine, Franche-Comté, Rhône-Alpes et Languedoc-Roussillon.

Les analyses préliminaires montrent que sur 731 dossiers inclus, les streptocoques et germes apparentés sont responsables de 55% des endocardites infectieuses. L'un des buts de l'étude était d'effectuer une comparaison avec les enquêtes antérieures (1991, 1999) réalisées dans les mêmes régions. Les répartitions sont sensiblement identiques au cours des trois enquêtes, à l'exception des Streptocoques du groupe D anciennement dénommés « groupe bovis ». En effet, il avait été constaté en 1999, une augmentation significative de 17% du nombre de cas d'endocardites dues à l'espèce majoritairement retrouvée : *S. gallolyticus*. En 2008, même si *S. gallolyticus* reste la première espèce de streptocoque responsable d'endocardite, elle ne représente plus que 28% des causes de cette pathologie contre 44% en 1999 (Fig. 17).

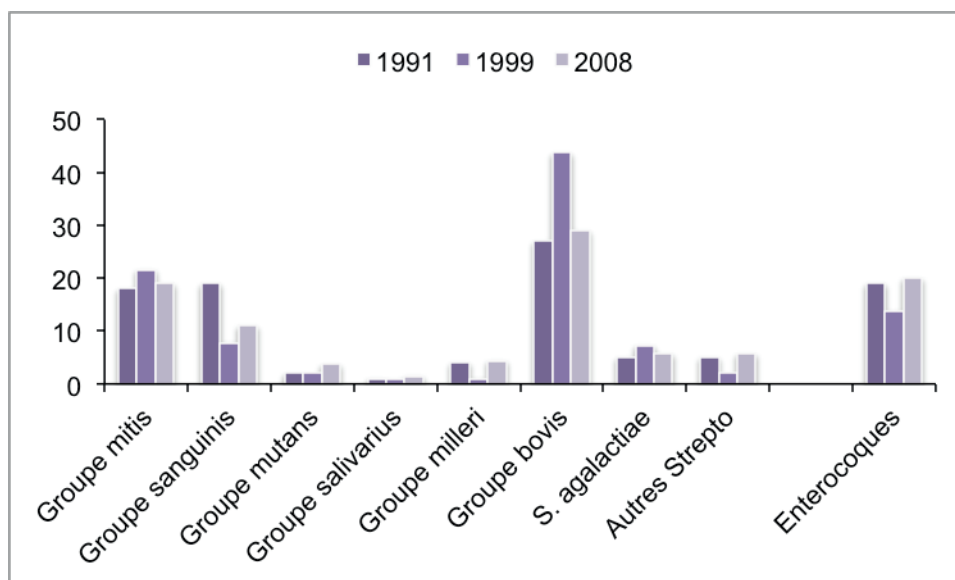


Figure 17. Répartition des différents groupes de streptocoques responsables d'endocardites isolés en 1991, 1999 et 2008.

**Résistance aux antibiotiques des espèces les plus fréquemment isolées responsables d'endocardites**

- *Streptococcus mitis/oralis* :
  - 86% des souches étaient sensibles aux  $\beta$ -lactamines
  - 37,5% des souches sont résistantes à l'érythromycine
- *Streptococcus gallolyticus* :
  - Toutes les souches étaient sensibles aux  $\beta$ -lactamines
  - 44% des souches sont résistantes à l'érythromycine
  - 58% des souches sont résistantes à la tétracycline
- *Enterococcus faecalis* :
  - 48% des souches sont résistantes à l'érythromycine
  - 58% des souches sont résistantes à la tétracycline
  - 13% des souches sont résistantes à haut niveau à la gentamicine
- *Streptococcus agalactiae* :
  - 42% des souches sont résistantes à l'érythromycine
  - 92% des souches sont résistantes à la tétracycline

## Travaux d'évaluation des techniques 2006-2010

### CNR-*Strep* Coordonnateur Cochin et Laboratoire associé TMI Institut Pasteur

- Mise au point d'un test de PCR en temps réel pour la détection du clone hypervirulent ST-17 responsables d'infection néonatales (Pub Int : 3).
- Mise au point d'un test par PCR multiplex pour la détermination du typage moléculaire de la capsule des SGB (Pub Int : 10).
- Evaluation du Système Automatisé VITEK2 pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des SGB. (Pub Int : 11).
- Evaluation de différents Milieux sélectifs pour la détection des SGB dans les prélèvements vaginaux dans le cadre du dépistage anténatal. (Pub Int : 23 ; Pub Nat : 12).
- Validation d'une Technique de PCR multiplex pour la détection des principaux gènes de résistance aux antibiotiques chez les streptocoques.
- Validation d'un schéma pour le MLSTypage des souches de streptocoques de Groupe D et séquençage d'une souche de *S. gallolyticus* (manuscrit en cours).
- Analyse de l'évaluation de la technique de génotypage des souches de SGB par Rep-PCR (Diversilab@, Biomérieux) (Pub Int: 52).
- Evaluation de la sensibilité à la tigécycline des souches de Streptococaceae panel 2007-2009 (non publié).
- Evaluation du système Microscan WalkAway (Siemens) pour l'identification et l'étude de la sensibilité des cocci à Gram positif (Communication internationale).

## Activités d'expertise LA-SGA-A

### Activités d'expertise des années 2006-2010

Entre Avril 2006 et Décembre 2010, les souches de *Streptococcus pyogenes* (ou Streptocoques du Groupe A, SGA) isolées chez l'adulte ont été étudiées au LA-SGA-A, ainsi que l'ensemble des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (groupe C ou G, rarement A) isolées chez des adultes ou chez des enfants. En effet l'importance de cette espèce qui présente une virulence et un pouvoir pathogène proches de ceux de *S. pyogenes*, mérite d'être précisée à partir de différents marqueurs épidémiologiques.

Sur cette période de cinq ans, **2164 isolats de SGA ont été expertisés**. Le nombre d'isolats de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* s'est élevé à 175 (Tableau 3).

**Tableau 3 : Répartition des souches de *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* depuis Avril 2006.**

	2006	2007	2008	2009	2010
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	203	644	393	446	478
<b><i>S. dysgalactiae</i> subsp.<i>equisimilis</i></b>	21	17	38	45	54

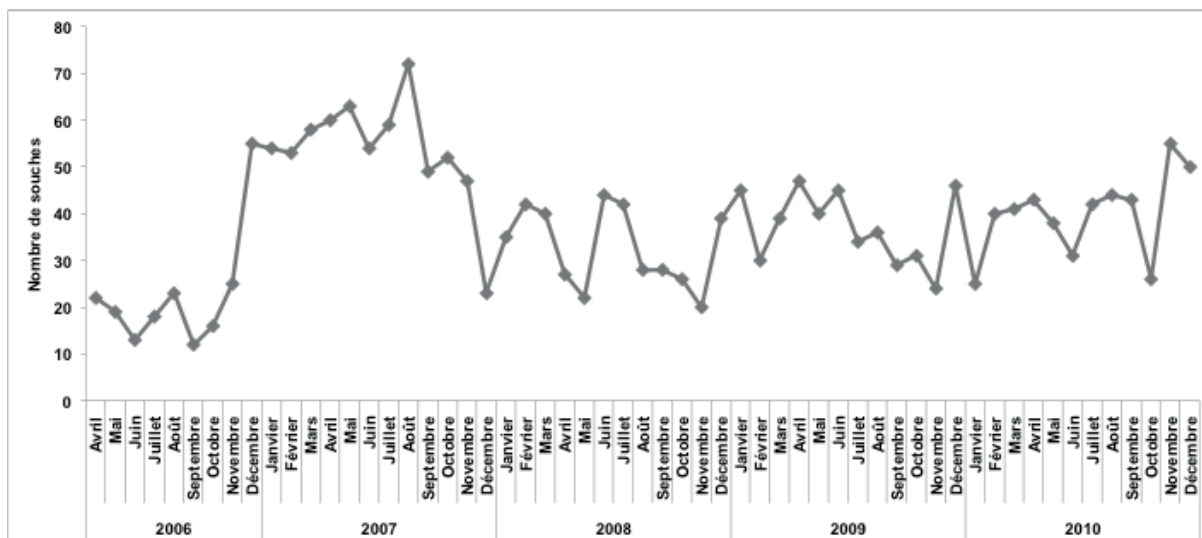
Au cours de ces cinq années le nombre d'expertises de souches de *S. pyogenes* a continué à augmenter, avec un effectif supplémentaire en 2007, lié à l'enquête nationale prospective « CNR-*Strep*-InVS » qui a eu lieu entre Novembre 2006 et Novembre 2007 (Fig. 18). Le nombre de souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées est aussi en augmentation.

### Activités relatives à *Streptococcus pyogenes*

Pour l'ensemble des souches de SGA reçues au LA-SGA-A, les techniques disponibles ont été mises en œuvre. Dans le cas où plusieurs isolats sont reçus pour un même patient, les premiers marqueurs phénotypiques sont déterminés. Lorsque les résultats sont identiques, les techniques moléculaires sont appliquées sur l'isolat le plus invasif, les autres étant considérés comme doublons.

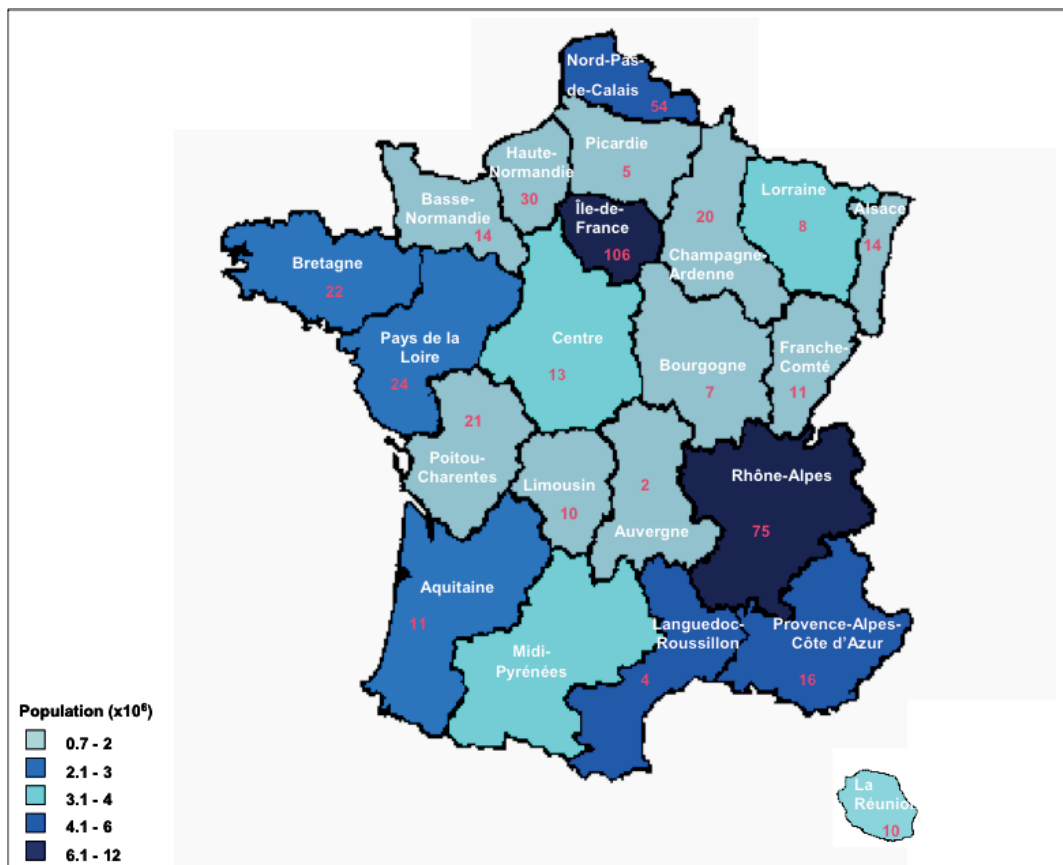
Depuis Avril 2006, **2164 isolats de *S. pyogenes*** ont été reçus au **LA-SGA-A** : 2119 isolats d'adultes et 45 isolats chez les moins de 18 ans. Ces derniers ont été transmis au LA-SGA-A du fait d'une liaison épidémiologique temporelle ou spatiale avec des souches isolées chez des adultes. Après soustraction des doublons, l'ensemble représentait **2060 souches** (2016 isolats d'adultes et 44 isolats chez les moins de 18 ans). Le nombre de souches de SGA retenues pour chaque année s'élevait à 192, 601, 379, 433 et 454 pour respectivement avril-décembre 2006, 2007, 2008, 2009 et 2010. La moyenne mensuelle du nombre de souches d'adultes s'élevait à respectivement 23, 53, 33, 37 et 40 pour 2006, 2007, 2008, 2009 et 2010 (Fig.18). En Novembre et en Décembre 2010, une augmentation supérieure à 30% par rapport à cette moyenne mensuelle a été constatée pour les souches d'adultes.

Figure 18 : Répartition mensuelle des souches de SGA reçues au LA-SGA-A entre Avril 2006 et Décembre 2010.



L'origine géographique des souches de *S. pyogenes* reçues au CNR-Strep LA-SGA-A est représentée sur la figure 19.

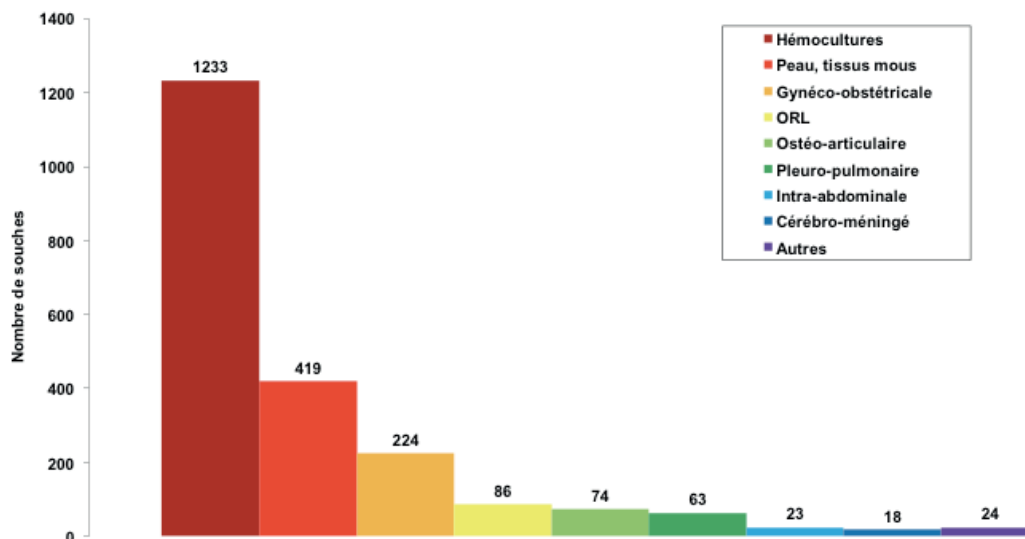
Figure 19 : Répartition géographique des souches de *Streptococcus pyogenes* expertisées en 2010 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> Janvier 2011)



En 2010, comme depuis Avril 2006, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs de souches (N=106/478, soit 22.2%).

**Les sites d'isolement des 2164 souches et les infections dont elles sont responsables** sont indiqués ci-dessous dans la Figure 20 et le tableau 4.

Figure 20 : Répartition par type de prélèvement des 2164 souches de *Streptococcus pyogenes* expertisées par le LA-SGA-A entre Avril 2006 et Décembre 2010.



La majorité des souches a été isolée par hémocultures (1233/2164 soit 57%). Les prélèvements dermatologiques (419/2164 soit 19,4%) ont été faits au niveau d'infections profondes, ou de lésions superficielles prélevées à l'occasion de cas groupés. Les prélèvements ORL comportent des souches du pharynx de sujets présentant une angine aiguë ou un portage dans l'entourage de malades atteints d'infections invasives.

Tableau 4 : Infections invasives dues à 1756 souches de *Streptococcus pyogenes* expertisées par le LA-SGA-A entre Avril 2006 et Décembre 2010.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS*		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Septicémies sans foyer identifié</b>	580	33%	580	100%	91	15.7%	102	17.6%
<b>Infections dermatologiques</b>								
Dermo-hypodermite nécrosante	328	18.7%	160	48.8%	121	36.9%	57	17.4%
Erysipèle	158	9%	140	88.6%	10	6.3%	9	5.7%
Autres infections cutanées	84	4.8%	25	29.8%	9	10.7%	6	7.1%
<b>Infections gynéco-obstétricales</b>	271	15.4%	110	40.6%	26	9.6%	5	1.8%
<b>Infections pleuro-pulmonaires</b>	148	8.4%	98	66.2%	50	33.8%	34	23%
<b>Infections ostéo-articulaires</b>	117	6.7%	44	37.6%	8	6.8%	2	1.7%
<b>Infections intra-abdominales</b>	40	2.3%	20	50%	10	25%	4	10%
<b>Infections cérébro-méningées</b>	21	1.2%	4	19%	7	33.3%	9	42.9%
<b>Infections ORL</b>	9	<1%	5	55.6%	0		1	11.1%

\*Syndrome de choc toxique streptococcique

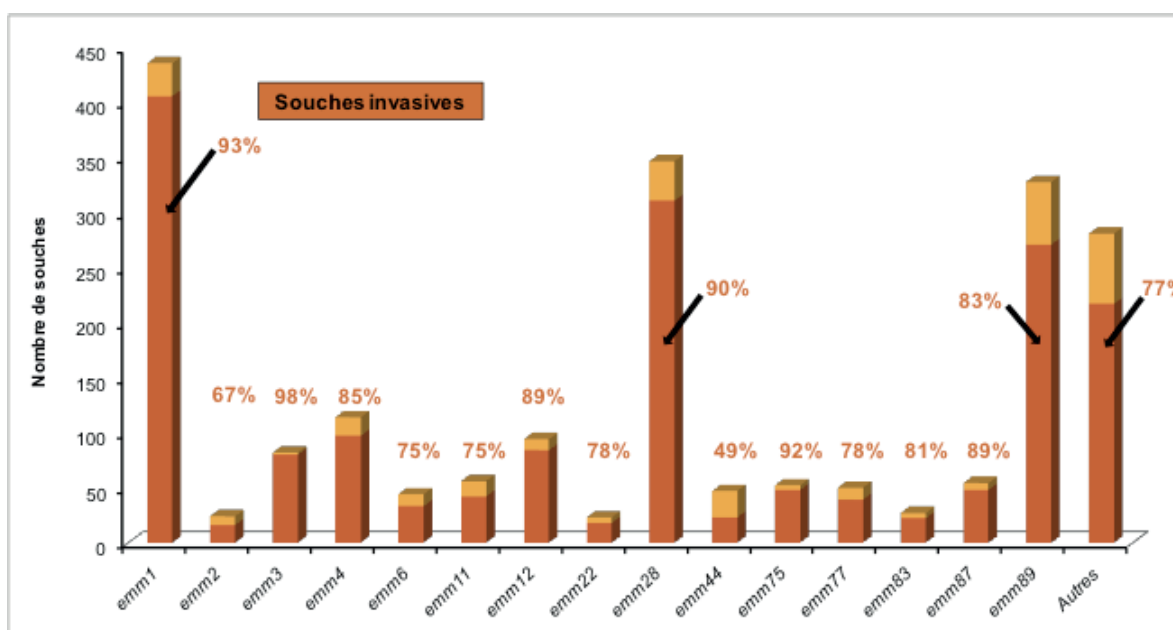
Quatre-vingt cinq pour cent des souches étudiées étaient responsables d'infections invasives (1756/2060). Parmi celles-ci, les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 33% des cas. Les manifestations dermatologiques représentaient 32,5% des cas incluant 328 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 158 cas d'érysipèle et 84 autres infections cutanées. Parmi les 271 infections gynéco-obstétricales, qui représentent 15,4% des cas d'infections invasives, la majorité était des infections post partum reconnues dans les quelques heures ou jours suivant l'accouchement (n=214). Du fait de l'application des recommandations du comité technique national des infections nosocomiales (Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5C N°21 du 22 janvier 2004) et de leur caractère rare ou particulier, ces infections post partum sont signalées aux DDASS, CCLIN et InVS et font l'objet d'une investigation locale. Leurs manifestations les plus fréquentes sont des endométrites avec ou sans hémocultures positives; exceptionnellement des chorioamniotites. Les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient des endométrites liées à un dispositif intra-utérin (n=8), 49 péritonites pelviennes dont 3 péritonites post partum, et 4 septicémies dans un contexte d'interruption médicamenteuse de grossesse.

**Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)** a été identifié chez 332 patients (18,9% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 40,7% des cas (135 patients). Les DHN, les infections pleuro-pulmonaires et les infections intra-abdominales ont été associées dans respectivement 36,9, 33,8 et 25% des cas à un syndrome de choc toxique. Sur l'ensemble des infections invasives, 229 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 13% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité atteignent respectivement 23%, 17,6% et 17,4% pour les infections pulmonaires, les septicémies sans foyer et les DHN. Seize souches ont été responsables de méningites, dont cinq associées à un SCTS malin. La relation entre syndrome de choc toxique streptococcique et génotype *emm* est analysée plus loin.

**Les 304 infections non invasives** comportaient : 165 infections dermatologiques, 43 infections ou portages vaginaux, 4 colonisations gastriques chez des nouveau-nés, 5 conjonctivites, 1 otite et 86 angines ou portages pharyngés.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des 2060 souches sont détaillées dans les figures et tableau ci-dessous (Figures 21, 22, 23, 24, et Tableau 5).

Figure 21. Répartition des différents génotypes *emm* des 2060 souches de *S. pyogenes* expertisées entre Avril 2006 et Décembre 2010 selon leur caractère invasif ou non invasif.





Les 108 géotypes *emm* différents identifiés pour 2060 souches témoignent de la diversité des souches circulant en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. Entre Avril 2006 et Décembre 2010, 23 souches isolées à la Réunion et une souche isolée à Papeete ont été expertisées. Ces 24 souches présentaient 18 géotypes *emm* différents. Un tiers seulement des souches, possédait un des 15 géotypes *emm* les plus fréquents en France métropolitaine (Fig. 22).

Figure 22. Répartition des différents géotypes *emm* des 24 souches de *S. pyogenes* isolées dans les DOM-TOMs entre Avril 2006 et Décembre 2010 et expertisées au CNR-LA-SGA-A.

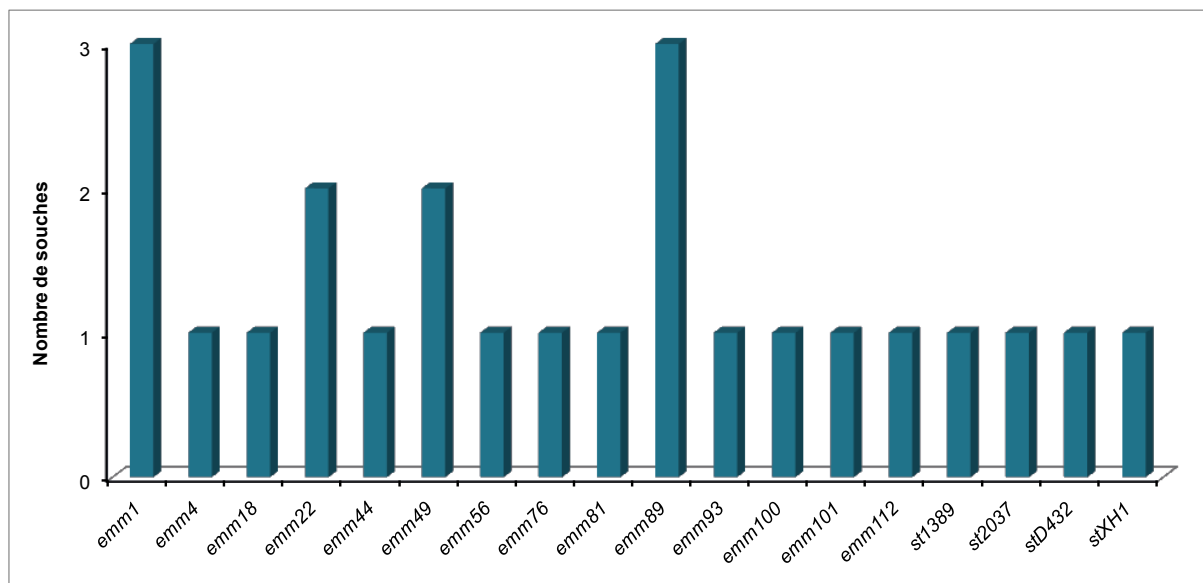


Figure 23. Comparaison par année de la répartition des géotypes *emm* identifiés de Avril 2006 à Décembre 2010.

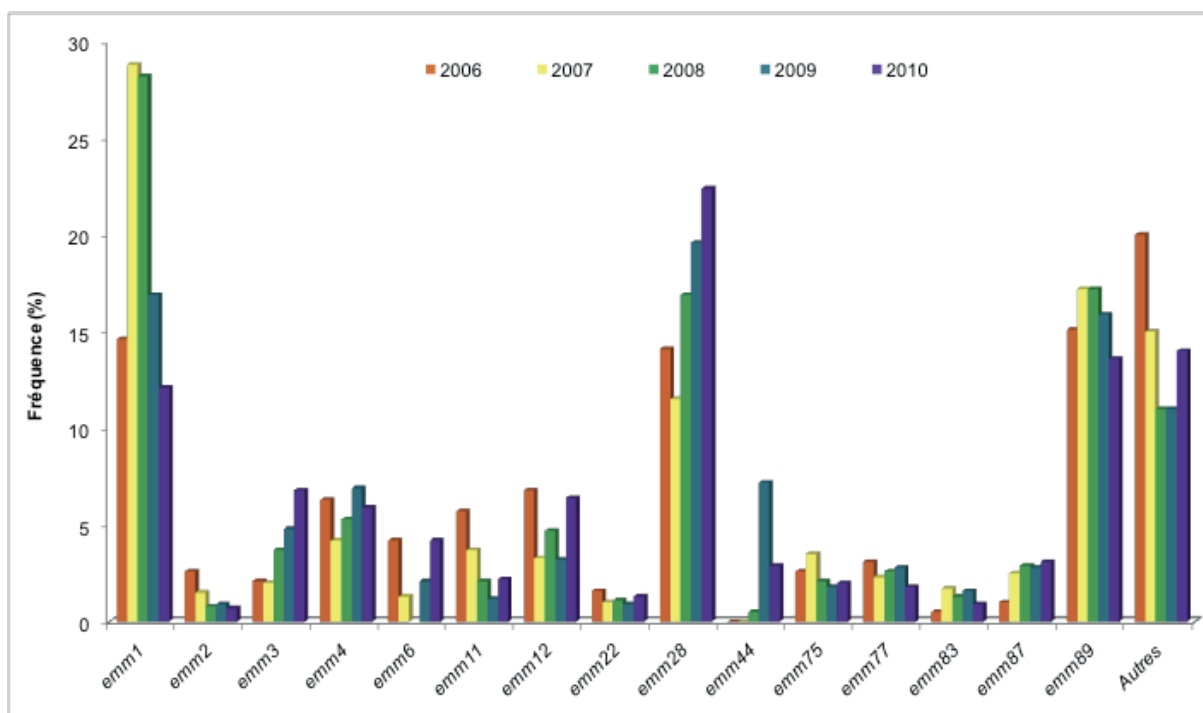
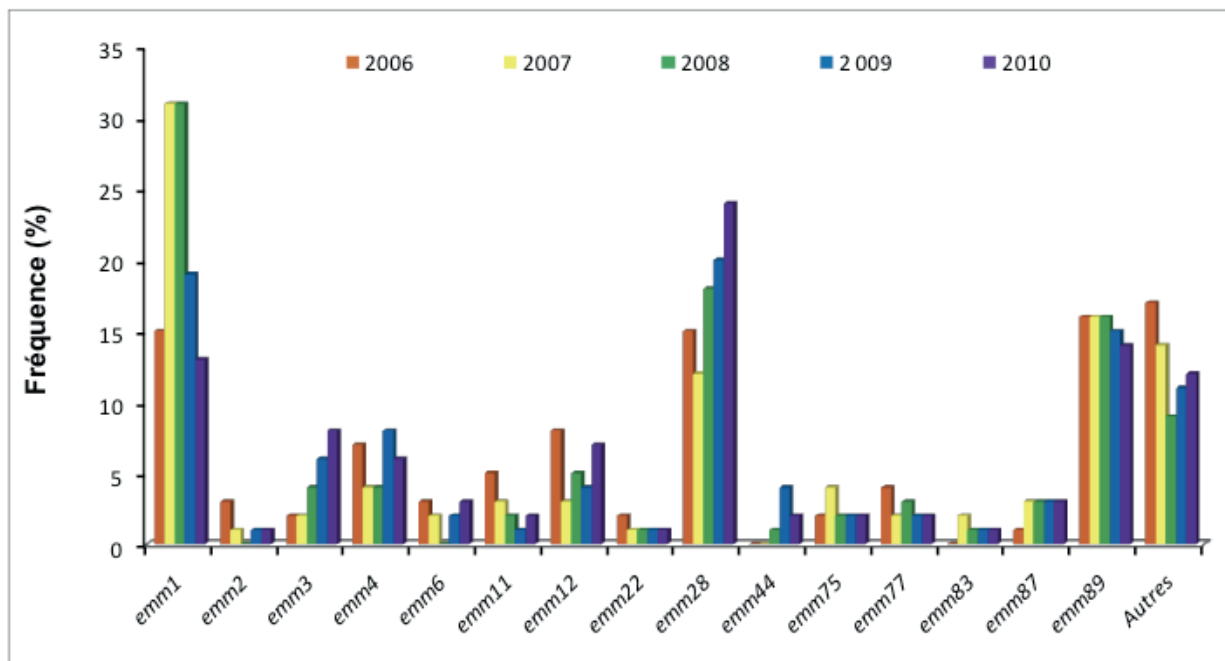


Figure 24. Comparaison par année de la répartition des génotypes *emm* des souches responsables d'infections invasives entre Avril 2006 à Décembre 2010.



Parmi les 15 génotypes les plus fréquents, les trois génotypes prédominants sont : *emm1* (21,2%), *emm28* (16,9%), et *emm89* (15,9%), représentant 56,3% des souches invasives (n=988) et 40,5% des souches non-invasives (n=123).

- Le génotype *emm1*, réputé le plus virulent, représente 23,1% des souches invasives (n= 406) et 21,2% du total des souches invasives ou non. Depuis 2007 on note une diminution de la fréquence des souches *emm1*.
- Le génotype *emm28* représente 17,7% des souches invasives (n=311) et 16,9% du total des souches invasives ou non. La fréquence des souches *emm28* est en constante augmentation depuis 2007.
- Les souches *emm89* représentent 15,4% des souches invasives (n=271) et 15,9% du total des souches expertisées depuis Avril 2006. Leur fréquence reste stable depuis 2006.

**Les 9 génotypes suivants** : *emm3*, *emm4*, *emm6*, *emm11*, *emm12*, *emm44*, *emm75*, *emm77* et *emm87* représentent chacun 2 à 5,5% du total des souches invasives et non-invasives. Parmi eux, les souches de génotype *emm3*, réputées responsables d'infections sévères dans d'autres pays européens et nord américains sont en augmentation; passant de 2% des souches invasives en 2006, à 6,8% en 2010. Les souches de génotype *emm6* sont également en augmentation depuis 2008 représentant respectivement 0%, 2% et 3% des souches responsables d'infections invasives en 2008, 2009 et 2010. Ce génotype est fréquemment associé à une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones. En 2010, 6/13 souches présentaient une diminution de sensibilité vis-à-vis de la lévofloxacine.

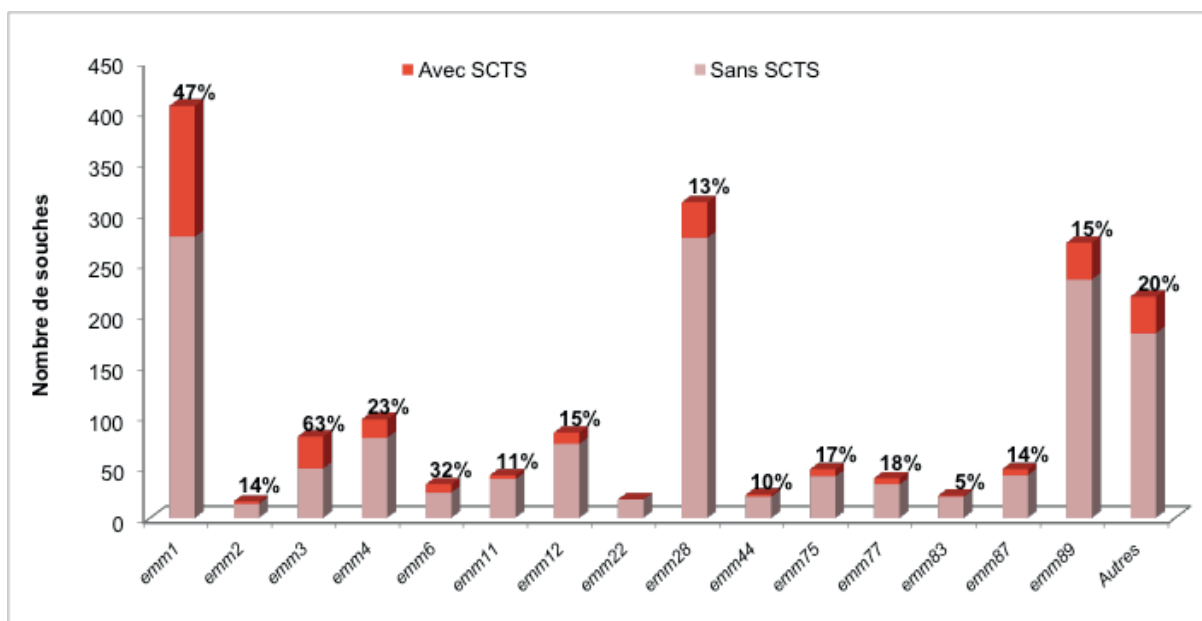
**Les trois génotypes** *emm2*, *emm22* et *emm83* représentent chacun 1 à 1,3% du total des souches invasives et non-invasives.

Les 81 autres génotypes identifiés depuis Avril 2006, regroupent 281 souches correspondant à 13,6 % de l'ensemble des souches. Ils incluent chacun 1 à 17 souches et représentent chacun moins de 1 % des souches.

### Associations entre génotypes *emm* et syndrome de choc toxique streptococcique.

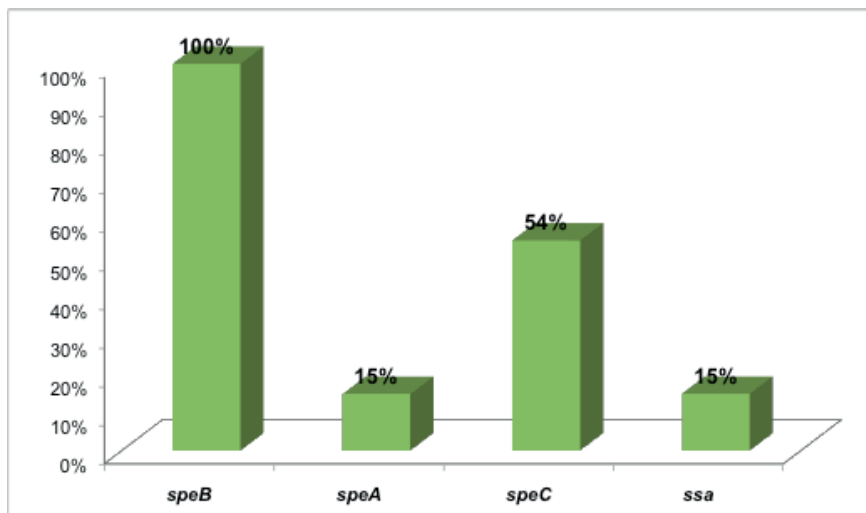
Les souches de génotype *emm1* sont associées dans 47% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique, alors que chez les deux autres génotypes les plus fréquents *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 13 et 15% des cas. Les souches de génotype *emm3* et *emm4* sont également associées à une fréquence élevée de SCTS, respectivement 63% et 23%, alors que pour l'ensemble des infections invasives, tout génotype *emm* confondu, ce syndrome survient en moyenne dans 18,9% des cas (Fig. 25).

Figure 25. Répartition des génotypes *emm* des souches invasives associées ou non à un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)



Les gènes *speA*, *speC* et *Ssa* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 15%, 54% et 15% des souches de SGA responsables d'infections invasives (Fig. 26). Le gène *speB* chromosomique est présent chez toutes les souches de SGA.

Figure 26. Fréquence des gènes codant les exotoxines ou superantigènes des 1756 souches invasives de *Streptococcus pyogenes* expertisées depuis Avril 2006.





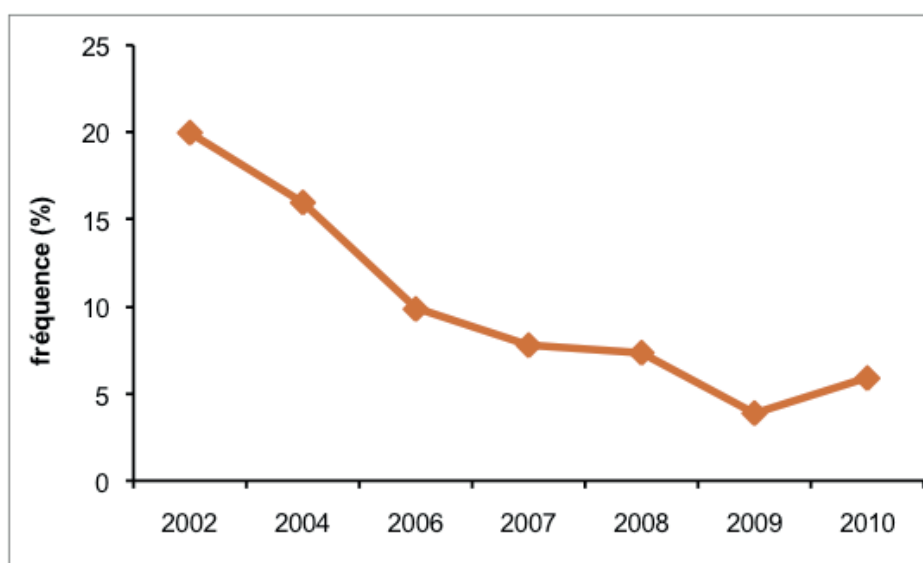
Le sous-typage moléculaire, effectué par électrophorèse en champ pulsé lors de cas groupés, montre l'existence de plusieurs pulsotypes, indiquant l'existence de clones différents à l'intérieur de chaque génotype *emm*. L'identité des pulsotypes constitue un critère important en faveur de l'origine clonale de souches liées épidémiologiquement. Cependant les souches de génotype *emm1* les plus virulentes présentent habituellement un même pulsotype, d'où la nécessité de recourir à des techniques de séquençage en cours d'évaluation.

### SGA-adulte et antibiotiques

Toutes les souches de SGA restent sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), à la rifampicine et aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Toutes les souches de génotype *emm1* et *emm3* restent très sensibles à l'ensemble des anti-streptococciques testés.

Le pourcentage de **souches résistantes à l'érythromycine**, qui diminue régulièrement depuis 6 ans : 20% en 2002, 16% en 2004, 10% en 2006, 8% en 2007, 7% en 2008 atteint 4% en 2009 (Fig. 27 et Tableau 6). En 2010, par rapport aux années précédentes, une légère ascension de 4% à 6% de la fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine est en partie liée à l'augmentation des souches de génotype *emm28*.

Figure 27. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de *Streptococcus pyogenes* isolées chez l'adulte de 2002 à 2010.



Parmi les 138 souches de *S. pyogenes* résistantes à l'érythromycine, sur les 2060 expertisées depuis Avril 2006, 102 souches sont porteuses du gène *erm(B)*, qui confère également une résistance à la clindamycine (phénotype  $MLS_B$ ), 14 souches portent le gène *erm(A)* et 22 souches sont porteuses du gène *mef(A)* qui caractérise le mécanisme d'efflux (phénotype M). Ce dernier mécanisme est observé essentiellement chez les souches résistantes à l'érythromycine de génotype *emm4* ou *emm12*. Parmi les 116 souches de phénotype  $MLS_B$  47 souches présentent aussi un haut niveau de résistance à la kanamycine associée à un haut niveau de résistance à la streptomycine pour 33 souches. Trente deux d'entre elles sont de génotype *emm28* et appartiennent au clone multi-résistant ( $MLS_B$  et bacitracine), 11 sont de génotype *emm11* et deux souches sont de génotype *emm83*. Les deux autres sont de génotype *emm44* et *emm58*.

**Tableau 6. Résistance à l'érythromycine et à la tétracycline**

	Infections invasives			Infections non-invasives		
	Total	Ery-R (%)	Tétra-R (%)	Total	Ery-R	Tétra-R
Adultes	1748	112 (6.4%)	244 (14%)	268	23 (8,6%)	81 (30,2%)
Enfants	44	0	1 (2.3%)	36	3 (8.31%)	8 (22.2%)

La **résistance à la tétracycline** a été observée pour 334 souches, soit 16,2 % (18% en 2006, 15% en 2007, 13% en 2008, 19% en 2009 et 18% en 2010). Cinquante sept d'entre elles présentent une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine et 59 autres souches ont une résistance associée à l'érythromycine seule. Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez 312 des souches résistantes. Leur répartition est la suivante : 255 souches sont porteuses du gène *tet(M)*, 33 souches ont le gène *tet(O)*, deux souches ont le gène *tet(L)*, 21 souches ont à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)* et une souche a à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(K)*. L'augmentation de la résistance à la tétracycline chez les souches de SGA expertisées en 2009 est essentiellement due à un épisode de cas groupés incluant 22 patients infectés par un clone de génotype *emm44* et de pulsotype 44-A1, résistant à la tétracycline.

## Activités relatives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

L'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* comprend des souches humaines appartenant au groupe de Lancefield C ou G, ou plus rarement au groupe A. Elles possèdent des facteurs de pathogénicité proches de ceux de l'espèce *S. pyogenes*, comme la protéine M et des toxines ou superantigènes. Des transferts génétiques entre ces espèces ont d'ailleurs été démontrés.

Cent soixante quatorze souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (groupe A, C et G) reçues par le CNR-*Strep* depuis Avril 2006 ont été transmises au LA-SGA-A pour expertise (doublons exclus). Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Trente cinq génotypes distincts ont été identifiés ; les génotypes prépondérants stG485 et stG6 représentent chacun 13% des souches.

La majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (91/174, soit 52%)

Toutes les souches sont sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), à la rifampicine et aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine).

La résistance à l'érythromycine concerne 42 souches (24%). La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés est la suivante *erm(A)* 48%, *erm(B)* 27%, *mef(A)* 19% et *erm(A)+erm(B)* 5%.

La résistance à la tétracycline a été observée chez 49 souches, soit 28%. La distribution des gènes de résistance à la tétracycline est la suivante *tet(M)* 91%, *tet(O)* 5%, *tet(L)* 2% et *tet(M)+tet(O)* 2%. Dix huit souches présentent également une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine et une souche possède une résistance isolée à l'érythromycine.

## Travaux d'évaluation des techniques 2006-2010

1. Evaluation des tests d'agglutination des streptocoques Slidex® Strepto Plus.
2. Evaluation du Systeme Automatisé Phoenix® pour l'identification et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des Streptocoques et Entérocoques (Communication nationale : 13).

## Activités d'expertise LA-SGA-E

### Activités d'expertise des années 2006-2010

Sur la période 2006-2010, le laboratoire associé a reçu et analysé 608 souches de streptocoques parmi lesquelles 414 correspondaient à des cas d'infections invasives pédiatriques à SGA (Tableau 7).

**Tableau 7. Récapitulatif des souches d'infections invasives de l'enfant reçues de 2006 à 2010 selon la date d'isolement de la souche**

2006	2007	2008	2009	2010	Total
60	132	69	75	78	414

L'année 2006 correspond au démarrage de l'activité du laboratoire associé.

Le nombre élevé de souches isolées en 2007 est lié à l'enquête menée par l'InVS sur les IISGA cette année là.

La population étudiée se compose de 195 filles (F) et 219 garçons (M) âgés de 1 jour à 17 ans.

L'âge médian est de 3 ans. La fréquence des infections invasives décroît avec l'âge. On observe une prédominance masculine entre 3 et 5 ans (Fig. 33).

Figure 33. Répartition des souches invasives expertisées au LA-SGA-E sur la période 2006-2010.

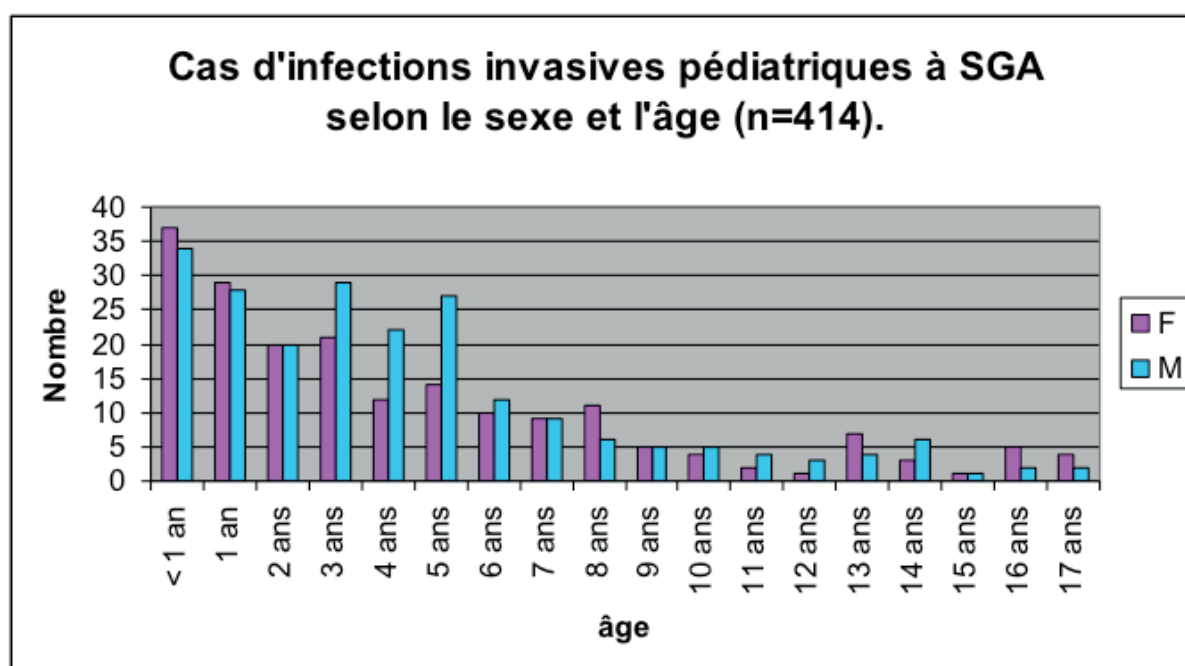
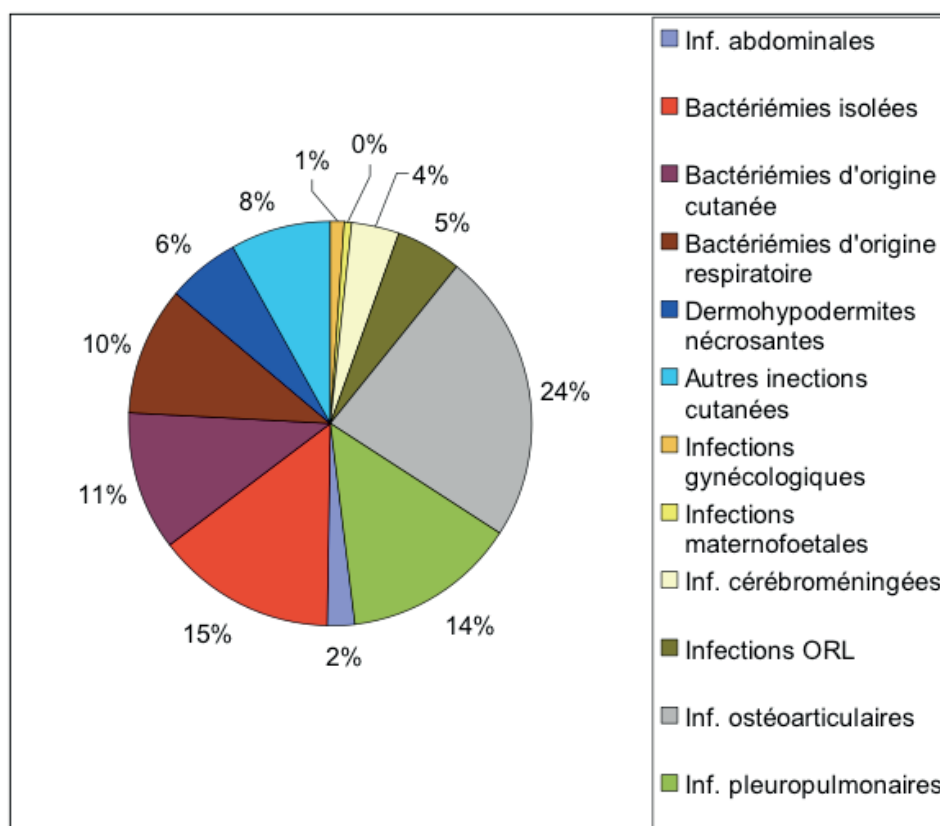




Figure 34A. Types de pathologies invasives pédiatriques à SGA (n=414)



Au sein des infections invasives, les septicémies sans foyer infectieux caractérisé représentaient 36% des cas dont 11 % à porte d'entrée supposée « cutanée » et 10 % à porte d'entrée respiratoire. Les infections dermatologiques représentaient 14 % des cas dont près de la moitié correspondait à des cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN). Les infections ostéo-articulaires représentaient 24% des cas comprenant 2/3 d'arthrites simples et 1/3 d'infections osseuses. Les pneumonies représentaient le troisième grand type d'infections invasives (14 % des cas) accompagnées d'une pleurésie dans 76 % des cas (Fig. 34A et 34B).

Une varicelle évolutive, précédant l'infection invasive, était signalée dans 10 % des cas (Fig. 35). Il existait un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) dans 17% des cas, conduisant à un décès dans 30% des cas. Sur l'ensemble des cas d'infections invasives la mortalité globale était de 7% (Fig. 36).

En 2009 deux décès sont associés à des cas de grippe A H1N1v.

En 2010 un décès est associé à un cas de grippe A H1N1v.

Figure 34B. Evolution des pathologies invasives à SGA pédiatriques (n=414)

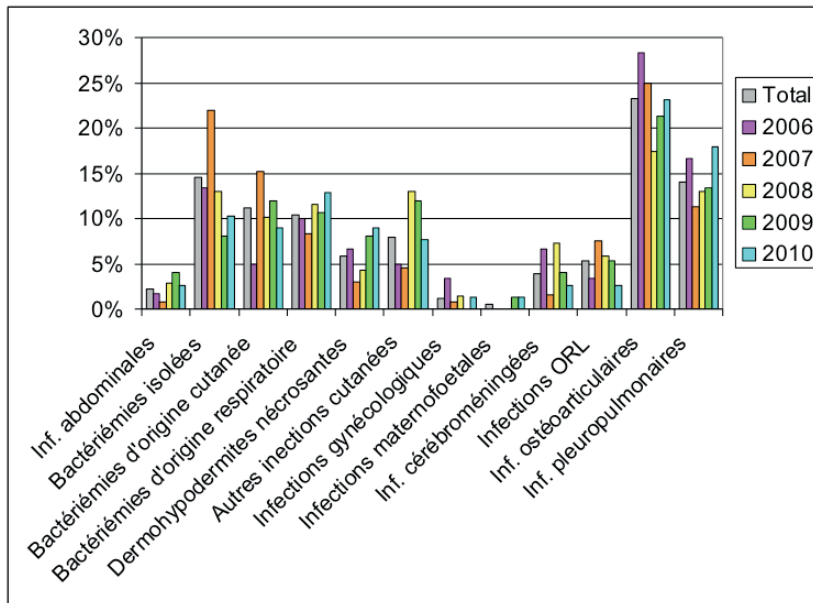


Figure 35. Varicelle évolutive compliquée d'infection à SGA

**Varicelle évolutive**

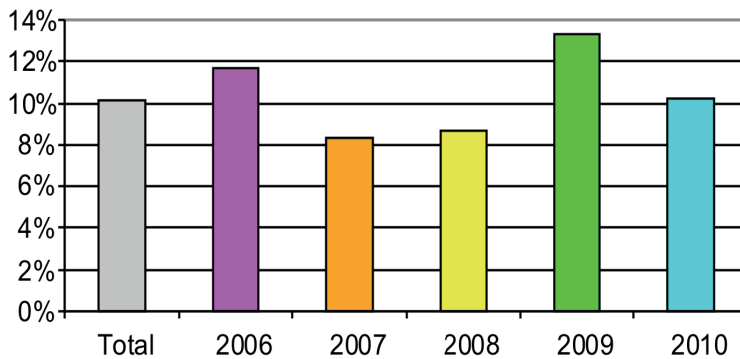
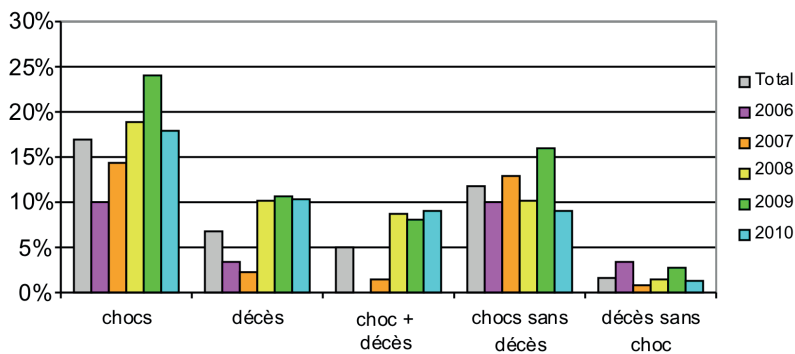
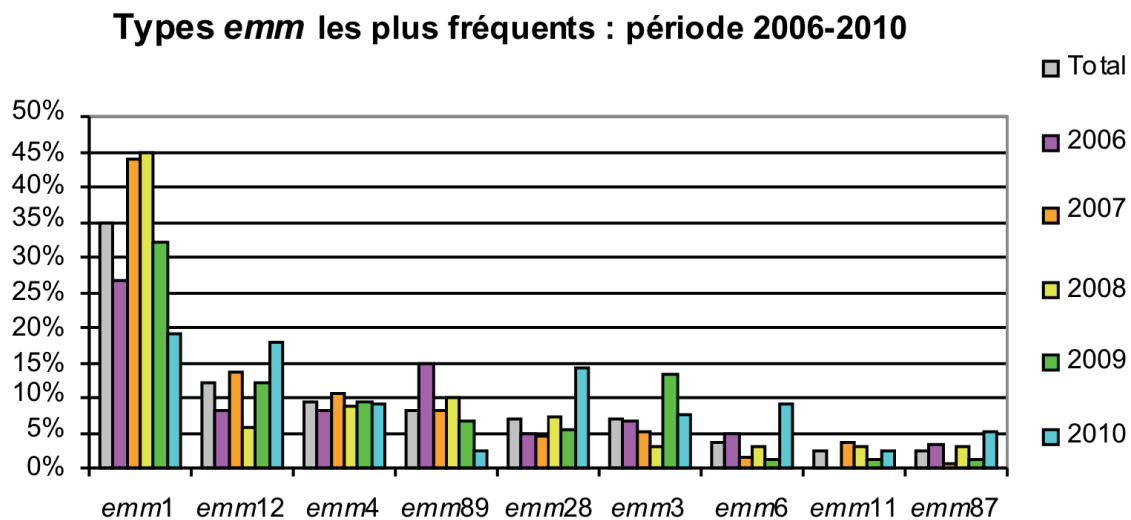


Figure 36. Fréquence de survenue des décès et SCTS



## Génotypes *emm* des souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques

Figure 37. Distribution des génotypes *emm* les plus fréquents sur la période 2006-2010.



Quarante deux types *emm* ont été répertoriés au sein des 414 souches invasives. Les six types les plus fréquents sont par ordre décroissant *emm1* (35 %), *emm12* (12 %), *emm4* (9 %), *emm89* (8%), *emm28* (7 %), *emm3* (7 %), *emm6* (4 %) et représentant 87 % des souches (Fig. 37).

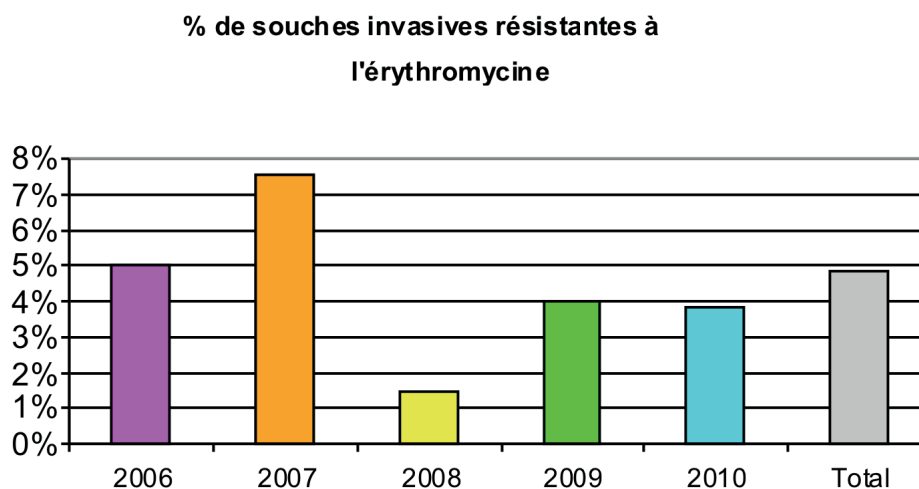
On note, sur la période 2006-2010, une diminution du pourcentage des souches de type *emm1* continue depuis 2007 et, en 2010, une augmentation des types *emm12*, *emm28* et *emm6*, ce dernier type étant associé à une résistance aux fluoroquinolones (CF infra).

## Résistances aux antibiotiques et SGA pédiatriques

### Résistance aux macrolides

La résistance aux macrolides était de 5% sur l'ensemble des 414 souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques (Fig. 38). Ce faible niveau de résistance ne permet pas d'apprécier si l'on observe une décroissance significative d'une année sur l'autre. On peut cependant constater qu'elle était de 7% sur les 192 souches de 2006-2007 et de 3% sur les 222 souches de la période 2008-2010 ( $p=0,086$  ; NS).

Figure 38. Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches des SGA responsables d'infections invasives pédiatriques.



### Mécanisme de résistance et type emm

La résistance aux macrolides est associée à la diffusion de clones appartenant principalement aux types *emm* 4, 11, 12 et 28 (Tableau 8).

Quatre souches étaient de type *emm28* et toutes portaient le gène *erm(B)*. Chez trois de ces souches on retrouvait une résistance à haut niveau à la kanamycine (aminoside) dont deux (isolées en 2006) étaient, en plus, résistantes à la bacitracine. Cinq souches étaient de type *emm4* et toutes portaient le gène *mef(A)*, sans autre résistance associée. Sept souches étaient de type *emm11* dont 6 étaient, de plus, résistantes à la tétracycline. Cinq de ces souches *emm11* portaient le gène *erm(B)* et deux le gène *mef(A)*. Trois souches étaient de type *emm12* (dont une résistante à la tétracycline) et une était de type *emm49* avec une résistance à haut niveau à la kanamycine.

**Tableau 8. Evolution de la résistance à l'érythromycine**

Année	Nombre	Erythromycine R %	<i>erm(B)</i>				<i>mef(A)</i>		<i>erm(A)</i>
			<i>emm28</i>	<i>emm11</i>	<i>emm49</i>	<i>emm4</i>	<i>emm12</i>	<i>emm11</i>	<i>emm12</i>
2006	3	5%	2			1			
2007	10	8%	1	3		4	2		
2008	1	1%		1					
2009	3	4%			1			1	1
2010	3	4%	1	1				1	
Total	20	5%	4	5	1	5	2	2	1

## Résistance à la tétracycline

La résistance à la tétracycline était de 6%, stable sur l'ensemble de la période 2006-2010. Dans 19% des cas, elle était associée à des souches *emm11* résistantes à l'érythromycine.

**Tableau 9. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches des SGA responsables d'infections invasives pédiatriques.**

	Tétracycline R	Dont <i>emm11</i> et érythromycine R
2006	5 (8%)	0
2007	6 (5%)	3
2008	3 (4%)	0
2009	7 (9%)	1
2010	5 (6%)	1

## Résistance aux quinolones

On note, au cours de l'année 2010, une augmentation significative de la résistance aux fluoroquinolones liée au génotype *emm6* parmi les souches pédiatriques reçues au CNR-*Strep* (7% des souches invasives contre 0 en 2009) (Tableau 10). En effet, toutes les souches *emm6* reçues présentaient une résistance à la norfloxacine, utilisée pour la détection de la résistance aux fluoroquinolones. Toutes étaient isolées dans des cas infections invasives (dont une méningite et deux cas de chocs avec décès). Les années précédentes, nous n'avions pas reçu de souche norfloxacine R en 2009 et, en 2008, nous avons reçu quatre souches, non invasives, dont trois de type *emm89* isolées dans des cas groupés de portage en milieu hospitalier. En 2007, année de l'enquête de l'INVS, nous avons reçu 4 souches pédiatriques résistantes (deux *emm6* et deux *emm75*) non impliquées dans des infections invasives. Toutes ces souches *emm6* ont le même profil de gènes de virulence (*speB*, *speC* et *smeZ*) et ne présentent pas d'autre marqueur de résistance. On ne note pas d'association avec une origine géographique particulière.

**Tableau 10 : origine des 6 souches de génotype *emm6* résistantes à la norfloxacine, associées à des infections invasives chez l'enfant en 2010.**

Age	Dép.	Prélèvement	Renseignements cliniques
3 ans	69	Hémoculture	Bactériémie et récurrence d'otite à <i>S. pyogenes</i>
3 ans	43	Liquide pleural	Pleuropneumopathie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë
1 ans	34	Liquide articulaire	Arthrite septique du genou
15 ans	94	Hémoculture	Syndrome de choc et décès
3 ans	78	Liquide pleural	Pleuropneumopathie avec syndrome de choc et décès
10 ans	87	LCR	Méningite avec otite chronique

Une émergence de souches *emm6* résistantes aux quinolones a déjà été signalée en Espagne, au Portugal et en Belgique. Le clone *emm6* résistant aux fluoroquinolone est ancien car la souche de référence M6 de la collection Lancefield, isolée en 1918, présente cette résistance liée à une mutation dans le gène *parC*.

## Travaux d'évaluation des techniques 2006-2010

**Evaluation de la technique de génotypage des souches de SGA par Rep-PCR (Diversilab®, Biomérieux) en comparaison avec l'analyse de la sensibilité aux antibiotiques, le génotypage M (gène *emm*) et le génotype de virulence.**

Ce travail a été effectué sur 93 cas de bactériémies chez l'enfant en France sur une période de 5 ans (2003-2007). Cette étude présentée à la RICAI 2007 montrait :

Une prévalence globale de la résistance à l'érythromycine de 9%

La prédominance du clone hautement virulent de sérotype M1 (*emm1*) porteur du gène *sic* (29% des isolats).

Une couverture potentielle à 80% avec le candidat vaccin 26-valent.

Une bonne corrélation entre le génotypage M et le typage par Rep-PCR pour les génotypes *emm* 1, 3 et 12, moins bonne avec les génotypes *emm* 4 et 89 (Figure ci-dessous).

Ce travail a été présenté à la RICAI 2007.

### **Etude de la collection de souches de méningite à SGA en collaboration avec le CNR adulte**

L'étude sur les souches de SGA de méningite commencée en 2007 a été complétée par de nouvelles souches (13 enfants et 19 adultes en tout). Nous avons réalisé l'analyse par électrophorèse en champs pulsé et par rep-PCR (système DiversiLab™) de ces souches et complété le génotype de virulence par recherche des gènes *sic* et de l'allèle *smeZ-1*.

Ce travail a été présenté au symposium Lancefield de Porto Heli (Juin 2008).

### **Diversité du gène *sic***

L'investigation des cas groupés d'endométrite à la maternité de l'hôpital Robert-Debré nous a amené à mettre au point une méthode de sous typage des souches de SGA appartenant au clone invasif de type *emm* 1 basé sur la détection du gène *sic*.

Cette détection est maintenant appliquée au laboratoire pour la résolution des cas groupés d'infection invasives à SGA de type *emm1*. Elle a fait l'objet d'une publication en 2009 dans le *Journal of Clinical Microbiology*.

## Contribution à la surveillance épidémiologique

Les objectifs du CNR-*Strep* et ces deux laboratoires associés sur le Streptocoque du groupe A (enfant et adulte) sont de contribuer au recueil de données régulières, représentatives et fiables concernant :

- les infections et plus particulièrement des infections invasives à :
  - *Streptococcus pyogenes* ou Streptocoque du groupe A (SGA)
  - *Streptococcus agalactiae* ou Streptocoque du groupe B (SGB)

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

### Constitution du réseau de surveillance

En complément du réseau existant, la constitution d'un réseau représentatif a été une tâche prioritaire depuis sa création en Avril 2006. Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, les données cliniques et bactériologiques sont recueillies de manière standardisée et régulière par un réseau de laboratoires répartis de l'ensemble du territoire (différentes régions), et des différentes structures sanitaires (CHU, CHG, cliniques...). Le réseau de correspondants du CNR-*Strep* se répartit sur l'ensemble du territoire national. Ce réseau est constitué de 290 laboratoires, dont 42 (14,5%) sont localisés dans des CHU (40,5% Ile de France et 59,5% hors Ile de France). La répartition géographique est indiquée dans la figure 39.

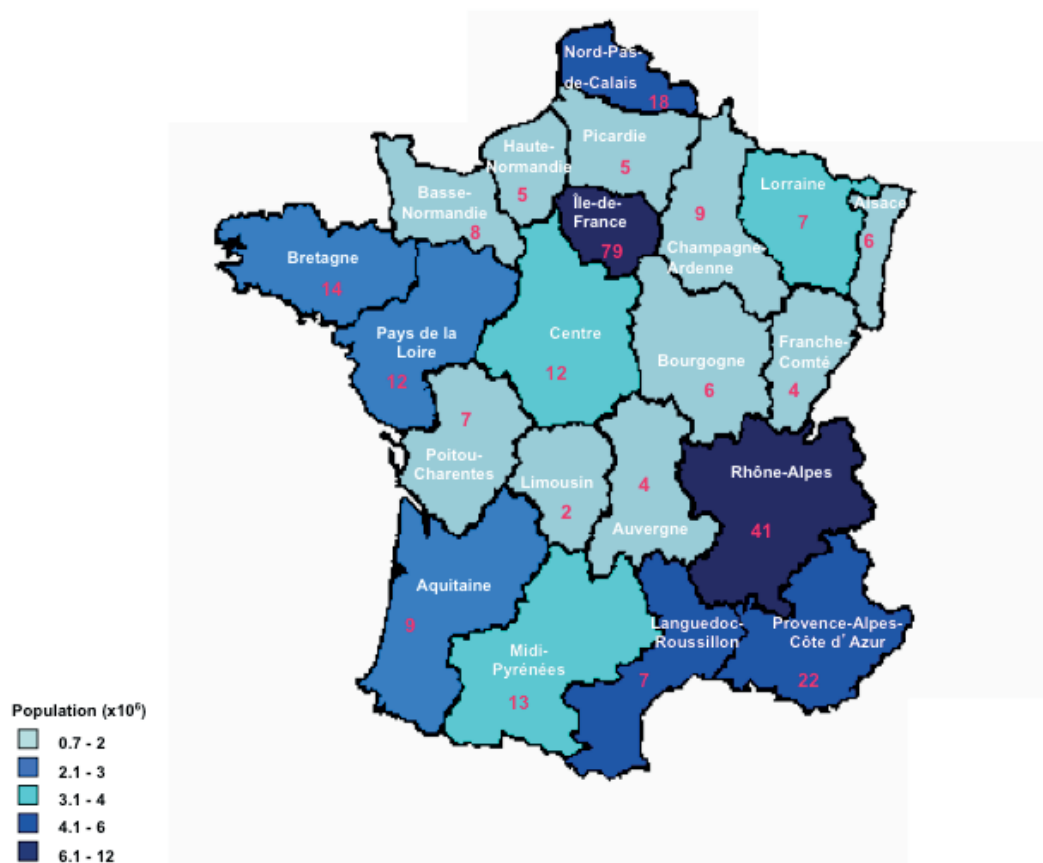


Figure 39. Répartition des laboratoires correspondants du CNR-*Strep*



## Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections invasives à SGB et SGA en France

### CNR coordonnateur et LA

#### Enquête INVS (Pub Int : 57)

Le CNR a activement participé à l'enquête sur les infections invasives à SGA en France menée par l'INVS (Dr Agnès Lepoutre) au cours de l'année 2007.

#### Etude SAPHIR

Etude de la sensibilité aux macrolides et apparentés de *Streptococcus pyogenes* (SGA) au cours des angines aiguës en France.

Il a été financé par Le laboratoire Abbott France qui a réalisé la mise en œuvre du dispositif d'investigation. Trois cent deux médecins ont collaboré à cette étude et ont inclus 1 180 patients ambulatoires consultant pour une angine aiguë avec TDR positif entre novembre 2005 et Juin 2006.

Soixante seize pour cent des souches résistantes à l'érythromycine hébergeaient le gène *erm(B)* (associé pour 2 souches au gène *mef(A)*) et toutes exprimaient un phénotype MLSb de type constitutif. 86% de ces souches appartenaient aux génotypes *emm11* (49%) et *emm28* (37%).

Les autres souches hébergeaient le gène *mef(A)* dans 18 % des cas (phénotype M) associé au génotype *emm4* et le gène *erm(A)* dans 6 % des cas (phénotype MLSb inductible).

Ces données ont été présentées aux Journées Nationales d'infectiologie (vendredi 15 juin 2007, Dijon).

### **Bilans activité du CNR rédigés sous forme de publications internationales**

- Epidémiologies des infections invasives néonatales à SGB (Pub Int: 26, 41)
- Epidémiologies des infections invasives adultes à SGB (Pub Int: 60)
- Epidémiologies des infections invasives adultes à SGA: L'analyse détaillée des données de l'enquête 2007 est soumise à publication (Pub Int : 57). Celle rassemblant l'ensemble des données des infections invasives de l'adulte de 2006 à 2010 expertisées par le CNR-*Strep* décrites dans ce rapport est soumise pour publication (Pub. Int : 59).

## Alertes

### **- Emergence de SGA de génotype *emm3***

Nous avons alerté l'Institut de Veille Sanitaire de l'émergence de souches de génotypes *emm3* au début de l'année 2009. Les infections invasives particulièrement sévères, comme en témoigne le taux de 42% de syndromes de choc toxique liées à ce génotype de souches, sont restées sporadiques malgré une augmentation de leur pourcentage par rapport aux années précédentes. En 2010 la fréquence de 8,5% des souches *emm3* parmi les souches invasives a confirmé cette tendance à l'augmentation par rapport au chiffre de 6% de 2006.

### - Dissémination de SGA de génotype *emm44*

Une augmentation du nombre de souches de SGA résistantes à la tétracycline a été observée à partir de Janvier 2009 dans la région de Rennes. L'analyse de 22 souches résistantes à la tétracycline, isolées sur une période de 11 mois, a mis en évidence l'émergence d'un clone de génotype *emm44* caractérisé par les marqueurs suivants : résistance à la tétracycline, biotype 3, sérotype T 11, gènes de toxines ou superantigènes *speB* et pulsotype 44-A1. La localisation cutanée de la plupart des infections superficielles liées à cette souche a favorisé sa transmission au sein d'une population essentiellement d'hommes vivant en situation de précarité. La dissémination de clone rend compte de l'augmentation locale importante de la fréquence de souches résistantes à la tétracycline, de 17% en 2008 à 35% en 2009. L'analyse des souches résistantes à la tétracycline isolées dans l'hexagone a montré que ce clone n'avait pas disséminé. Les résultats ont été publiés (Pub Int : 55).

### Investigation des cas groupés LA-SGA-A

**De 2006 à 2010, 106 épisodes de cas** d'infection ou de colonisation par *Streptococcus pyogenes* (en moyenne 20 par an) et **1 épisode de cas groupés d'infections à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** 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 de 2006 à 2009 figurent dans les précédents rapports annuels, ceux de 2010 ci-dessous.

La similitude du génotype *emm*, du pulsotype et des marqueurs de résistance aux antibiotiques d'au moins deux isolats a été démontrée dans plus de 80% des épisodes. Dans les autres épisodes, les marqueurs discriminants de la souche du cas index étaient distincts de ceux des souches isolées de personnes contacts ou de malades hospitalisés pendant la même période ou à distance.

**Les cas liés à SGA** ont concernés 295 personnes, soit une moyenne 59 par an (52 malades et 7 porteurs). Les malades étaient le plus souvent hospitalisés dans des services de gynéco-obstétrique, médecine interne, chirurgie, dermatologie, réanimation ou gériatrie. La dissémination des souches virulentes a été plus fréquente en cas de lésions cutanées ou des tissus mous ou d'atteintes respiratoires.

Habituellement 2 à 4 personnes étaient concernées par un épisode d'origine clonale, qui a atteint pour deux épisodes 7 à 22 personnes. Une épidémie due à souche résistante à la tétracycline, de génotype *emm44* et pulsotype 44-A1, porteuse du gène *tet(M)* de résistance à la tétracycline a touché 22 personnes en situation de précarité présentant des lésions dermatologiques et partageant les mêmes refuges.

Le signalement régulier des infections du post partum depuis la circulaire du 22 Janvier 2004 relative aux infections nosocomiales explique que plus de 50% des signalements proviennent de maternités. Moins de 10% des signalements sont liés à une chirurgie non-obstétricale, et un à deux signalements par an à une hospitalisation en établissement de long séjour. Un SCTS a été signalé pour 10% de malades, et un décès pour près de 9% de l'ensemble des malades.

Les souches appartenaient à 10 à 18 génotypes *emm* différents selon les années, et plus de 90% des souches appartenaient aux génotypes les plus fréquemment identifiés au CNR-*Strep* au cours de ces cinq ans. Cependant leur prédominance est différente. De 2007 à 2010, en dehors de la souche épidémique *emm44*; les souches de malades sont par ordre d'effectifs décroissants: *emm28* (27%), *emm19* (17%), *emm4* (14%), *emm3* (9%), *emm75* (8%), *emm1*, *emm6*, *emm22*, et *emm44* (5% chacun). Les pulsotypes des souches de génotype *emm1* sont identiques, de même que les quelques souches *emm3* et *emm12*,

alors que les souches *emm28* et *emm89* se distinguent par plus de quatre pulsotypes différents.

### Détail des 24 épisodes de cas groupés analysés en 2010 par le LA -SGA-A

Les échanges d'informations entre les équipes de l'InVS recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le LA-SGA-A ont été formalisés au cours de l'année 2010. **23 épisodes de cas groupés d'infection ou de colonisation par *Streptococcus pyogenes* et 1 épisode de cas groupés d'infections à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** ont été étudiés par le LA-SGA-A. L'origine clonale des souches a été confirmée par la similitude des marqueurs pour 19 épisodes. Les délais de plus de 10 semaines entre deux cas sont régulièrement associés à des souches distinctes. La confrontation de ces résultats avec les données épidémiologiques des enquêtes faites autour de ces cas devrait permettre d'actualiser les recommandations publiées en 2005 et 2006 pour les cas communautaires et les cas nosocomiaux et de réduire à quelques semaines, au lieu de six mois, l'étude des cas répertoriés rétrospectivement.

**Les cas liés aux SGA** (Tableau 11) ont concernés 67 personnes (54 malades, 2 nouveaux-nés colonisés, et 11 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé). Ces épisodes ont eu lieu dans 18 agglomérations métropolitaines distinctes et deux agglomérations d'un département d'outre-mer. Les malades étaient hospitalisés dans 15 services de gynécobstétrique, 4 services de médecine, 3 services de chirurgie, 1 service de dermatologie, 1 service de réanimation et 2 services de gériatrie.

Les 23 épisodes, incluant de 2 à 4 malades chacun, ont concerné :

- 15 épisodes d'infections du post-partum, dont 3 avec transmission nosocomiale et 3 avec transmission intrafamiliale en pré ou post partum.
- 2 cas groupés d'infections nosocomiales post-chirurgicales non obstétricales et 2 d'infections chez des personnes âgées séjournant en EHPAD.
- 4 cas groupés d'origine communautaire.

Sur un total de 54 malades, 1 seul syndrome de choc toxique streptococcique réversible a été signalé chez un homme de 53 ans. Le seul décès rapporté concernait une malade de 84 ans, dont le cas a été étudié rétrospectivement à l'occasion de la dissémination d'une autre souche en gériatrie.

Les isolats des 54 malades et de 11 contacts liés aux épisodes survenus en France métropolitaine appartiennent à 18 génotypes *emm* différents. Trois sur 4 des souches de malades d'outremer appartiennent à des génotypes propres à cette région. Les 15 épisodes d'infections puerpérales, chez des patientes âgées de 21 à 39 ans, impliquaient 24 isolats appartenant à 9 génotypes *emm* différents : *emm28* (8 isolats), *emm4*, *emm22* et *emm75* (3 isolats chacun), *emm89* (2 isolats), *emm1*, *emm6*, *emm67*, *emm77* (1 isolat chacun).

L'épisode de **cas groupés d'infections dues à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** concernait 5 malades hospitalisés en EHPAD (Tableau 12). Quatre cas de septicémie à streptocoque du groupe G, dont deux mortels, sont survenus en l'espace de 10 semaines. Les souches de trois malades ont été identifiées comme d'origine clonale, confirmant la transmission intra hospitalière. La souche d'un malade ayant fait une septicémie trois mois avant le cas index était différente.

Tableau 11 : Episodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2010

N°	Cas	Age	Sexe	Prélèvement	Diagnostic	Génotype emm	Pulsotype	Conclusion
1	<b>Index</b>	71	M	Hémoculture	Septicémie sans foyer	emm 3.2	3A	<b>Episode communautaire</b>
	Malade N°2	40	M	Hémoculture	Septicémie sans foyer	emm 3.1	3A	
2	Cas rétrospectif	31	F	Vagin	Endométrite post partum	emm 89		<b>Nosocomial non exclu cas post partum isolé</b>
	<b>Index</b>	30	F	Vagin	Endométrite post partum	emm 4	4-A4	<b>Transmission familiale</b>
	Contact	2	M	Pharynx	Portage pharyngé	emm 4	4-A4	
3	<b>Index</b>	28	F	Vagin	Endométrite post partum	emm 28.0	28-B3	Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	22	F	Vagin	Endométrite post partum	emm 28.0	28-B14	Post partum, souche différente
4	<b>Index</b>	36	F	liquide pleural	Pleurésie post thyroïdectomie	emm 3.2	3-A	<b>Nosocomial</b>
	Contact		F	Pharynx	Portage pharyngé	emm 3.2	3-A	
	Malade N°2	53	F	Médiastin	Médiastinite post-chirurgicale	emm 6	6-A2	<b>Nosocomial</b>
	Contact		F	Pharynx	Portage pharyngé	emm 6	6-A7	
5	Cas rétrospectif	38	F	Vagin	Endométrite post partum	emm 28		Post partum, Nosocomial non exclu
	<b>Index</b>	21	F	Plaie épisiotomie	DHN Postpartum	emm 89	89-A4	<b>Transmission familiale</b>
	Contact	23	M	Pharynx	Portage pharyngé	emm 89	89-A4	
	Cas rétrospectif	37	F	Hémoculture	Endométrite post partum	emm 4		Nosocomial non exclu cas non lié
	<i>Nouveau Né</i>	0	M	<i>Liquide gastrique</i>	<i>Colonisation</i>	emm 4		
6	<b>Index</b>	87	F	Hémoculture	Erysipèle de la face	emm 4	4-B	<b>Episode communautaire</b>
	Malade N°2	86	M	Hémoculture	Erysipèle de la face	emm 4	4-B	<b>Transmission familiale</b>

N°	Cas	Age	Sexe	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Pulsotype	Conclusion
7	Cas rétrospectif	84	F	Hémoculture	Dermo-Hypodermite Nécosante	<i>emm</i> 89		Souche différente, cas distant de l'épisode
	<b>Index</b>	<b>90</b>	F	Hémoculture	Bactériémie porte d'entrée ulcères	<i>emm</i> 4.0	4-A1	<b>Transmission intra hospitalière</b> impliquant un Soignant
	Malade N°2	82	F	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm</i> 4.0	4-A1	
	Contact	24	F	Pharynx	Angine récidivante	<i>emm</i> 4.0	4-A1	
	Cas ultérieur	33	F	Hémoculture	Endométrite post partum	<i>emm</i> 4.0	4-A1	Post partum cas ultérieur non lié, Noso non exclu
8	<b>Index</b>	<b>21</b>	F	Vagin	Endométrite à 2h post partum	<i>emm</i> 22.3	22-B1	<b>Transmission intra-hospitalière</b>
	Malade N°2	28	F	Vagin	Endométrite à J4 post partum	<i>emm</i> 22.3	22-B1	
9	<b>Index</b>	<b>32</b>	F	Plaie opératoire	Abcès de paroi post césarienne	<i>emm</i> 53.0		<b>Nosocomial post césarienne</b>
	Malade N°2	31	F	Plaie opératoire	Abcès de paroi post césarienne	<i>emm</i> 111.1		<b>Nosocomial post césarienne</b>
10	<b>Index</b>	<b>27</b>	F	Hémoculture	Endométrite à J5 post partum	<i>emm</i> 77		Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	28	F	Vagin	Endométrite à 3 semaines post partum	<i>emm</i> 89.0		Post partum souche différente, Noso non exclu
11	<b>Index</b>	<b>31</b>	F	Hémoculture	Endométrite à J4 post partum	<i>emm</i> 28		Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	29	F	Lochies	Endométrite post partum	<i>emm</i> 28.0		Post partum souche différente ermB
12	<b>Index</b>	<b>64</b>	F	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm</i> 12.40		<b>Cas communautaire</b>
	Malade N°2	64	M	Hémoculture	Erysipèle post angioplastie fémorale	<i>emm</i> 82.0		<b>Nosocomial, souche différente</b>
13	<b>Index</b>	<b>28</b>	F	Hémoculture	Endométrite post partum	<i>emm</i> 28.0		Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	39	F	Vagin	Endométrite post partum	<i>emm</i> 1.0		Post partum souche différente, Noso non exclu
	Contact	28	F	Pharynx	Angine	<i>emm</i> 1.0		Contact soignant
	Malade N°3	59	F	Pharynx	Angine	<i>emm</i> 4.0		Souche différente
14	<b>Index</b>	<b>37</b>	F	Lochies	Endométrite à J4 post partum	<i>emm</i> 67.0	67-A	Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	33	F	Plaie opératoire	Infection site opératoire césarienne	<i>emm</i> 22.0		<b>Nosocomial post césarienne, souche différente</b>
	Contact	28	F	Pharynx	Portage pharyngé	<i>emm</i> 67.0	67-A	Portage soignant, souche différente

N°	Cas	Age Sexe	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Pulsotype	Conclusion
<b>15 Index</b>		71 F	Hémoculture	Septicémie post chirurgie digestive	<i>emm</i> 75.0		<b>Nosocomial</b>
	Malade N°2	53 F	Liquide pleural	Pleurésie+SCTS	<i>emm</i> 3.1		Communautaire non lié
	Malade N°3	85 M	Plaie sternale	Médiastinite	<i>emm</i> 89.0		Communautaire non lié
<b>16 Index</b>		97 F	Hémoculture	Septicémie sans foyer	<i>emm</i> 28.0	28-B3	Cas communautaire
	Malade N°2	77 M	Hémoculture	Septicémie sans foyer	<i>emm</i> 28.0	28-B10	Cas non lié, souche différente
	Malade N°3	64 M	Liquide articulaire	Erysipèle	<i>emm</i> 28.0	28-B	Cas non lié, souche différente
	Malade N°4	80 F	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm</i> 28.0	28-B	Cas non lié, souche identique
<b>17 Index</b>		49 F	Hémoculture	Infection site opératoire Péritonite	<i>emm</i> 28.0	28-B3	<b>Nosocomial</b>
	Contact	23 M	Pharynx	Portage pharyngé	<i>emm</i> 28.0	28-B3	<b>Contact soignant</b>
	Malade N°2	39 F	Vagin	Endométrite à J2 post partum	<i>emm</i> 28.0	28-B15	Post partum souche différente ermB, Noso non exclu
<b>18 Index</b>		81 F	Hémoculture	Septicémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm</i> 12.0	12-A	<b>Episode communautaire</b>
	Malade N°2	54 M	Hémoculture	Arthrite septique	<i>emm</i> 12.0	12-A	Cas non lié
<b>19 Index</b>		23 F	Hémoculture	Endométrite post partum	<i>emm</i> 75.0	75-A3	Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	25 F	Lochies	Infection site opératoire césarienne	<i>emm</i> 75.0	75-A3	<b>Nosocomial</b>
<b>20</b>		43 F	Per opératoire cuisse	Dermo-Hypodermite Nécosante	<i>emm</i> 1.0		<b>Transmission familiale Mère-Fils</b>
		1 M	Lésion cutanée	Cellulite de la face	<i>emm</i> 1.0		
<b>21 Index</b>		28 F	Hémoculture	Endométrite à J1 post partum	<i>emm</i> 6.53	6-A	<b>Transmission familial en post partum Mère-Fils</b>
	Contact	3 M	Pharynx	Portage pharyngé fils	<i>emm</i> 6.53	6-A	
	Contact	5 M	Pharynx	Portage pharyngé fils	<i>emm</i> 6.53	6-A	

N°	Cas	Age	Sexe	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Pulsotype	Conclusion
<b>22-23</b>	<b>Index</b>	<b>33</b>	F	Lochies	Chorioamniotite	<i>emm</i> 28.0	28-B	Post partum, Nosocomial non exclu
	Malade N°2	25	F	Endocol	Endométrite post partum	<i>emm</i> 28.0	28-B	<b>Transmission intra-hospitalière</b>
	Malade N°3	26	F	Vagin	Portage vaginal pré partum	<i>emm</i> 75.0	75-A	
	"	"	"	Hémoculture	Endométrite post partum	<i>emm</i> 75.0	75-A	<b>Episode familial pré et post partum</b>
	<i>Nouveau né</i>	<i>0</i>		<i>Liquide gastrique</i>	<i>Colonisation</i>	<i>emm</i> 75.0	75-A	
	Contact	31	M	Pharynx	Portage pharyngé conjoint	<i>emm</i> 75.0	75-A	
<b>24</b>	<b>Index</b>	<b>28</b>	F	Hémoculture	Septicémie après curetage utérin	st 1389.1		<b>Nosocomial</b>
	Malade N°2	36	F	Plaie	Suppuration cutanée superficielle	<i>emm</i> 89.0		Communautaire non lié

**Tableau 12: Episode de cas groupés d'infections invasives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* de groupe C ou G**

N°	Cas	Age	Sexe	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	Groupe / Pulsotype	Conclusion
<b>EHPAD</b>	Cas rétrospectif	85	F	Hémoculture	Erysipèle	stG 62647.0	C/ 6247-A2	Souche différente, cas distant de l'épisode
	<b>Index</b>	80	F	Hémoculture	Septicémie sans foyer individualisé	stG 2078.0	G/ 2078-A2	<b>Transmission intra-hospitalière</b>
	Malade N°2	91	F	Hémoculture	Septicémie sans foyer individualisé	stG 6.1	G/ 6-A1	Souche différente
	Malade N°3	69	F	Hémoculture	Septicémie & plaie post opératoire	stG 2078.0	G/ 2078-A2	Souche identique à celle du cas index
	Malade N°4	83	F	Hémoculture	Septicémie sans foyer individualisé	stG 2078.0	G/ 2078-A3	Souche proche

## Investigation des cas groupés LA-SGA-E

### En 2007

- Cas groupés de scarlatines dans un centre de vacances en Février 2007 chez des enfants.
- En 2007 le CNR a participé en collaboration avec la DASS et l'InVS à l'investigation d'une épidémie de scarlatines et d'angines streptococciques dans un centre de vacances. L'épidémie avait touché le centre puis s'était étendue dans plusieurs écoles. La souche responsable de l'épidémie du centre était de type emm3 et avait aussi été retrouvée dans les écoles. Cependant d'autres souches de type emm1 et emm12 ont également été retrouvées dans cette ville.
- Cas groupés d'angines
- L'aide du CNR a été sollicité en Novembre 2008 pour l'investigation de cas groupés d'angines et de colonisation par le SGA chez des enfants trachéotomisés d'une unité accueillant des enfants de 0 à 8 ans avec des pathologies essentiellement respiratoires (trachéotomies, ventilations) et digestives.
- Caractérisation moléculaire de 3 souches de GAS impliquées dans des arthrites septiques en Février et Mars 2007
- La caractérisation moléculaire par électrophorèse en champ pulsé ayant montré que 2 des souches de type emm11 étaient génétiquement reliées.
- Cas d'infections chez deux garçons de 4 et 8 ans en Février 2007 dont l'un a présenté une scarlatine et l'autre un choc toxinique avec décès.
- Deux cas sévères d'infections invasives (pleuropneumopathies et choc toxinique) et une angine à GAS survenus dans une même famille en novembre 2007.

### 2008-2009

- Cas groupés d'endométrites
- Nous avons investigué 4 cas groupés d'endométrites (4 à 7 jours après l'accouchement) et d'infections du site opératoire à SGA.
- Cas groupés de colonisation à SGA chez des enfants trachéotomisés.
- Cas d'infection mère-enfant survenus en Juin
- Cas groupés d'infections invasives dans la région de Besançon entre mars 2009 et janvier 2010.

### 2010

- Investigations autour d'un cas d'avortement spontané à la maternité de l'hôpital Robert-Debré à Paris.



## **Activités de Conseil aux professionnels, aux autorités de santé, de formation**

### **Modalité de diffusion des données de surveillance et production du CNR-*Strep***

Pour chaque souche expertisée par le CNR-*Strep*, un courrier avec l'ensemble des données de l'expertise est envoyé au correspondant ainsi que les fiches de renseignements à joindre pour chaque souche envoyée. Le délai moyen pour l'envoi d'un résultat est de 2 semaines. En cas d'urgence, cas groupés et investigations d'épidémies les premiers résultats sont envoyés en moins de 7 j et en complément des résultats intermédiaires, sont transmis sont discutés par téléphone et transmis par courriel.

Les réponses aux appels téléphoniques sont été hebdomadaires et concernaient notamment les cas sévères et les cas groupés. Les conseils portent 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 2005 et 2006, ainsi que la circulaire relative au signalement des infections nosocomiales sont adressés par courriel aux nouveaux correspondants.

### **Activité de conseil aux professionnels.**

Un membre du CNR-*Strep* coordonnateur est joignable aux heures d'ouverture du laboratoire (7h-20h) et par email. Le CNR-*Strep* est régulièrement contacté (3 à 5 appels/j pour des conseils thérapeutiques ou d'expertise pour l'envoi des souches). Les conseils portent 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.

Les membres du CNR-*Strep* et des laboratoires associés participent à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris et de Province.

- Stage de formation sur demande (techniques de biologie moléculaire) pour les biologistes et les techniciens
- Enseignement (Université, Hôpitaux, Organismes de formation continue)
- Communication dans les congrès des Sociétés Savantes (cf. liste des publications)
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française et anglaise (cf. liste des publications).
-

## E. Liste des publications en rapport avec la thématique du CNR-*Strep* depuis 2006

(Les articles soulignés en gris correspondent aux activités directement issues de l'activité du CNR, les autres sont en rapport avec l'activité de recherche dédiée aux streptocoques).

### Publications nationales 2006-2011 :

1. Mihaila-Amrouche L., Bekondi C., Kappe YC, Bouvet A., Bercion R. 2006. Premiers cas de méningites à Streptocoque du groupe A rapportés en République Centrafricaine. *Med Trop.* 66: 87-89.
2. Francois M, Mariani-Kurkdjian P, Dupont E, Bingen E. 2006. Ethmoïdite aiguë chez l'enfant, une série de 125 cas. *Arch Pediatr.* 13 : 6-10.
3. Bourrillon A., Benoist G., Cohen R., Bingen E. 2007. Prescriptions actuelles de l'antibiothérapie chez le nourrisson et l'enfant. *Arch Pediatr.* 14 : 932-942
4. Bouvet A. Editorial du Bulletin de la SFM sur les Streptocoques. Mars 2006, vol 21, N° 1
5. Bouvet A. Facteurs de virulence de *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, 2008, 50, 1er trim, n° 194, 5-101
6. Bidet P., Plainvert C., Doit C., Mariani-Kurkdjian P., Bonacorsi S., Lepoutre A., Bouvet A., Poyart C., Bingen E. 2010. Infections à *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques du groupe A chez l'enfant : données du Centre National de Référence (CNR). *Arch Pediatr.* 17: 201-208.
7. Tazi A, Poyart C. 2007. [Bacteriological risk during pregnancy]. *Revue Française des Laboratoires.* (French).
8. Guillemot D, Weber P, Bidet P, Cohen R, Péan Y, Choutet P, Poyart C, Bernède C, Bingen E, Portier H. 2007. Sensibilité aux macrolides et apparentés de *Streptococcus pyogenes* (SGA) au cours des angines aiguës en France, hiver 2005-2006. *BEH* n°33
9. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Bingen E, Bouvet A, Poyart C, Lévy-Bruhl D. 2008. Infections communautaires. Infections invasives à *Streptococcus pyogenes* en France en 2007. *Med Mal Inf.* 38:S114.
10. Hentgen V, Levy C, Bingen E, Cohen R. 2008. Méningite à streptocoque A : caractéristiques d'une méningite rare chez l'enfant. *Arch Pediatr.* 15:S154-S157
11. Franke C, Six C, Coulon L, Duponchel JL, Lepoutre A, Bidet P. 2008. Épidémie de scarlatine et d'angine streptococcique, Hautes-Alpes et Bouches-du-Rhône, 2007. *Med Mal Inf.* 38:S173-S174
12. Tazi A, Doloy A, Réglie-Poupet H, Hemet ME, Raymond J, Poyart C. 2009. Evaluation of the new chromogenic medium StrepB Select for screening of group B *Streptococcus* in pregnant women. *Pathol Biol (Paris).* 57:225-8.
13. Tazi T., Disson O., Bellais S., Bouaboud A., Tardieux I., Trieu-Cuot P., Lecuit M., Poyart C. 2011. Méningite néonatale à streptocoque du groupe B : identification d'un facteur de virulence essentiel. *Med Sci.* Sous presse.

### Publications internationales 2006-2011 :

1. Dramsi S., Caliot E., Bonne I., Guadagnini S., Prévost M.-C., Kojadinovic M., Lalioui L., Poyart C. and Trieu-Cuot P. 2006. Assembly of Pili in Group B *Streptococci*. *Mol. Microbiol.* 60:1401-1413.
2. Yamamoto Y., C. Poyart, P. Trieu-Cuot, G. Lamberet, A. Gruss, and P. Gaudu. Roles of environmental heme, and menaquinone, in *Streptococcus agalactiae*. 2006. *Biometals.* 19:205-210.

3. Lamy M.-L., Dramsi S., Billoët A., Réglie-Poupet H., Tazi A., Raymond J., Guérin F., Couvé E., Kunst F., Glaser P., Trieu-Cuot P. and Poyart C. 2006. Rapid detection of the "highly-virulent" Group B Streptococcus ST-17 clone. *Microbes Infect.* 8:1714-1722.
4. Yamamoto Y., Pargade V., Lamberet G., Gaudu P., Thomas F., Texereau J., Gruss A., Trieu-Cuot P., and Poyart C. 2006. The Group B Streptococcus NADH oxidase Nox-2 is involved in fatty acid biosynthesis during aerobic growth and contributes to virulence. *Mol. Microbiol.* 62:772-785.
5. Lesens O., Mihaila L., Robin F., Baud O., Romaszko JP., Tourniac O., Constantin JM., Souweine B., Bonnet R., Bouvet A., Beytout J., Traore O., Laurichesse H. 2006. Outbreak of colonization and infection with vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a french university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 27: 984-986
6. Cohen R, Levy C, Hentgen V, Boucherat M, de La Rocque F, d'Athis P, Bingen E. 2006. Relationship between clinical signs and symptoms and nasopharyngeal flora in acute otitis media. *Clin Microbiol Infect.* 12(7):679-82.
7. Delorme C, Poyart C, Ehrlich SD, Renault P. 2007. Extent of horizontal gene transfer in evolution of Streptococci of the *salivarius* group. *J Bacteriol.* 189:1330-41.
8. Raymond J, Armengaud JB, Lambe C, Tchetchoua A, Moulin F, Lebon P, Poyart C, Gendrel D. 2007. Late-onset neonatal infections caused by group B Streptococcus associated with viral infection. *Pediatr Infect Dis J.* 10:963-5.
9. Forquin M.-P., Tazi A., Rosa-Fraile M., Poyart C., Trieu-Cuot P., and Dramsi S. 2007. The putative glycosyltransferase encoding gene *cylJ* and the GBS-specific gene *cylK* modulate hemolysin production and the virulence of Group B Streptococcus. *Infect. Immun.* 75:2063-2066
10. Poyart C., Tazi A., Réglie-Poupet H., Billoët A., Tavares N., Raymond J. and Trieu-Cuot P. 2007. A Multiplex PCR Assay For Rapid and Accurate Molecular Capsular Serotyping of Group B Streptococcus. *J. Clin. Microbiol.* 45:1985-1988.
11. Tazi A., Réglie-Poupet H., Raymond J., Adam J.-M., Trieu-Cuot P. and Poyart C. 2007. Comparative Evaluation of VITEK 2® for Antimicrobial Susceptibility Testing of Group B Streptococci. *J. Antimicrobiol. Chemother.* 59:1109-1113.
12. Madureira P., Baptista M., Vieira M., Magalhaes V., Camelo A., Oliveira L., Ribeiro A., Tavares D., Trieu-Cuot P., Vilanova M., and Ferreira P. 2007. *Streptococcus agalactiae* GAPDH is a virulence-associated immunomodulatory protein. *J. Immunol.* 178:1379-1387.
13. Henneke P. and Trieu-Cuot P. 2007. Acylated proteins are novel endotoxins in group B streptococcal sepsis. *Eur. J. Pediatr.* 166:286-286.
14. Magalhães V., Veiga-Malta I., Almeida M. R., Baptista M., Ribeiro A., Trieu-Cuot P., and Ferreira P. 2007. Interaction with human plasminogen system turns on proteolytic activity in *Streptococcus agalactiae* and enhances its virulence in a mouse model. *Microbes Infect.* 9:1276-1284.
15. Giannitsioti E., Chirouze C., Bouvet A., Béguinot I., Delahaye F., Mainardi JL., Célar M., Mihaila-Amrouche L., Le Moing V., Hoen B. 2007. Characteristics and regional variations of group D streptococcal endocarditis in France. *Clin Microbiol Infect.* 13: 770-776.
16. Bidet P, Courroux C, Salgueiro C, Carol A, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Bingen E. 2007. Molecular epidemiology of the *sil* streptococcal invasive locus in group A streptococci causing invasive infections in French children. *J Clin Microbiol.* 45(6):2002-2004.
17. Minodier P., Chaumoitre K., Vialet R., Imbert G., Bidet P. 2008. Fatal streptococcal toxic shock syndrome in a child with varicella and necrotizing fasciitis of the face. *Eur J Emerg Med.* 15:231-233.
18. Faibis F., Mihaila L., Perna S., Lefort J.-F., Demachy M.-C., Le Flèche-Matéos A., Bouvet A. 2008. *Streptococcus sinensis*: an emerging agent of infective endocarditis. *J Med Microbiol.* 57: 528-531

19. Milinovich G.-J., Burrell P.-C., Pollitt C.-C., Bouvet A., Trott D.-J. 2008. *Streptococcus henryi* sp. nov. and *Streptococcus caballi* sp. nov., isolated from the hindgut of horses with oligofructose-induced laminitis. *Int J Syst Evol Microbiol.* 58 : 262-266.
20. Lamagni T.-L., Darenberg J., Luca-Harari B., Siljander T., Efstratiou A., Henriques-Normark B., Vuopio-Varkila J., Bouvet A., Creti R., Ekelund K., Koliou M., Reinert R.-R., Stathi A., Strakova L., Ungureanu V., Schalen C., the Strep-EURO study group and Jasir A. 2008. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J. Clin. Microbiol.* 46 : 2359-2367.
21. Thomas D., Perpoint T., Dauwalder O., Lina G., Floccard B., Richard J.-C., Bouvet A., Peyramond D., Allaouchiche B., Chidiac C., Vandenesch F., Etienne J. and Ferry T. 2008. In vivo and in vitro detection of a superantigenic toxin vbeta signature in two patients with streptococcal toxic shock syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 28: 671-676.
22. Brochet M, Couvé E, Zouine M, Poyart C, Glaser P. 2008. A naturally occurring gene amplification leading to sulfonamide and trimethoprim resistance in *Streptococcus agalactiae*. *J Bacteriol.* 190(2):672-80
23. Tazi A., Guedet T., Varon E., Gilly L., Trieu-Cuot P. and Poyart C. 2008. Fluoroquinolone-resistant group B streptococci in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Emerg. Infect. Dis.* 14:349-350.
24. Tazi A, Réglier-Poupet H, Dautezac F, Raymond J, and Poyart C. 2008. Comparative evaluation of Strepto B ID chromogenic medium and Granada media for the detection of Group B *Streptococcus* from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Methods.* 73:263-5.
25. Henneke P., Dramsi S., Mancuso G., Chraïbi K., Pellegrini E., Theilacker C., Hübner J., Santos-Sierra S., Teti G., Golenbock D.T., Poyart C. and Trieu-Cuot P. 2008. Lipoproteins are critical TLR2 activating toxins in group B streptococcal sepsis. *J. Immunol.* 180:6149-6158.
26. Poyart C., Réglier-Poupet H., Tazi A., Billoët A., Dmytruk N., Bidet P., Bingen E., Raymond J., and Trieu-Cuot P. 2008. Invasive Group B Streptococcal Infections in Infants: Results from 18 Months French Nationwide Survey (2006-2007). *Emerg. Infect. Dis.* 14:1647-1649.
27. Brochet M., Rusniok C., Couve E., Dramsi S., Poyart C., Trieu-Cuot P., Kunst F., and Glaser P. 2008. Shaping a bacterial genome by large chromosomal replacements, the evolutionary history of *Streptococcus agalactiae*. *Proc. Nat. Acad Sci. USA.* 105:15961-15966.
28. Matta M, Gousseff M, Monsel F, Poyart C, Diebold B, Podglajen I, Mainardi JL. 2009. First case of *Streptococcus oligofermentans* endocarditis determined based on *sodA* gene sequences after amplification directly from valvular samples. *J Clin Microbiol.* 47:855-56.
29. Brinster S., Lamberet G., Staels B., Trieu-Cuot P., Gruss A., and Poyart C. 2009. Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens. *Nature.* 5; 458(7234):83-6.
30. Mistou MY, Dramsi S, Brega S, Poyart C, Trieu-Cuot P. 2009. Molecular dissection of the *secA2* locus of group B *Streptococcus* reveals that glycosylation of the Srr1 LPXTG protein is required for full virulence. *J Bacteriol.* 191(13):4195-206.
31. Konto-Ghiorghi Y., Mairey E., Mallet A., Dumenil G., Caliot E., Trieu-Cuot P., and Dramsi S. 2009. Dual role for pilus in adherence to epithelial cells and biofilm formation in *Streptococcus agalactiae*. *PLoS Pathog.* 5: e1000422.
32. Brochet M., Da Cunha V., Couve E., Rusniok C., Trieu-Cuot P., and Glaser P. 2009. Atypical association of DDE transposition with conjugation specifies a new family of mobile elements. *Mol. Microbiol.* 4:948-959.
33. Luca-Harari B., Darenberg J., Neal S., Siljander T., Strakova T.-L., Tanna A., Creti R., Ekelund K., Koliou M., Tassios P.-T., Van Der Linden M., Straut M., Vuopio-Varkila J., Bouvet A., Efstratiou A., Schalen C., Henriques-Normark B. the Strep-EURO study

- group and Jasir A. 2009. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.*, 47: 1155-1165.
34. Bay JO., Tournilhac O., Ducher E., Romaszko JP., Ergani A., Bouvet A., Fabrigli P., Odent-Malaure H., Courbil R., Garraud O. 2009. A near fatal septic transfusion reaction due to *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* calls for novel safety measures. *Vox Sang.* 96: 271.
  35. Dumas F., Kierzek G., Coignard S., Bouvet A., Pourriat JL. 2009. Acute appendicitis, a n unusual presentation of *Streptococcus pyogenes* infection. *Am J Emerg Med.* 27: 254.
  36. Chardin H., Yasukawa K., Nouacer N., Plainvert C., Aucouturier P., Ergani A., Descroix V., Toledo-Arenas R., Azérad J., Bouvet A. 2009. Reduce susceptibility to amoxicillin of oral streptococci following amoxicillin exposure. *J Med Microbiol.* 58: 1092-1097.
  37. Minodier P, Bidet P, Rallu F, Tapiero B, Bingen E, Ovetckine P. 2009. Clinical and microbiologic characteristics of group A streptococcal necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 28:541-543.
  38. Bidet P, Lesteven E, Doit C, Liguori S, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Bingen E. 2009. Subtyping of emm1 group A Streptococci causing invasive infections in France. *J Clin Microbiol.* 47: 4146-4149.
  39. Rusniok C, Couvé E, Da Cunha V, El Gana R, Zidane N, Bouchier C, Poyart C, Leclercq R, Trieu-Cuot P, Glaser P. 2010. *Genome sequence of Streptococcus gallolyticus*: insights into its adaptation to the bovine rumen and its ability to cause endocarditis. *J Bacteriol.* 192(8):2266-76.
  40. Brinster S., Lamberet G., Staels B., Trieu-Cuot P., Gruss A., and Poyart C. 2010. Essentiality of FASII pathway for *Staphylococcus aureus*. Brinster et al. Reply. *Nature* 434: E4-E5.
  41. Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, Mistou MY, Khun H, Mechler C, Tardieux I, Trieu-Cuot P, Lecuit M, Poyart C. 2010. The surface protein HvgA mediates group B *Streptococcus* hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med.* 207:2313-22.
  42. Chapot-Chartier M-P., Vinogradov E., Sadovskaya I., André G., Mistou M.-Y., Trieu-Cuot P., Furlan S., Bidnenko E., Courtin P., Péchoux C., Hols P., Dufrêne Y. F., and Kulakauskas S. 2010. The cell surface of *Lactococcus lactis* is covered by a protective polysaccharide pellicle. *J. Biol. Chem.* 285:10464-10471.
  43. Lechardeur, D., Fernandez A., Robert B., Gaudu P., Trieu-Cuot P., Lamberet G., and Gruss A. 2010. The 2-Cys Peroxiredoxin, Alkyl Hydroperoxide Reductase C binds heme and participates in its intracellular homeostasis in *Streptococcus agalactiae*. *J. Biol. Chem.* 285:16032-16041.
  44. McMillan DJ., Vu T., Bramhachari PV, Kaul SY, Bouvet A, Shaila MS, Karmarkar MG, Sriprakash KS. 2010. Molecular markers for discriminating *Streptococcus pyogenes* and *S. dysgalactiae subspecies equisimilis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Di.s* 29: 585-589.
  45. Martinaud C., Doloy A., Graffin B., Gaillard T., Poyet R., Mallet S., Carsuzaa F., Brisou P., Bouvet A. 2010. A familial outbreak due to an emm-type 11 multiresistant strain of *Streptococcus pyogenes*. *Clin Microbiol Infect* 16: 292-295.
  46. Le Hello S., Doloy A., Baumann F., Roques N., Coudene P., Rouchon B., Lacassin F., Bouvet A. 2010. Clinical and microbial characteristics of invasive *Streptococcus pyogenes* disease in New Caledonia, a region in Oceania with a high incidence of acute rheumatic fever. *J. Clin. Microbiol.* 48: 526-530.
  47. Héry-Arnaud G., Doloy A., Ansart S., Le Lay G., Le Flèche-Mateos A., Seizeur R., Garré M., Payan C., Bouvet A. 2010. *Globicatella sanguinis* meningitis associated with human carriage. *J. Clin. Microbiol.* 48: 1491-1493.
  48. Henriet S, Kaguelidou F, Bidet P, Lorrot M, De Lauzanne A, Dager S, Angoulvant F, Mercier JC, Alberti C, Bingen E, Faye A. 2101. Invasive group A streptococcal

- infection in children: clinical manifestations and molecular characterization in a French pediatric tertiary care center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29: 341-346.
49. See H, Blondé R, Mariani P, Tacquet M, Dumitrescu M, Angoulvant F, Delauzanne A, Lorrot M, Mercier JC, Bingen E, Faye A. 2010. Increased incidence of parapneumonic empyema in children at a french pediatric tertiary care center during the 2009 influenza A (H1N1) virus pandemic. *Pediatr Infect Dis J.* 29:786-787.
  50. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, Varon E, Bingen E. 2010. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 66:332-335.
  51. Afshar B, Broughton K, Creti R, Decheva A, Hufnagel M, Kriz P, Lambertsen L, Lovgren M, Melin P, Orefici G, Poyart C, Radtke A, Rodriguez-Granger J, Sørensen UB, Telford J, Valinsky L, Zachariadou L; members of the DEVANI Study Group, Efstratiou A. 2011. International External Quality Assurance for Laboratory Identification and Typing of *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococci). *J Clin Microbiol.* 49:1475-82.
  52. Al Nakib M, Longo M, Tazi A, Billoet A, Raymond J, Trieu-Cuot P, Poyart C. 2011. Comparison of the Diversilab® system with multi-locus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis for the characterization of *Streptococcus agalactiae* invasive strains. *J Microbiol Methods.* 85:137-42.
  53. Papasergi S., Brega S., Mistou M-Y., Oxaran V., Teti G., Trieu-Cuot P., and Dramsi S. 2011. The PI-2A pilus of *Streptococcus agalactiae* NEM316 modulates phagocyte-mediated inflammatory responses. *Plos One*, 6: e18747.
  54. Hraoui M., Boutiba-Ben Boubaker I., Doloy A., Collobert G., Samir E., Ben Redjeb S., Bouvet A. 2011. Epidemiological markers of *Streptococcus pyogenes* strains in Tunisia. *Clin Microbiol Infect.* 17: 63-68.
  55. Cady A., Plainvert C., Donnio PY., Loury P., Huguenet D., Briand A., Revest M., Kayal S., Bouvet A. 2011. Clonal spread of *Streptococcus pyogenes* emm44 among homeless persons, Rennes, France. *Emerg. Infect. Dis.* 178: 315-317.
  56. Hraoui M., Boutiba-Ben Boubaker I., Doloy A., Collobert G., Samir E., Ben Redjeb S., Bouvet A. 2011. Molecular mechanisms of tetracycline and macrolide resistance and emm characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates in Tunisia. *Microbial Drug Resistance*, accepté pour publication le 28 Fév 2011.
  57. Lepoutre A., Doloy A., Bidet P., Leblon A., Perrocheau A., Bingen E., Trieu-Cuot P., Bouvet A., Poyart C., Lévy-Bruhl D. and the microbiologists of the Epibac network. 2007. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France. *J. Clin. Microbiol.* En révision favorable.
  58. Duval X., Delahaye F., Alla F., Tattevin P., Obadia JF., Le Moing V., Doco-Lecompte T., Celard M., Poyart C., Strady C., Chirouze C., Bes M., Cambau E., lung B., Selton-Suty C., B. Hoen on behalf of the AEPEI study group. Temporal trends in infective endocarditis: Three one-year population-based surveys over 18 years. Submitted.
  59. Plainvert C., Doloy A., Loubinoux J., Lepoutre A., Collobert G., Touak G., Trieu-Cuot P., Bouvet A., Poyart C., and the microbiologists of the CNR-Strep network. Invasive Group A Streptococcal Infections in Adults, France (2006-2010). Submitted *Clin Microbiol Infect* (MS N° CLM-11-3237)
  60. Tazi A., Morand P., Georges S., Réglier-Poupet H., Antona D., Dmytruk N., Billoët A., Trieu-Cuot P., Poyart C. Invasive Group B Streptococcal Infections in Adults, France (2007-2010). Submitted *Clin Microbiol Infect.* (MS N° CLM-11-3218).
  61. Danne C., Entenza J.M., Mallet A., Briandet R., Débarbouillé M., Nato F., Glaser P., Moreillon P., Trieu-Cuot P., and Dramsi S. Molecular Characterization of a *Streptococcus gallolyticus* Genomic Island Encoding a Pilus Involved in Endocarditis. Submitted.

### Communications nationales 2006-2010 :

1. Bidet P, Bourrillon A, Bingen E. Table ronde pathologies sévères à streptocoques A : actualités, Mécanismes de virulence et résistance chez *Streptococcus pyogenes*. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris, France (8 Octobre 2006).
2. Lacassin F., Doloy A., Roques N., Coudène P., Bouvet A., Le Hello S. Infections invasives à *Streptococcus pyogenes* en Nouvelle-Calédonie. 8èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Dijon, France, (13-15 Juin 2007).
3. Bidet P, Bingen E. Sensibilité du SGA : quoi de neuf ? Journées Nationales d'infectiologie (15 Juin 2007), Symposium Abbott : Le streptocoque A en 2007 : une bactérie aux multiples visages. (Présentation des données de l'étude SAPHIR).
4. Bouvet A. Epidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*. 8èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Dijon, France, (13-15 juin 2007).
5. Poyart C. Facteurs de virulence des Streptocoques du Groupe A., 8èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Dijon, France, (13-15 juin 2007).
6. Poyart C., Tazi A., Morand P., Réglie-Poupet H., Billoët A., Dmytruk N. and Trieu-Cuot P. Group B streptococcal invasive disease in non pregnant adult: a one-year survey by the French National Reference Centre for Streptococci. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
7. Réglie-Poupet H., Tazi A., Dautezac F., Poyart C. Advantages, limitations, and pitfalls of selective media for detection of group B *Streptococcus* in vaginal samples. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
8. Tazi A, Gueudet T., Varon E., Gilly L., Trieu-Cuot P. and Poyart C. In vivo selection of fluoroquinolone resistant Group B *Streptococcus* in acute exacerbation of chronic bronchitis. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
9. Bidet P, Faye A, Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bonacorsi S, Tiamuna L, Courroux C, Poyart C, Bingen E. Bactériémies à streptocoque du groupe A en pédiatrie. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007). (Affiche).
10. Doloy A, Collobert G., Poyart C., Bouvet A. Epidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* chez l'adulte en France en 2006. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
11. Haraoui M., Doloy A., Collobert G., Boutiba I., Bouvet A., Ben Redjeb S. Molecular mechanisms of tetracycline-resistance in *Streptococcus pyogenes* or group A streptococcal isolates in Tunisia. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
12. Bidet P., Lesteven E., Doit C., Liguori S., Mariani-Kurkdjian P., Bonacorsi S., Bingen E. La combinaison du séquençage du gène sic et du profil toxinique permet d'identifier les cas groupés d'infections invasives à streptocoques du groupe A de sérotype M1. 29ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (3-4 décembre 2009), (Affiche).
13. Sekkal N., Doloy A., Bouvet A. Utilisation de l'automate Phoenix® (Becton Dickinson) pour l'identification et la détermination de la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques et des entérocoques. 27ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (7-8 Décembre 2007).
14. Poyart C., Réglie-Poupet H., Tazi A., Morand P., Bingen E., Bidet P., Doloy A., Bouvet A., Trieu-Cuot P. Epidémiologie moléculaire des infections invasives à Streptocoques du Groupe B en France (2006-2007). Colloque de l'Institut Pasteur "Des pathogènes et des hommes". Paris, France, (31 Mars 2008).

15. Lepoutre A., Doloy A., Bidet P., Bingen E., Bouvet A., Poyart C., Levy-Bruhl D. Infections invasives à *Streptococcus pyogenes* en France en 2007. Journées Nationales d'Infectiologie, Marseille, France, (4-6 Juin 2008).
16. Bouvet A. Emergence des infections sévères à *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Les Entretiens de Bichat, Paris, France, (8-11 Septembre 2008).
17. Lepoutre A., Doloy A., Bidet P., Leblond A., Bingen E., Bouvet A., Poyart C., Levy-Bruhl D. Infections invasives à *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques du groupe A en France en 2007. Journées Régionales d'Infectiologie, Lille, France, (16 Octobre 2008).
18. Ergani A., Doloy A., Collobert G., Poyart C., Bouvet A. Antibiotic resistance and emm-types of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from invasive and non-invasive infections. 28ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (4-5 Décembre 2008). (Affiche).
19. Hraoui M., Boutiba-Ben Boubaker I., Doloy A., Collobert G., Ben Redjeb S., Bouvet A. Prevalence of emm and T types and antibiotic resistance of group A *Streptococci* isolated at Charles Nicolle hospital of Tunisia. 28ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (4-5 Décembre 2008). (Affiche)
20. Tazi A., Doloy A., Réglie-Poupet H., Hemet M., Raymond J., and Poyart C. Évaluation du nouveau milieu Chromogène StrepB Select™ pour le dépistage anténatal des Streptocoques du Groupe B chez la femme enceinte. 28ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (4-5 Décembre 2008). (Affiche)
21. Carbonne A., Bouafia N., Landriu D., Ortmans C., Pacault C., Vu Thien H., Ergani A., Bouvet A., Astagneau P. Investigation en maternité de cas groupés d'endométrites à *Streptococcus pyogenes*. Société Française d'Hygiène Hospitalière, Nice, France, (4-5 Juin 2009).
22. Plainvert C., Cady A., Donnio P.Y., Huguenet D., Demillac R., Revest M., Poyart C., Bouvet A. A cluster of invasive and non-invasive infections caused by an emm-type 44 clone of *Streptococcus pyogenes*. 29ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (3-4 Décembre 2009). (Affiche).
23. Al Nakib M., Longo M., Tazi A., Dmytruk N., Billoet A., Raymond J., Trieu-Cuot P., et Poyart C.. Comparison of the Diversilab System and multi-locus sequence typing for the characterization of invasive strains of *Streptococcus agalactiae*. 29ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (3-4 Décembre 2009). (Affiche).
24. Poyart C. Méningites à streptocoque du groupe B. 29ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (3-4 Décembre 2009). (Conférence invitée).
25. Plainvert C, Doloy A., Ergani A., Collobert G., Touak G., Poyart C., Bouvet A. Epidemiology of Group A Streptococcal Invasive Infections: Report From the French national Center for Streptococci (CNR-Strep) (2006 -2010). 30ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (2-3 Décembre 2010). (Affiche).
26. Tazi A., Disson O., Bellais S., Bouaboud A., Dmytruk N., Dramsi S., Mistou M., Khun H., Mechler C., Tardieux I., Trieu-Cuot P., Lecuit M., Poyart C. The surface protein HvgA mediates Group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. 30ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (2-3 Décembre 2010). (Communication orale).
27. Tazi A., Al Nakib M., Longo M., Billoet A., Bidet P., Bingen E., Raymond J., Trieu-Cuot P., et Poyart C. Épidémiologie des Infections Invasives à Streptocoque du groupe B (SGB) entre 2006 et 2009 en France. Bilan d'activité du Centre National de Référence des Streptocoques (CNR-Strep). 30ème Réunion Interdisciplinaire de



Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (2-3 Décembre 2010). (Affiche).

28. Héry-Arnaud G., Rouzic N., Doloy A., Le Lay G., Garré M., Poyart C., et Payan C. Premier cas d'infection à *Streptococcus australis* : sodA, l'outil moléculaire incontournable du diagnostic d'espèce des streptocoques. 30ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (2-3 Décembre 2010). (Affiche).
29. Wollner A, Levy C, Bidet P, Thollot F, De La Rocque F, Martin E, Mariani-Kurkdjian P, Chalumeau M, Boucherat M, Bingen E, Cohen R. Performance du test de détection rapide de streptocoque du groupe A (TDR) chez les enfants ayant une angine et chez les témoins. 30ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (2-3 Décembre 2010). (Communication orale).

#### **Communications internationales 2006-2010 :**

1. Genome sequence of *Streptococcus gallolyticus* strain UCN34 responsible of an endocarditis and associated to a colorectal cancer. P. Glaser, C. Rusniok, E. Couvé, R. El Gana, R. Leclercq, C. Poyart, C. Buchrieser, F. Kunst, N. Zidane, C. Bouchier and P. Trieu-Cuot. 7th ASM Conference on streptococcal genetics, Saint-Malo, France, 18-21 juin 2006. Communication orale.
2. CovS is not required for CovR activation and contributes to survival under oxidative stress conditions and virulence in Group B streptococci. A.Tazi, MC. Lamy, S. Dramsi, N. Dmytruck, P. Trieu-Cuot and C. Poyart. 7th ASM Conference on streptococcal genetics, Saint-Malo, France, 18-21 juin 2006. (Affiche).
3. Oxygen, aerobic metabolism, and virulence in Group B *Streptococcus*. C. Poyart, Y. Yamamoto, V. Pargade G. Lamberet, P. Gaudu, F. Thomas, J. Texereau, P. Trieu-Cuot, A. Gruss;. 7th ASM Conference on streptococcal genetics, Saint-Malo, France, 18-21 juin 2006. Communication orale
4. Doloy A., Bouvet A. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* strains responsible for meningitis in France. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Affiche).
5. Doloy A., Bidet P., Tiamuna L., Poyart C., Trieu-Cuot P., Bingen E., Bouvet A. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* strains responsible for meningitis in France. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Affiche).
6. Le Hello S., Doloy A., Roques N., Baumann F., Collobert G., Coudène P., Lacassin F., Bouvet A. Diversity of *Streptococcus pyogenes* strains from invasive infections in New-Caledonia. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Affiche).
7. Yasukawa K., Nouacer N., Aucouturier P., Toledo-Arenas R., Azérad J., Loubinoux J., Bouvet A., Chardin H. Reduced susceptibility to amoxicillin of oral streptococci in healthy patients. International Association for Dental Research, Pan European Festival of the International Research meeting, Londres, Royaume-Uni, (10-12 Septembre 2008). (Affiche).
8. Lepoutre A., Doloy A., Bidet P., Bingen E., Leblond A., Bouvet A., Poyart C., Lévy-Bruhl D. Invasive Group A *Streptococcus* Infections in France in 2007. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE), Berlin, Germany, (19-21 Novembre 2008).
9. Poyart C., Réglie-Poupet H., Tazi A., Morand P., Brochet M., Billoët A., Dmytruck N. and Trieu-Cuot P. Group B streptococcal invasive disease in non-pregnant adult: a one-year survey by the French National Reference Centre of Streptococci. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Communication orale).
10. Poyart C., Tazi A., Réglie-Poupet H., Billoët A., Dmytruck N., Bidet P., Bingen E., Raymond J., and Trieu-Cuot P. Clinical characteristics, serotypes, genotypes and

- antibiotic resistance of Group B streptococci causing neonatal invasive infections in France in 2007. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Affiche).
11. Doloy A., Brochet M., Leclercq R., Glaser P., Bouvet A., Trieu-Cuot P., Poyart C. MLST (MultiLocus Sequence Typing) of *Streptococcus gallolyticus* responsible for endocarditis and of closely related species. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Affiche).
  12. Rusniok C., Bouchier C., Zidane N., Ma L., Couvé E., Leclercq R., Poyart C., Trieu-Cuot P. and Glaser P. Comparative genomics of *Streptococcus gallolyticus*. XVIIth Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD), Porto-Heli, Grèce, (22-26 Juin 2008). (Communication orale).
  13. Poyart C., Réglier-Poupet H., Tazi A., Morand P., Doloy A., Billoët A., Dmytruk N., Raymond J., and Trieu-Cuot P. Group B streptococcal invasive disease: a one-year survey by the French National Reference Centre of Streptococci. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, USA, (Octobre 2008). (Affiche).
  14. Le Hello S., Doloy A., Baumann F., Roques N., Coudene P., Rouchon B., Lacassin F., Bouvet A. Diversity of *Streptococcus pyogenes* in invasive infections in New Caledonia. 11èmes Inter-congrès des Sciences du Pacifique joint aux 2nd Assises de la Recherche française dans le Pacifique, Papeete, Tahiti, (2 au 6 Mars 2009). (Affiche).
  15. Ergani A., Doloy A., Plainvert C., Collobert G., Poyart C., Bouvet A. Resistance among invasive *Streptococcus pyogenes* in France, 2006-2008. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Helsinki, Finlande, (16-19 Mai 2009).
  16. Plainvert C., Yasukawa K., Ergani A., Azerad J., Chardin H., Bouvet A. Amoxicillin resistance of oral streptococci in healthy patients undergoing tooth extraction. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Helsinki, Finlande, (16-19 Mai 2009). (Affiche).
  17. Poyart C., Doloy A., tattevin P., Doco-Lecompte T., Dmytruk N., Billoet A., Trieu-Cuot P., Bouvet A., and the french aepei study group on infective endocarditis. Species distribution and antibiotic susceptibility patterns among streptococci causing infective endocarditis: analysis of a one-year survey in France (EI2008). 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, USA (12-15 Septembre 2009). (Affiche).
  18. Al Nakib M., Longo M., Tazi A., Dmytruk N., Billoet A., Raymond J., Trieu-Cuot P., et Poyart C.. Comparison of the Diversilab System and multi-locus sequence typing for the characterization of invasive strains of *Streptococcus agalactiae* ». 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, USA, (12-15 Septembre 2009). (Affiche).
  19. Réglier-Poupet H., Adam JM., Dmytruk N., Billoet A. and Poyart C. Evaluation of MicroScan WalkAway for identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-positive cocci

#### Conférences invitées :

1. Poyart C. Le risque bactériologique au cours de la grossesse. Journée Pasteur Necker, Paris, France, (16 Janvier 2007).
2. Poyart C. New tools for Group B *Streptococcus* detection. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Munich, Germany, (31 Mars-4 Avril 2007).

3. Poyart C. Molecular pathogenesis of Group B Streptococcal infections. Conférence donnée au Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark, (29 Mai 2007).
4. Poyart C. New tools for screening and identification of Group B Streptococcus, Odense University Hospital, Odense, Suède, (30 Mai 2007).
5. Poyart C. Epidémiologie des infections néonatales à streptocoques du groupe B : le clone ST-17 est-il inféodé au nouveau-né ? 28ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. R.I.C.A.I., Paris, France, (4-5 Décembre 2008).
6. Poyart C. Epidemiology of GBS infections in France. Devani Workshop, Larnaca, Cyprus, (27-28 May 2009).
7. Poyart C. Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens. Nobel Symposium "Acute Infections Caused by Gram-Positive Bacteria", Stockholm, Suède, (13-15 Juin 2009).
8. Poyart C. Type II fatty acid synthesis in Gram positive bacteria and streptococci. Interactive Microbes, Department of fundamental Microbiology, Lausanne, Suisse (20 Novembre 2009).
9. Poyart C. Type II fatty acid synthesis in Gram positive bacteria and streptococci. New Antibacterial Discovery & Development, Gordon Conference, Galveston, Tx, USA, (14-19 Mars 2010).
10. Bouvet A. Assises interdisciplinaires de dermatologie, Infections cutanées à cocci à Gram positif France, Paris, 15 juin 2006.
11. Bouvet A Service de Maladies Infectieuses de l'Hôpital Saint-Antoine, Actualités des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*. 29 novembre 2006, Paris.

#### **Contribution aux réseaux de surveillance nationaux et internationaux**

1. Caractérisation de souches de *Streptococcus pyogenes* de Nouvelle-Calédonie.
2. Caractérisation de souches de *Streptococcus pyogenes* de Tunisie
3. Coordination d'un Contrat Européen EraNet : « A comparative molecular analysis of GAS and GBS pathogenesis » (P. Trieu-Cuot)
4. Participation à un Contrat Européen EraNet : « Mechanisms and modulation of innate immune responses to *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* » Pavel Kovarik, Max F. Perutz Laboratories University of Vienna

## **F. Description des démarches qualités mises en œuvre au sein du CNR**

Le CNR-*Strep* et le laboratoire associé SGA-E sont, par leur implication dans une activité de biologie médicale hospitalière, dans l'obligation de suivre des procédures écrites en respect du GBEA. Tous participent au contrôle national de qualité. Par ailleurs, une démarche qualité au sein du CNR sera envisagée dans le cadre de l'accréditation de l'ensemble des laboratoires. Cette démarche sera entreprise en 2011 sous le référentiel NF EN ISO 15 189.

## **G. Description de l'infrastructure informatique**

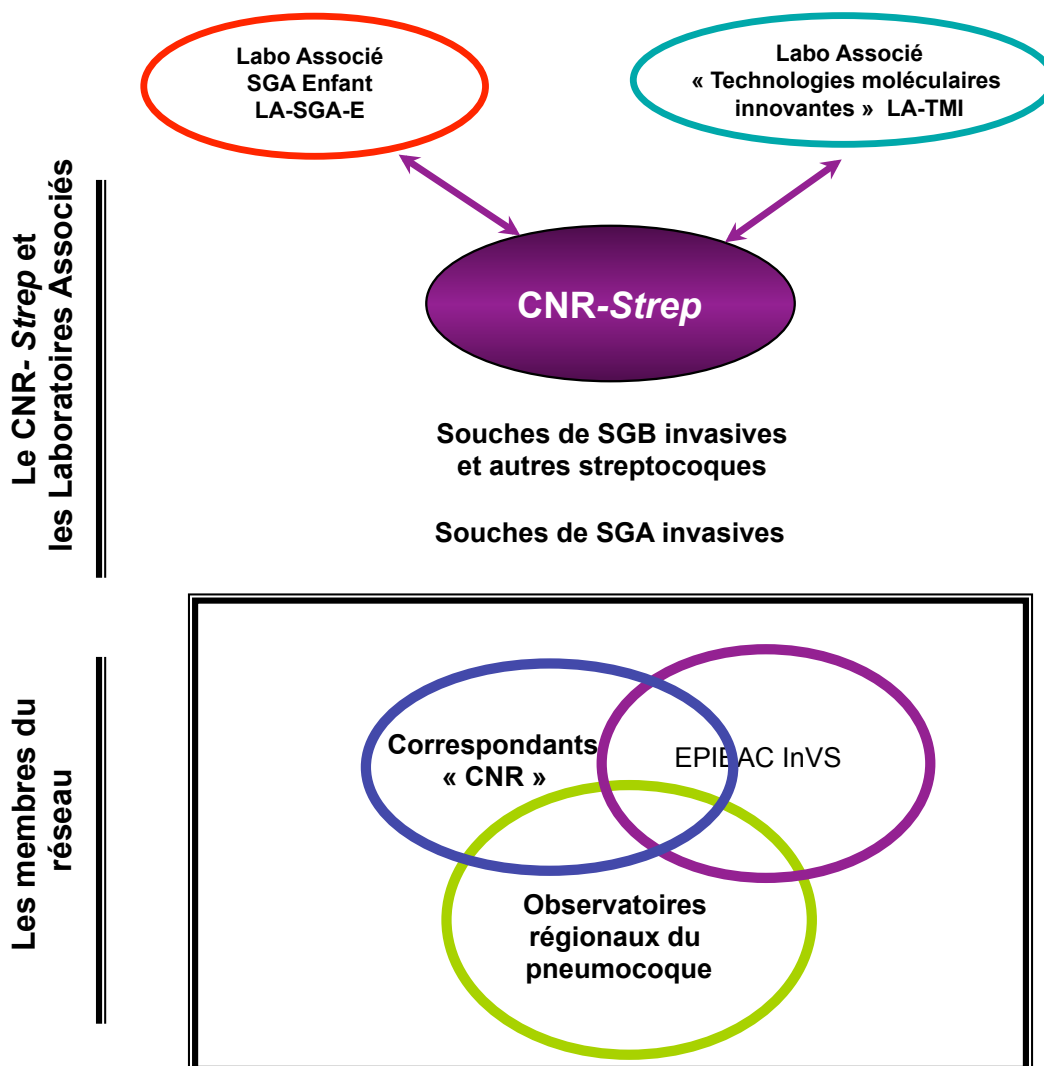
Les souches reçues sont enregistrées dans le système informatique (traçabilité de la réception), puis acheminés au laboratoire où l'échantillon sera enregistré dans le système de gestion informatique du laboratoire dans une rubrique dédiée à l'activité du CNR-*Strep*. Un soucier global informatisé sur une base de données Excel a été réalisé depuis la création du CNR-*Strep* en Avril 2006 pour lesquelles l'ensemble des données figurant sur les fiches de demande ainsi que les résultats d'expertise sont renseignés. Toutes les données sont sauvegardées sur le système informatique de l'hôpital et sur deux disques durs de manière automatique et journalière.

Les résultats et les fichiers du CNR-*Strep* sont à la disposition de nos correspondants et collaborateurs du Département de maladies infectieuses de l'InVS (Dr A. Lepoutre, Dr Denise Antona, Dr Scarlett Georges) et transmis sur demande. La création de la base de données, la saisie des données, et les modalités de protection de la confidentialité et de la sécurité des données, s'effectuent selon les procédures qualité en vigueur. N'ont accès à cette base que les membres du CNR-*Strep*, et le cas échéant les autorités de tutelle.

## H. Programme de travail quinquennal pour la période 2012-2016 du CNR-*Strep*.

L'ensemble des activités du CNR-*Strep* sera poursuivi suivant les grands axes qui ont été réalisés durant la période 2006-2011 et décrit dans le bilan.

Le réseau des correspondants du CNR-*Strep* est représenté sur la figure suivante :



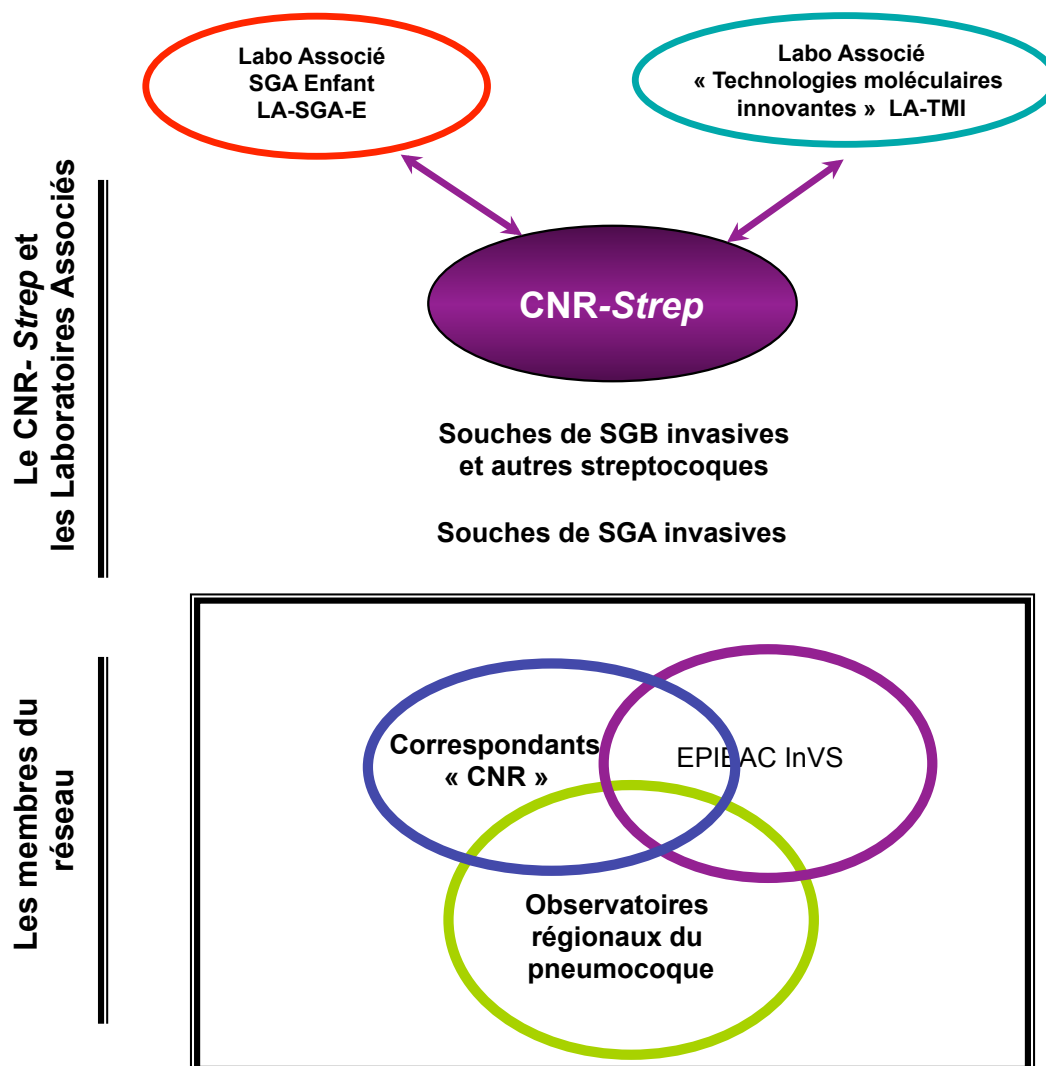
Ce réseau s'appuie sur les correspondants du CNR-*Strep* les membres du réseau Epibac et les membres de l'observatoire régional des pneumocoques d'Ile de France dont le Dr J. Raymond, MCU-PH dans le service de bactériologie du GH Cochin est responsable et assure l'expertise de plus 300 souches de pneumocoques.

Il est constitué de 290 laboratoires, dont 42 (14,5%) sont localisés dans des CHU (40,5% Ile de France et 59,5% hors Ile de France).

## H. Programme de travail quinquennal pour la période 2012-2016 du CNR-*Strep*.

L'ensemble des activités du CNR-*Strep* sera poursuivi suivant les grands axes qui ont été réalisés durant la période 2006-2011 et décrit dans le bilan.

Le réseau des correspondants du CNR-*Strep* est représenté sur la figure suivante :



Ce réseau s'appuie sur les correspondants du CNR-*Strep* les membres du réseau Epibac et les membres de l'observatoire régional des pneumocoques d'Ile de France dont le Dr J. Raymond, MCU-PH dans le service de bactériologie du GH Cochin est responsable et assure l'expertise de plus 300 souches de pneumocoques.

Il est constitué de 290 laboratoires, dont 42 (14,5%) sont localisés dans des CHU (40,5% Ile de France et 59,5% hors Ile de France).

## Expertise :

- **Contribution à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.**
  - Le CNR-*Strep* contribuera à l'évaluation et aux recommandations des nouveaux tests de diagnostic commercialisés ou en cours d'évaluation. Il contribuera à la mise au point des techniques moléculaires innovantes pour la caractérisation épidémiologique des souches et la détection des déterminants de virulence en fonction des avancés scientifiques réalisées et publiées.
  - Le CNR-*Strep* contribuera à la constitution d'une base de données de profils obtenus par spectrométrie de masse des souches de streptocoques
- **Maintenir et développer les collections de streptocoques :**
  - *Collection de souches type.* Les souches type, désignées comme telles par le comité international de nomenclature sont uniques pour une espèce ou une sous espèce donnée. Toutes les souches type des espèces des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, et autres genres proches (*Abiotrophia*, *Gemella*) de cocci à Gram positif seront conservées au CNR-*Strep* et à la collection de l'Institut Pasteur (CIP). Les souches de références décrites pour une espèce ou une sous-espèce donnée seront également conservées au CNR-*Strep*.
  - *Collection de souches cliniques.* Le CNR-*Strep* dispose d'une collection importante de souches cliniques issues des souches collectées par le CNR-*Strep* durant la période 2006-2011 et d'une collection personnelle de plus de 5000 souches répertoriées et représentatives des différentes espèces de streptocoques, d'entérocoques et de germes apparentés recueillies depuis 20 ans au cours de notre activité professionnelle. Toutes les souches sont congelées à -80°C dans un congélateur dédié soumis à une surveillance métrologique informatisée.
- **Travaux de recherche appliquée en lien avec les missions du CNR**
  - **SGB**
  - Mise en place d'une étude nationale sur l'intérêt du dépistage du clone hypervirulent ST-17 dans le cadre du dépistage anténatal. PHRC National demandé en 2011, (attente de réponse).
  - Détermination du réservoir du clone hyper-virulent ST-17 chez les nouveaux-nés afin de comprendre les processus physiopathologiques des infections néonatales tardives. (financement industriel en cours d'évaluation)
  - Caractérisation moléculaire des souches de SGB responsables d'infections sur prothèses.
  - Caractérisation des souches isolées d'endocardites et de méningites de l'adulte

- Identification des nouveaux mécanismes de résistance aux macrolides
- **SGA**
- Etudes sur les infections puerpérales : Analyse des facteurs de risque (accouchement par voie vaginale ou par césarienne, épisiotomie). Etude du portage vaginal au terme de la grossesse.
- Constitution d'une collection des différents types *emm* de SGA pour la validation de PCR spécifiques des types les plus fréquents.
- **Autres Streptocoques : Epidémiologie moléculaire des souches responsables d'endocardites bactériennes.**

### **Contribution à la surveillance épidémiologique :**

- **Contribution à la surveillance, en lien avec l'InVS**
  - Les résultats et les fichiers du CNR-*Strep* sont à la disposition de nos correspondants et collaborateurs du Département de maladies infectieuses de l'InVS (Dr A. Lepoutre, Dr Denise Antona, Dr Scarlett Georges).
- **Les modalités de surveillance de la résistance aux traitements anti-infectieux**
  - Les laboratoires disposent actuellement des techniques fiables, rapides permettant la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques. La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) est également grandement facilitée par la technique de bandelettes de type E-test®. Le CNR-*Strep* répondront à toute demande d'étude de sensibilité aux antibiotiques des souches selon les techniques standardisées recommandées par le Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), de l'EUCAST et du NCCLS. Le support génétique de la résistance par amplification génique des principaux déterminants connus est également réalisée en routine et rendue dans les résultats d'expertise communiqués. La mise en évidence d'un phénotype de résistance nouveau ou inhabituel chez une espèce donnée sera communiquée au CNR des Antibiotiques. La recherche et la caractérisation génotypique des principaux gènes de résistance aux antibiotiques identifiés chez les streptocoques pourra éventuellement être réalisée sur les souches recueillies et ce, en collaboration avec le CNR des Antibiotiques.
  - L'activité de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles indications pour le traitement des infections streptococciques par des molécules anciennes fera également partie des missions du CNR-*Strep*. Là encore ces études se feront en concertation avec les autres CNR notamment celui des antibiotiques et celui des pneumocoques.
- **Contribution à la détection et à l'investigation des cas groupés ou de phénomènes inhabituels**
  - Le CNR-*Strep* répondra à toute demande d'investigation approfondie concernant des souches responsables d'infections nosocomiales ou de cas groupés (infections à SGA, infections à SGB dans des maternités et dans les services de gynécologie). Les laboratoires possèdent



l'expérience technique, l'infrastructure et le matériel nécessaire pour réaliser le typage moléculaire des souches isolées (analyse des profils de macrorestriction de l'ADN après électrophorèse en champ pulsé, analyse des profils de restrictions enzymatiques des gènes codant pour les ARN ribosomiaux, analyse des produits obtenus après amplification génique aléatoire Diversilab RAPD). Ces données, après numérisation, pourront être archivées afin d'étudier, pour une espèce donnée, les relations clonales pouvant exister entre des souches responsables d'infections nosocomiales dans des lieux et/ou des époques différentes.

- **Contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux**
  - Le CNR-*Strep* participera à tous les programmes mis en oeuvre pour la surveillance des infections streptococciques.
  - Les responsables des CNR participent d'ores et déjà à des réseaux :
  - Anne Bouvet est membre du Comité International de Taxonomie, branche chargée des cocci à Gram positif.
  - Claire Poyart participe à un réseau Européen DEVANI (Development of vaccines for neonatal infections).

### **Contribution à l'alerte :**

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

### **Contribution à l'information, la formation, et le conseil**

- La mise en place d'un réseau national de surveillance permettra l'obtention de données épidémiologiques destinées à être utilisées par les représentants gouvernementaux lors de confrontations internationales. Ces données permettront également de répondre et de participer à des enquêtes réalisées à l'étranger.
- Un site Web doit impérativement être créé. C'est l'une des priorités pour la fin de l'année 2011. Des devis sont en cours ainsi que la détermination du lieu d'hébergement. Les principales informations relatives aux coordonnées, aux missions, et aux activités du CNR-*Strep* et des laboratoires associés seront renseignées. Sur ce site les principaux formulaires pour l'envoi des souches et les formulaires spécifiques des études en cours seront téléchargeables.
- Les membres du CNR-*Strep* et des laboratoires associés participeront à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris et de Province.
  - Stage de formation sur demande (techniques de biologie moléculaire) pour les biologistes et les techniciens
  - Enseignement (Université, Hôpitaux, Organismes de formation continue)
  - Communication dans les congrès des Sociétés Savantes
  - Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française.