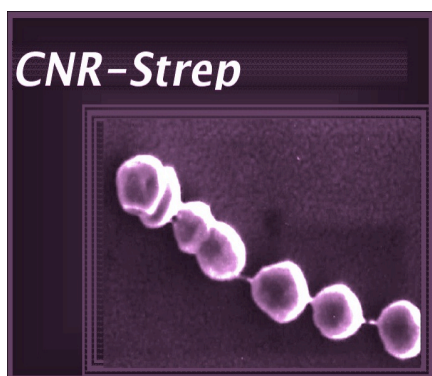


# Centre National de Référence des Streptocoques



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

**Rapport  
activité  
2015**

# Table des matières

## 3. Bilan des activités scientifiques et techniques

### 3.1 Activité au titre de l'expertise microbiologique

#### Résumé analytique des activités du CNR-Strep 2011-2015, faits marquants

Le CNR-Strep a réalisé en 2015 selon la nomenclature officielle 35113 **actes** correspondant à une activité de **1,7 M B** +20% par rapport à 2010.

Au cours des 5 années écoulées l'exhaustivité du recrutement par le CNR-Strep des souches de SGA et SGB au regard des données EPIBAC a augmenté.

#### Pour les SGA :

**Au cours des 5 dernières années, le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep a constamment augmenté. L'analyse des souches invasives a montré que les principaux génotypes emm sont toujours représentés par emm1, emm28 et emm89.** En revanche nous constatons chez l'adulte comme chez l'enfant, une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches emm89 au dépend du génotype emm28. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

**Poursuite de la diminution de fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine s'élevant à 4% en 2015.**

#### Pour les SGB :

**Confirmation de la nette augmentation observée en 2013 des infections néonatales à SGB, notamment des infections tardives.**

**Le SC III est majoritaire (72%) toutes infections confondues et le clone hypervirulent CC-17 est retrouvé dans plus de 69% de souches responsables de méningites. Le séquençage complet de 249 isolats cliniques répartis de part le monde démontre que les souches de SGB responsables d'infections chez l'Homme sont apparues à la fin des années 60 par sélection de complexes clonaux résistants aux Tétracyclines.** Nous avons proposé que le recours à cet antibiotique a entraîné le remplacement global d'une population sensible de SGB, peu pathogènes, par quelques clones résistants qui ont disséminés sur les cinq continents.

**Augmentation de la résistance aux macrolides des souches de SGB néonatales (26%).**

**Augmentation de la résistance aux fluoroquinolones**

**Emergence de la résistance de haut niveau aux aminosides chez les SGB**

#### Projets en cours et bibliométrie

**Projet ColStrepto B** permettant le suivi longitudinal de la colonisation des nouveau-nés par le SGB (Financement APHP-PASTEUR-Institut Mérieux). Analyse des résultats en cours.

**Mise en place d'une plateforme de NGS** pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques.

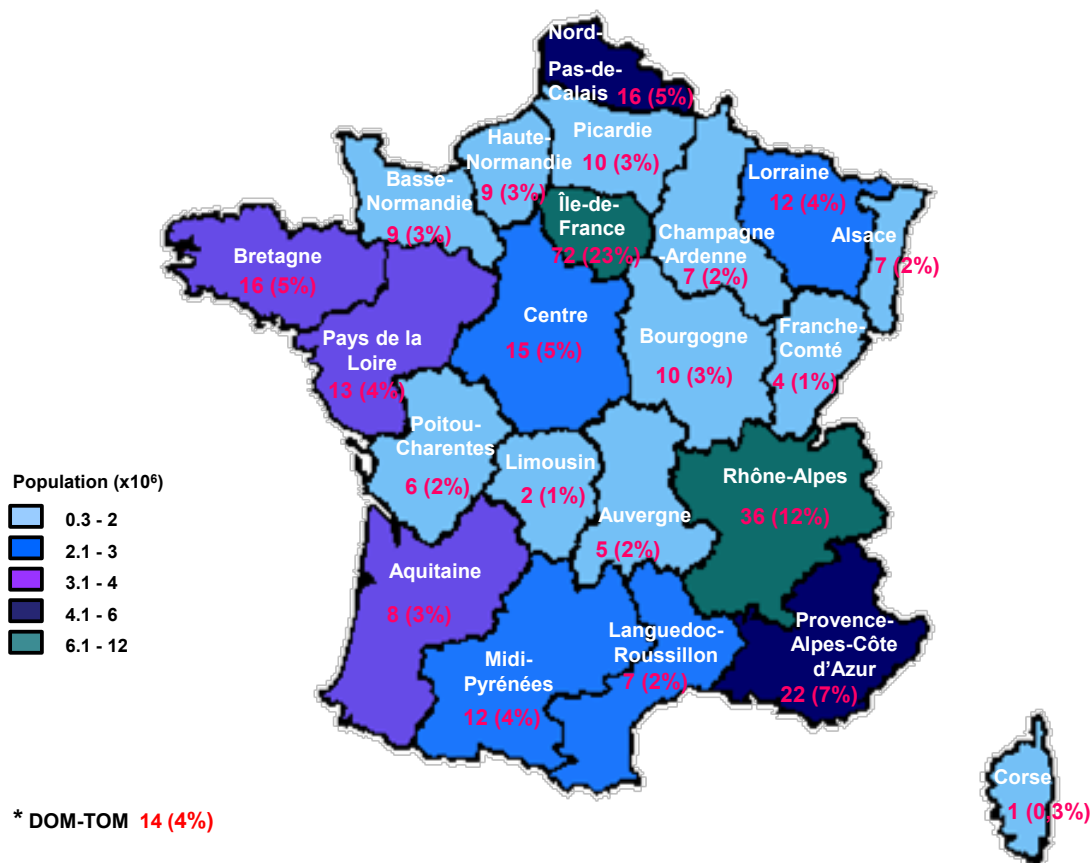
**Projet de recherche translationnelle en santé StrepB17** (financement ANR-DGOS). Ce projet s'attache, en exploitant les collections biologiques du projet ColStrepto B par des approches métagénomiques et immunologiques, à déterminer s'il existe des facteurs prédisposant les nouveau-nés à l'acquisition d'une souche de SGB CC-17 et au développement d'une infection.

**Consolidation du site web <https://www.cnr-strep.fr>.** Les utilisateurs ont accès à l'actualité concernant les infections à streptocoques, l'ensemble des prestations réalisées par le CNR-Strep, les liens utiles concernant les recommandations nationales et internationales sur les infections à streptocoques, les feuilles de demande téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès sécurisé. Le site web totalise **depuis 2012 une moyenne de 2500 visites mensuelles et 395 correspondants inscrits avec 25% de nouvelles inscriptions chaque année.**

**Poursuite de la démarche d'accréditation** (LBM accrédité en mars 2016, poursuite de la démarche pour des activités communes au laboratoire de bactériologie en avril 2017).

**La mandature 2011-2016**, se concrétise par **58 publications internationales** dans des revues à comité de lecture, 5 publications nationales, 28 communications nationales et 24 internationales.

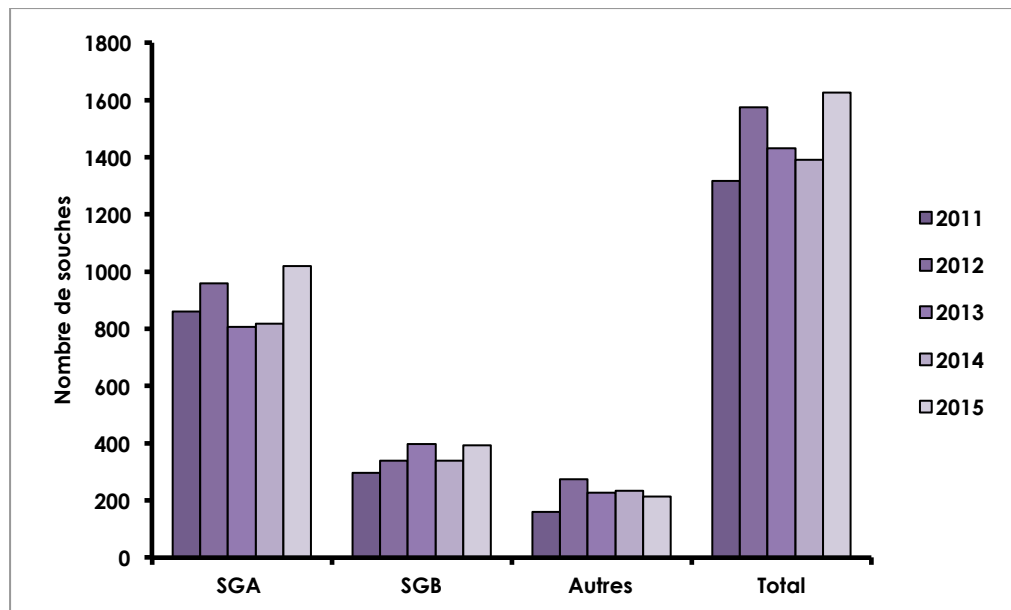
Entre 2011 et 2015, le CNR-Strep a reçu pour expertise 7337 isolats cliniques, soit près de **1500 isolats par an**. Nous avons au cours de cette période consolidé et augmenté par rapport à 2011 le réseau de correspondants qui se répartissent sur l'ensemble du territoire national (Fig. 2). Ce réseau est constitué de 520 correspondants répartis parmi 313 laboratoires (290 en 2011), dont 44 (14,1%) sont localisés dans des CHU, 212 (67,7%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 57 (18,2%) LBM privés de ville. Globalement, tout le territoire national est couvert, la répartition étant approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions. L'envoi des souches est effectué sur la base du volontariat, les infections streptococciques n'étant pas soumises à une déclaration obligatoire, et il est donc largement tributaire des correspondants. La réactivité du CNR-Strep dans l'envoi des résultats d'expertise, la communication faite dans des réunions nationales a permis de fidéliser les correspondants du CNR-Strep qui envoient de manière quasi exhaustive les souches responsables d'infections invasives. Lors du prochain mandat, afin d'augmenter l'exhaustivité des régions PACA, Languedoc Roussillon, Rhône Alpes, Pays de la Loire, Limousin et Aquitaine, **le CNR-Strep mettra en place une Newsletter semestrielle** qui sera envoyée par mail, non seulement aux correspondants existants mais également aux directions médicales des différentes structures hospitalières.



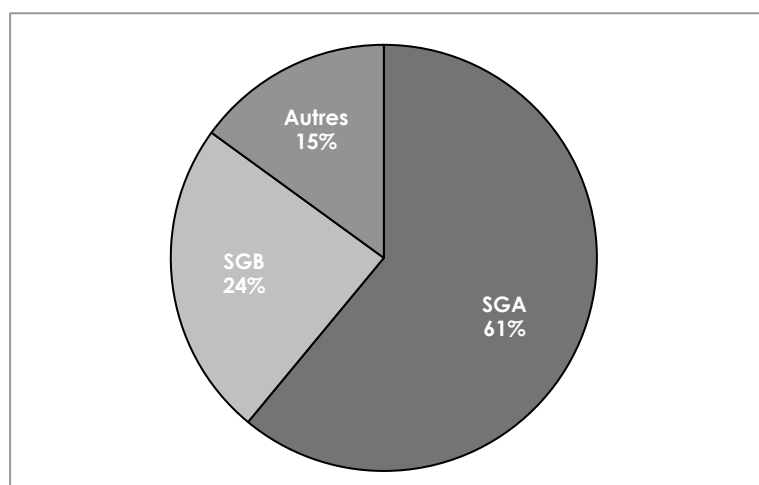
**Figure 2.** Répartition nationale des laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2016)

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en augmentation sur la période 2011-2015, la valeur moyenne s'élevant à 1500 souches par an (Fig. 3). Globalement, les souches de SGA représentent 61% (n=4464) des souches expertisées dont 79% sont isolées chez les adultes

(n=3663) (Fig. 3 et 4). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 24% et 15% des isolats reçus. La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne.



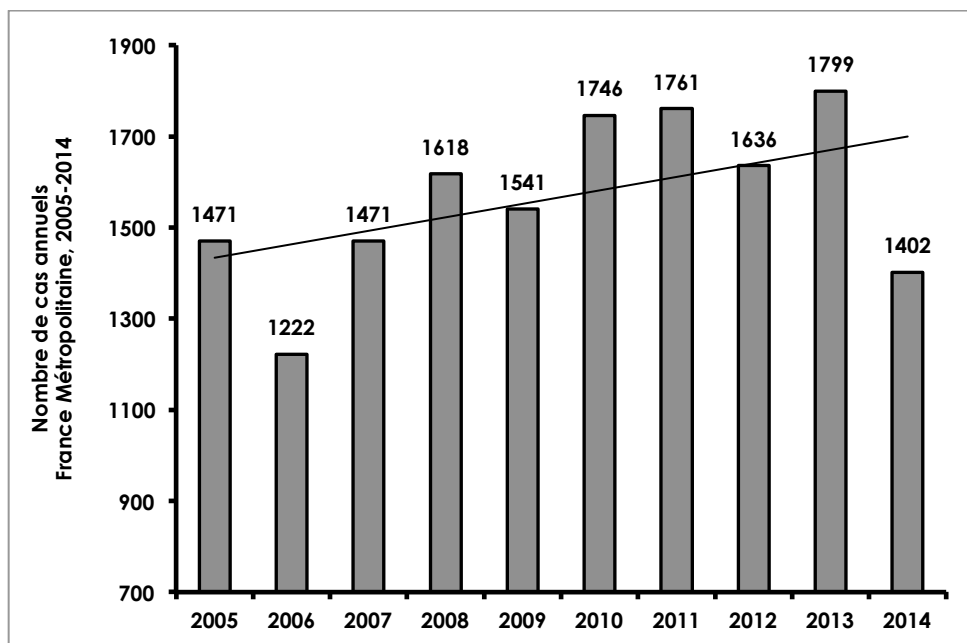
**Figure 3.** Evolution entre 2011-2015 du nombre de souches reçues par CNR-Strep en fonction des espèces



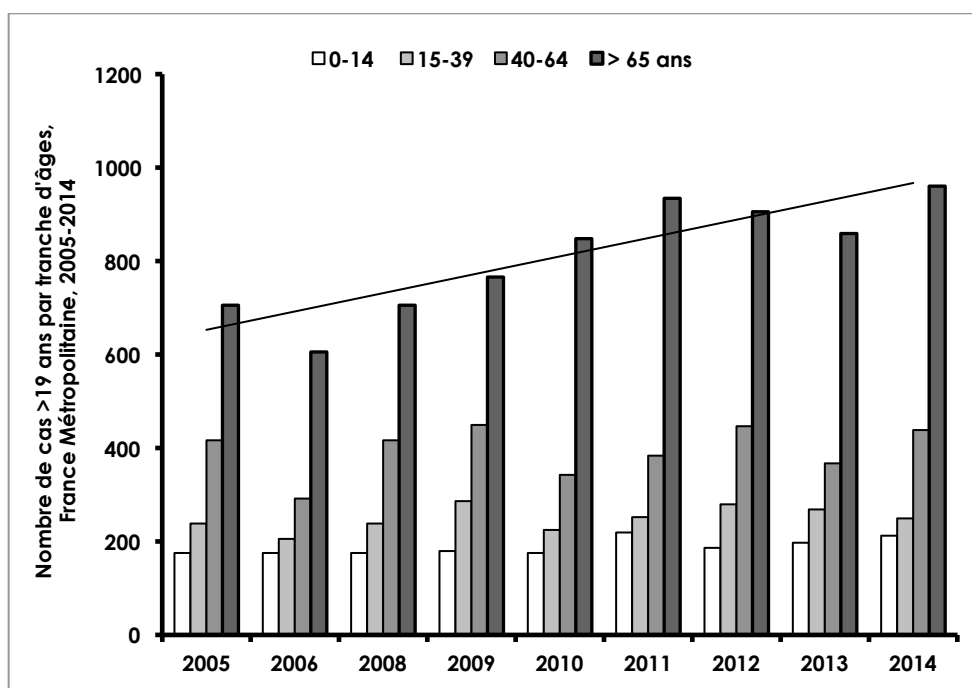
**Figure 4.** Répartition en fonction des espèces des souches reçues par le CNR-Strep entre 2011 et 2015

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

Concernant les infections invasives à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A ; SGA) les données du réseau national Epibac montrent une tendance à l'augmentation et ce depuis plus de 10 ans (Fig. 5). De 2005 à 2014, l'incidence des infections invasives à SGA tend à augmenter (de 1,5 en 2005 à 2,2 cas/100.000 habitants en 2014, soit une augmentation annuelle moyenne de +4%,  $p < 0,001$ ), notamment chez les sujets de 64 ans et plus (de 4,5 en 2005 à 6,3 cas/100.000 habitants en 2014,  $p < 0,001$ ) (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>) (Fig. 6).

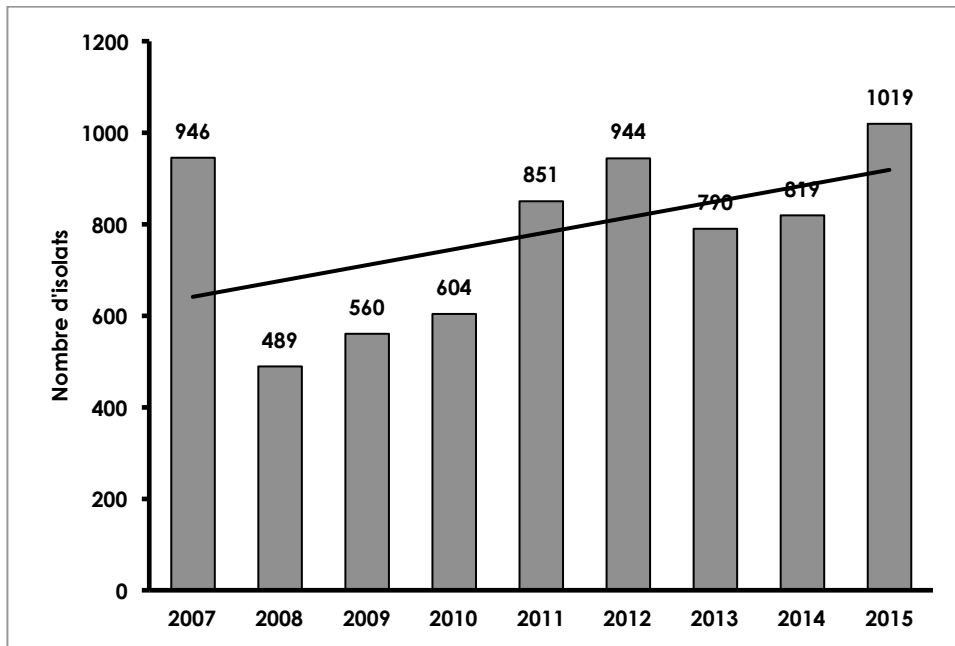


**Figure 5.** Répartition annuelle des isolats de *S. pyogenes* responsables d'infections invasives recensés par le réseau **Epibac** entre 2005 et 2014 corrigé pour la couverture du réseau.



**Figure 6.** Répartition annuelle des isolats de *S. pyogenes* responsables d'infections invasives par tranche d'âge recensés par le réseau **Epibac** entre 2005 et 2014 corrigé pour la couverture du réseau.

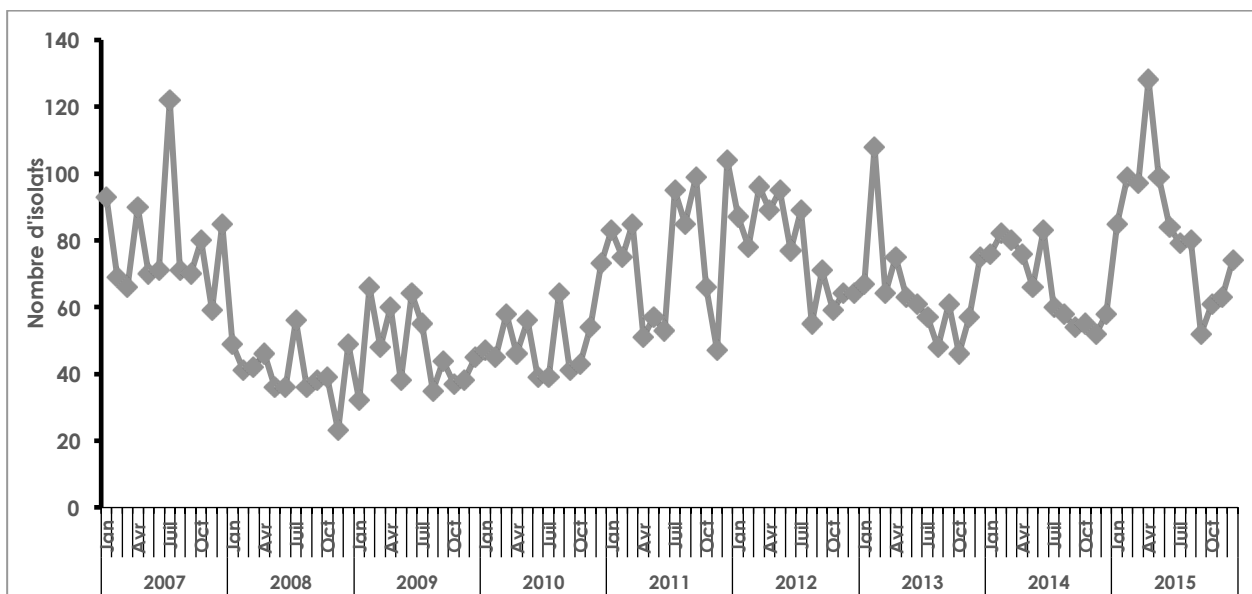
Entre 2007 et 2015, **7022 isolats de SGA** ont été reçus par le CNR-Strep (Fig. 7).



**Figure 7.** Répartition annuelle des isolats de *S. pyogenes* reçus par le CNR-Strep depuis 2007.

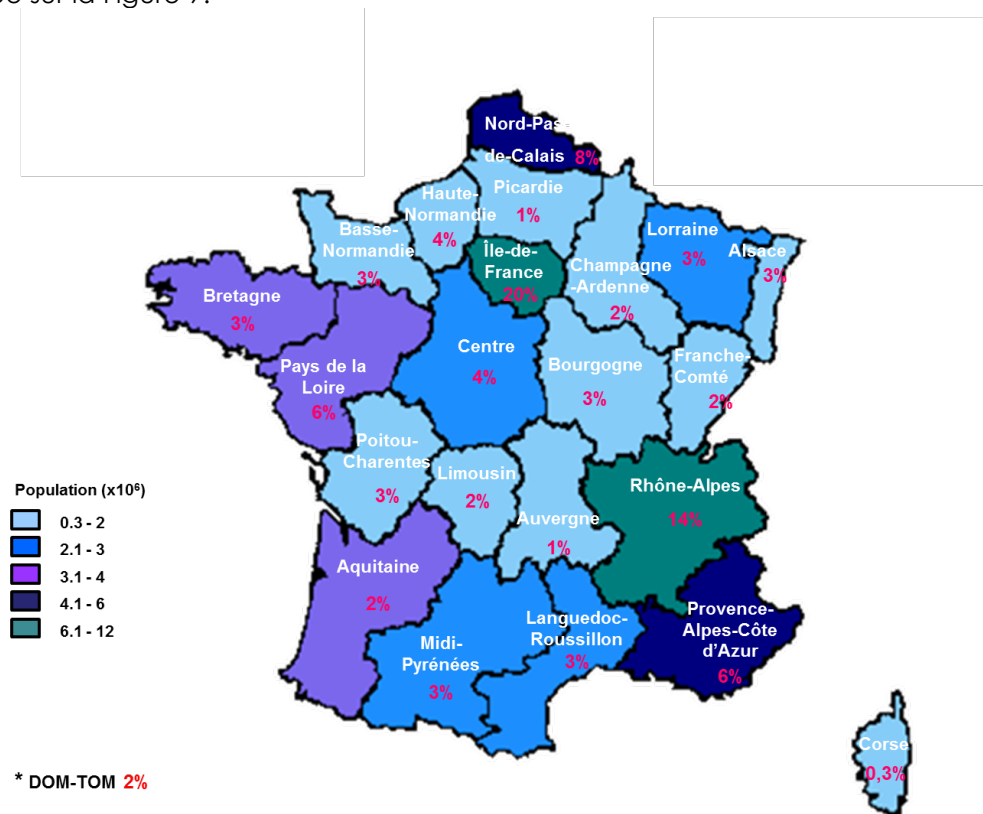
**Sur la période 2007-2015, une augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep a été observée.** En effet, le nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2015 est plus du double de celui reçu en 2008. Il est à noter que le pic observé en 2007 est lié à l'enquête prospective nationale «CNR-Strep-InVS» qui s'est déroulée entre novembre 2006 et novembre 2007.

La répartition mensuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2007 est représentée en fonction de la date d'isolement dans la Figure 8. Le pic observé en avril 2015 fait suite à un courrier d'information rédigé conjointement avec la cellule de l'InVS et envoyé à l'ensemble de nos correspondants suite à la recrudescence du nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportés au CNR-Strep au premier trimestre 2015 et estimée à +57,3% par rapport au dernier trimestre 2014. Ce phénomène a donc fait l'objet d'une vigilance accrue.



**Figure 8.** Distribution des isolats de *S. pyogenes* reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2007 en fonction de la date d'isolement.

L'origine géographique des 7022 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep entre 2007 et 2015 est représentée sur la Figure 9.



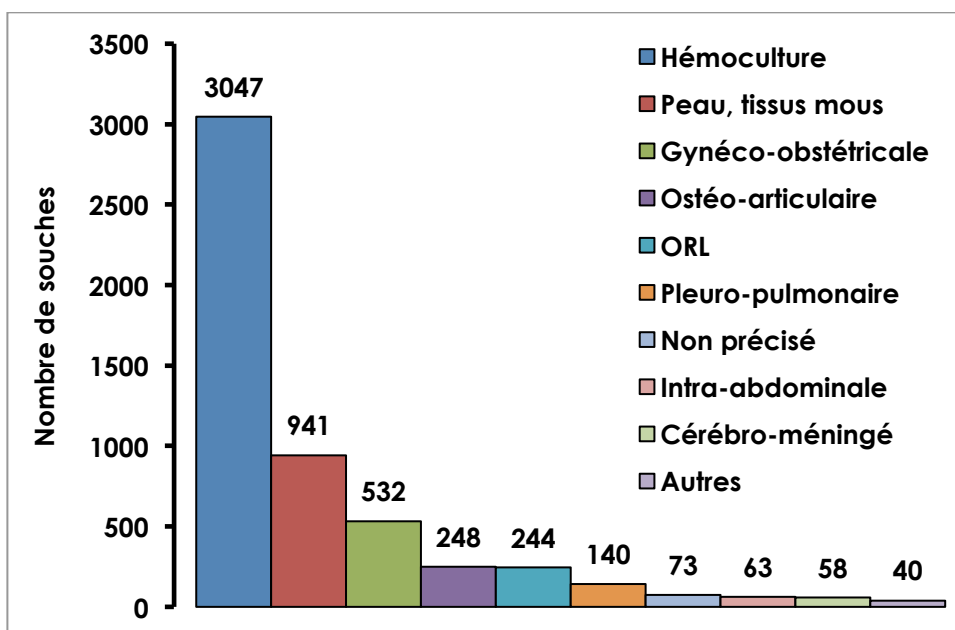
**Figure 9.** Répartition des souches de SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2015) par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2016).

1. Entre 2007 et 2015, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs (N=1314/7022, soit 18,7%). Il est à noter que parmi les 7022 isolats reçus par le CNR-Strep entre 2007 et 2015, 159 isolats provenaient des DOM-TOM.
2. Entre 2007 et 2015, **5386 souches de SGA** provenant de patients adultes ( $\geq 18$  ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 5368 souches de SGA ont été expertisées. Dans le cas où plusieurs isolats sont reçus pour un même patient et que les premiers marqueurs moléculaires sont identiques, le génotypage moléculaire est appliqué sur l'isolat le plus invasif, les autres étant considérés comme doublons. Les résultats d'expertise de ces souches sont détaillés dans le chapitre suivant.
3. Sur la période 2007-2015, le CNR-Strep a changé son organisation. Entre 2007 et 2010, les souches isolées chez l'enfant (<18 ans), centralisées par le CNR-Strep localisé à l'hôpital Cochin de Paris, étaient expertisées par le laboratoire associé des infections invasives pédiatriques à SGA (LA-SGA-E) localisé à l'hôpital Robert Debré de Paris. **Depuis 2011, les souches pédiatriques de SGA sont expertisées au CNR-Strep** au même titre que les souches de SGA de patients adultes. Un chapitre ci-après est dédié aux résultats d'expertise des souches pédiatriques de SGA isolées entre 2011 et 2015.

## SGA et infections de l'adulte

Au cours de la période 2007-2015, 5368 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **4504** étaient responsables d'**infections invasives** et **864** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Le nombre d'infections invasives déclarées chez l'adulte pour la période 2007-2014 par le réseau Epibac était de 11271 cas. Globalement, on peut estimer que **le CNR-Strep expertise approximativement 30% des souches responsables d'infections invasives** par rapport à celles déclarées au réseau Epibac.

Les sites d'isolement des 5368 souches de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 10.



**Figure 10.** Répartition par type de prélèvement des 5368 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2015).

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (3047/5368 soit 56,8%). Les prélèvements dermatologiques (941/5368 soit 17,5%) ont été réalisés au niveau d'infections profondes ou de lésions superficielles. Les prélèvements de la sphère ORL comportent notamment des souches isolées du pharynx de sujets présentant une angine aiguë ou un portage, appartenant à l'entourage de malades atteints d'infections invasives ou prélevés à l'occasion de cas groupés. Les 40 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient de prélèvements oculaires (n=16), urines (n=21), 2 souches provenaient de prélèvements d'autopsies et une ponction de péricarde. Soixante-treize souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 49 (67,1%) isolées au cours d'infections invasives.

**Le détail des 4504 infections invasives est présenté dans le Tableau II et les Figures 11 et 12.**



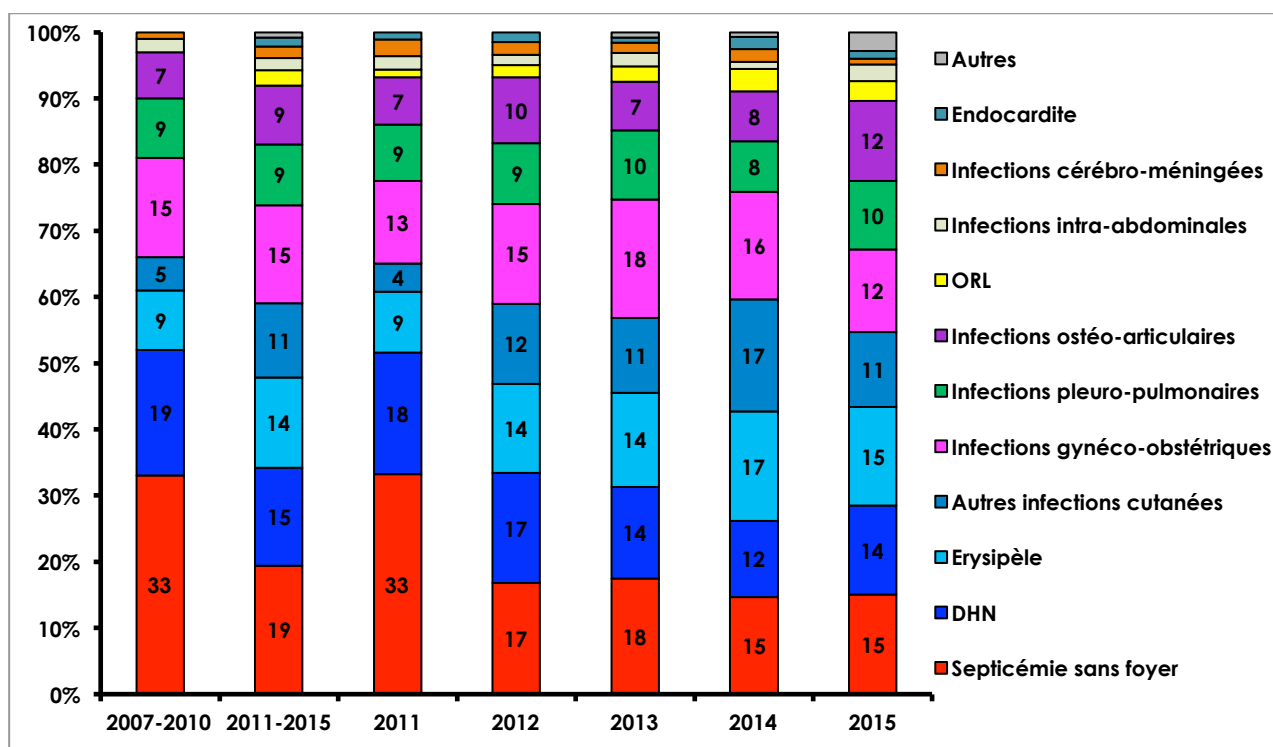
**Tableau II.** Infections invasives dues aux 4504 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2015).

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS <sup>a</sup>		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Septicémie sans foyer</b>	803	17,8	803	100%	147	18,3	173	21,5
<b>Infections dermatologiques</b>	1913	42,5	1327	69,4	404	21,1	207	10,8
DHN <sup>b</sup>	736	16,3	349	47,4	248	33,7	121	16,4
Erysipèle	558	12,4	506	90,7	60	10,8	33	5,9
Autres infections cutanées	619	13,7	472	76,3	96	15,5	53	8,6
<b>Infections gynéco-obstétriques</b>	666	14,8	308	46,2	72	10,8	16	2,4
<b>Infections pleuro-pulmonaires</b>	401	8,9	270	67,3	117	29,2	75	18,7
<b>Infections ostéo-articulaires</b>	381	8,5	125	32,8	35	9,2	12	3,1
<b>ORL</b>	105	2,3	86	81,9	13	12,4	8	7,6
<b>Infections intra-abdominales</b>	85	1,9	44	51,8	22	25,9	14	16,5
<b>Infections cérébro-méningées</b>	66	1,5	11	16,7	18	27,3	16	24,2
<b>Endocardite</b>	37	0,8	36	97,3	6	16,2	3	8,1
<b>Autres</b>	47	1,0	28	59,6	3	6,4	8	17

<sup>a</sup> Syndrome de choc toxique streptococcique ; <sup>b</sup> Dermohypodermite nécrosante

Entre 2007 et 2015, 84% des souches étudiées par le CNR-Strep étaient responsables d'infections invasives (4504/5368). Parmi celles-ci, les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 17,8% des cas. **Les manifestations dermatologiques représentaient 42,5% des cas** incluant 736 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 558 cas d'érysipèle et 619 autres types d'infections cutanées. Parmi les **666 infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **14,8% des cas** d'infections invasives, la majorité était des infections du post-partum reconnues dans les quelques heures ou jours suivant l'accouchement (n=233 ; 35%). 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 du 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 ; beaucoup plus rarement des chorioamniotites (n=41 ; 6,2%). En dehors de ces cas survenus en post-partum, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 33 infections liées à un dispositif intra-utérin, 20 cas d'infection post interruption médicale de grossesse, 11 infections post abortum, 49 péritonites pelviennes dont deux survenues au décours d'inséminations, 45 salpingites, 7 bartholinites et 227 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical rapporté dont 110 septicémies.

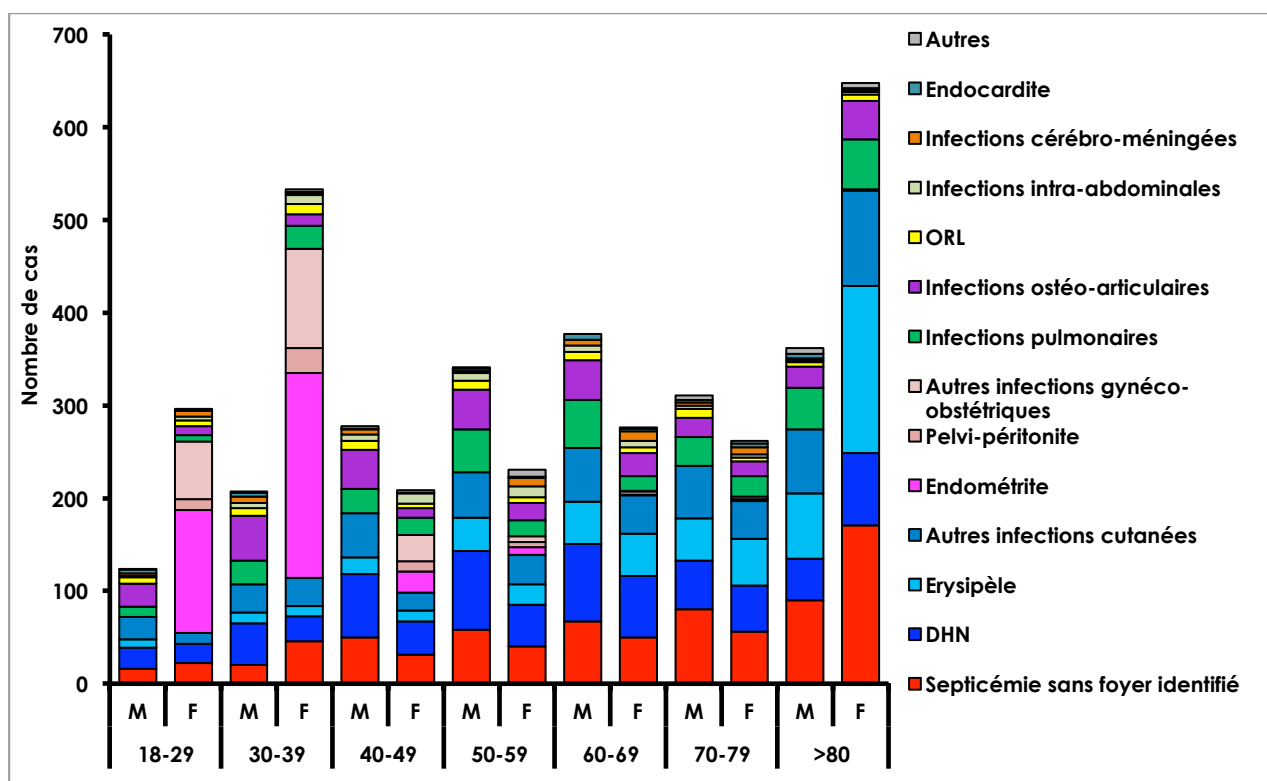
La fréquence annuelle des différents types de manifestations cliniques est présentée dans la Figure 11.



**Figure 11.** Fréquence annuelle des infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2015).

Sur la période 2007-2015, une diminution de la fréquence des septicémies sans foyer a été constatée. Cette observation peut être en lien avec une meilleure compliance des correspondants pour le remplissage des feuilles de renseignements cliniques accompagnant chaque souche transmise au CNR-Strep. Au contraire **les infections invasives à porte d'entrée cutanée ont augmenté entre 2007 et 2015**, en particulier les érysipèles et les autres types d'infections cutanées alors même que la fréquence des DHN a diminué. La fréquence des autres types de manifestations cliniques est restée globalement stable sur la période 2007-2015.

Les différents types de manifestations cliniques des infections invasives à SGA décrites entre 2007 et 2015, sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 12.



**Figure 12.** Distribution des différents types de manifestations cliniques des 4504 cas d'infections invasives à *S. pyogenes* décrites par le CNR-Strep (2007-2015).

Sur la période 2007-2015, quelle que soit l'année considérée, les septicémies sans foyer identifié et les infections de la peau et des tissus mous surviennent plus fréquemment chez les patients de plus de 60 ans. Les infections gynéco-obstétricales représentent la plus fréquente des manifestations cliniques d'infections invasives à SGA survenant chez les femmes avant 40 ans. En revanche, chez les patients de sexe masculin ce sont les infections ostéo-articulaires et les infections de la peau et des tissus mous qui prédominent. Chez les patients de plus de 80 ans, ce sont les érysipèles qui prédominent en lien avec l'insuffisance veineuse.

**Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)** a été identifié chez 837 patients (18,6% des infections invasives) pour lesquels le **décès est survenu dans 29,6% des cas** (248 patients) sur la période 2007-2015. **Les DHN et infections pleuro-pulmonaires ont été associées à un syndrome de choc toxique dans 33,7% et 29,2% des cas ( $p < 0,0001$ )**. Sur l'ensemble des 4504 infections invasives, 532 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 11,8% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections cérébro-méningées (24,2%), les septicémies sans foyer identifié (21,5%), les infections pleuro-pulmonaires (18,7%), les infections intra-abdominales (16,5%) et les DHN (16,4%). Ces données confirment l'association très forte entre SCTS et mortalité ( $p < 0,0001$ ). La relation entre syndrome de choc toxique streptococcique et génotype *emm* est analysée plus loin.

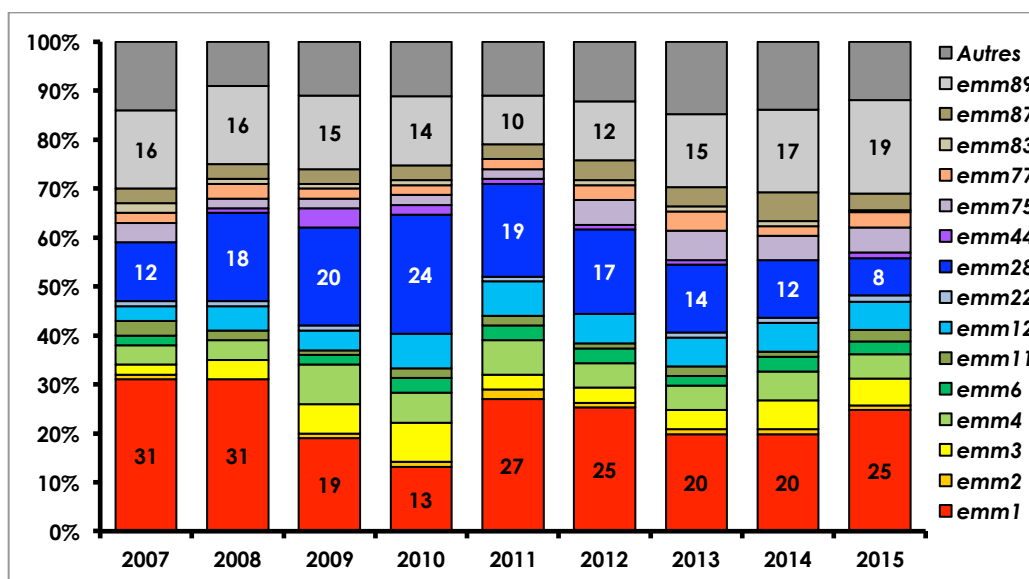
**Les 864 infections non invasives et colonisations** incluaient : 391 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 236 infections ou portages génito-urinaires, 223 infections (angines, phlegmons amygdaliens, otites) ou colonisations de la sphère ORL et 14 cas pour lesquels le diagnostic n'a pas été renseigné. Ces souches ont été analysées sur demande des correspondants du CNR-Strep, ce faible pourcentage est en accord avec la politique de demande du CNR où seules les souches invasives sont demandées.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des souches sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 12 et 13).

Entre 2007 et 2015, **119 génotypes *emm* différents** ont été identifiés parmi les 4504 souches

invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep.

La répartition des 15 génotypes *emm* les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives est représentée (Fig. 13).



**Figure 13.** Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives chez l'adulte (2007-2015).

**Tout au long de la période 2007-2015, les trois génotypes prédominants sont :** *emm1* (23%), *emm28* (16%) et *emm89* (15%), représentant 54% des souches invasives (n=2440).

- Le génotype *emm1* (n= 1065), considéré comme le plus virulent, représente selon les années 13 à 31% des souches invasives. Le génotype ***emm1*** est **majoritaire** quelle que soit l'année considérée. En dehors d'une diminution de fréquence en 2009 et 2010, représentant <20% des souches invasives, la fréquence de ce génotype *emm1* est restée globalement stable entre 2007 et 2015.
- Le génotype ***emm28*** (n=691) représente 16% des souches invasives. Alors que la fréquence des souches *emm28* était en augmentation depuis 2007 atteignant 24% des souches invasives en 2010, une diminution constante de leur fréquence est observée depuis 2011 atteignant 8% des souches invasives en 2015. Cependant, le génotype *emm28* reste dominant et constitue le troisième génotype en termes de fréquence.
- Les souches ***emm89*** représentent 15% des souches invasives (n=684). Une augmentation, depuis 2011, de la fréquence de ce génotype est observée, atteignant 19% des souches invasives en 2015. L'augmentation de fréquence de ce génotype s'est faite au détriment du génotype *emm28*. Depuis 2013, le génotype *emm89* constitue le deuxième génotype en termes de fréquence.

**Les 6 génotypes suivants**, *emm3*, *emm4*, *emm12*, *emm75*, *emm77* et *emm87*, représentent chacun 3 à 6% des souches invasives expertisées entre 2007 et 2015. Parmi eux, les souches de génotype *emm3* responsables d'infections sévères étaient en augmentation depuis 2007 atteignant 8% en 2010. Après une diminution en 2011, la fréquence de ce génotype s'est stabilisée pour atteindre 5% des souches invasives en 2015. La fréquence des souches de génotype *emm4*, *emm12*, *emm75*, *emm77* et *emm87* est restée globalement stable sur la période 2007-2015 représentant respectivement en moyenne 6%, 6%, 4%, 3% et 4% des souches invasives.

**Les 6 génotypes** *emm2*, *emm6*, *emm11*, *emm22*, *emm44* et *emm83* représentent chacun en moyenne 1% à 2% du total des souches invasives expertisées entre 2007 et 2015. Cependant, la fréquence de chacun de ces génotypes a varié entre 0% et 4% selon l'année considérée.

Les 104 autres génotypes identifiés entre 2007 et 2015, regroupent 534 souches correspondant à 11,8% des souches invasives. Ces génotypes incluent chacun 1 à 28 souches et représentent chacun moins de 1% des souches.

La répartition des génotypes *emm* en fonction du caractère invasif de l'infection est représentée dans la Figure 14.

Les souches de génotypes *emm89* présentent sur la période 2007-2015 une fréquence de 23% des souches non invasives contre 15% des souches invasives ( $p < 0,0001$ ). Cette différence est en lien avec la survenue de cas groupés dus à des souches de génotype *emm89* pour lesquels le nombre de souches de colonisation isolées dans le cadre des investigations est supérieur. Il est à noter toutefois qu'une corrélation inverse a été observée avec les souches de génotype *emm28* et *emm1* ( $p < 0,0001$ ), ces génotypes constituant respectivement les deuxième et troisième en termes de fréquence parmi les cas groupés.

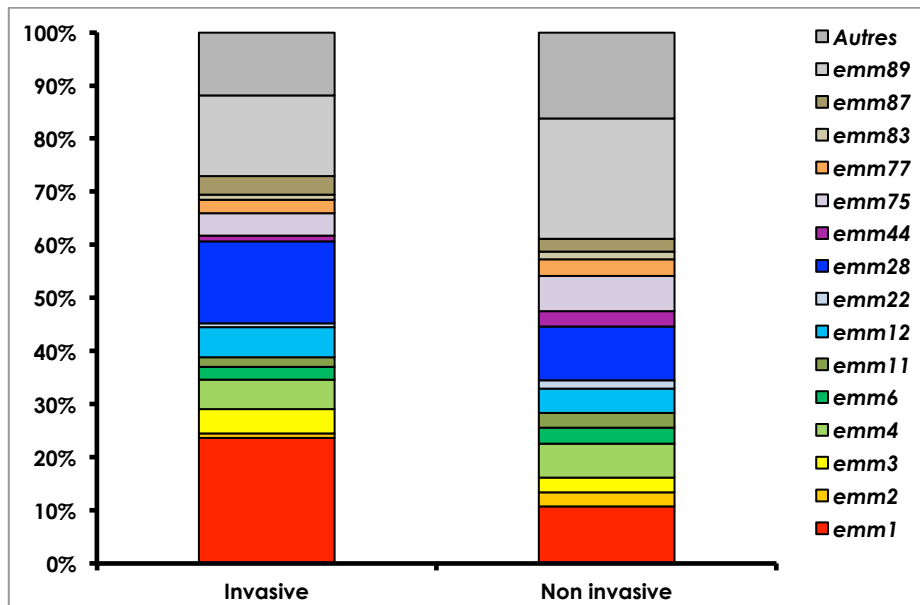
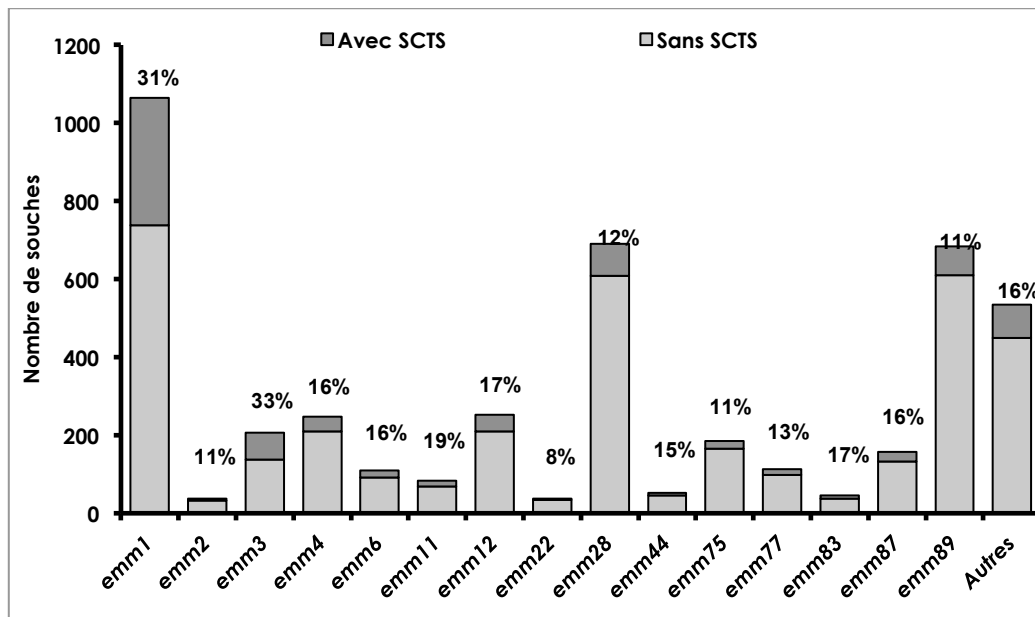


Figure 14. Fréquence des 15 principaux génotypes *emm* des 5368 souches de SGA expertisées selon leur caractère invasif ou non invasif (2007-2015).

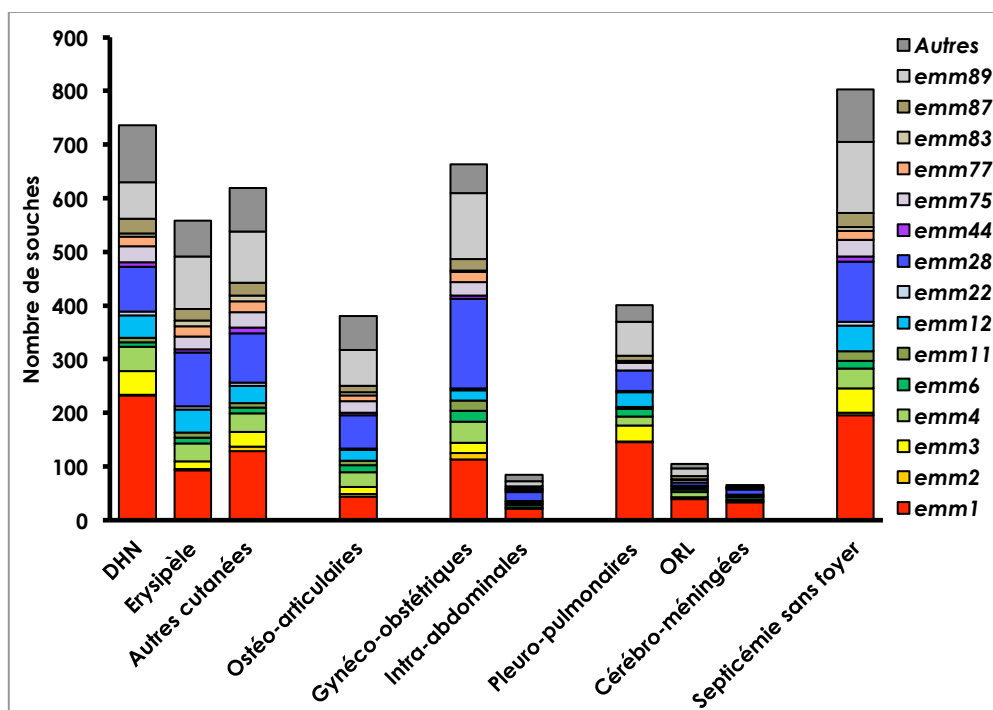
#### Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Figures 15, 16, 17 et 18).

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées entre 2007 et 2015, **les souches de génotype *emm1* sont associées dans 31% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique** ( $p < 0,0001$ ), alors qu'avec les deux autres génotypes les plus fréquents *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 12% et 11% des cas. **Les souches de génotype *emm3* sont également associées à une fréquence élevée de SCTS**, à savoir 33% ( $p < 0,0001$ ), alors que pour l'ensemble des infections invasives, tous génotypes confondus, ce syndrome survient en moyenne dans 18,6% des cas (Fig. 15). La fréquence de survenue d'un SCTS est stable sur la période 2007-2015 et confirme les résultats préalablement publiés (Lepoutre et al. J Clin Microbiol. 2011 [PMID : 21976764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976764/); Plainvert et al. Clin Microbiol Infect. 2012 [PMID : 23698531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23698531/)).



**Figure 15.** Répartition des 15 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives adultes responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) (2007-2015).

La distribution des 15 génotypes *emm* les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 16.

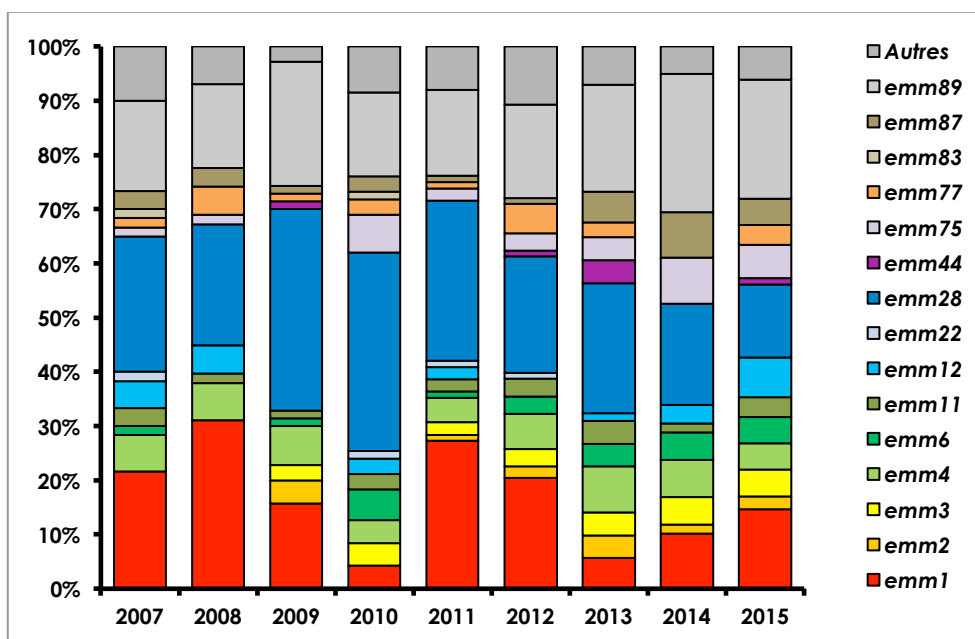


**Figure 16.** Répartition des 15 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites entre 2007 et 2015 par le CNR-Strep.

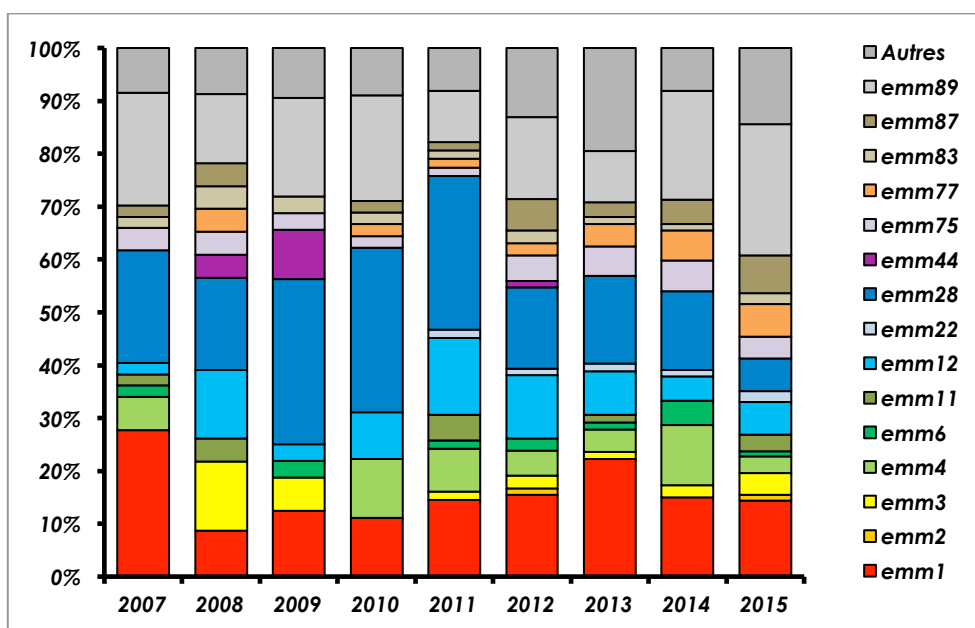
Entre 2007 et 2015, parmi les souches invasives de SGA, les **infections de la peau et des tissus mous** impliquaient majoritairement des souches de génotype **emm1** responsables respectivement de 31,5%, 16,7% et 20,8% des DHN, érysipèles et autres types d'infections de la peau et des tissus mous. Les souches responsables des seuls cas de **DHN** appartenaient, par ordre de fréquence, aux génotypes **emm1** (31,5%), **emm28** (11,3%) et **emm89** (9,2%). La plupart des **infections ostéo-articulaires** étaient provoquées par des souches de génotype **emm89** (17,3%) et **emm28** (16,3%). Les **infections gynéco-obstétricales** impliquaient dans 25,2% des cas des souches de génotype **emm28** et dans 18,4% des cas des souches des souches de génotype **emm89**, les souches de

génotype *emm1* représentant 17% de ce type de manifestation clinique. Les **infections pleuro-pulmonaires** étaient principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* et *emm89* dont la fréquence s'élevait respectivement à 36,2% et 16%. Les **infections ORL** impliquaient respectivement 37,1% et 13,3% des souches *emm1* et *emm89* alors que les **infections cérébro-méningées** étaient liées à des souches *emm1* (50%) et *emm28* (13,6%). Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes *emm1* (24,4%), *emm89* (16,6%) et *emm28* (13,9%). L'expertise d'une série de 36 cas de méningites à SGA survenues chez des adultes entre 2003 et 2013 a fait l'objet d'une publication (Plainvert et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016, PMID : 26846900).

Sur la période 2007-2015, une diminution de fréquence des infections invasives par les souches *emm28* au profit des souches *emm89* a été constatée. Ce phénomène s'est manifesté pour les différents types de manifestations cliniques dont les infections gynéco-obstétricales et les érysipèles (Fig. 17 et 18).



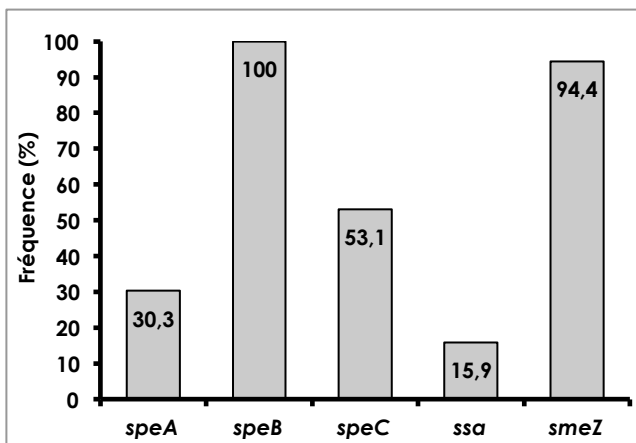
**Figure 17.** Distribution des 15 génotypes les plus fréquents au cours du temps parmi les infections invasives gynéco-obstétricales (2007-2015).



**Figure 18.** Distribution des 15 génotypes les plus fréquents au cours du temps parmi les érysipèles (2007-2015).

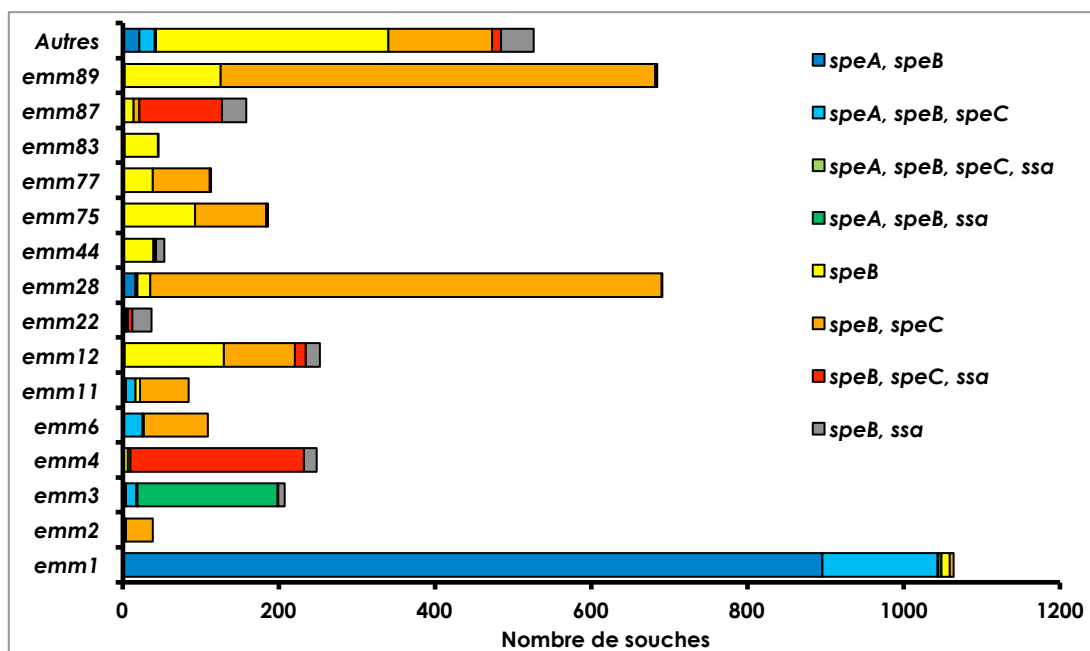
**Profils génétiques des gènes** codant les toxines ou superantigènes streptococciques (Figures 19, 20 et 21).

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 30%, 53%, 16% et 94% des souches de SGA responsables d'infections invasives (Figure 19). Cette répartition est remarquablement stable sur la période 2007-2015. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.



**Figure 19.** Fréquence des gènes codant les exotoxines ou superantigènes des 4504 souches invasives de SGA (2007-2015).

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés entre 2007 et 2015 est représentée dans la Figure 19.



**Figure 20.** Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 4504 souches invasives de SGA (2007-2015).



Sur la période 2007-2015, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes emm est strictement stable. *speA* localisé sur un prophage a été détecté chez 1362 souches (30,3%), en particulier de génotype *emm1* (n=1048 ; 76,9% ; p<0,0001) et *emm3* (n=198 ; 14,5% ; p<0,0001). Les autres souches porteuses de *speA* (116 ; 8,5%) se répartissaient parmi 32 génotypes différents. *speC* a été retrouvé parmi les 15 génotypes emm les plus fréquents, notamment dans plus de 91% des souches de génotype *emm2*, *emm4*, *emm6* et *emm28* (p<0,0001). *ssa* a été retrouvé parmi les 15 génotypes emm les plus fréquents à l'exception des génotypes *emm2*, *emm6*, *emm11* et *emm83*. Les souches porteuses de *ssa* représentent plus de 85% des souches de génotype *emm3*, *emm4*, *emm22* et *emm87* (p<0,0001). Toutes les souches de génotype *emm1* expertisées depuis 2011 possédaient le gène *sic*. Les corrélations observées entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes emm des souches invasives ont également été retrouvées avec les souches non invasives expertisées par le CNR-Strep sur la période 2007-2015 (Fig. 21).

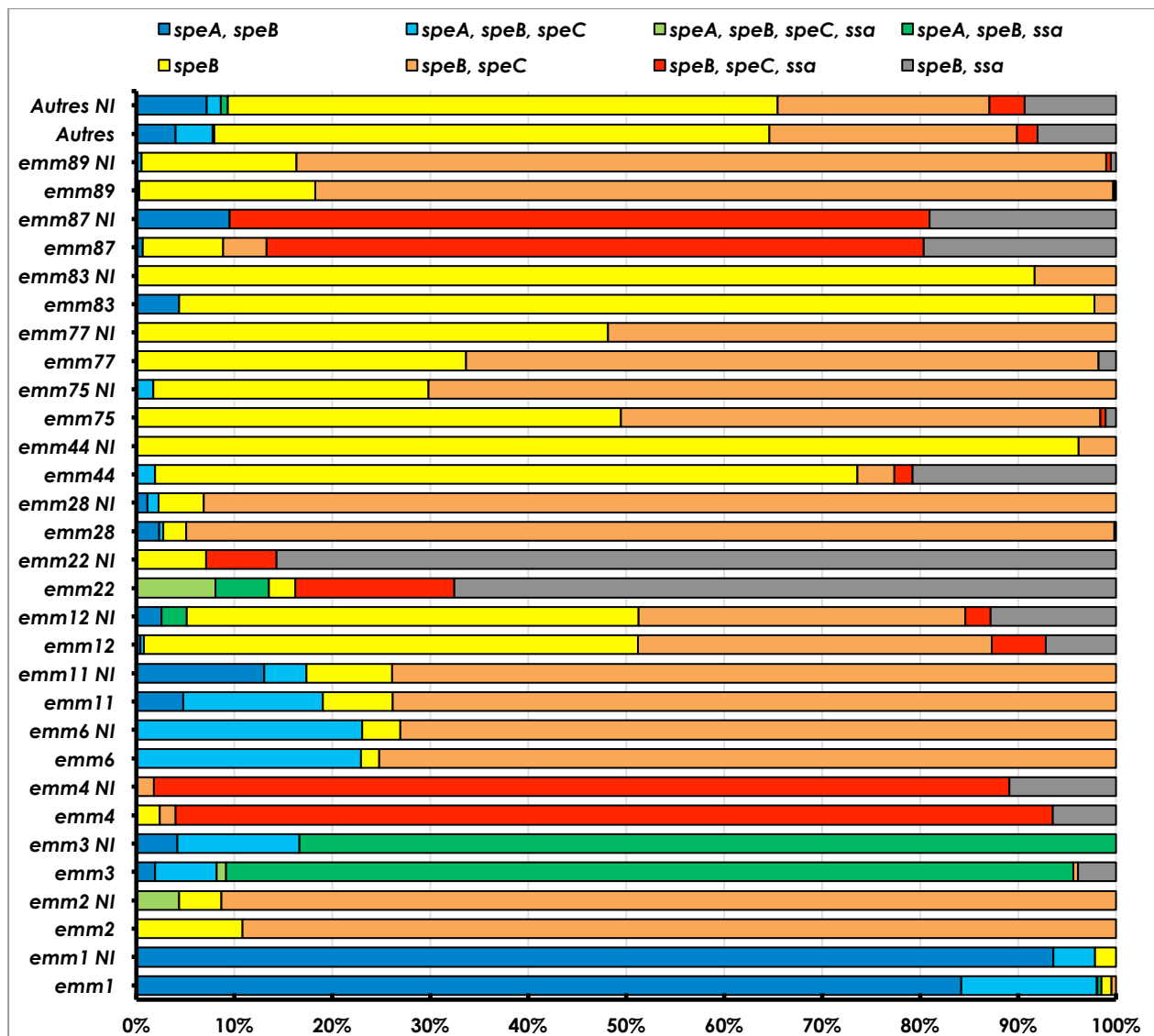
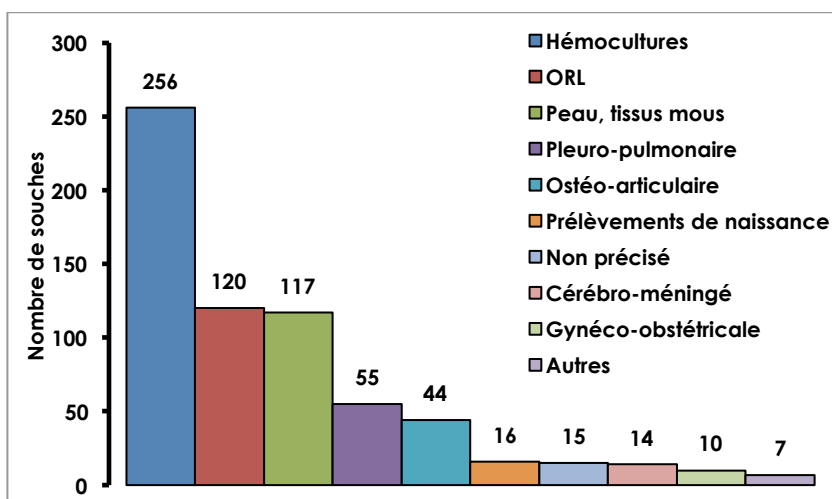


Figure 21. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires selon le caractère invasif des souches de *S. pyogenes* (2007-2015), NI : non-invasive.

## SGA et infections de l'enfant

Au cours de la période 2011-2015, **654 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<18 ans) ont été expertisées dont **452** étaient responsables d'**infections invasives** et **202** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Le nombre d'infections invasives déclarées chez l'enfant (0-15 ans) pour la même période par le réseau Epibac était de 992 cas. Globalement, on peut estimer que le CNR-Strep expertise approximativement 46% des infections invasives par rapport à celles déclarées au réseau Epibac.

Les sites d'isolement des **654 souches pédiatriques de SGA** sont indiqués ci-dessous dans la Figure 22.



**Figure 22.** Répartition par type de prélèvement des 654 souches pédiatriques de SGA expertisées par le CNR-Strep (2011-2015).

La majorité des souches a été isolée dans des hémocultures (39,1%), des prélèvements ORL (18,3%) et des prélèvements dermatologiques superficiels ou profonds (17,9%). Les 7 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient de liquides péritonéaux (n=3), urines (n=3) et d'une ponction de péricarde. Quarante-quatre souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée.

Le détail des 452 infections invasives pédiatriques est présenté dans le Tableau III.

**Tableau III.** Infections invasives pédiatriques dues aux 452 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep (2011-2015).

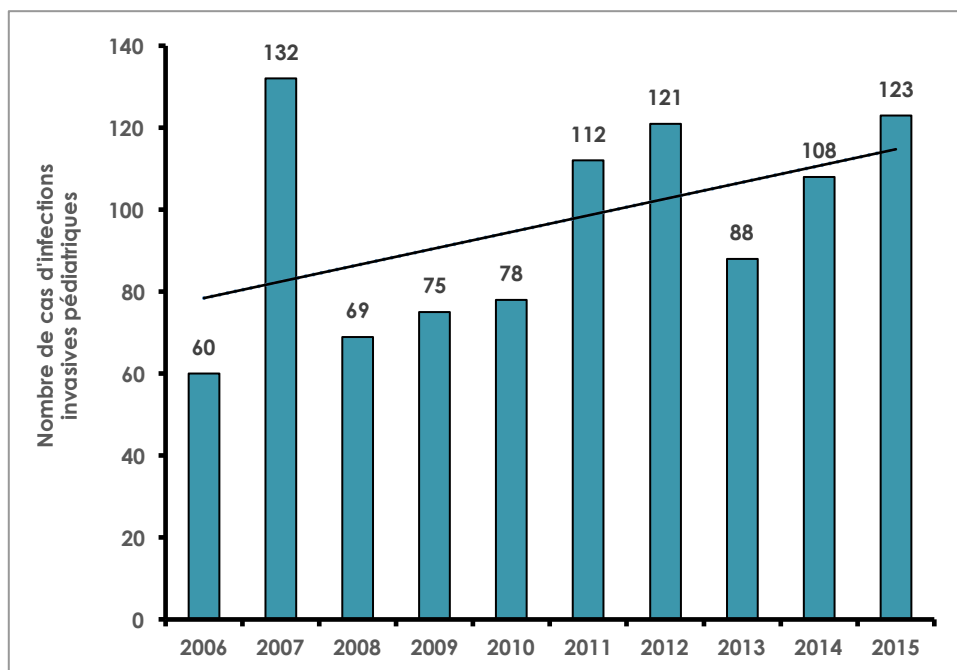
Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Septicémie sans foyer</b>	58	12,8	58	100	10	17,2	7	12,1
<b>Infections dermatologiques</b>	112	24,8	75	67	17	15	4	3,5
DHN	24	5,3	12	50	6	25	2	8,3
Erysipèle	9	2	3	33,3	3	33,3	0	0
Autres infections cutanées	79	17,5	60	75,9	8	10,1	2	2,5
<b>Infections ostéo-articulaires</b>	89	19,7	38	42,7	4	4,5	1	1,1
<b>Infections pleuro-pulmonaires</b>	76	16,8	22	28,9	25	32,9	12	15,8
<b>ORL</b>	70	15,5	52	74,3	14	20	7	10
<b>Infections cérébro-méningées</b>	18	4,0	1	5,6	3	16,7	4	22,2
<b>Infections néonatales</b>	11	2,4	1	9,1	1	9,1	3	27,3
<b>Infections intra-abdominales</b>	4	0,9	2	50	1	25	0	0
<b>Infections gynéco-obstétricales</b>	6	1,3	3	50	0	0	0	0
<b>Autres</b>	8	1,8	4	50	1	12,5	5	62,5

Entre 2011 et 2015, 69% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (452/654). **Les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 12,8% des cas.** Comme observé chez l'adulte cette proportion a diminué par rapport à la période précédente 2006-2010 en lien avec une meilleure compliance des correspondants pour le remplissage des feuilles de renseignements cliniques accompagnant chaque souche transmise au CNR-Strep. **Les infections dermatologiques (n=112) représentaient 24,8%** contre 14% pour la période 2006-2010 des cas incluant 24 cas de DHN, 9 cas d'érysipèle, 79 autres types d'infections cutanées. Des surinfections à SGA dans le cadre de varicelle ont été répertoriées dans 23 cas. **Les infections ostéo-articulaires représentaient 19,7% des cas** contre 24% pour la période 2006-2010, incluant 44 arthrites (49%) simples et 33 infections osseuses, principalement des ostéomyélites des membres inférieurs (39%). **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient le quatrième grand type d'infections invasives (16,8% ; n= 76),** accompagnées d'une pleurésie dans 50% (n= 38) des cas.

Un SCTS a été identifié chez 77 patients (17%) dont 3 cas (3,9%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 452 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, 45 décès (9,95%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données pour la période 2006-2010 puisque la mortalité globale observée était de 7%.

Entre 2011 et 2015, la fréquence des infections invasives pédiatriques est restée stable et comparable à la période 2006-2010 (Figure 23). Il est à noter que suite à la réorganisation du CNR-Strep en 2011, une partie des souches de SGA isolées chez l'enfant (<18 ans) en 2011 a été expertisée par le laboratoire associé des infections invasives pédiatriques à SGA (LA-SGA-E) localisé à l'hôpital Robert Debré de Paris entre 2007 et 2010.

Les résultats suivants concernent l'ensemble des souches de SGA pédiatriques expertisées par le CNR-Strep.



**Figure 23.** Nombre de cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep (2006-2015).

Les différents types de manifestations cliniques pédiatriques des infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep entre 2011 et 2015 sont présentés selon les données démographiques des patients dans les Figures 24 et 25.

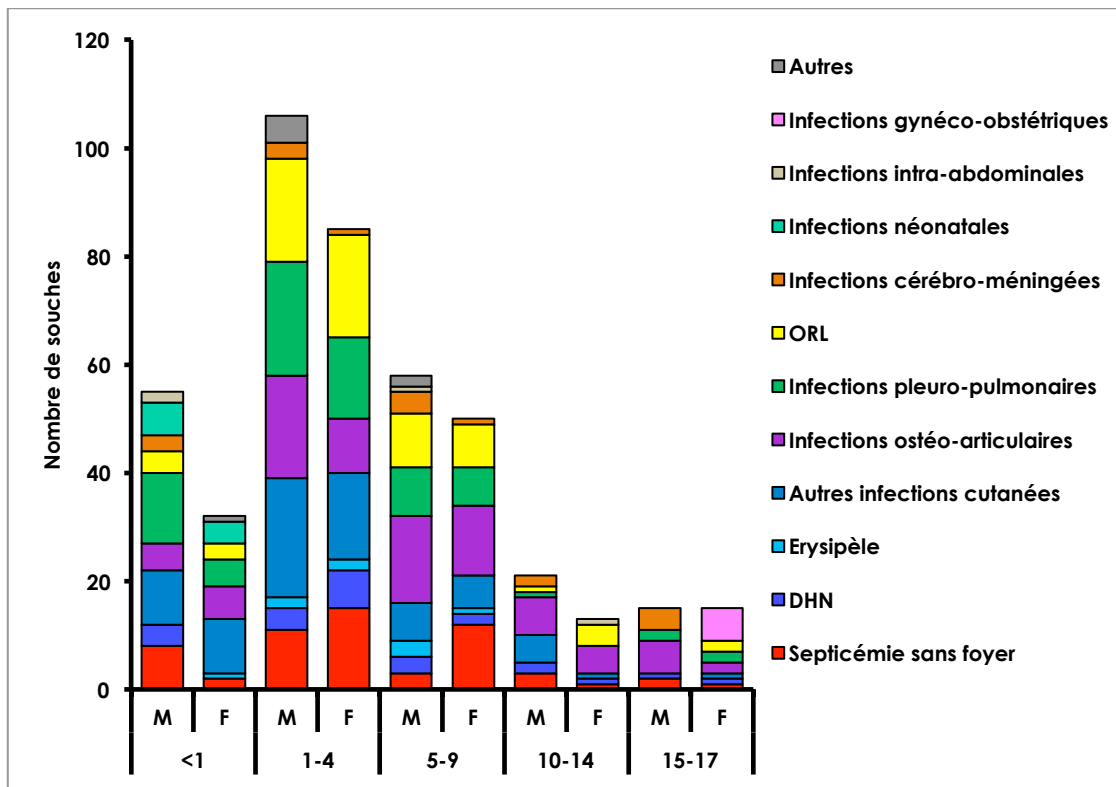


Figure 24. Distribution démographique des différents types de manifestations cliniques des 452 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep (2011-2015).

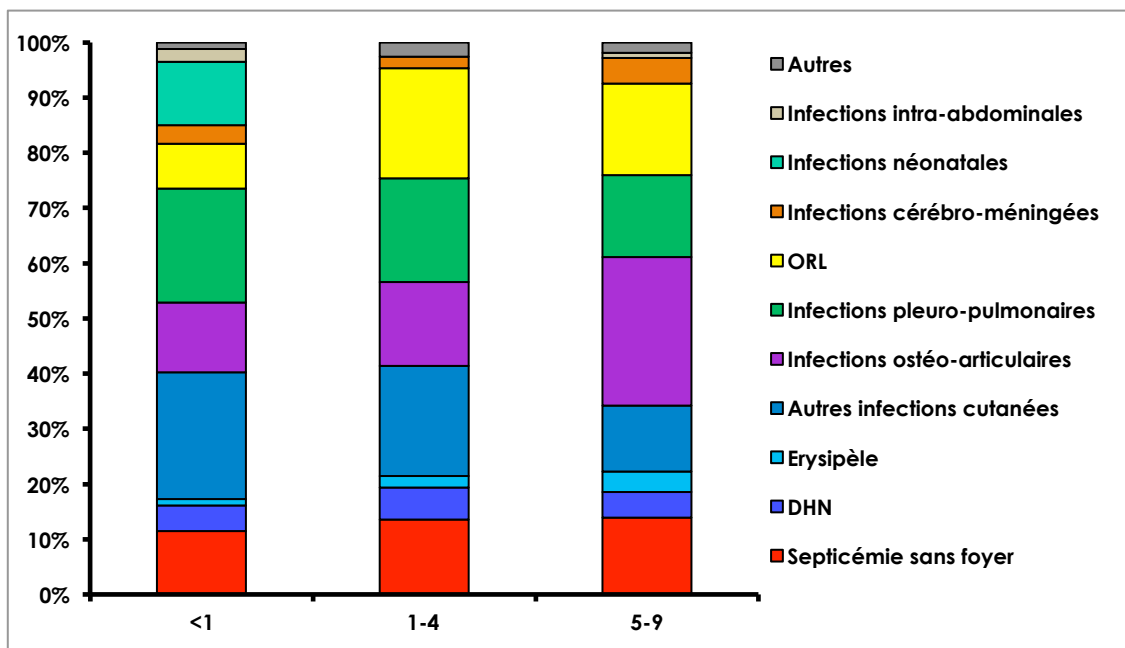
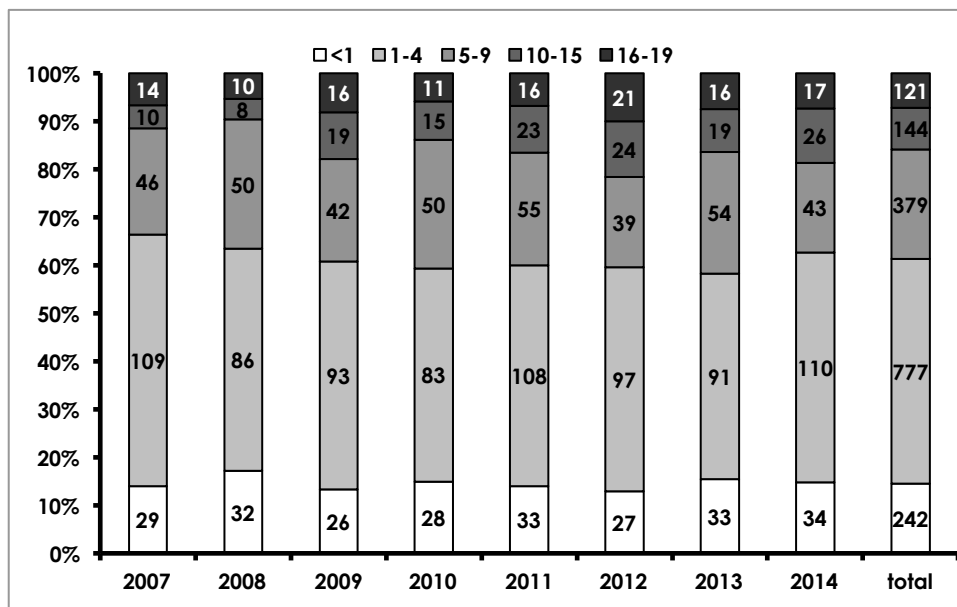


Figure 25. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des cas d'infections invasives à SGA survenues chez les <1-9 ans entre 2011 et 2015.

**Les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 86% des cas d'enfants âgés de moins de 10 ans (n=387) et dans 57% des cas d'enfants de sexe masculin (n=219). Ces données sont en accord avec les données nationales du réseau Epibac, montrant que plus de 70% des Infections invasives à SGA chez l'enfant surviennent entre 1 et 9 ans avec un âge médian de 4 ans (Fig. 26). En particulier les infections ostéo-articulaires sont plus fréquentes à partir de l'âge de 5 ans (p=0,0002) et les infections ORL surviennent surtout chez entre 1 et 4 ans (p=0,02).**

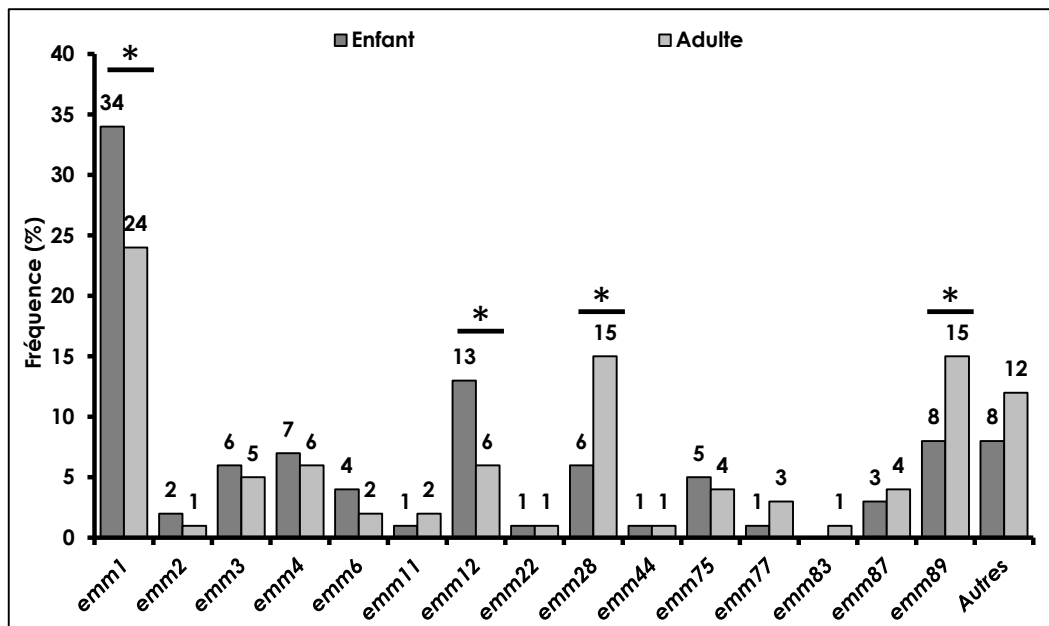


**Figure 26.** Répartition annuelle des isolats de SGA responsables d'infections invasives de l'enfant par tranche d'âge recensés par le réseau **Epibac** entre 2007 et 2014 corrigé pour la couverture du réseau.

Les infections de la peau et des tissus mous étaient prédominantes chez les enfants avant 5 ans et chez les enfants âgés de 10 à 14 ans. Au contraire chez les enfants entre 5 et 9 ans, les infections ostéo-articulaires étaient majoritaires. Entre 2011 et 2015, seules 30 (6,6%) infections invasives à SGA ont été décrites pour la tranche d'âge 15-17 ans.

Les **202 infections non invasives et colonisations** comportaient : 101 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 80 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 9 cas de colonisations du liquide gastrique, 9 cas d'infections ou colonisations génito-urinaires et 3 cas pour lesquels le diagnostic n'a pas été renseigné.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des 452 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 27, 28, 29, 30 et 31).



**Figure 27.** Comparaison adulte/enfant de la distribution des 15 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives.

Chez l'enfant 41 génotypes emm différents ont été identifiés entre 2011 et 2015 parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les trois génotypes prédominants sont : emm1 (34%), emm12 (13%), et emm89 (8%), représentant 55% des souches invasives totales (n=250).

- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 34% des souches invasives (n=154). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,0001$ ).
- Les souches **emm12** représentent 13% des souches invasives (n=60). Là encore, ce génotype est significativement plus fréquent que chez l'adulte ( $p < 0,0001$ ).
- Le génotype **emm89** représente 8% des souches invasives pédiatriques (n=36), se situant en troisième position. Une augmentation constante de la fréquence des souches invasives pédiatriques de génotype emm89 a été observée entre 2011 et 2015, passant de 6% à 12%. Cependant leur fréquence au sein des infections pédiatriques reste inférieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,0001$ ).

**Les 7 génotypes suivants** : emm2, emm3, emm4, emm6, emm28, emm75 et emm87 représentent chacun 2 à 7% des souches pédiatriques invasives expertisées entre 2011 et 2015. Parmi eux, les souches de génotype emm28 sont 2 fois moins fréquentes dans les invasives pédiatriques que chez l'adulte ne représentant 6% des souches. Au contraire, les génotypes emm2, emm3, emm4, emm6 et emm75 sont plus fréquents que chez l'adulte.

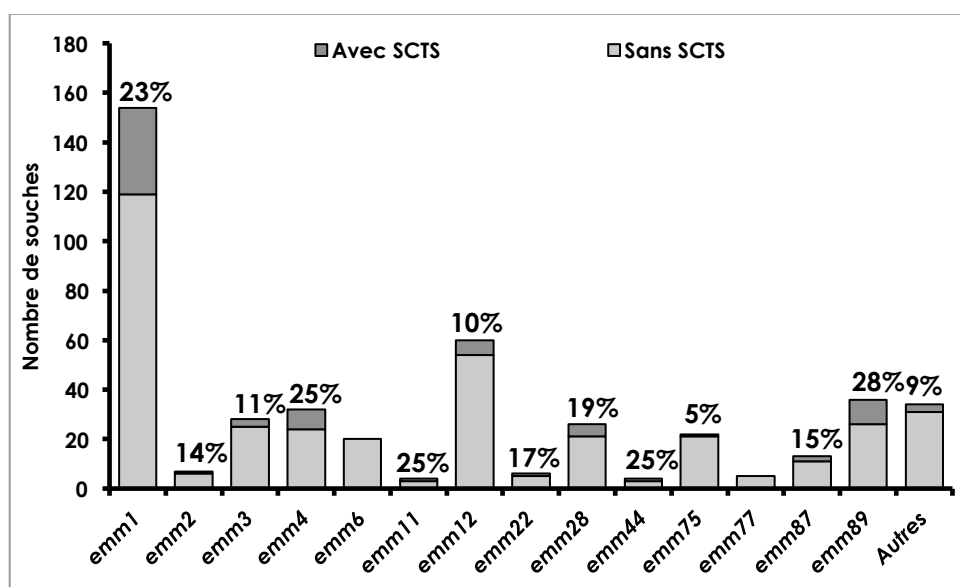
**Les génotypes** emm11, emm22 et emm44 représentent chacun 1% des souches invasives pédiatriques.

**Le génotype** emm83 n'a pas été identifié parmi les souches invasives pédiatriques.

En dehors de l'augmentation de fréquence observée entre 2011 et 2015 pour les souches pédiatriques de génotype emm89, la fréquence des autres génotypes les plus fréquents est restée stable.

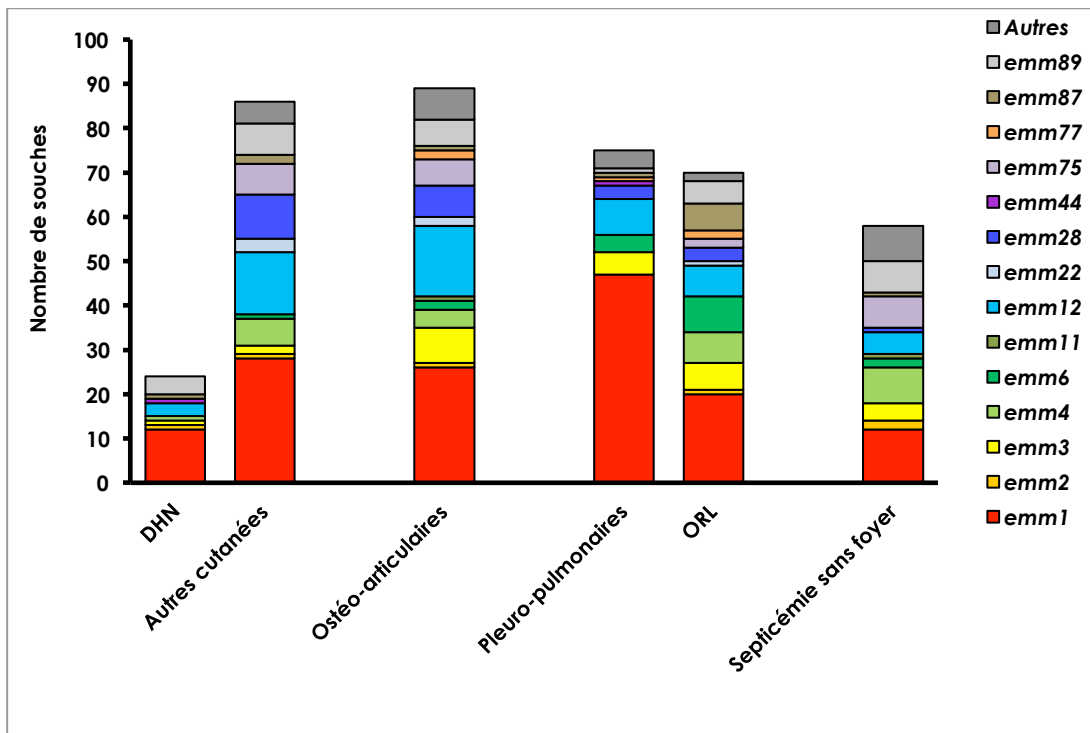
## Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques.

Un **syndrome de choc toxique streptococcique** a été décrit dans 17% des infections invasives pédiatriques (Fig. 28). Cette fréquence est similaire à celle rapportée chez l'adulte (18,6%). Les souches responsables de SCTS se répartissaient parmi 15 génotypes *emm* différents dont 12 des génotypes les plus fréquents. Comme au cours des infections invasives de l'adulte, **les souches pédiatriques de génotype *emm1* sont associées dans 23% des cas à un SCTS ( $p=0,0003$ )**. Cependant alors que le troisième génotype le plus fréquent chez l'adulte, *emm89*, est associé à un SCTS dans 11% des cas, chez l'enfant le taux de SCTS atteint 28%. Au contraire, seules 11% des souches pédiatriques de génotype *emm3* sont associées à la survenue d'un SCTS alors que ce taux atteint 33% chez l'adulte avec les souches de génotype *emm3*. Aucun cas pédiatrique de SCTS n'a été décrit avec des souches de génotype *emm6* et *emm83* alors que ces génotypes sont associés à la survenue d'un SCTS dans respectivement 16% et 17% des infections chez l'adulte.



**Figure 28.** Répartition des souches invasives pédiatriques responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en fonction du génotype.

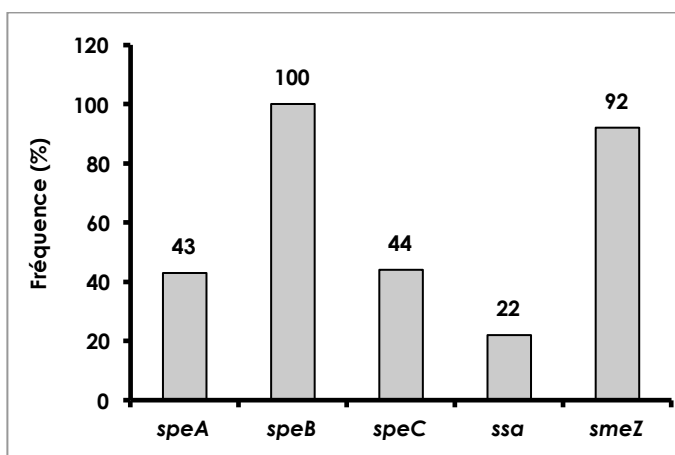
La distribution des génotypes les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 29.



**Figure 29.** Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep (2011-2015).

Les infections pédiatriques de la **peau et des tissus mous** décrites entre 2011 et 2015 par le CNR-Strep impliquaient majoritairement des souches de génotypes **emm1** (36,4%) et **emm12** (15,5%). Les souches de génotype **emm1** étaient également les plus fréquentes parmi les **infections pédiatriques pleuro-pulmonaires** atteignant un taux de 62,7%. Les infections pédiatriques **ostéo-articulaires** étaient provoquées dans 29,2% des cas par des souches de génotypes **emm1** ou **emm12** (18%). Les **infections ORL** impliquaient dans 28,6% des cas des souches **emm1** ou **emm6** (11,4%). Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (20,7%) et **emm4** (13,8%).

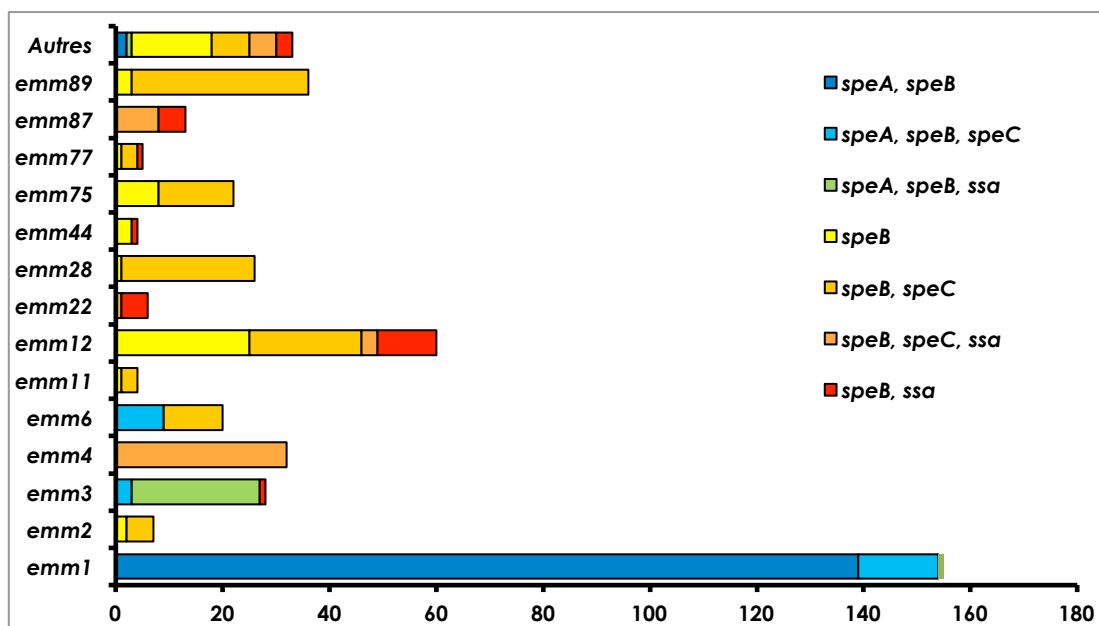
**Les gènes speA, speC, ssa et smeZ** codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 43%, 44%, 22% et 92% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives (Fig. 30). Le gène chromosomique **speB**, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.



**Figure 30.** Fréquence des gènes codant les exotoxines ou superantigènes des 452 souches pédiatriques invasives de SGA.



La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés entre 2011 et 2015 parmi les souches pédiatriques invasives est représentée dans la Figure 31.



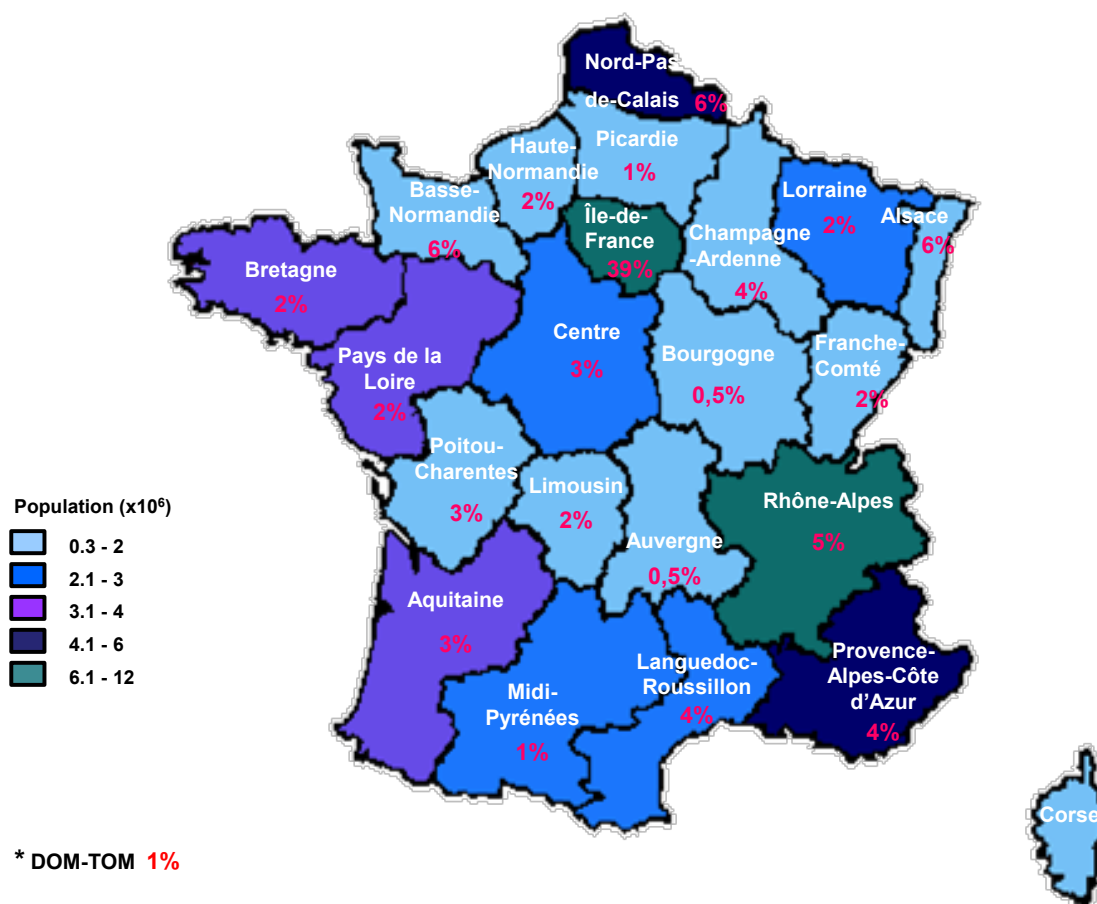
**Figure 31.** Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 452 souches pédiatriques invasives de SGA.

La corrélation observée entre les différentes associations de gène de toxine et les génotypes est identique pour les souches pédiatriques à celle observée avec les souches invasives de l'adulte.

**Au cours des 5 dernières années, le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep a constamment augmenté. L'analyse des souches invasives a montré que les principaux génotypes *emm* sont toujours représentés par *emm1*, *emm28* et *emm89*.** En revanche nous constatons chez l'adulte comme chez l'enfant une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm89* au dépend du génotype *emm28*. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

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

Entre janvier 2007 et décembre 2015, 2328 souches de SGB ont été expertisées par le CNR-Strep. Sur cette période, l'effectif annuel a été en constante augmentation ; +74% entre 2007 et 2015. La répartition sur le territoire de l'origine géographique de ces 2328 souches de SGB est indiquée sur la Figure 32.



**Figure 32.** Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep (2007-2015) par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2016).

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

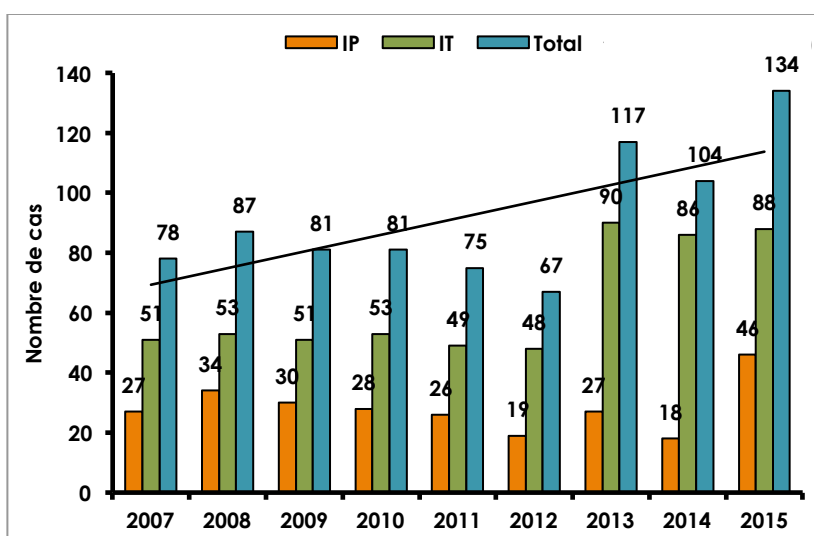
Seules les souches responsables d'infections invasives (i.e. souches isolées de sites normalement stériles ; hémoculture, liquide céphalorachidien, ponction pleurale, articulaire, pus profond) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport et nous avons individualisé deux catégories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

## S. agalactiae et infections néonatales invasives

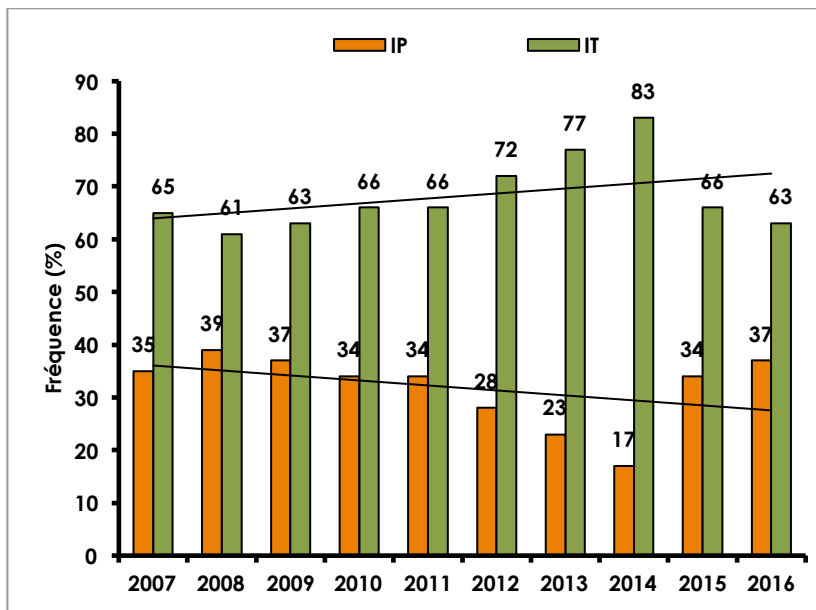
Entre 2007 et 2015, 824 épisodes d'infections néonatales invasives prouvées, *i.e.* souches isolées à partir de sites normalement stériles (hémocultures et/ou liquide céphalorachidien, ponction articulaire, pleurale, pus profond), ont été analysés par le CNR-Strep (Fig. 32). Sur cette période, une augmentation du nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysés par le CNR-Strep a été observée et notamment depuis 2013. En effet, cet effectif a quasiment doublé entre 2007 et 2015, s'élevant à 134 pour l'année 2015 (Fig. 33). Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites néonatales à SGB en France, estimée par le réseau national Epibac à 59,2/100.000 enfants de moins de 1 an entre 2009 et 2014, soit un total d'environ 2811 infections au cours de cette période, **le CNR-Strep a colligé approximativement 29,3% des souches responsables d'infections néonatales invasives** prouvées en France (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>). Il est à noter qu'au cours de cette période, la représentativité des souches de SGB responsables d'infections néonatales expertisées par le CNR-Strep, au regard des données Epibac, est en constante augmentation passant de 16,3% en 2009 à 22,9% en 2014. En 2015, le recrutement par le CNR-Strep est estimé à environ 29,5% des souches responsables d'infections néonatales invasives prouvées compte-tenu de l'incidence des bactériémies et méningites néonatales à SGB, estimée par le réseau Epibac pour l'année 2014 à 59,9/100.000 enfants de moins de 1 an, soit environ 454 infections.

La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (IP ; nouveau-né <7 jours) et d'infections tardives (IT ; nouveau-né 7-89 jours) montre la diminution des IP par rapport aux IT au cours des années 2007-2015 (Fig. 34). Nous observons donc la même tendance que le réseau national EPIBAC à savoir un nombre plus important d'IT que d'IP depuis la mise en place du dépistage systématique du SGB chez les femmes enceintes à la 34-38 SA et de l'antibioprophylaxie au moment de l'accouchement en cas de positivité. Une **nette diminution du nombre des IP a été observée, passant de 39% en 2008 à 17% en 2014 (Fig. 33)**. Un infléchissement de cette tendance a été observé en 2015, les IP s'élevant à 34% des infections néonatales à SGB. Cette tendance semble se confirmer sur 2016, car sur un total de 92 épisodes d'infections néonatales enregistrés entre janvier 2016 et fin juillet 2016, 34 (37%) et 58 (63%) sont des IP et des IT, respectivement. Les raisons d'une telle tendance posent questions et méritent d'être investiguées.

Alors que le recrutement par le CNR-Strep des SGB responsables d'infections néonatales s'est consolidé sur la période 2007-2015, une des raisons de cet infléchissement pourrait s'expliquer par le manque de représentativité des souches envoyées au CNR-Strep en 2015 avec un envoi plus systématique des souches responsables d'IP que des souches d'IT. A ce titre une resensibilisation de nos correspondants pour l'envoi systématique de **TOUTES** les souches de SGB responsables d'infections néonatales a été faite.

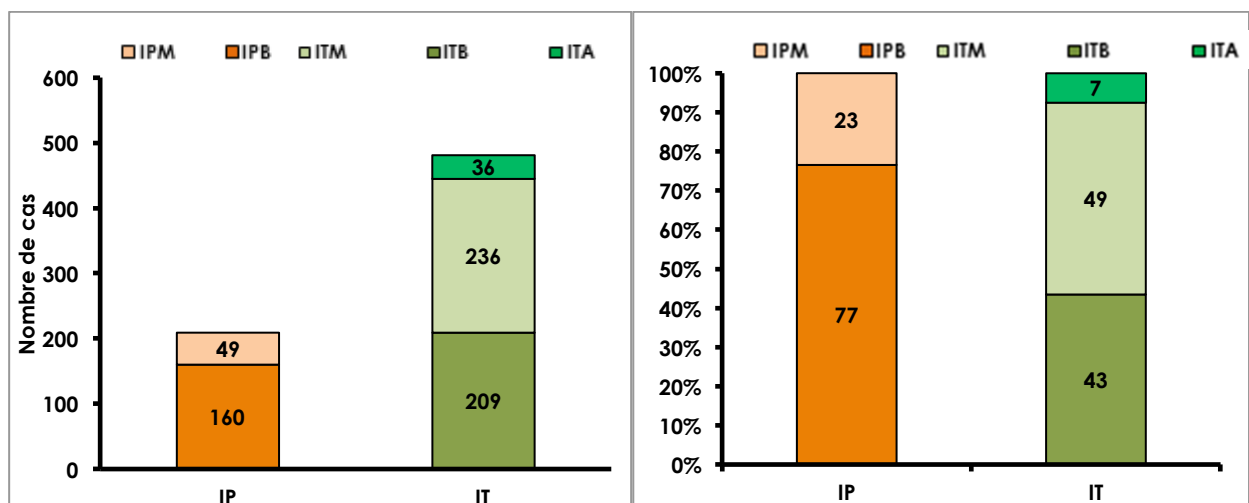


**Figure 33.** Répartition en nombre de cas des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).



**Figure 34.** Evolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

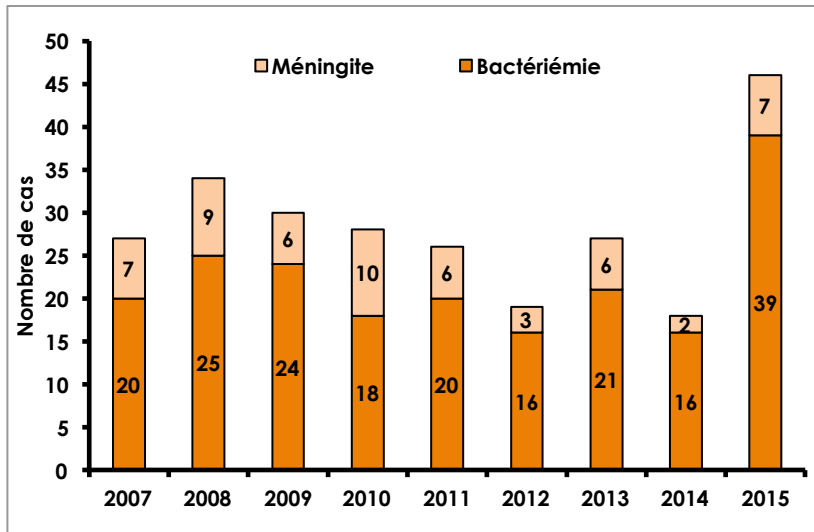
La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 35). Globalement sur la période 2007-2014 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 23 % versus 49%.**



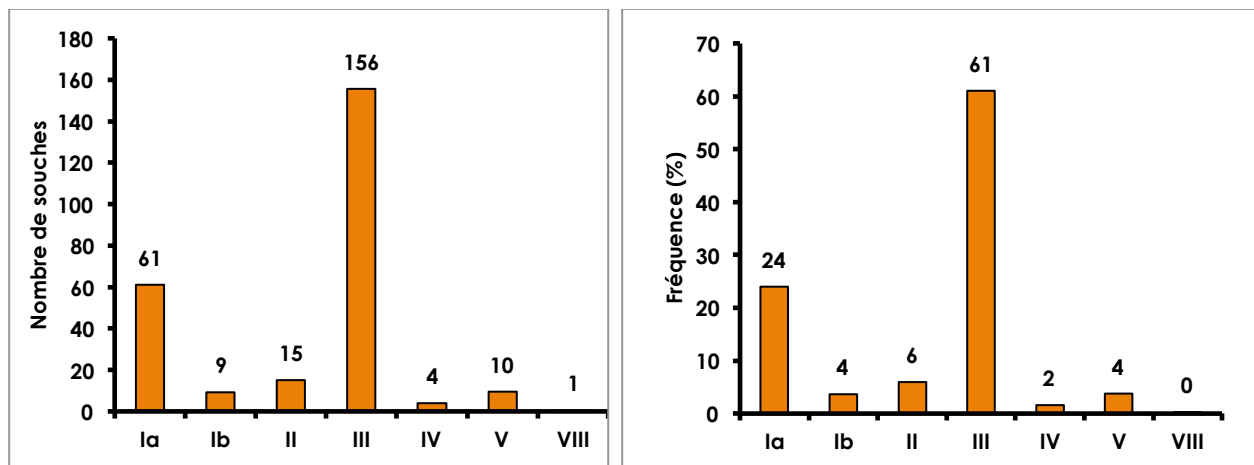
**Figure 35.** Répartition 2007-2014 des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

## Infections précoces à SGB

Entre 2007 et 2015, 255 souches de SGB (31%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 92% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. Sur cette période dans 78% des cas (n=199) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 22% (n=56) par une méningite. Cette répartition est restée stable au cours de la période 2007-2015 (Fig. 36). Par ailleurs, 33 souches ont été isolées dans le cadre de mort fœtale *in utero* et une souche dans le cadre d'une mort subite du nourrisson comme précédemment mentionné.



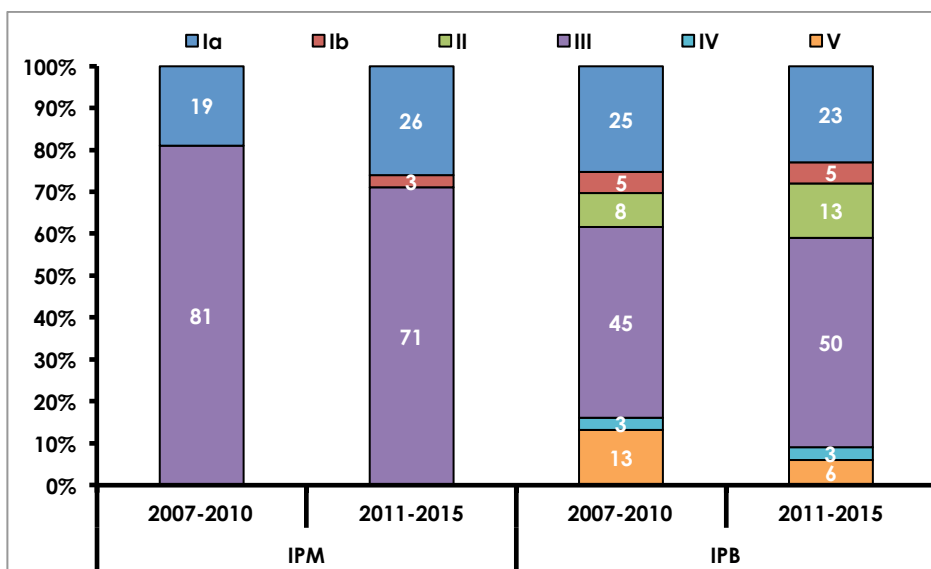
**Figure 36.** Répartition 2007-2015 des infections invasives néonatales précoces (IP) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique. Les chiffres dans les barres représentent le nombre de cas de méningite ou bactériémie pour l'année correspondante.



**Figure 37.** Distribution en % et en nombre de souches des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2007 et 2015.

La répartition des SC est variable en fonction de la symptomatologie clinique (Fig. 37 et 38). Concernant les méningites, les souches de SC III sont largement majoritaires et représentaient plus de 80% des isolats jusqu'en 2012. Depuis 2013 la proportion des souches de SC Ia a augmenté (26%) mais reste nettement inférieure à celle des **souches de SC III, responsables de plus de 70% des cas de méningite**. Il est à noter qu'aucune souche de SC V n'a été retrouvée associée à une méningite précoce alors que ce SC capsulaire peut-être responsable de bactériémie néonatale et qu'il est largement prédominant dans les souches de colonisation et les souches responsables d'infections invasives chez l'adulte (voir plus loin). La répartition des SC des souches de

bactériémies montre une plus grande diversité, les souches de SC III sont là encore majoritaires mais ne représentent, sur l'ensemble de la période considérée, que 50% des souches isolées. Ces données confirment que **les souches de SC Ia et III sont responsables plus de 80% des infections néonatales précoces** alors que des souches de SC Ib, II, IV et V le sont beaucoup plus rarement. Sur la période 2007-2015, une seule souche de SC Ib a été associée à une méningite dans le cadre d'une IP.

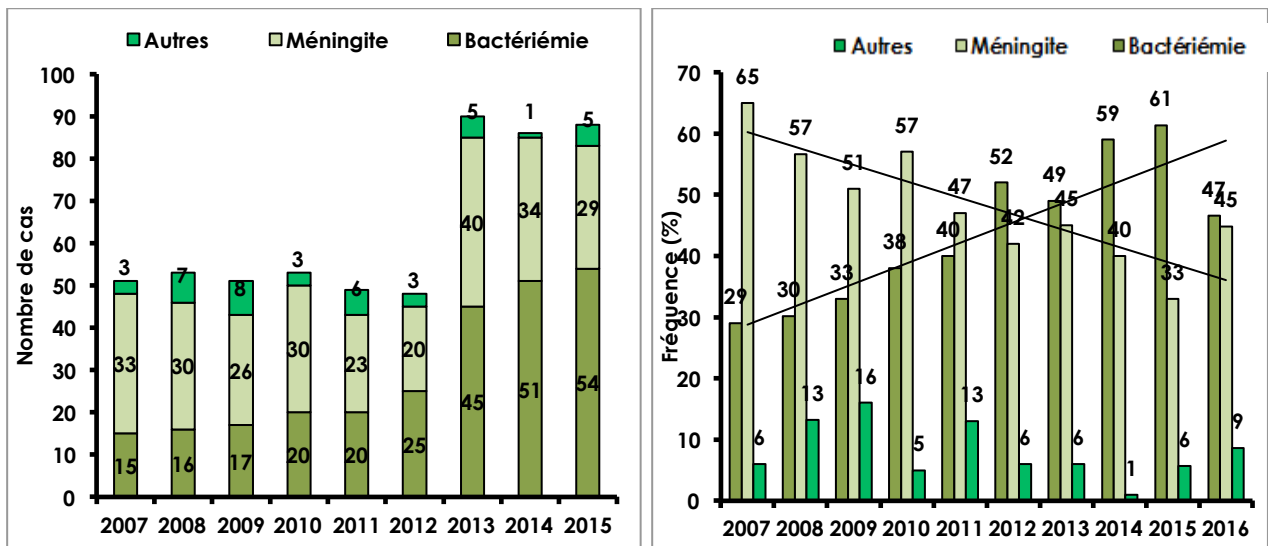


**Figure 38.** Répartition 2007-2015 en % des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie, M : méningite).

### Infections tardives à SGB

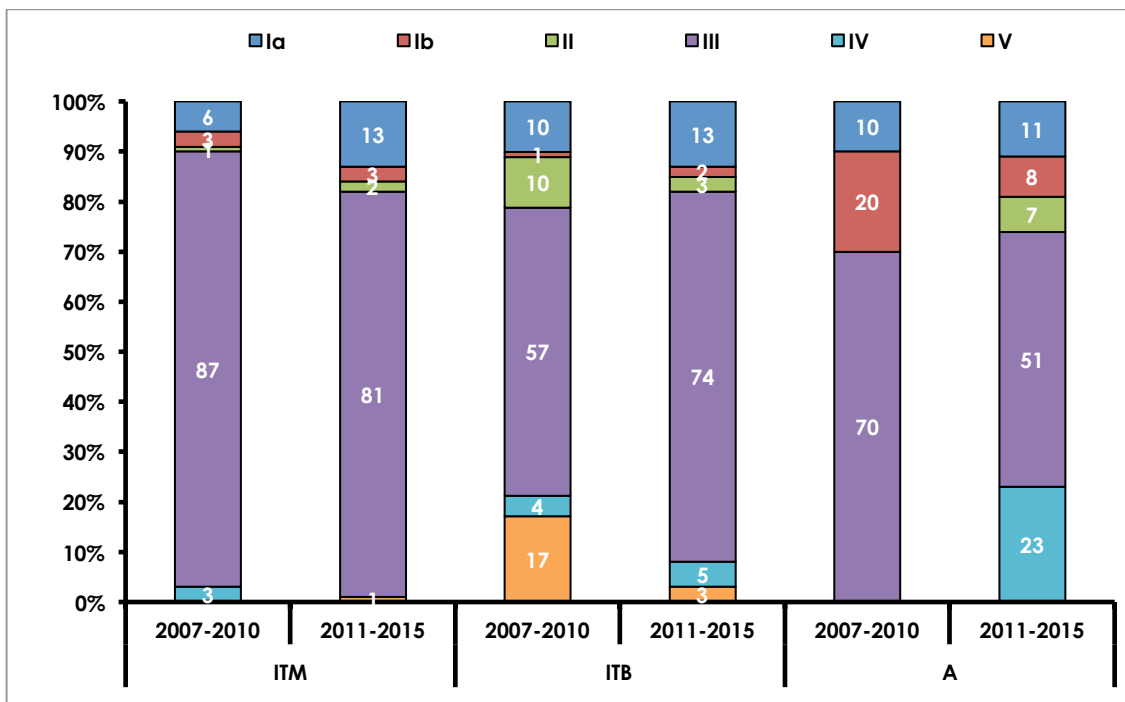
Entre 2007 et 2015, 569 souches de SGB (69%) étaient isolées dans un contexte d'infection tardive (IT, infection survenant après la première semaine de vie). **L'âge médian de survenue des IT, stable au cours des années, est de 30 jours** (écart 7 j - 89 j) et dans plus de 80% des cas les IT surviennent avant la fin du 2<sup>ème</sup> mois de naissance (résultats non montrés). De manière globale sur la période considérée (2007-2015) **une méningite est associée à l'IT dans 47% des cas** (n=265 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 46% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=263 ; LCR dont la culture était négative à SGB). Vingt cas d'infections ostéo-articulaires, 15 cas de cellulites associées à une bactériémie, 2 pyélonéphrites et 2 pleuro-pneumopathies ont été enregistrées (Fig. 39). Enfin, dans 2 cas, les prélèvements provenaient d'autopsies.

Sur la période 2007-2015, l'analyse annuelle de la répartition des cas montre la diminution du nombre de cas de méningites par rapport aux bactériémies. Depuis 2012, les IT se manifestent dans plus de la moitié des cas par une bactériémie isolée pour atteindre 61% des cas en 2015, tendance qui semble se confirmer pour les 6 premiers mois 2016. Ces résultats méritent d'être investigués.



**Figure 39.** Evolution 2007-2016 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

La distribution des SC a montré que **68% des souches étaient de SC III**, 12% de SC Ia, 10% du SC IV, 4% du SC Ib, 4% du SC II et 2% du SC V. La répartition en fonction de la symptomatologie est sensiblement la même sur la période 2007-2015, **le SC III représentant 87% à 81% des isolats de méningites et 57% à 74% des isolats de bactériémies** (Fig. 40).

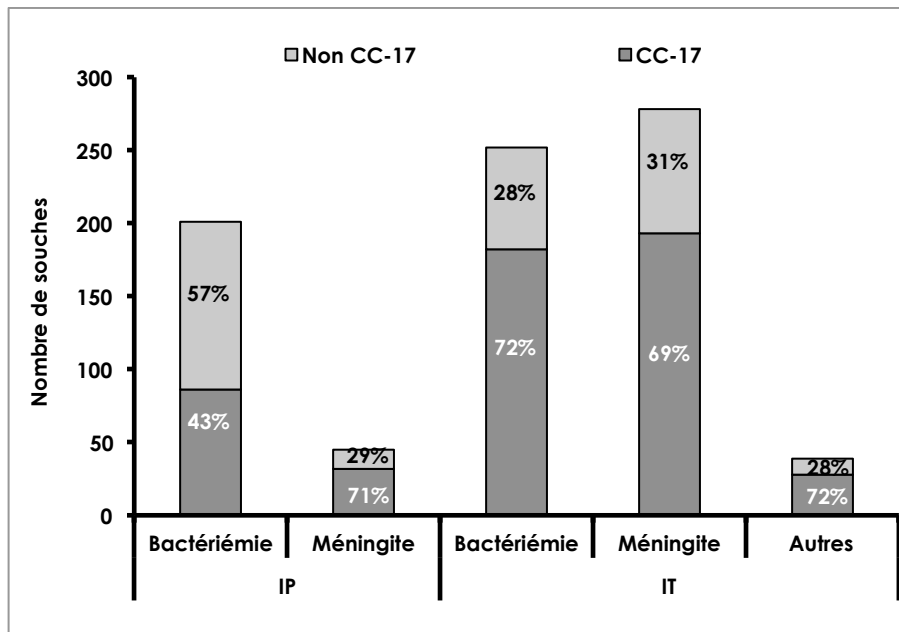


**Figure 40.** Répartition 2007-2015 des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives (IT) en fonction de la symptomatologie clinique (M : méningite ; B : bactériémie ; Autres).

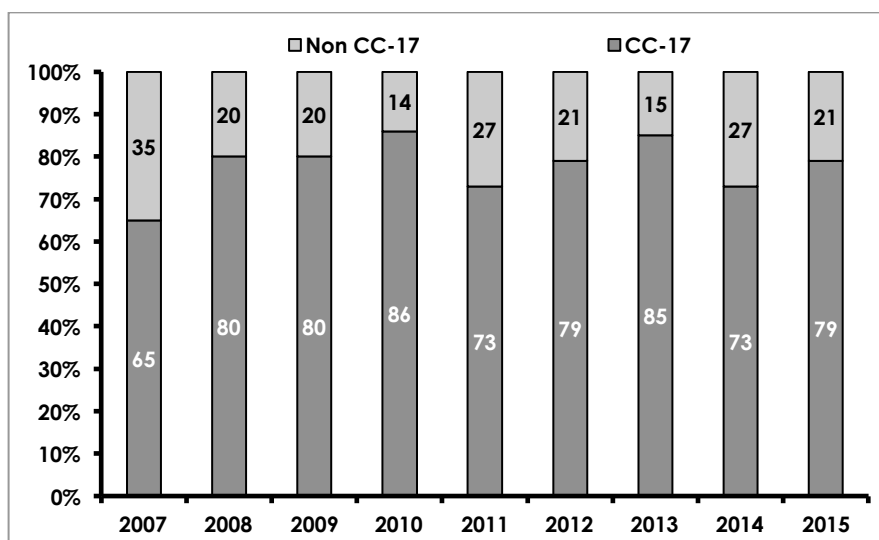
L'épidémiologie des souches de SGB responsables d'infections néonatales en France entre 2007 et 2012 a fait l'objet de 3 publications : Poyart et al. Emerg Infect Di, 2008 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18826837>), Tazi et al. J Exp Med 2010 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956545>) et Joubrel et al. Clin Microbiol Infect 2015 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055414>).

## Infections néonatales dues aux SGB appartenant au complexe clonal CC-17

Sur la période 2007-2015, les données du CNR-Strep ont permis de démontrer formellement que les souches de SGB de SC III appartenant au CC-17 étaient responsables de la majorité des infections néonatales et 70% des cas de méningites (Fig. 41). Il est maintenant universellement admis par l'ensemble des auteurs que ce clone désigné comme hypervirulent dans le contexte néonatal est surreprésenté au sein des souches responsables de méningites néonatales (Jones et al. J Clin Microbiol 2003, Lamy et al. Microbes Infect 2006, Manning et al. J Clin Microbiol 2009, Musser et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1989, Tazi et al. J Exp Med 2010, Sorensen et al. MBio 2010, Bohnsack et al. J Clin Microbiol 2008, Davies et al. J Infect Dis 2004, Da Cunha et al. Nat Commun 2015).



**Figure 41.** Répartition 2007-2015 des souches appartenant au CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).



**Figure 42.** Répartition entre 2007-2015 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.



La fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SC III responsables d'IT est remarquablement stable sur la période 2007-2015, la valeur moyenne s'élevant à 78% (Fig. 42). La diminution de la proportion de méningites observée depuis 2012 n'est pas liée à une diminution des souches CC-17. Nous avons étudié les bases moléculaires de l'hypervirulence du clone CC-17 et identifié plusieurs facteurs de virulence spécifiques justifiant son caractère redoutable pour le nouveau-né (Tazi et al. J Exp Med 2010 ; Six et al. Mol Microbiol 2015).

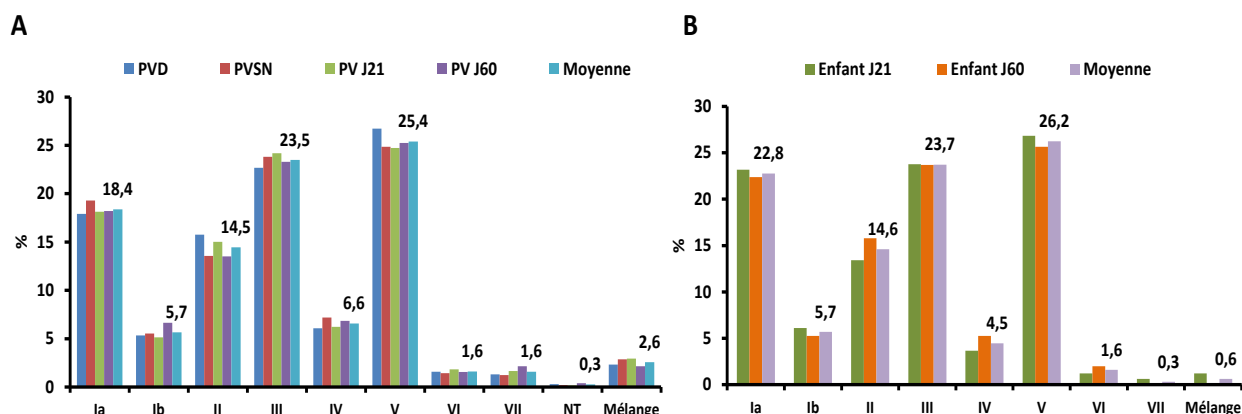
## Epidémiologie des souches de SGB isolées de prélèvements vaginaux dans le cadre de dépistage de fin de grossesse

Dans le cadre du protocole ColStrepto B (Financement APHP-I. Pasteur-BioAster) nous avons collecté et analysé plus de **3000 prélèvements vaginaux** (PV) pour la présence de SGB. Le protocole ColStrepto B est un essai prospectif (oct. 2012-mars 2015) qui a pour but d'étudier le mode de transmission des souches de SGB appartenant au clone CC-17 responsables des syndromes tardifs. Neuf cents couples mère-enfant ont été inclus dans cet essai, le critère d'inclusion étant un PV positif à SGB en fin de grossesse (PV de dépistage ou PV réalisé lors de l'accouchement).

Le protocole de l'essai est représenté sur la Figure 1 (page 14).

2833 souches collectées ont été analysées. Pour chaque souche un géotypage de la capsule et la recherche de l'appartenance au clone CC-17 ont été réalisés.

De manière globale, dans les PV quelle que soit la date de prélèvement, les géotypes capsulaires par ordre de fréquence décroissante sont les suivants : SC V (25,4%), SC III (23,5%), SC Ia (18,4%), SC II (14,5%), SC IV (6,6%) et SC Ib (5,7%) (Fig. 43A).



**Figure 43.** Répartition des géotypes capsulaires dans les PV (A) et dans les selles des enfants (B) en fonction du temps.

Chez les enfants, la répartition en % des géotypes capsulaires par ordre de fréquence décroissante est représentée sur la Figure 43B.

Dans 68% des cas, un seul et même type capsulaire est retrouvé dans tous les prélèvements qu'ils soient d'origine maternelle ou infantile, dans 12% des cas on retrouve plusieurs types capsulaires de façon simultanée ou différente en fonction du temps. Les vérifications confirment la co-colonisation par plusieurs souches de SGB principalement pour les prélèvements d'origine maternelle.

Concernant la prévalence du clone CC-17, il représente 14,9% des PV de dépistage et tous PV confondus 58,1% des souches de type III. En revanche concernant la surveillance chez les nourrissons, l'effectif des souches de type III retrouvées à J60 est faible (n=36) et parmi les souches de type III, 56% (20/36) sont CC-17.

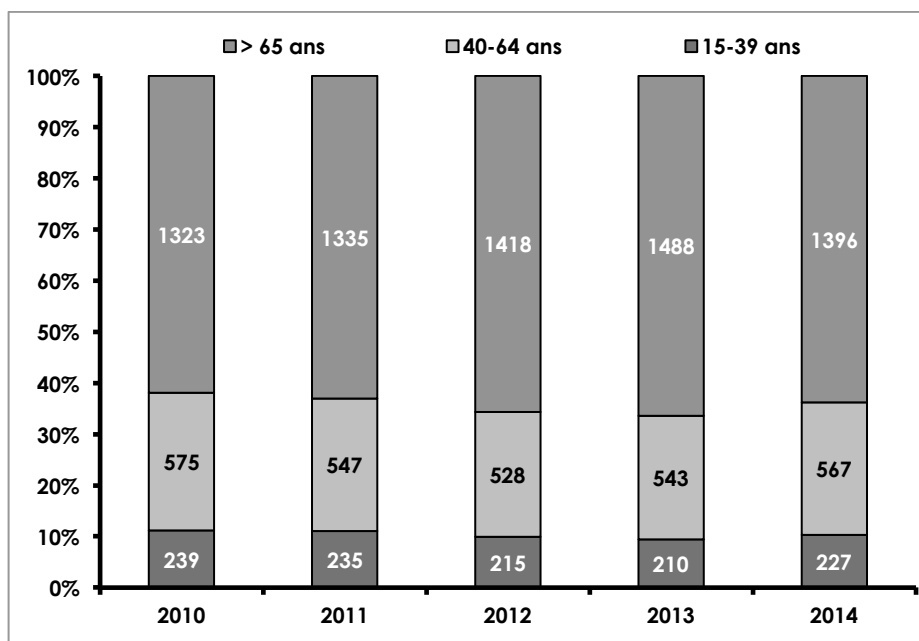
**Sur la période 2007-2015, les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie d'infections néonatales à SGB soulignent :**

1. L'exhaustivité accrue du recrutement par le CNR-Strep des souches de SGB au regard des données EPIBAC.
2. Une constante diminution du nombre de cas rapportés d'infections précoces (l'inflexion de cette tendance en 2015 fera l'objet d'une surveillance vigilante).
3. La nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces.
4. La prédominance du SC III (72%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 69% des cas de méningites.

**Sur la période 2007-2015, nous observons une augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep** (Fig. 31). Nous constatons notamment une **augmentation des infections tardives** (Fig. 32) particulièrement des bactériémies, contrairement aux méningites qui sont en diminution (Fig. 33). Des résultats similaires ont été décrits notamment aux Pays-Bas (Bekker et *al.* Lancet Infect Dis. 2014).

## S. agalactiae et infections invasives de l'adulte

Les données du réseau Epibac (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>) montrent concernant les infections invasives à SGB de l'adulte sur la période 2010-2014 que plus de 60% des infections surviennent après 65 ans, que l'incidence des infections est multipliée par un facteur 8 au-delà de 65 ans et que l'incidence de ces infections en dehors de quelques variations annuelles minimales semble stable (Fig. 44)



**Figure 44.** Répartition des cas recensés par le réseau Epibac pour la période 2010-2014 d'infections invasives de l'adulte à SGB en France métropolitaine redressé pour la couverture et pour l'exhaustivité au sein du réseau.

Concernant le CNR-Strep une première analyse des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte isolées entre janvier 2007 et décembre 2010 avait été réalisée et publiée par Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; PMID : [21883671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883671/)). Les données résumées dans le Tableau IV et la Figure 45 ont été comparées à la période 2011-2015.

Sur la période 2011-2015, nous avons analysé 770 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (80%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 9,9%), de liquide céphalorachidien (3,6%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3,4%) ou d'autres prélèvements (3,1%).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le Tableau IV. Les résultats obtenus à partir d'un nombre d'isolats quasiment deux fois plus important sur la période 2011-2015, confirment globalement ceux de l'étude précédente (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; PMID : [21883671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883671/)).

**L'âge médian (2011-2015) était de 69 ans** (extrêmes 18-103 ans), et augmenté par rapport à la période précédente. Le sexe ratio s'est également inversé, le nombre de cas enregistrés chez les femmes passant de 48,1 à 54,7 lié à l'augmentation des cas dans les tranches d'âge 18-39 ans (65,5 versus 79,8) et à partir de 65 ans (47,6 versus 51,8). La répartition des infections entre les deux périodes est globalement comparable (Fig. 45). A noter que **les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 349, représentant 45,3% des cas** et étaient significativement plus fréquentes à partir de 40 ans (94,3%,  $p=0,0001$ ). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : **infections ostéo-articulaires (n=127 ; 13,3%) ; infections de la peau et des tissus mous (n=91 ; 13,9%) ; infections gynéco-obstétricales (n=82 ; 12,1%) ; méningites (n=40 ; 2,9%) ; endocardites (n=30 ; 4%) ; infections pulmonaires (n=19 ; 2,5%) ; infections urinaires (n=18 ; 2,3%) et infections digestives (n=14 ; 1,8%)**. A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les

méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 5,2% de la totalité des infections. Sur la période 2011-2015, la survenue d'infection ostéo-articulaire à SGB était significativement plus fréquente chez les individus de sexe masculin à partir de 40 ans (91,5% ;  $p=0,0001$ ) confirmant les données obtenues sur la période précédente et les infections gynéco-obstétricales représentent la majorité des infections de l'adulte avant 40 ans (87,8% ;  $p=0,0001$ ). Les infections de la peau et des tissus mous survenaient quant à elles principalement à partir de 65 ans (75,8% ;  $p=0,0001$ ). Il est à noter que le pic observé en 2007-2011 pour les endocardites est lié à l'enquête prospective nationale « CNR-Strep-InVS » qui s'est déroulée en 2008.

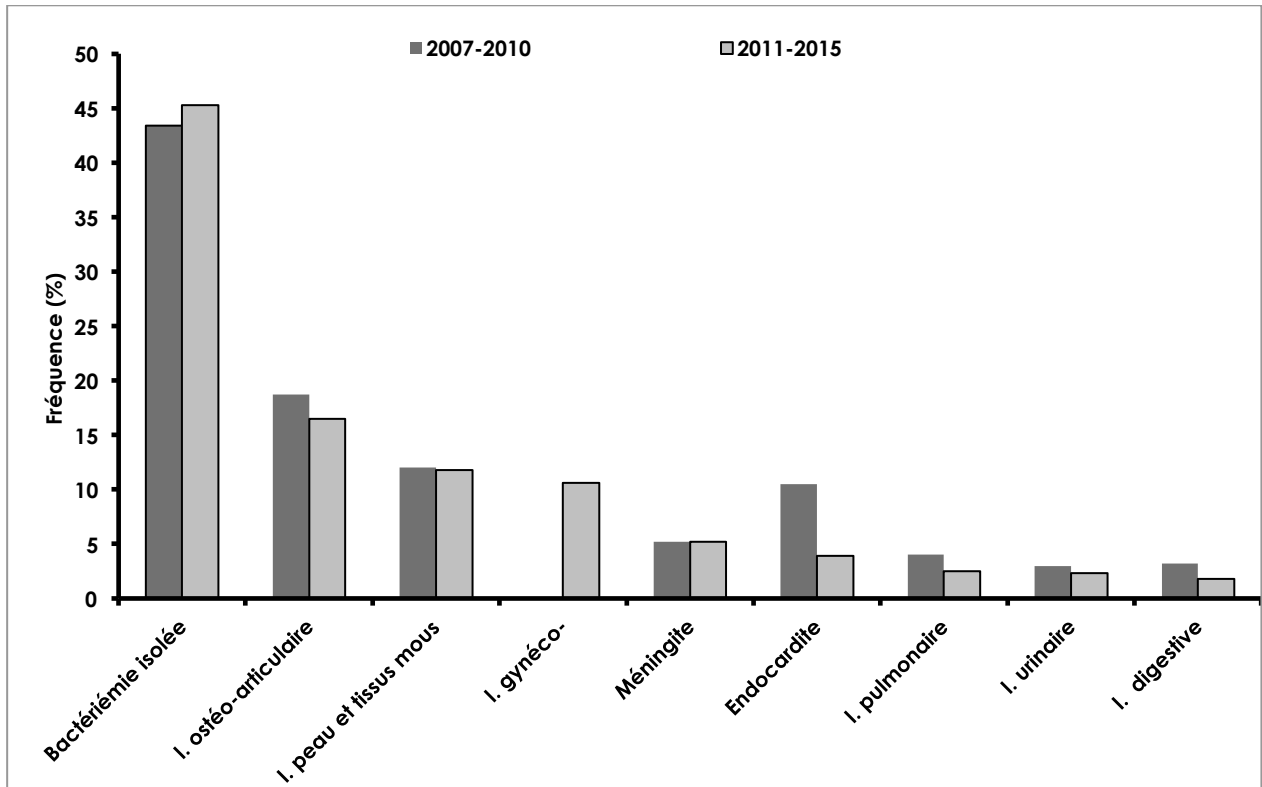


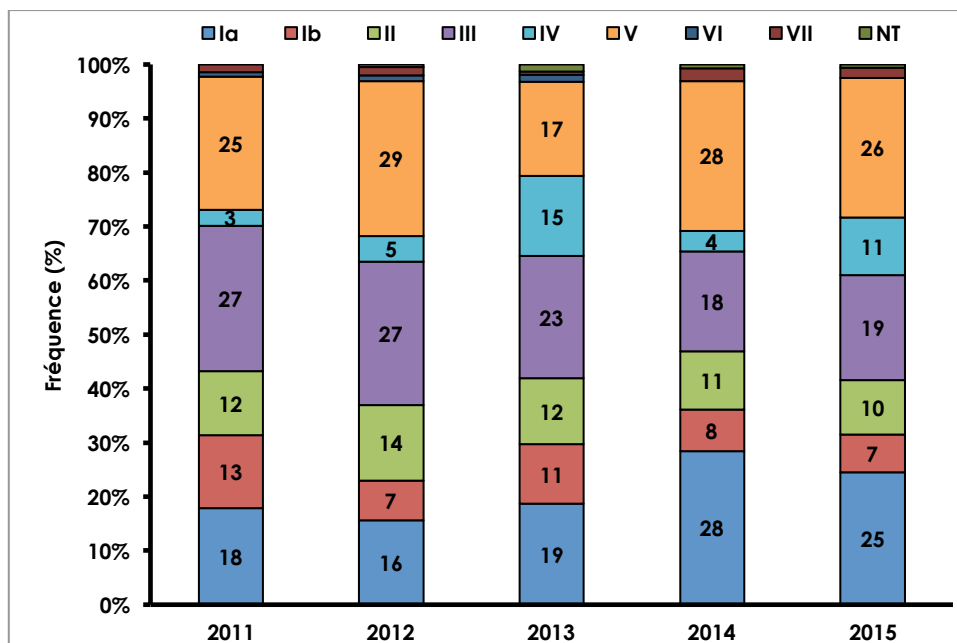
Figure 45. Répartition des infections invasives de l'adulte à SGB sur les périodes 2007-2010 et 2011-2015.

**Tableau IV.** Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte sur les périodes 2007-2010 et 2011-2015.

Variables	2007-2010				2011-2015			
	Total n = 401 (%)	18-39 ans n = 64 (16)	40-64 ans n = 125 (31)	≥ 65 ans n = 212 (53)	Total n = 770 (%)	18-39 ans n = 124 (16)	40-64 ans n = 208 (27)	≥ 65 ans n = 438 (57)
Homme	208 (51,9)	22 (34,4)	75(60)	111(53,4)	349 (45,3)	25 (20,2)	113 (54,3)	211 (48,2)
Femme	193 (48,1)	42 (65,5)	50 (40)	101 (47,6)	421 (54,7%)	99 (79,8)	95 (45,7)	227 (51,8)
Age médian	61	31	53	79	69	30	56	80
<b>Manifestations cliniques</b>								
Bactériémie isolée	174 (43,4)	42 (65,6)	39 (31,2)	93 (44)	349 (45,3)	20 (16,1)	95 (45,7)	234 (53,4)
Infection ostéo-articulaire	75 (18,7)	11 (17,2)	32 (25,6)	32(15)	127 (16,5)	9 (7,3)	48 (23,1)	70 (16)
Infection peau et tissus mous	48 (12)	3 (4,6)	15 (12)	30(14)	91 (11,8)	6 (4,8)	16 (7,7)	69 (15,8)
Infection gynéco-obstétricale	ND <sup>a</sup>	ND	ND	ND	82 (10,6)	72 (58,1)	10 (4,8)	0
Méningite	21 (5,2)	6 (9,4)	10(8)	5 (2,4)	40 (5,2)	9 (7,3)	13 (6,3)	18 (4,1)
Endocardite	42 (10,5)	1 (1,6)	15 (12)	26 (12,3)	30 (3,9)	1 (0,8)	11 (5,3)	18 (4,1)
Infection pulmonaire	16 (4)	1 (1,6)	4 (3,2)	11 (5,2)	19 (2,5)	1 (0,8)	3 (1,4)	15 (3,4)
Infection urinaire	12 (3)	0 (0)	4 (3,2)	8 (3,8)	18 (2,3)	5 (4)	6 (2,9)	7 (1,6)
Infection digestive	13 (3,2)	0(0)	6 (4,8)	7 (3,3)	14 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,9)	7 (1,6)

<sup>a</sup>ND : non disponible

La répartition des sérotypes capsulaires (SC) en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 46. Sur la période 2011-2015, **les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC V (n=192 ; 24,9%), III (n=177 ; 23%) et la (n=159 ; 20,6%)** qui représentent 68,5% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : II (n=92 ; 11,9%), Ib (n=70 ; 9,1%), IV (n=58 ; 7,5%), VII (n=12 ; 1,6%) et VI (n=5 ; 0,6%). Seules cinq souches (0,6%) étaient non typables suite à la délétion du locus capsulaire comme précédemment décrit (Poyart et al. PMID : [17376884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376884/)). Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude précédente réalisée sur la période 2007-2010 (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011). Sur la période 2011-2015, une stabilité de la fréquence des SC Ib, II et V a été constatée. Sur cette même période, une **augmentation de la fréquence des souches de SC IV** a été observée, passant de 3% en 2011 à 11% en 2015 ( $p=0,02$ ). La fréquence des souches de SC Ia présentait également une tendance à l'augmentation, passant de 18% en 2011 à 25% en 2015. Au contraire la fréquence des souches de SC III a diminué progressivement depuis 2011 passant de 27% à 19% en 2015. Les souches appartenant au CC-17 ne représentent que 14% de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte sur la période 2011-2015 et 56% des souches de SC III. Parmi les 770 isolats analysés, **8 souches étaient de sérotype IV CC-17 confirmant ainsi l'émergence de ce clone décrite en 2012** (Bellais et al. J Infect Dis. 2012, PMID : 23002446).

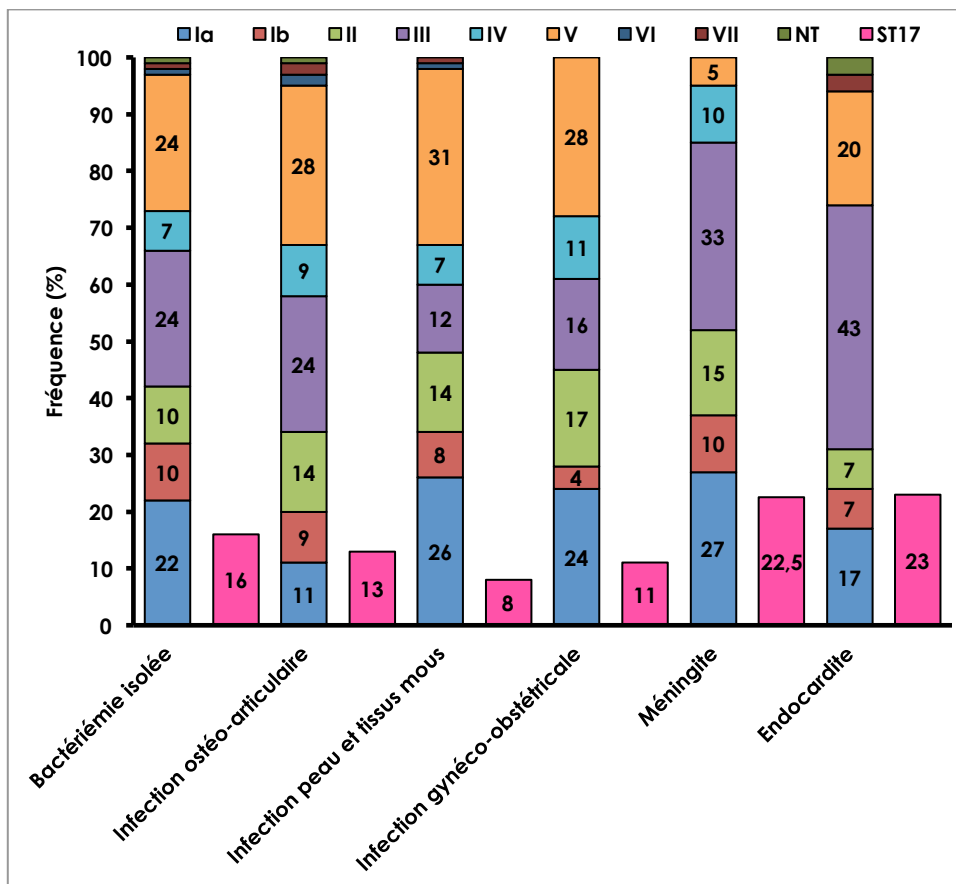


**Figure 46.** Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges, aucune différence significative n'a été observée (Tableau V). Au contraire, la distribution des SC des souches de SGB isolées d'infections invasives selon les différentes manifestations cliniques a permis de mettre en évidence certaines associations (Figure 47). Ainsi, **les souches de SC III sont significativement plus fréquentes dans les endocardites** comparativement aux autres manifestations cliniques ( $p=0,01$ ) alors que les souches de SC Ia sont moins fréquentes dans les infections ostéo-articulaires ( $p=0,005$ ). La présence de facteurs de virulence particuliers pourrait expliquer ces différences de tropisme tissulaire et de physiopathologie. Contrairement à ce qui a été démontré pour les infections néonatales à SGB par le clone CC-17, aucune association n'a été retrouvée dans les infections invasives à SGB de l'adulte même si une tendance à la surreprésentation de ces souches dans les endocardites et méningites a été observée. En conclusion **la distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte est similaire à celles des souches de colonisation vaginale.**

**Tableau V.** Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges (2011-2015).

Sérotype capsulaire	Nombre de souches (%)			
	Total n = 770 (%)	Groupe d'âges		
		18-39 ans n = 124 (16%)	40-64 ans n = 208 (27%)	≥ 65 ans n = 438 (57%)
Ia	159 (20,6%)	33 (26,6%)	40 (19,2%)	86 (19,6%)
Ib	70 (9,1%)	6 (4,8%)	24 (11,5%)	40 (9,1%)
II	92 (11,9%)	18 (14,5%)	16 (7,7%)	58 (13,2%)
III	177 (23%)	25 (20,2%)	55 (26,4%)	97 (22,1%)
IV	58 (7,5%)	12 (9,7%)	14 (6,7%)	32 (7,3%)
V	192 (24,9%)	29 (23,4%)	50 (24%)	113 (25,8%)
VI	5 (0,6%)	1 (0,8%)	1 (0,5%)	3 (0,7%)
VII	12 (1,6%)	0	7 (3,4%)	5 (1,1%)
NT	5 (0,6%)	0	1 (0,5%)	4 (0,9%)



**Figure 47.** Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques (2011-2015).

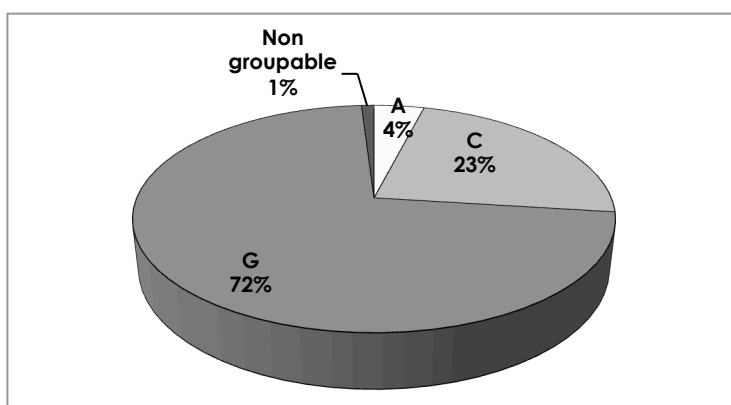
### C. Activités relatives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

L'espèce *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* comprend des souches humaines appartenant aux groupes de Lancefield C ou G, ou plus rarement au groupe A. Ces souches possèdent un pouvoir pathogène proche de celui de *S. pyogenes* ainsi que des facteurs de pathogénicité comme la protéine M et des toxines ou superantigènes. Entre 2007 et 2015, **516 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau VI). Depuis 2007, l'effectif annuel des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* adressées au CNR-Strep présente une constante augmentation. Les données épidémiologiques décrites dans d'autres pays européens soulignent la part croissante de l'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* dans les infections invasives à streptocoques (Rantala et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 [PMID :24682845](#)).

**Tableau VI.** Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2007-2015).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b><i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i></b>	17	38	45	54	37	68	74	105	78

Les résultats d'expertise des 516 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 48, 49 et 50.

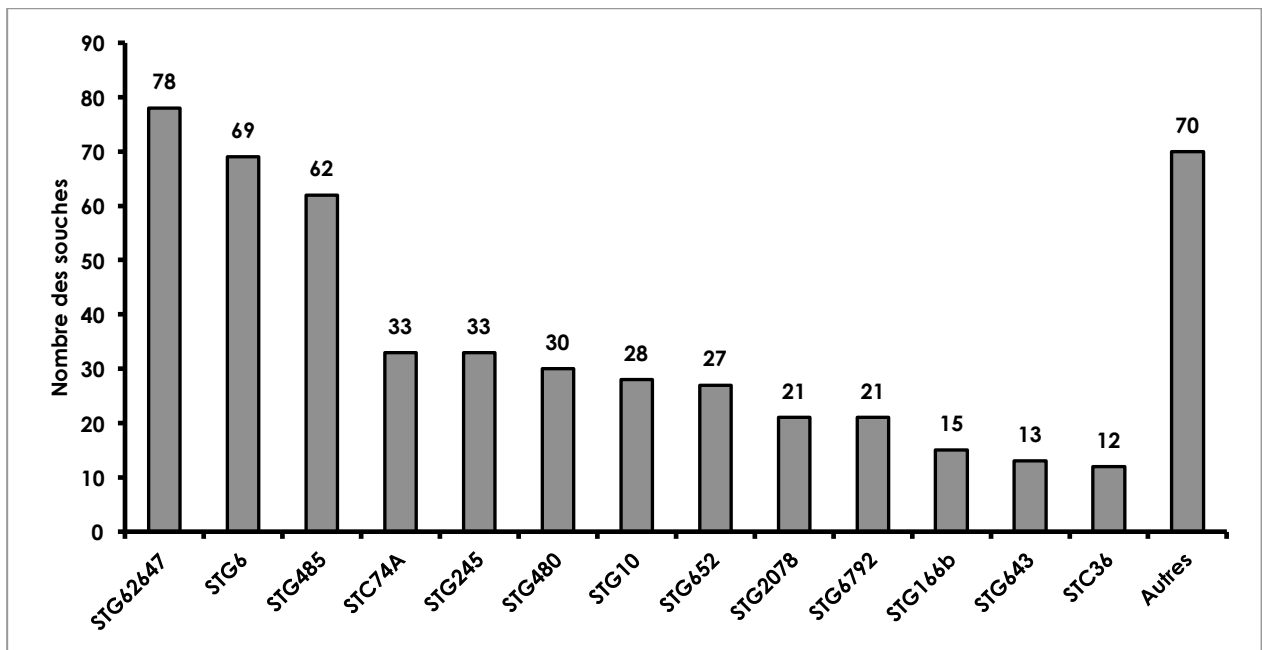


**Figure 48** Distribution du groupe de Lancefield des 516 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2007-2015).

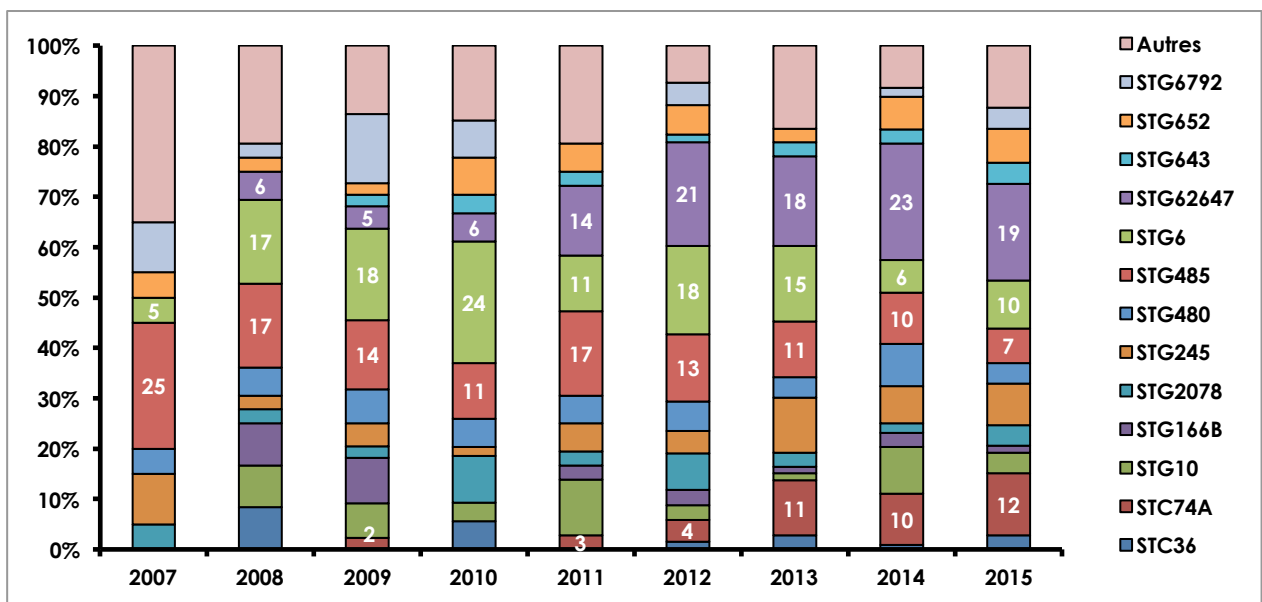
Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Quarante-trois génotypes *emm* distincts ont été identifiés entre 2007 et 2015 (Fig. 42). Seules 3 souches étaient non typables. Sur la période 2007-2015, les trois génotypes prédominants sont STG62647, STG6 et STG485. Ces génotypes représentent respectivement 12%, 13% et 15% des souches isolées depuis 2007 (Fig. 49 et 50). Sur cette même période, la fréquence des souches de génotype STG62647 présentait une tendance à l'augmentation, passant de <1% en 2007 à 14% en 2015. Une tendance identique a été observée pour les souches de génotype STC74A, leur fréquence passant de <1% en 2007 à 12% en 2015. Au contraire la fréquence des souches de génotype STG6 a diminué progressivement depuis 2010 passant de 24% à 10% en 2015.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (342/516, soit 66%).





**Figure 49.** Distribution des principaux génotypes emm des 516 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2007-2015).



**Figure 50.** Fréquence des principaux génotypes emm des 516 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2007-2015).

L'épidémiologie des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* responsables d'infections invasives et non invasives en France entre 2006 et 2010 a fait l'objet d'une publication par le CNR-Strep : Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Sur cette période 2006-2010, 58% des cas d'infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep sont survenus chez des patients de sexe masculin et l'âge médian s'élevait à 62 ans. Les données épidémiologiques des cas d'infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep sur la période 2011-2015 sont similaires ; l'âge médian est de 69 ans et dans 56% de sexe masculin. Comme sur la période 2006-2010, la fréquence des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep sur la période 2011-2015 augmente avec l'âge.

**Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA.** Parmi les 273 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites entre 2011 et 2015, 193 cas (71%) avaient une bactériémie documentée contre 76% sur la période 2006-2010.

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

Entre 2007 et 2015, 1541 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. **En 2012, la constitution d'une base de données fiable de profils de spectres pour l'ensemble des espèces de cocci à Gram positif catalase négative a été réalisée.** Cette base a été validée auprès de différents industriels, elle est utilisée en routine pour identifier la totalité des streptocoques au laboratoire et au CNR. Ainsi toutes les souches envoyées sont identifiées par les techniques usuelles dont la spectrométrie de masse (MALDI-TOF), ainsi que par séquençage du gène *sodA* en cas de nécessité. Au cours de la dernière mandature, 581 souches non redondantes de streptocoques non pyogènes et genres apparentés ont été adressées au CNR-Strep pour identification et étude de la sensibilité aux antibiotiques (Tableau VII).

**Tableau VII.** Distribution des souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC)) et genres apparentés expertisées entre 2011 et 2015 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe <i>mitis</i>	172
Groupe <i>milleri</i>	90
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	77
Origine animale	36
Groupe <i>salivarius</i>	25
Groupe <i>mutans</i>	8
<i>Aerococcus</i>	98
<i>Helcococcus</i>	27
<i>Granulicatella</i>	24
<i>Abiotrophia</i>	4
<i>Leuconostoc</i>	3
<i>Lactococcus</i>	2
<i>Lactobacillus</i>	2
<i>Vagococcus</i>	2
<i>Pediococcus</i>	2
<i>Facklamia</i>	2
<i>Gemella</i>	1
<i>Actinobaculum</i>	1
<i>Globicatella</i>	1
<i>Dolosigranulum</i>	1
Bactérie Gram positif anaérobie	3

Parmi les souches du genre *Streptococcus* celles appartenant aux groupes *mitis*, *milleri* et au complexe *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* sont les plus fréquentes s'élevant respectivement à 172, 90 et 77 souches. Parmi les souches appartenant aux genres apparentés les souches d'*Aerococcus* sont les plus représentées (n=98) et ont fait l'objet d'une communication nationale (Delsarte et al. RICA 2013). L'expertise de souches du genre *Helcococcus* a fait l'objet de deux publications (Vergne et al. J Clin Microbiol. 2015, PMID : 25994161, Vergne et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015, PMID : 26194694) et de deux communications, l'une internationale et l'autre nationale (Vergne et al. ECCMID 2014, Vergne et al. RICA 2013).

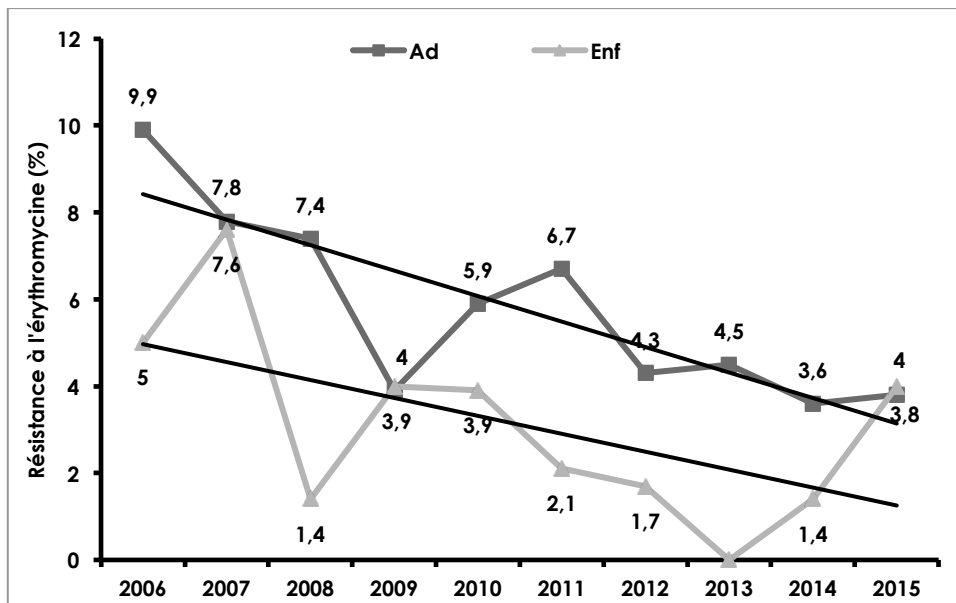
## E. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

### SGA et antibiotiques

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2006, restent sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

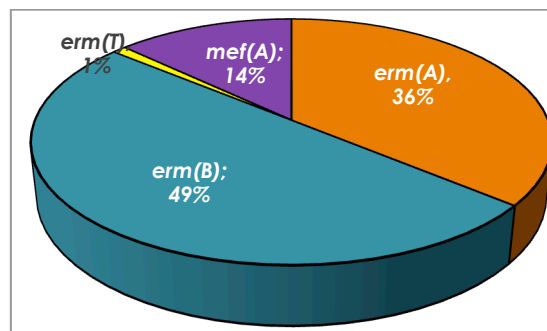
#### Macrolides

La **diminution de la fréquence des souches résistantes à l'érythromycine** initiée il y a plus de dix ans se poursuit parmi les souches isolées chez l'adulte comme chez l'enfant pour atteindre <5% en 2015 (Fig. 51). L'inflexion observée en 2015 pour la résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques sera néanmoins à surveiller dans les années à venir.



**Figure 51** Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte (Ad) et l'enfant (Enf) entre 2006 et 2015.

Parmi les 170 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, les phénotypes de résistance observés étaient de type  $MLS_B$  constitutif pour 90 souches (53%),  $MLS_B$  inducible pour 57 souches (33,5%) et 23 souches (13,5%) présentaient un phénotype M. On note donc une diminution de la fréquence du phénotype  $MLS_B$  constitutif par rapport à la période 2006-2010 au cours de laquelle il s'élevait à 74% au profit du phénotype  $MLS_B$  inducible qui ne représentait que 10% sur la même période. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Tableau VIII et Figure 52.



**Figure 52.** Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées entre 2011 et 2015.

**Tableau VIII.** Corrélation entre le génotype emm et les gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées entre 2011 et 2015.

	Résistance (%)	Déterminant de résistance				
		<i>erm(A)</i>	<i>erm(B)</i>	<i>erm(T)</i>	<i>mef(A)</i>	
<i>emm1</i>	10 (1%)		9		1	
<i>emm3</i>	1 (0,5%)	1				
<i>emm4</i>	4 (1,5%)	1			3	
<i>emm6</i>	2 (1,6%)		1		1	
<i>emm8</i>	5 (71,4%)	4			1	
<i>emm9</i>	4 (36,4%)		3		1	
<i>emm11</i>	33 (46,5%)	1	30		2	p<0,0001
<i>emm12</i>	9 (3,2%)	1	5		3	
<i>emm22</i>	2 (5,4%)	1	1			
<i>emm28</i>	16 (3,2%)	5	11			
<i>emm44</i>	1 (2,8%)	1				
<i>emm58</i>	3 (18,75)	1	2			
<i>emm65</i>	1 (33,3%)	1				
<i>emm70</i>	1 (100%)				1	
<i>emm73</i>	1 (14,3%)		1			
<i>emm75</i>	3 (1,3%)	1			2	
<i>emm77</i>	42 (42%)	39	1	1	1	p<0,0001
<i>emm78</i>	1 (11,1%)				1	
<i>emm85</i>	1 (50%)		1			
<i>emm87</i>	3 (2,1%)		2		1	
<i>emm89</i>	18 (2,9%)	2	16			
<i>emm92</i>	1 (20%)	1				
<i>emm94</i>	1 (4,8%)		1			
<i>emm113</i>	4 (100%)				4	
<i>emm117</i>	1 (50%)	1				
<i>emm144</i>	1 (100%)		1			
<i>emm221</i>	1 (100%)				1	

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 170 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, a permis de mettre en évidence 62 (36%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 84 (49%) souches porteuses du gène *erm(B)*, une souche porteuse de *erm(T)* (1%) et 23(14%) souches porteuses du gène *mef(A)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)*, a été identifié chez 23 des souches résistantes à l'érythromycine. Le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 90 souches, était lié à *erm(A)* pour 16 (18%) souches et *erm(B)* pour les 74 (82%) autres souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS<sub>B</sub> inductible (n=57) était représenté par *erm(A)* pour 46 (80,5%) souches, *erm(B)* pour 10 (17,5%) souches et par *erm(T)* pour une souche (2%).

Parmi ces 170 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, 27 génotypes *emm* différents ont été identifiés (Tableau VIII). Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=42) présentaient également une résistance à la tétracycline. Parmi les souches de génotype *emm11* (n=33), 13 présentaient également un haut niveau de résistance à la kanamycine due à la présence du gène *aphA-3*. Pour la première fois en France, des souches de génotype *emm1* résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine en relation avec le support génétique *erm(B)* et responsables d'infections invasives ont été isolées. L'expertise de ces souches a fait l'objet d'une publication (Plainvert et al. Med Mal Infect. 2015 PMID : 26602794) et d'une communication nationale (Plainvert et al. RICAI 2011).

## Tétracyclines

La fréquence de la résistance à la tétracycline est restée globalement stable autour de 13% entre 2011 et 2015 pour les souches de SGA isolées chez l'adulte (Figure 53). Au contraire, la fréquence de la résistance à la tétracycline pour les souches pédiatriques a augmenté entre 2011 et 2015, passant de 3% à 11,3% sans rapport avec l'émergence d'un clone particulier. Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez les 514 souches de SGA résistantes. Leur répartition était la suivante : 417 souches étaient porteuses du gène *tet(M)*, 63 souches possédaient le gène *tet(O)*, 2 souches possédaient le gène *tet(L)* et 5 souches possédaient le gène *tet(T)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 20 souches ; 13 souches avaient à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)*, 2 souches les gènes *tet(M)* et *tet(O)*, 2 souches les gènes *tet(M)* et *tet(T)*, 2 souches les gènes *tet(K)* et *tet(L)* et une souche les gènes *tet(M)*, *tet(O)* et *tet(T)* (Fig. 54). Il est à noter que le support génétique de résistance à la tétracycline n'a pas été objectivé pour sept souches ; la recherche des gènes de résistance *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)*, *tet(K)*, *tet(D)*, *tet(S)* et *tet(T)* étant négative. Les 514 souches résistantes à la tétracycline se répartissent parmi 90 génotypes *emm* différents.

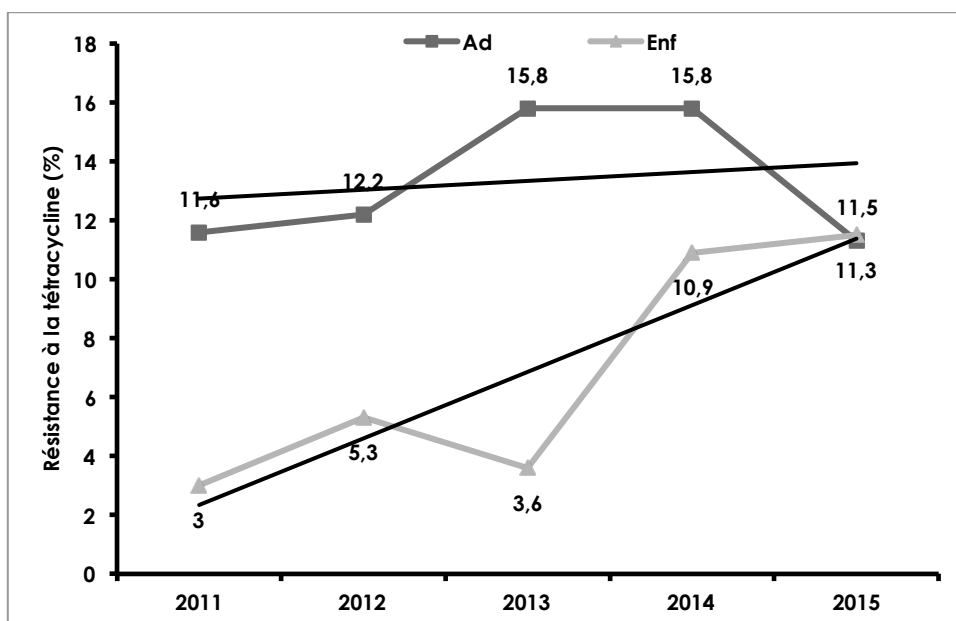


Figure 53. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGA isolées chez l'adulte (Ad) et l'enfant (Enf) entre 2011 et 2015.

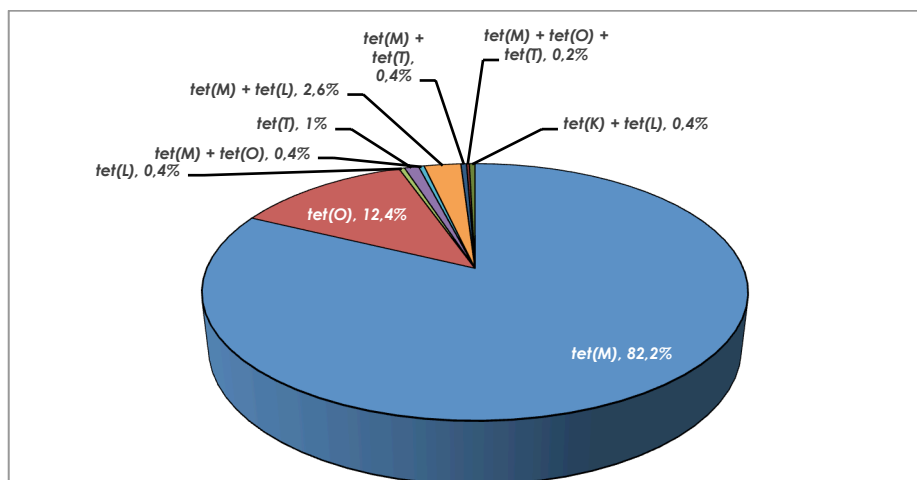


Figure 54. Fréquence des gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de SGA expertisées entre 2011 et 2015.

Parmi les 514 souches de SGA résistantes à la tétracycline, 105 (20,4%) présentaient une résistance

associée à l'érythromycine et à la clindamycine dont le support génétique était *erm(A)* pour 44 souches, *erm(B)* pour 60 souches et *erm(T)* pour la dernière souche. Six souches présentaient une résistance à la tétracycline associée à l'érythromycine seule via le déterminant génétique *mef(A)*.

#### **Fluoroquinolones.**

Sur la période 2011-2015, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 158 souches, soit 3,8%, réparties parmi 15 géotypes *emm* différents. Cent-neuf d'entre elles (69%) appartiennent à 2 géotypes prédominants: *emm6* (n=52) et *emm75* (n=57). La caractérisation du support génétique de cette résistance acquise aux FQs est en cours. Ces 158 souches étaient responsables de 130 infections invasives et de 28 infections non invasives ou colonisations. Dix-huit d'entre elles (11,4%) avaient été isolées chez l'enfant.

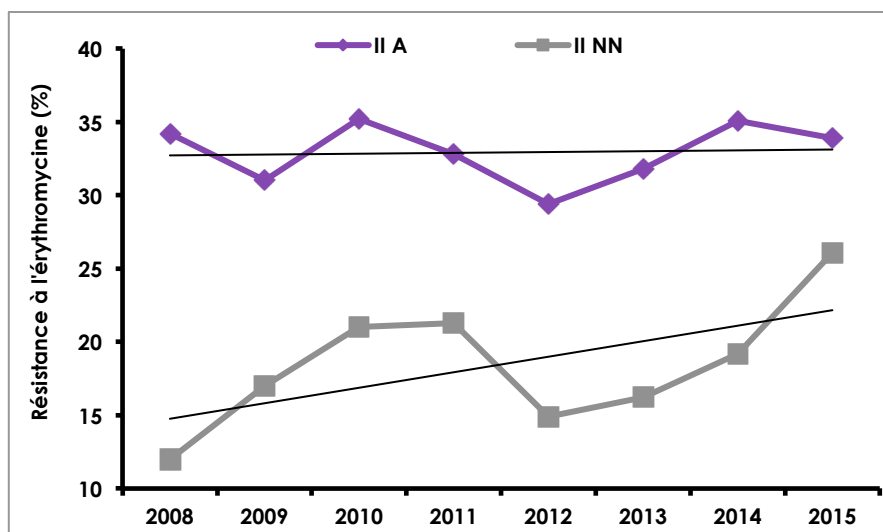
## **SGB et antibiotiques**

### **β-lactamines**

Les SGB restent très sensibles aux β-lactamines qui constituent le traitement de référence. Des souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines ont été décrites en Asie et aux Etats Unis (Banno et al. J Clin Microbiol. 2014, PMID : 24622103 ; Dahesh et al. Antimicrob Agents Chemother 2008, PMID : 18541727 ; Kimura et al. Antimicrob, Agents Chemother 2008, PMID : 18490507; Nagano et al. Antimicrob Agents Chemother 2008, PMID : 18809936; Kimura et al. J Antimicrob Chemother. 2015, PMID : 25667406). La sensibilité aux β-lactamines de toutes les souches de SGB responsables d'infections invasives depuis la création du CNR-Strep est déterminée. A ce jour aucune modification de sensibilité aux β-lactamines n'a été détectée chez les SGB en France.

### **Macrolides**

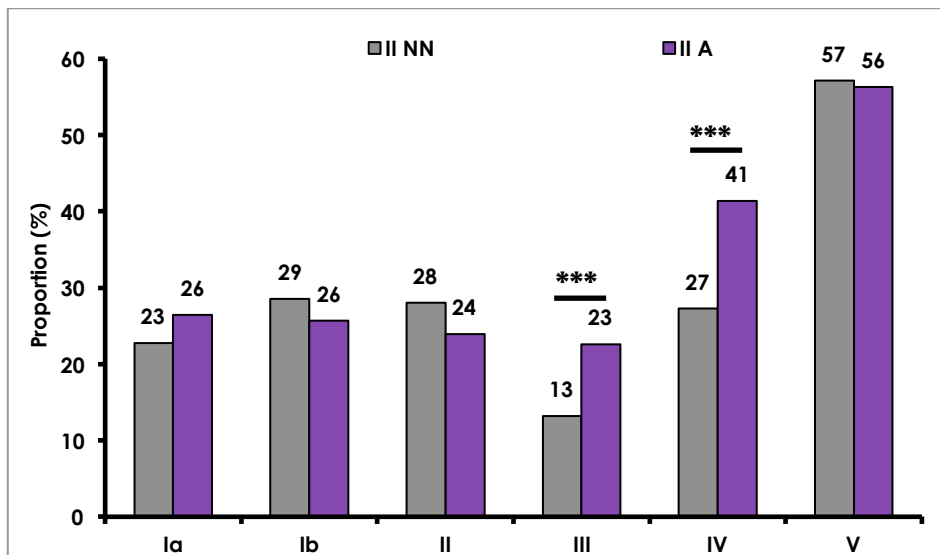
**L'incidence de la résistance à l'érythromycine calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep entre 2008 et 2015 est supérieure à 20%** (Fig. 55). Cette résistance est significativement plus élevée pour les souches responsables d'infections invasives de l'adulte avec un taux moyen de 32,9% versus 18,5% pour les souches néonatales ( $p < 0,0001$ ). Sur la période 2008-2015, la résistance à l'érythromycine des souches invasives adultes est globalement stable. Au contraire, une augmentation significative de l'incidence de la résistance à l'érythromycine est observée pour les souches invasives néonatales passant de 12% en 2008 à 26% en 2015 ( $p < 0,005$ ).



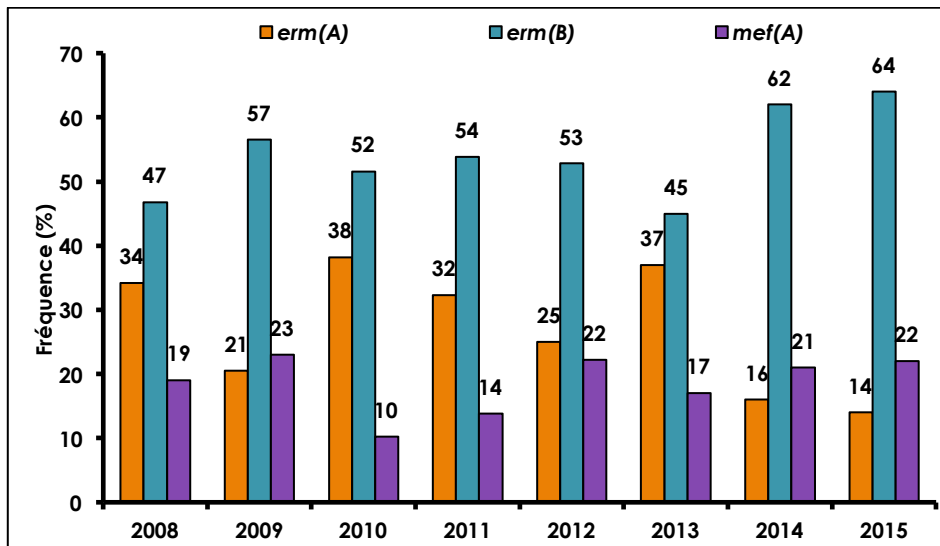
**Figure 55.** Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

**L'augmentation de la résistance à l'érythromycine observée pour les souches néonatales** est répartie de manière similaire en fonction des sérotypes capsulaires, la détermination à un complexe clonal est en cours (Fig. 56). Les souches de SC III et IV résistantes à l'érythromycine sont significativement plus nombreuses dans les infections invasives chez l'adultes que chez l'enfant ( $p = 0,0009$  et  $p = 0,002$  respectivement).

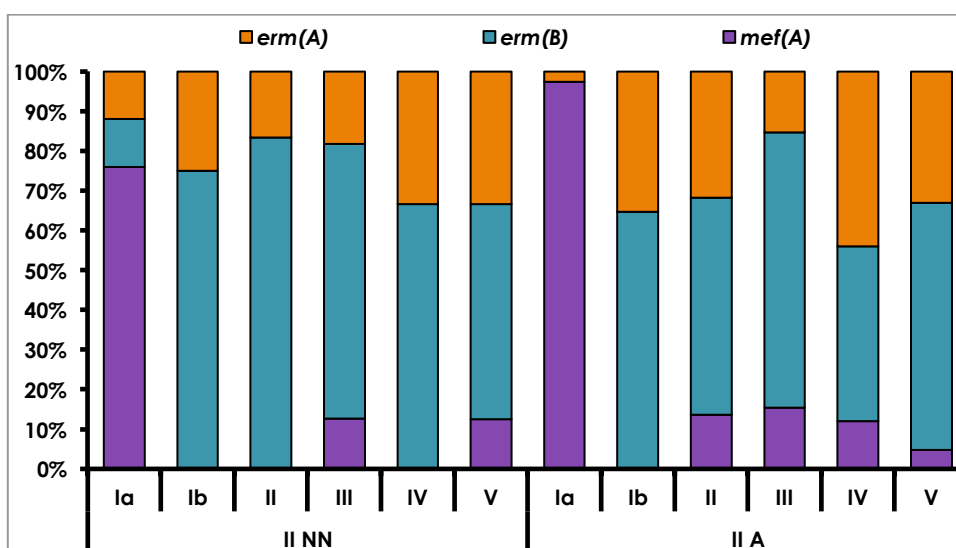
La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2008 et 2015 est représentée dans les Figures 57 et 58. Le principal déterminant qui rend compte pour plus de 50% de la résistance à l'érythromycine est le gène *erm(B)* dont la fréquence est en augmentation sur la période 2008-2015 au détriment du déterminant *erm(A)*. Il est à noter que la résistance à l'érythromycine des souches de SC Ia est en relation avec le déterminant *mef(A)* ( $p < 0,00001$ ) alors que pour les souches de SC III et SC V elle est en relation avec *erm(B)* ( $p = 0,02$  et  $0,0001$  respectivement).



**Figure 56.** Fréquence de la 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



**Figure 57.** Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives



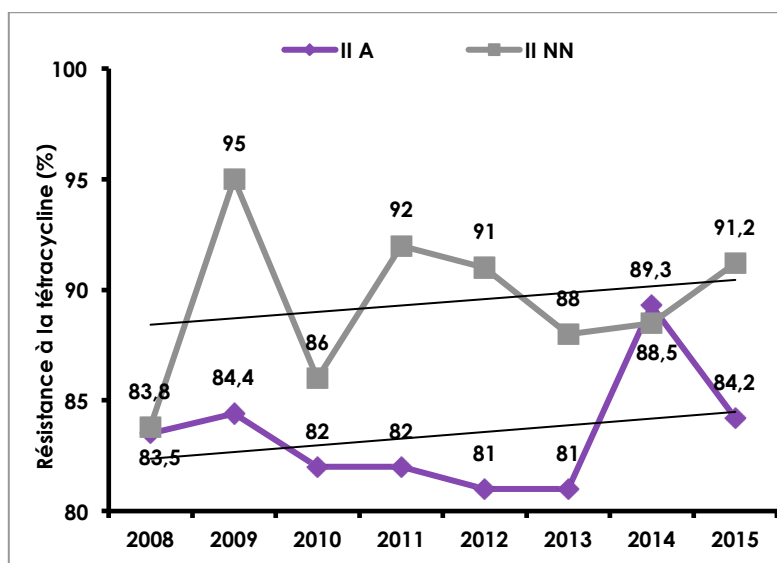
**Figure 58.** Corrélation entre les sérotypes capsulaires (SC) et les gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (II A) ou du nouveau-né (II NN)



Le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 60% des souches (n=239), était lié à *erm(A)* pour 39 souches et *erm(B)* pour les 200 autres souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS<sub>B</sub> inductible était pour 60 souches lié à *erm(A)*, pour 10 souches à *erm(B)* et à *erm(T)* pour les 6 autres souches. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 21% des souches résistantes à l'érythromycine (n=83).

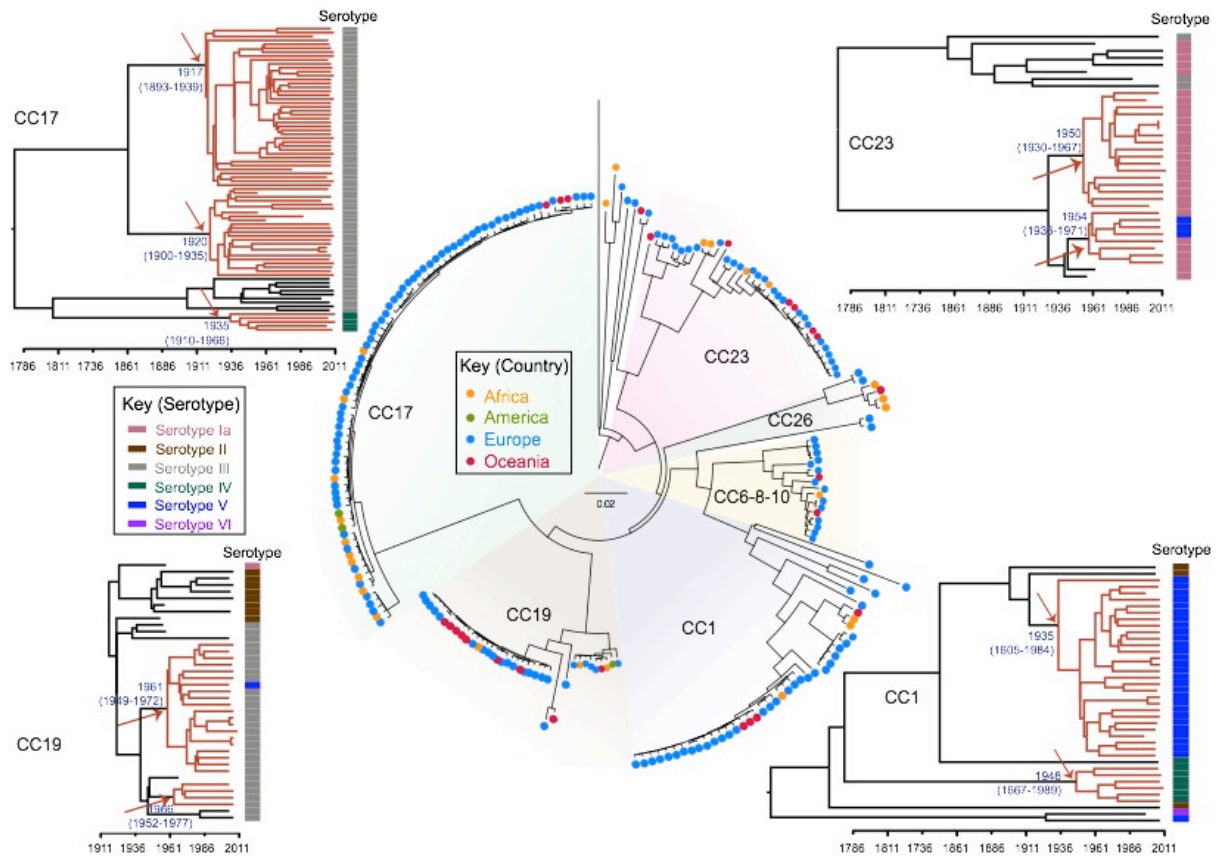
## Tétracyclines

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 89% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 83% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 59). Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 93% des cas. Sur la période 2008-2015, la résistance à la tétracycline des souches invasives isolées reste globalement stable aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et ce quel que soit le SC considéré.



**Figure 59.** Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

Afin d'élucider l'incidence de cette résistance exceptionnelle nous avons en collaboration avec l'équipe de P. Glaser à l'Institut Pasteur, montré par analyse comparative de 13 génomes de référence et de 229 isolats cliniques d'origines géographiques diverses que l'émergence et l'augmentation des infections humaines à SGB correspondait à la sélection et la diffusion mondiale de quelques clones résistants à la tétracycline (Fig. 60). L'expansion parallèle de ces clones au nombre de 5 a été précédée par l'insertion d'éléments génétiques mobiles dénommés ICE (intégrative conjugative elements) conférant la résistance à la tétracycline. Sur la base de ces résultats, nous avons proposé que le recours à cet antibiotique a entraîné le remplacement global d'une population sensible de SGB, peu pathogènes, par quelques clones résistants qui ont disséminés sur les cinq continents. Ces clones, qui auraient été sélectionnés également pour leurs propriétés de dissémination et de colonisation sont responsables des infections observées à partir des années 1960. Ces résultats élucident les raisons de l'émergence d'une pathologie. Ils montrent l'impact à long terme de l'utilisation non contrôlée des antibiotiques sur les infections humaines. En effet, la tétracycline, qui n'a jamais été pourtant utilisée en cas d'infection à SGB et est depuis plus de 20 ans rarement prescrite chez l'homme, a eu un impact irréversible sur cette population bactérienne qui reste une des premières causes d'infections néonatales et induit des coûts de santé importants pour leur prévention. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans Nat Commun. 2014 [PMID : 25088811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088811/).



**Figure 60.** Phylogénie des 229 souches de SGB séquencées. Les grands complexes clonaux (CC) 1, 10, 17, 19, 23 et 26 tels que définis sur le site web GBS MLST (<http://pubmlst.org/sagalactiae/>) correspondent aux branches bien définies. Les isolats sont indiqués par des points de couleur en fonction de leur origine géographique. Les branches de couleur se rapportent aux grands clones résistants à la tétracycline. Les flèches indiquent la date estimée d'insertion de l'ICE portant le gène *tet* (M) déterminant de la résistance à l'intérieur des grands clones. Les sérotypes capsulaires sont indiqués sur la droite de chaque arbre selon le code de couleur indiqué (Dacunha et al Nature comm, 2014).

### Aminosides

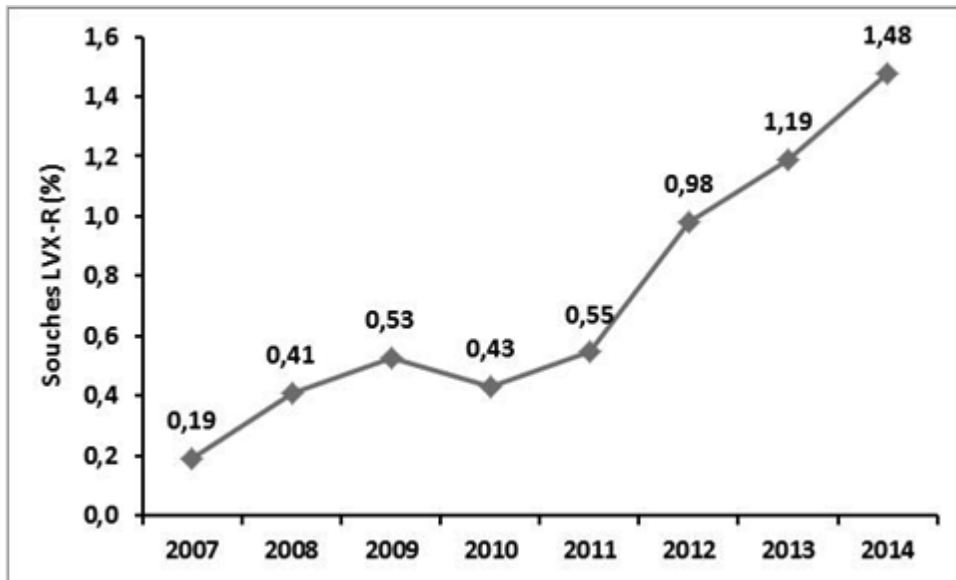
Les SGB, sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides. **L'émergence en 2013 de souches de SGB présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine s'est confirmée en 2014 et 2015.** Entre 2013 et 2015, 30 souches hautement résistantes à la gentamicine dont 21 souches de colonisation et 9 souches d'infection invasive ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 30 souches présentaient l'enzyme bi-fonctionnelle *aac6'-aph2''*.

### Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux Fluoroquinolones (FQs) a été poursuivie. Alors qu'une seule souche de SGB présentant une résistance acquise aux FQs avait été décrite par le CNR-Strep au cours de la mandature 2006-2010 (Tazi et al. Emerg. Infect. Dis. 2008), **la résistance a progressivement augmenté.** Nous avons donc entrepris d'estimer cette tendance sur des souches responsables d'infections invasives reçues au CNR-Strep et des souches non invasives collectées au laboratoire de bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre (HUPC) qui collecte en moyenne plus de 1000 souches de SGB par an.

Un total de 8757 souches non redondantes a été analysé pour leur sensibilité aux FQs. Soixante-six souches avaient une CMI à la lévofloxacine (LVX) >1 mg/L. La fréquence des souches résistantes à la LVX (LVX-R) a graduellement augmenté depuis 2007 passant de 0,2% en 2007 (1 isolat sur 528), 0,4% en 2008 (n=5 sur 1214) à 1,5% (n=18 sur 1217) en 2014 (p<0,01) (Fig 61). Une évolution similaire a été observée dans d'autres pays européens dont l'Italie (Piccinelli G et al. Infect Genet Evol 2015, PMID : 26144658). La grande majorité des souches de SGB FQ-R (87.9% ; n=58) était des souches non invasives isolées dans le cadre de portage vaginal (86.2% ; n=50), d'infection urinaire (12.1% ; n=7), ou de prélèvements de naissance (1.7% ; n=1). Huit souches LVX-R

(12.1%) étaient responsables d'infections invasives dont 7 chez l'adulte. L'unique souche isolée dans le cadre d'une infection néonatale était responsable d'une méningite chez un nourrisson de 2 mois. Globalement la résistance aux FQs, était plus élevée parmi les souches non invasives de colonisation (0,94% vs. 0,46% ;  $p < 0,01$ ). La caractérisation moléculaire de ces souches ainsi que l'analyse du support génétique de cette résistance acquise aux FQs ont été réalisées et font l'objet d'une publication (Hays et al. En révision à Antimicrob Agents Chemother. (AAC01374-16)). En résumé, les souches de SGB appartenant au CC19 étaient majoritaires (n=50/66 ; 75%), de SC V (n=31 ; 62%) ou de SC III (n=19 ; 38%), et toutes ces souches avaient les mêmes mutations dans la région QRDR et étaient généralement multi résistantes puisqu'associées dans 93,3% à une résistance aux macrolides et dans 30% à la gentamicine.



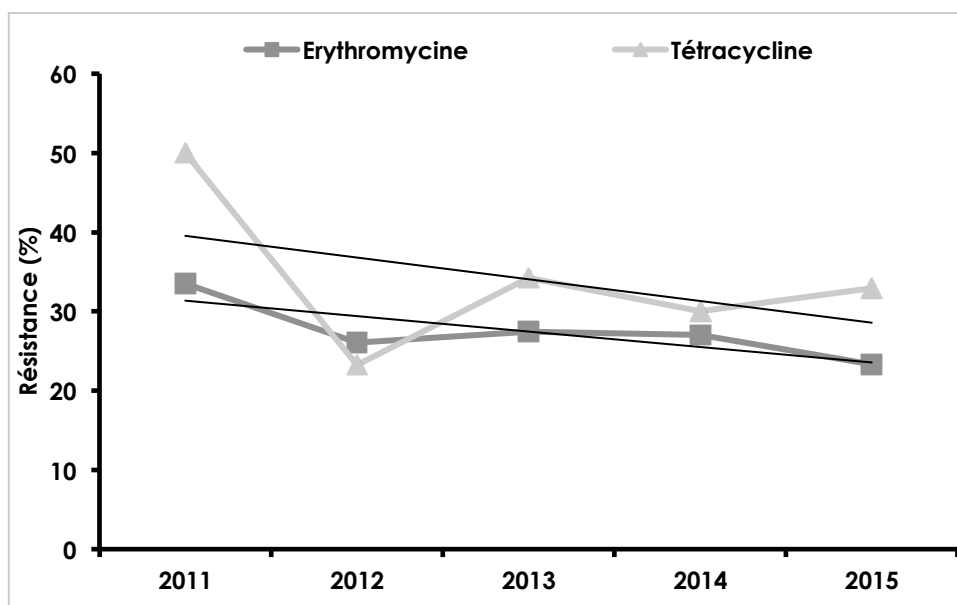
**Figure 61.** Evolution de la résistance aux FQs des souches de SGB entre 2007 et 2014.

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

Toutes les souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées depuis 2006 sont sensibles aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline G et amoxicilline), aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Sur la période 2011-2015, la résistance à l'érythromycine a globalement diminué passant de 33% en 2011 à 23% en 2015 avec une valeur moyenne de 27% (Figure 62).

Parmi les 94 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, les phénotypes de résistance observés étaient de type  $MLS_B$  constitutif pour 39 souches (41,5%),  $MLS_B$  inductible pour 42 souches (44,5%) et 13 souches (14%) présentaient un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 58%, *erm*(B) 27%, *erm*(A) + *erm*(B) 1%, *erm*(T) 2% et *mef*(A) 12%. Ces données sont similaires aux données décrites par le CNR-Strep sur la période 2006-2010 par Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Parmi ces 94 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, 19 génotypes *emm* différents ont été identifiés.



**Figure 62** Evolution de la résistance à l'érythromycine à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* entre 2011 et 2015.

Sur la période 2011-2015, la résistance à la tétracycline a globalement diminué passant de 50% en 2011 à 33% en 2015 avec une valeur moyenne de 32% (Figure 62).

La résistance à la tétracycline a été observée chez 108 souches (30%) et 81 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 16 autres souches possèdent le gène de résistance *tet*(O), une souche présente l'association *tet*(M) + *tet*(O), 2 souches possèdent *tet*(T) et 2 souches possèdent *tet*(S). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 6 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Là encore, ces données sont similaires aux données décrites par le CNR-Strep sur la période 2006-2010 par Loubinoux et al. J Clin Microbiol 2013 (PMID : 23698531). Parmi ces 108 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep entre 2011 et 2015, 23 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

### 3.3 Contribution à la surveillance épidémiologique

Les objectifs du CNR-Strep sont de contribuer au recueil de données régulières, représentatives et fiables concernant les infections et plus particulièrement les infections invasives à :

- *Streptococcus pyogenes* ou Streptocoque du groupe A (SGA)
- *Streptococcus agalactiae* ou Streptocoque du groupe B (SGB)

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

#### A. Consolidation 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 sur l'ensemble du territoire (différentes régions), et sur différentes structures sanitaires (CHU, CHG, HIA, cliniques...). Le réseau de correspondants du CNR-Strep se répartit sur l'ensemble du territoire national. Ce réseau est constitué de 313 laboratoires, dont 44 (14,1%) sont localisés dans des CHU, 212 (67,7%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 57 (18,2%) LBM de ville.

#### B. Investigation des cas groupés à SGA et SGC/SGG

**De 2011 à 2015, 97 épisodes de cas** d'infection ou de colonisation par *Streptococcus pyogenes* (en moyenne 20 par an) et **3 épisodes 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 2011 à 2014 figurent dans les précédents rapports annuels, ceux de 2015 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 la plupart 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.

**Entre 2011 et 2015, les cas groupés d'infections à SGA** ont concerné 346 personnes, soit une moyenne 69 par an (51 malades et 18 porteurs). Les malades étaient le plus souvent hospitalisés dans des services de gynéco-obstétrique, de soins de suite ORL ou en EHPAD.

Habituellement 2 à 8 personnes étaient concernées par un épisode d'origine clonale, qui a atteint pour un épisode 87 personnes. Cette épidémie d'infections nosocomiales évoluant sur deux années dans un service de soins de suite ORL due à souche de génotype *emm89* et pulsotype 89-A4, a touché 87 personnes dont 59 malades (patient et personnel soignant) et 28 contacts asymptomatiques (patient et personnel soignant). Le séquençage complet d'un échantillon représentatif de 61 souches, incluant la souche du cas index, parmi les 87 souches expertisées a été réalisé afin de caractériser les déterminants responsables de la persistance inhabituelle de ce clone particulier. L'analyse des résultats est en cours. Cette épidémie d'ampleur inhabituelle, associée à l'utilisation de dispositifs respiratoires invasifs est probablement liée à la capacité de persistance de la souche épidémique.

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. Les autres signalements proviennent majoritairement de cas d'infections survenues en établissement de long séjour ou liées à une chirurgie non obstétricale. Un SCTS a été signalé pour 10% de malades, et un décès pour près de 7% de l'ensemble des malades.

Entre 2011 et 2015, un total de 20 génotypes *emm* différents a été identifié, variant selon les années, de 8 à 15 génotypes *emm* différents. 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 2011 à 2015, en dehors de la souche épidémique *emm89*, les souches sont par ordre d'effectifs décroissants : *emm89* (23%), *emm28* (19%), *emm1* (18%), *emm4* (9%), *emm12* (6%), *emm3*, *emm75*, et *emm77* (4% chacun), *emm11*, *emm22*, *emm87* et *emm90* (2% chacun). Les autres génotypes (*emm2*, *emm6*, *emm29*, *emm94*, *emm104*, *emm113*, *emm118* et *emm223*) représentaient chacun 1% des souches. Les souches de génotype *emm28* et *emm89* se distinguent par une grande diversité, respectivement 12 et 9 pulsotypes différents.

### **Détail des 20 épisodes de cas groupés analysés en 2015 (Tableau IX)**

**En 2015, 51 souches de *Streptococcus pyogenes*** ont été adressées au CNR-Strep dans le cadre d'une **suspicion de cas groupés** d'infections communautaires ou nosocomiales. Pour l'ensemble de ces 51 souches, l'expertise a été complétée par une comparaison des souches impliquées dans la suspicion de cas groupés. La comparaison des souches s'effectue le plus souvent par PFGE à l'exception des souches de génotype *emm1* pour lesquelles cette technique est peu discriminante. Les échanges d'informations entre les équipes de l'InVS recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le CNR-Strep ont été formalisés au cours de l'année 2015. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau IX.

**Vingt épisodes de cas groupés** d'infection ou de colonisation par ***Streptococcus pyogenes*** ont été confirmés par le CNR-Strep. L'origine clonale des souches a été confirmée par la similitude des marqueurs moléculaires.

**Les 20 cas groupés** ont concerné 51 personnes (42 malades et 9 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 18 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 20 épisodes, incluant de 2 à 7 isolats chacun, ont concerné :

- 9 épisodes d'infections du post-partum, dont 4 avec transmission familiale et 5 avec transmission nosocomiale.
- 8 cas groupés nosocomiaux incluant
  - 2 cas groupés survenus dans des EHPAD
  - 1 cas groupé d'infection post-chirurgicale non obstétricale
  - 1 cas groupé survenu dans un service d'hospitalisation pédiatrique de longue durée
  - 4 cas groupés survenus dans des services d'hospitalisation conventionnelle
- 3 cas groupés communautaires.

Sur un total de 42 malades, 4 SCTS ont été signalés chez 2 femmes entre 33 et 86 ans et 2 hommes âgés de 56 à 86 ans. Trois décès ont été rapportés dont un chez une femme âgée de 86 ans dans un contexte de bactériémie sans foyer identifié. Les 2 autres décès signalés concernaient un homme de 57 ans atteint d'une bactériémie à porte d'entrée digestive et un homme de 79 ans atteint d'une bactériémie sans foyer identifié.

Les isolats de SGA des 42 malades et 9 contacts liés aux épisodes survenus en 2015 appartiennent à 9 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 8 appartiennent à l'un des 15 génotypes *emm* majoritaires en 2015. Le génotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 27,5% (n=14) de l'ensemble des isolats.