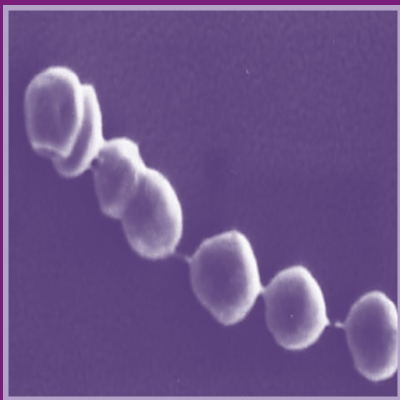


Rapport d'activité 2016



Rédacteurs :

Céline PLAINVERT,
Asmaa TAZI, Claire POYART



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS CENTRE

Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu



Table des matières

Résumé analytique	p. 3
1. Missions et organisation du CNR-Strep	p. 4
2. Activités d'expertise	p. 4
3. Activités de surveillance 2016	p. 7
3.1. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i>)	p. 7
3.1. B. Streptocoques du Groupe B (SGB ; <i>S. agalactiae</i>)	p. 23
3.1. C. Streptocoques des Groupe C et G	p. 36
3.1. D. Autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées	p. 38
3.2. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	p. 39
3.2. A. SGA et antibiotiques	p. 39
3.2. B. SGB et antibiotiques	p. 42
3.2. C. SGC/SGG et antibiotiques	p. 46
3.3. Participation aux réseaux de surveillance	p. 47
3.4. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	p. 47
4. Alerte	p. 48
5. Activité d'information, de formation et de conseil	p. 52
6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	p. 53
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale	p. 57
8. Programme d'activité 2017-2018 du CNR-Strep	p. 58
9. Annexes	p. 63

Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2016 : faits marquants

Le CNR-Strep a réalisé en 2016 selon la nomenclature officielle 41 607 **actes** correspondant à une activité de **2,1 M B** +23% par rapport à 2015.

L'exhaustivité du recrutement par le CNR-Strep des souches de SGA et SGB au regard des données EPIBAC est donc améliorée.

Pour les SGA :

En 2016 comme 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 une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm12*. L'évolution de cette tendance sera surveillée dans les années à venir. En 2016, l'augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches *emm89* chez l'adulte comme chez l'enfant, s'est confirmée. Cette augmentation se fait au dépend du génotype *emm28*.

Poursuite de la diminution de fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine s'élevant à 4% en 2016.

Pour les SGB :

Confirmation de la nette augmentation observée en 2013 des infections néonatales à SGB, notamment des infections tardives. Ces données doivent être corrélées aux données EPIBAC et mériteraient une enquête plus exhaustive en collaboration avec SPF.

Le sérotype capsulaire (SC) III reste majoritaire (73%) toutes infections invasives confondues et le clone hypervirulent CC-17 est retrouvé dans plus de 76% de souches responsables de méningites néonatales.

En revanche, les SC Ia, III et V, sont répartis de manière similaire parmi les souches de colonisation.

Stabilisation de la résistance aux macrolides des souches de SGB néonatales (20%).

Augmentation de la résistance aux fluoroquinolones.

Projets en cours

Projet ColStrepto B permettant le suivi longitudinal de la colonisation des nouveau-nés par le SGB (Financement AHPH-PASTEUR-Institut Mérieux). Articles en cours de rédaction.

Mise en place d'une plateforme de NGS pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques (attente recrutement ingénieur bio info et financement)

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 ST-17 et au développement d'une infection. (Projet se terminant fin 2017, deux articles publiés, 3 articles en cours de rédaction)

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 fin avril 2017).

1. Missions et organisation du CNR

La description détaillée est présentée en annexe 1.

Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Co-Directeur équipe «Barrières et pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN, Responsable scientifique du CNR-Strep	0,15
PLAINVERT Céline	PATT service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN	0,5
TAZI Asmaa	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN	0,125
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,125
FOUET Agnès	DR2 CNRS, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut COCHIN	0,1
DMYTRUK Nicolas	Technicien (financement InVS)	1
FRIGO Amandine	Technicienne (financement InVS)	1
DOUGLAS Linda	Secrétaire Médicale, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca	0,25

2. Activité au titre de l'expertise microbiologique

La description des techniques disponibles détaillée est présentée en annexe 2.

En 2016, le CNR-Strep a reçu pour expertise 1715 isolats cliniques. Nous avons depuis 2011 consolidé et augmenté le réseau de correspondants qui se répartissent sur l'ensemble du territoire national (Fig. 1). 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. En 2017, 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.

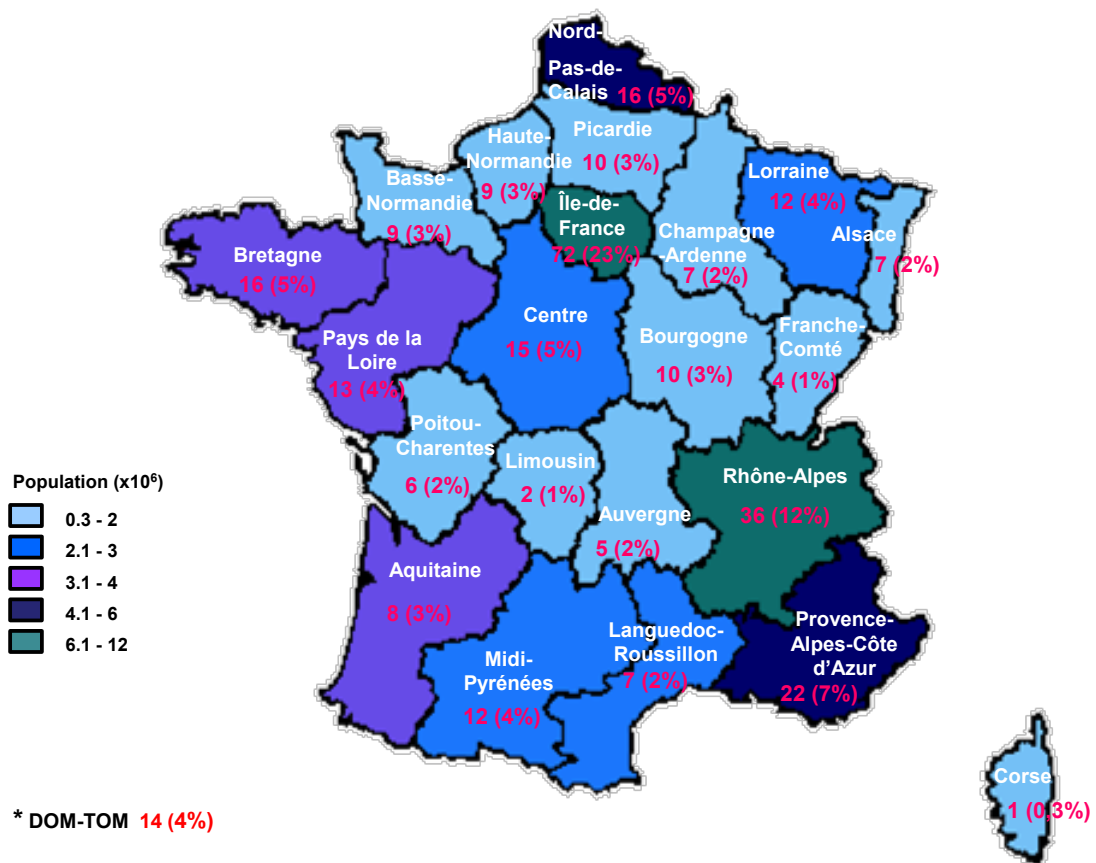


Figure 1. Répartition nationale des laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2017).

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en augmentation depuis 2011 atteignant 1715 isolats en 2016 (Fig. 3). Globalement, les souches de SGA représentent 59% (n=1026) des souches expertisées dont 83% sont isolées chez les adultes (n=848) (Fig. 3 et 4). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 28% et 13% 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.

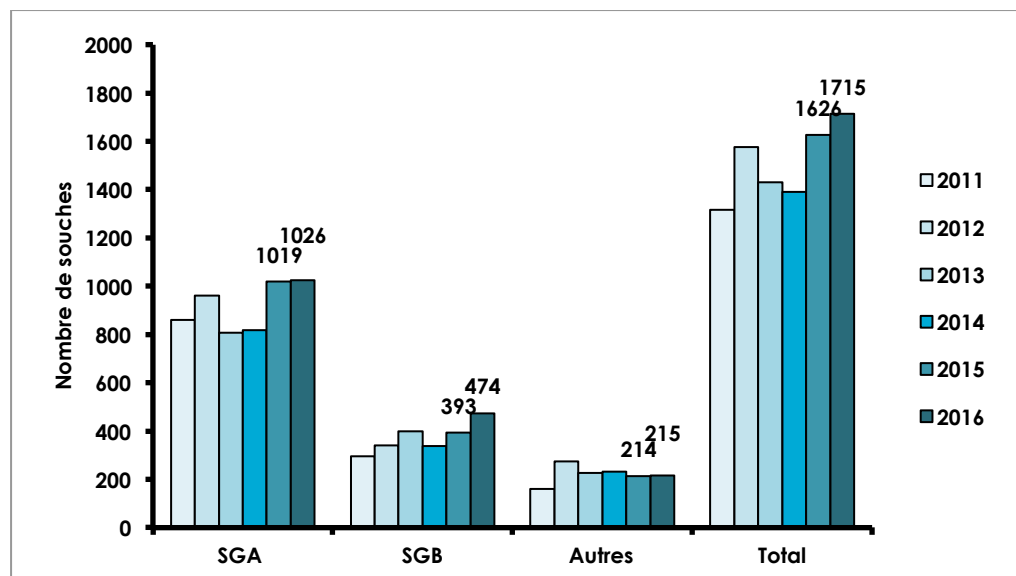


Figure 2. Evolution entre 2011-2016 du nombre de souches reçues par CNR-Strep en fonction des espèces.

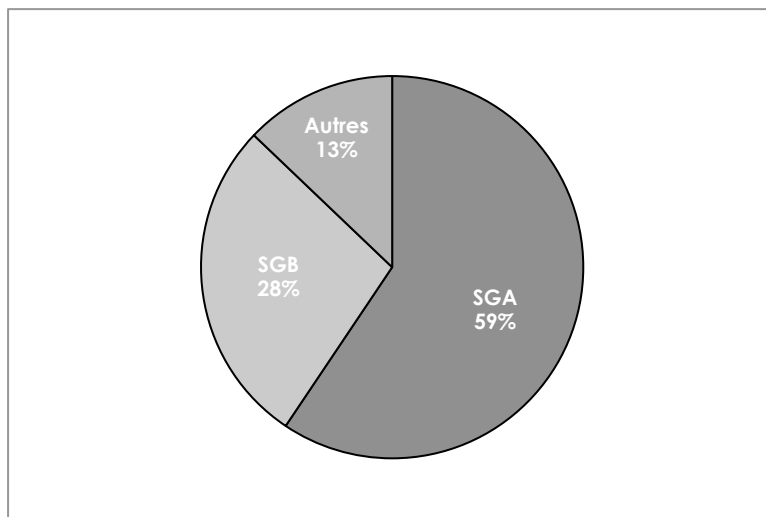


Figure 3. Répartition en fonction des espèces des souches reçues par le CNR-Strep en 2016.

3. Activité de surveillance

3.1. 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. 4). De 2005 à 2014, l'incidence des infections invasives à SGA a augmenté (de 1,5 en 2005 à 2,2 cas/100.000 habitants en 2014, soit une augmentation annuelle moyenne de +4%, $p < 0,001$) pour se stabiliser en 2015 (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>).

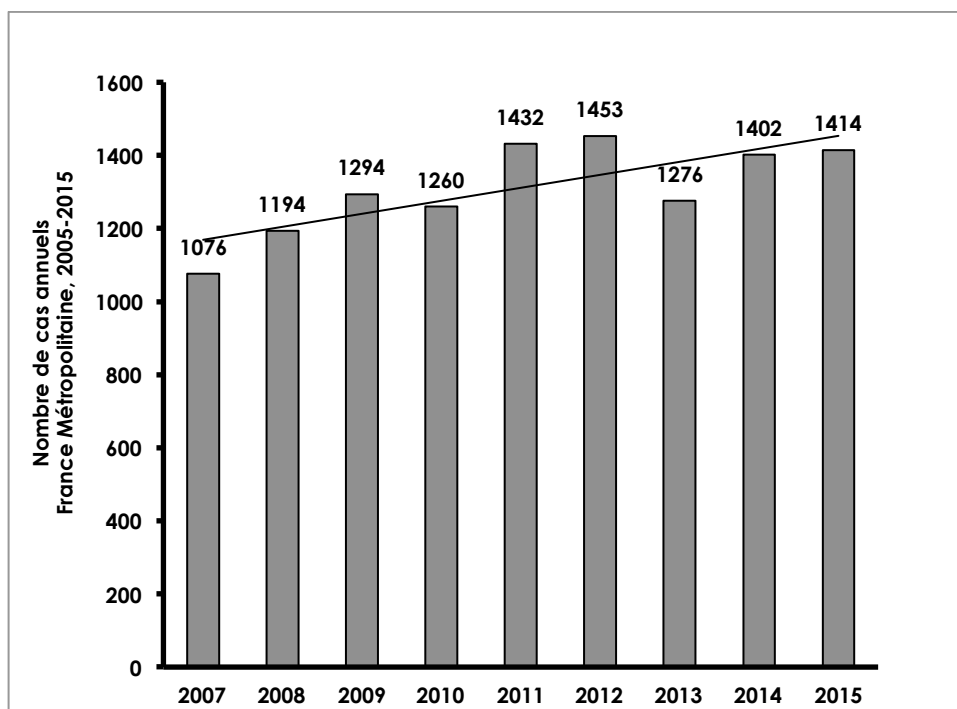


Figure 4. Répartition annuelle des isolats de SGA responsables d'infections invasives recensés par le réseau Epibac entre 2005 et 2015 corrigé pour la couverture du réseau.

En 2016, **1026 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep (Fig. 5).

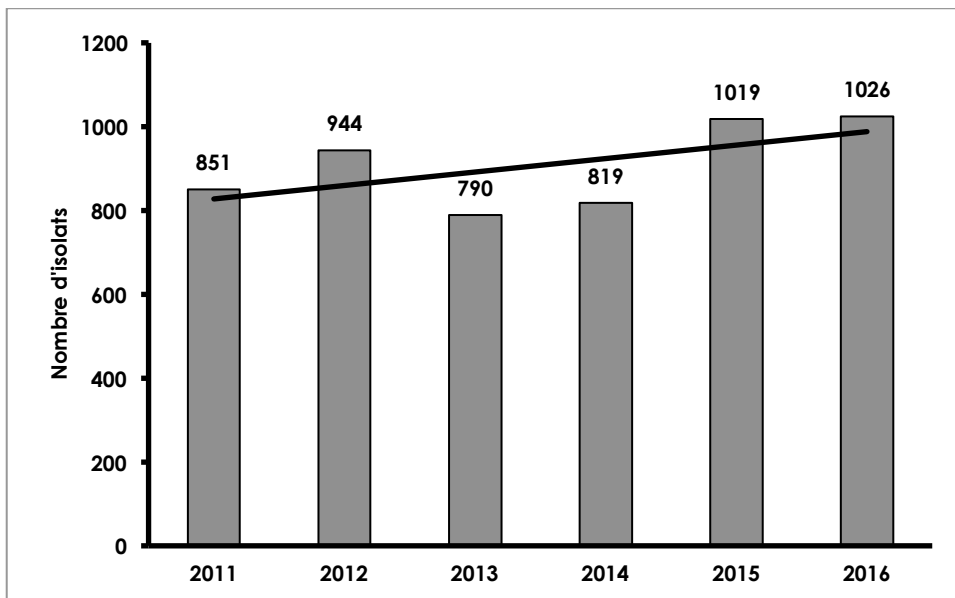


Figure 5. Répartition annuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis 2007.

L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite depuis 2008 se poursuit en 2016 confirmant les données du réseau EPIBAC.

La répartition mensuelle des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2011 est représentée en fonction de la date d'isolement dans la Figure 6. Le pic observé en avril 2015 fait suite à un courrier d'information rédigé conjointement avec la cellule de Santé Publique France 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 en 2016. Le pic observé en avril 2016 est à mettre en relation avec une plus grande exhaustivité du recueil des souches de SGA dans le Nord Pas de Calais. En effet la survenue de quatre cas sévères d'infections invasives SGA survenues chez des patients jeunes sans facteurs de risque et ayant entraîné le décès de deux d'entre eux au premier trimestre 2016 a conduit la CIRE Nord-Pas-de-Calais-Picardie à diffuser une note d'information et inciter les laboratoires à adresser les souches invasives de SGA au CNR-Strep.

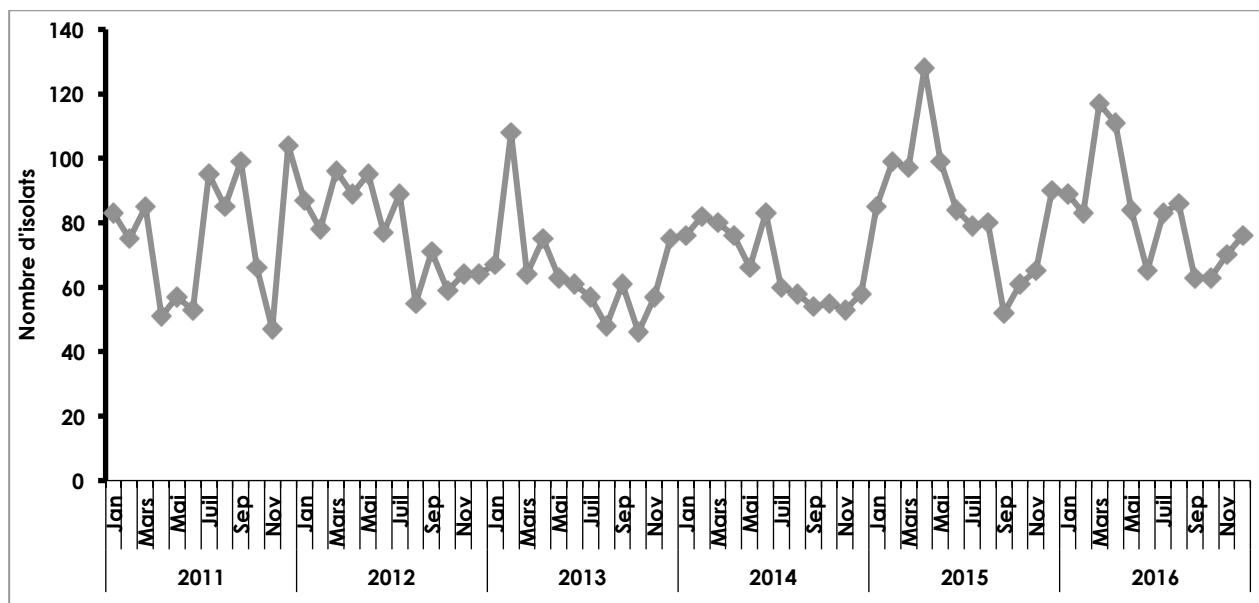


Figure 6. Distribution des isolats de SGA reçus par le CNR-Strep depuis janvier 2011 en fonction de la date d'isolement.

L'origine géographique des 1026 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2016 est représentée sur la Figure 7.

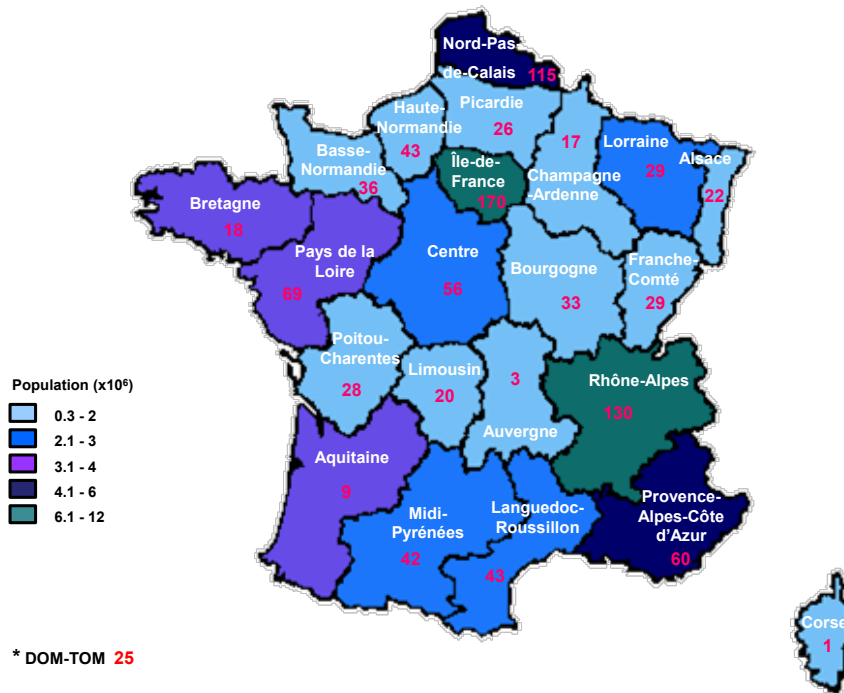


Figure 7. Répartition des 1026 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2016 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2017).

1. Entre 2016, comme depuis 2007, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs (N=170/1026, soit 16,6%). Il est à noter que parmi les 1026 isolats reçus par le CNR-Strep en 2016, 25 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=24) et Guadeloupe (n=1)).
2. En 2016, **848 souches de SGA** provenant de patients adultes (≥ 16 ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 809 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. Le CNR-Strep a reçu un avis favorable en réponse à l'appel à candidature lancé le 20 juin 2016 par Santé publique France en vue de la nomination des Centres Nationaux de Référence pour la période 2017-2021.

SGA et infections de l'adulte

En 2016, 809 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **732** étaient responsables d'**infections invasives** et **77** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. Au regard des données recueillies pour la période 2007-2014 par le réseau Epibac, 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 809 souches de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 8.

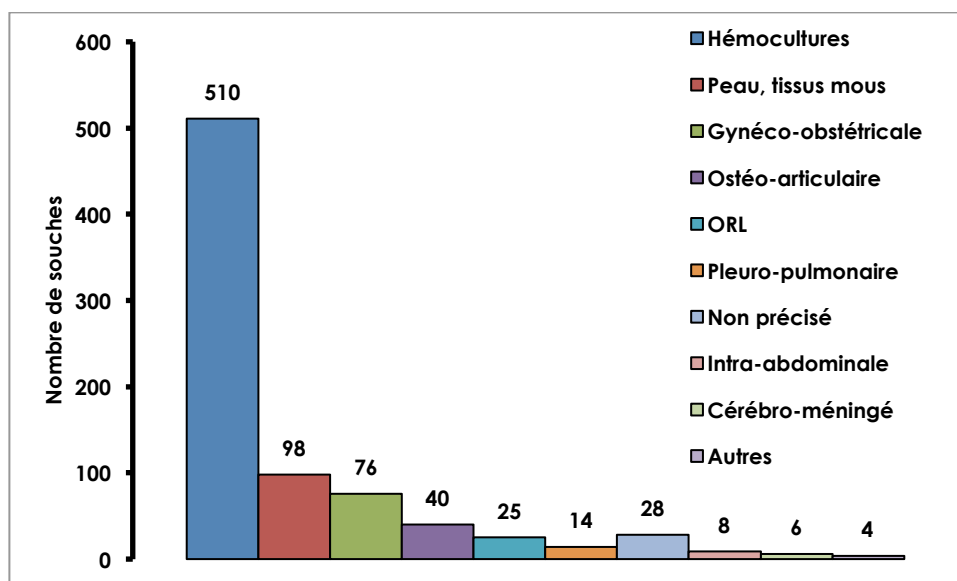


Figure 8. Répartition par type de prélèvement des 808 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2016.

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (510/809 soit 63%). Les prélèvements dermatologiques (98/809 soit 12,1%) 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 4 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient de prélèvements oculaires (n=1) et urines (n=3). Vingt-huit souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 19 (67,9%) isolées au cours d'infections invasives.

Le détail des 732 infections invasives est présenté dans le Tableau I et les Figures 9 et 10.

Tableau I. Infections invasives dues aux 732 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2016.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS ^a		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Septicémie sans foyer	149	20,3	149	100	29	19,5	27	18,1
Infections dermatologiques								
DHN ^b	92	12,5	35	38	35	38	17	18,5
Erysipèle	106	14,4	105	99,1	10	9,4	9	8,5
Autres infections cutanées	105	14,3	73	69,5	19	18,1	8	7,6
Infections gynéco-obstétriques	100	13,6	42	42	10	10	1	1
Infections pleuro-pulmonaires	63	8,6	50	79,4	22	34,9	11	17,5
Infections ostéo-articulaires	64	8,7	22	34,4	8	12,5	2	3,1
ORL	21	2,9	16	76,2	2	9,5	0	0
Infections intra-abdominales	16	2,2	8	50	7	43,8	4	25
Infections cérébro-méningées	8	1,1	2	25	2	25	0	0
Endocardite	6	0,8	6	100	1	16,7	0	0
Pyélonéphrite	2	0,3	2	100	0	0	0	0

^a Syndrome de choc toxique streptococcique ; ^b Dermohypodermite nécrosante

En 2016, 90,5% des souches étudiées par le CNR-Strep étaient responsables d'infections invasives (732/809). Parmi celles-ci, les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 20,3% des cas. **Les manifestations dermatologiques représentaient 41,4% des cas** incluant 92 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 106 cas d'érysipèle et 105 autres types d'infections cutanées. Parmi les 100 **infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **13,6% des cas** d'infections invasives, les infections du post-partum reconnues dans les quelques heures ou jours suivant l'accouchement représentaient 50 cas (50%). 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= 2; 2%). En dehors de ces cas survenus en post-partum, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 3 infections liées à un dispositif intra-utérin, 2 cas d'infection post interruption médicale de grossesse, 2 infections post abortum, 4 péritonites pelviennes, 7 salpingites, 2 bartholinites et 29 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical rapporté dont 9 septicémies.

L'évolution dans le temps de la fréquence des différents types de manifestations cliniques est présentée dans la Figure 9.

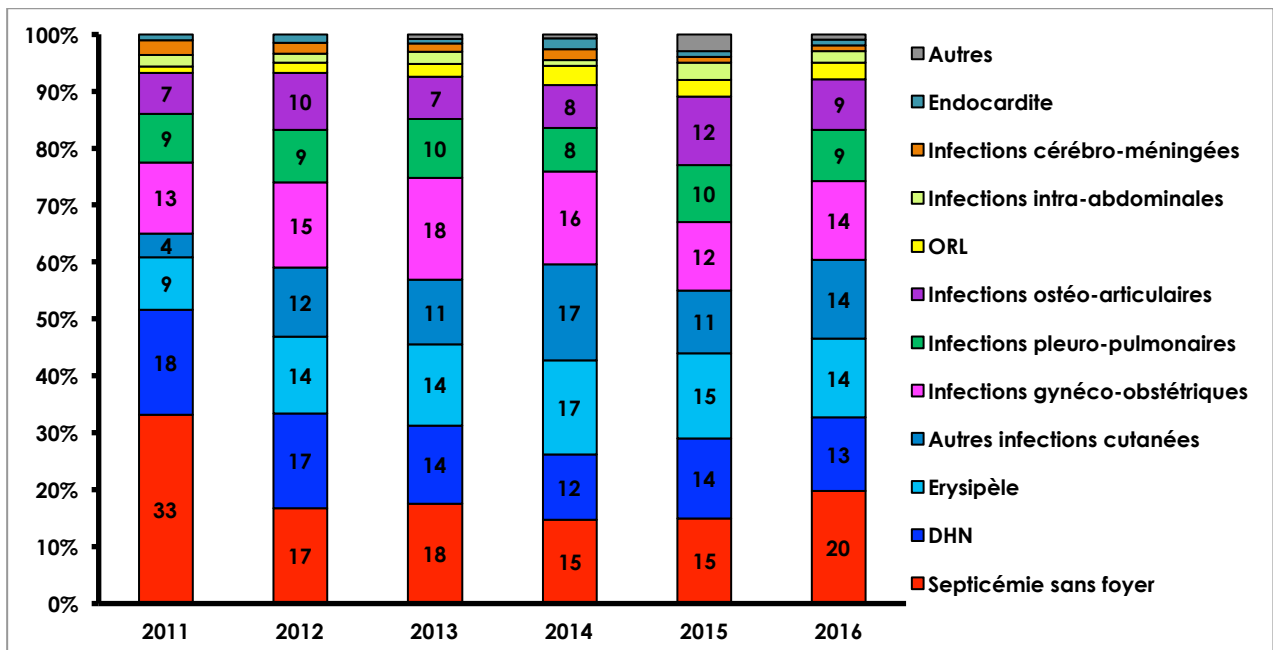


Figure 9. Fréquence annuelle des infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep (2007-2016).

En 2016 une augmentation significative de la fréquence des septicémies sans foyer a été constatée par rapport aux années précédentes ($p=0,02$). Une surveillance accrue en 2017 permettra de déterminer si ce phénomène se confirme ou s'il est en lien avec un défaut de remplissage des feuilles de renseignements cliniques par nos correspondants. Globalement la fréquence des autres types de manifestations cliniques est restée stable en 2016.

Les différents types de manifestations cliniques des infections invasives à SGA décrites en 2016, sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 10.

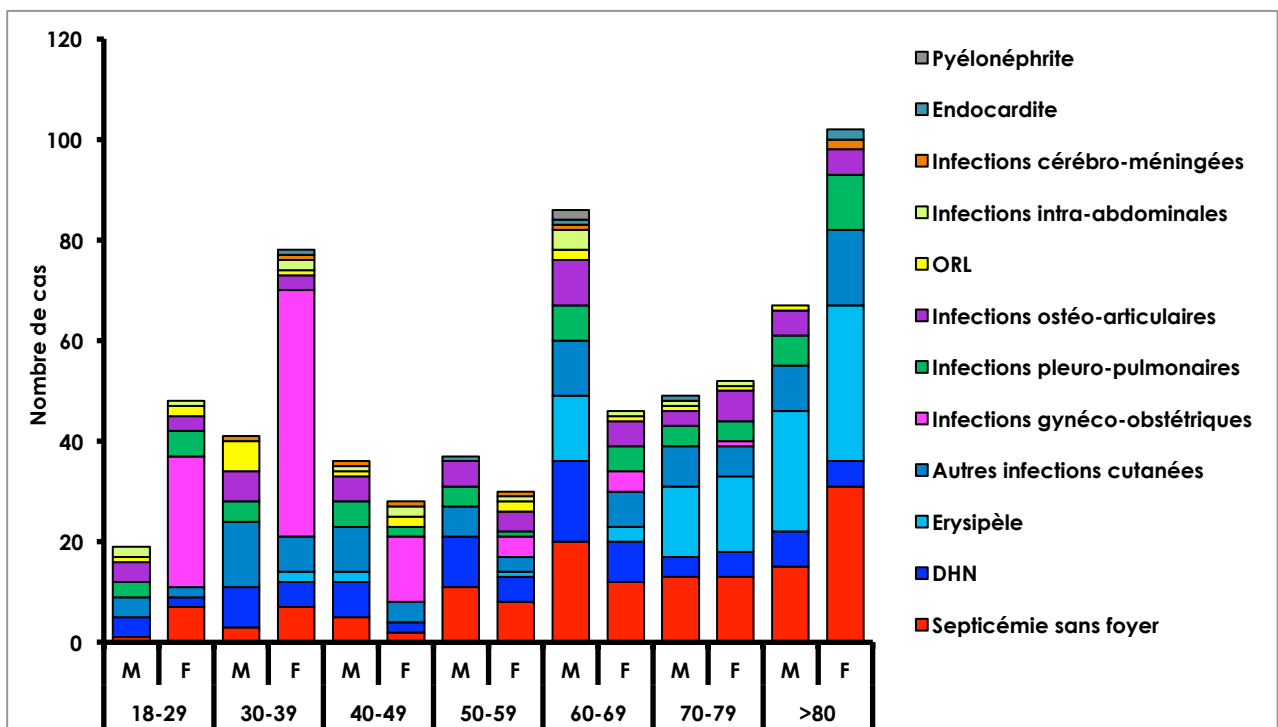


Figure 10. Distribution des différents types de manifestations cliniques des 732 cas d'infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2016.

En 2016, comme les années précédentes, 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 141 patients (19,3% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 39,7% des cas (56 patients) en 2016. Les DHN et infections pleuro-pulmonaires ont été associées à un syndrome de choc toxique dans 24,8% (p<0,0001) et 14,9% des cas (p=0,006). Sur l'ensemble des 732 infections invasives, 79 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 10,8% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections intra-abdominales (25%), les DHN (18,5%), les septicémies sans foyer identifié (18,1%) et les infections pleuro-pulmonaires (17,5%) (Tableau I). 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 77 infections non invasives et colonisations incluaient : 32 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 26 infections ou portages génito-urinaires et 19 infections (angines, phlegmons amygdaliens, otites) ou colonisations de la sphère ORL. 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. 11, 12 et 13).

En 2016, **63 génotypes *emm* différents** ont été identifiés parmi les 732 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. 11).

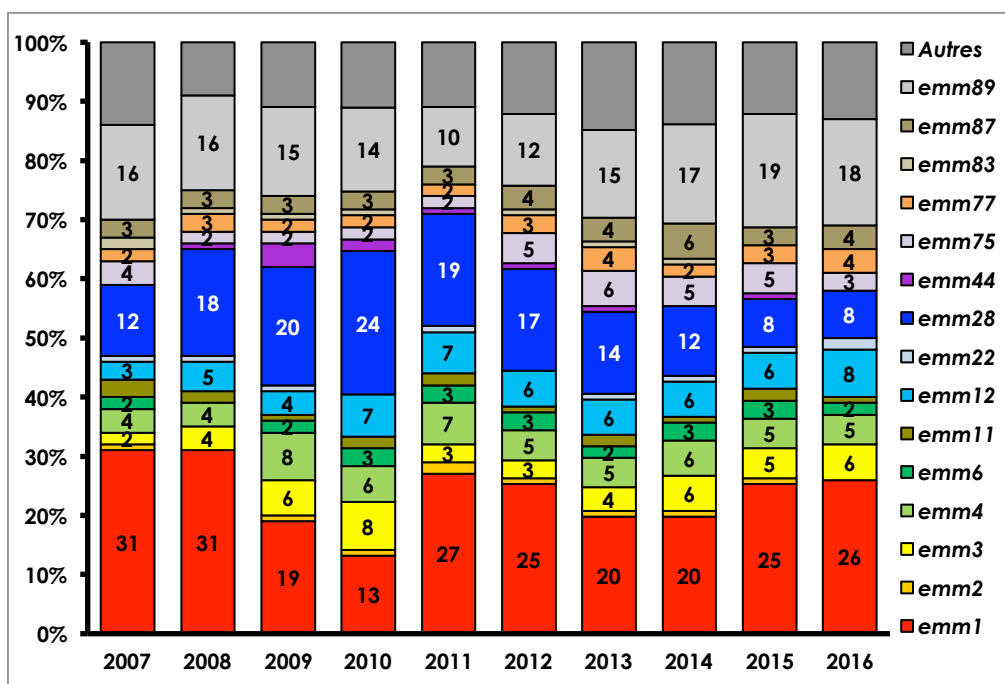


Figure 11. Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives chez l'adulte (2007-2016).

En 2016, les quatre génotypes prédominants sont : *emm1* (26%), *emm28* (8%), *emm12* (8%) et *emm89* (18%), représentant 60% des souches invasives (n=440).

- Le génotype ***emm1*** (n=193), considéré comme le plus virulent, est **majoritaire** représentant 26% des souches invasives. En dehors d'une diminution de fréquence en 2009 et 2010, représentant <20% des souches invasives, la fréquence de ce génotype *emm1* est restée stable entre 2015 et 2016.
- Les souches ***emm89*** représentent 18% des souches invasives (n=135). Une augmentation, depuis 2011, de la fréquence de ce génotype est observée, atteignant 19% des souches invasives en 2015 et 18% en 2016. 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.
- Le génotype ***emm12*** (n=57) représente 8% des souches invasives. La fréquence de génotype resté stable à 6% depuis 2012, atteint 8% en 2016. Pour la première fois depuis 2007, les souches de génotype *emm12* sont parmi les 4 génotypes prédominants responsables d'infections invasives chez l'adulte.
- Les souches ***emm28*** représentent 8% des souches invasives (n=55). 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 2016. Pour la première fois depuis 2007, le génotype *emm28* n'appartient pas aux 3 génotypes dominants et constitue le quatrième génotype en termes de fréquence.

Les 6 génotypes suivants, *emm3*, *emm4*, *emm6*, *emm75*, *emm77* et *emm87*, représentent chacun 3 à 6% des souches invasives expertisées en 2016. 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 6% des souches invasives en 2016. La fréquence des souches de génotype *emm4*, *emm6*, *emm77* et *emm87* est restée globalement stable sur la période 2007-2016 représentant respectivement 5%, 2%, 4%, et 4% des souches invasives en 2016. La fréquence des souches *emm75* est en constante diminution depuis 2013 passant de 6% à 3% en 2016.

Les 5 génotypes *emm2*, *emm11*, *emm22*, *emm44* et *emm83* représentent chacun <2% du total des souches invasives expertisées en 2016.

Les 48 autres génotypes identifiés en 2016, regroupent 90 souches correspondant à 12,3% des souches invasives adultes. Ces génotypes incluent chacun 1 à 8 souches et représentent chacun moins de 1% des souches.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Figures 12 et 13).

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées en 2016, **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 trois autres génotypes les plus fréquents *emm12*, *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 23%, 18% et 13% des cas. **Les souches de génotype *emm3* sont également associées à une fréquence élevée de SCTS**, à savoir 24%, alors que pour l'ensemble des infections invasives, tous génotypes confondus, ce syndrome survient en moyenne dans 19,3% des cas (Fig. 12). La fréquence de survenue d'un SCTS est stable par rapport aux données 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/)).

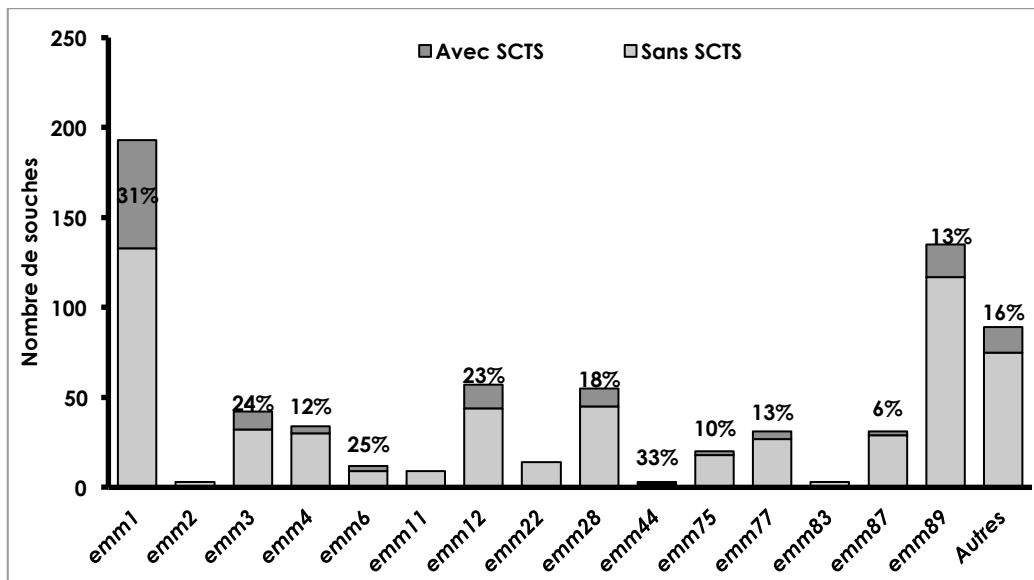


Figure 12. Répartition des 15 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en 2016 chez l'adulte.

La distribution des 15 génotypes *emm* les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 13.

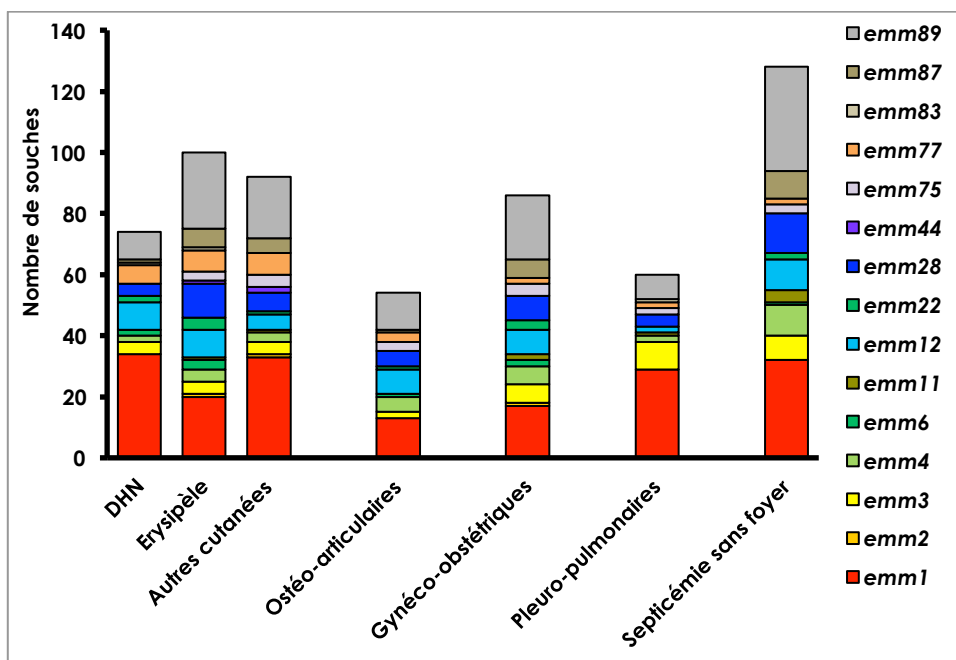


Figure 13. Répartition des 15 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2016 par le CNR-Strep.

En 2016, 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 37%, 18,9% et 31,4% 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** (37%), **emm12** (9,8%) et **emm89** (9,8%). La plupart des **infections ostéo-articulaires** étaient provoquées par des souches de génotype **emm1** (20,3%), **emm89** (18,8%) et **emm12** (12,5%). En 2016, contrairement aux années précédentes, les **infections gynéco-obstétricales** impliquaient dans 21% des cas des souches de génotype **emm89** et dans 17% des cas des souches des souches de génotype **emm1**, les souches de génotype **emm28** ne

représentant que 8% de ce type de manifestation clinique. Les **infections pleuro-pulmonaires** étaient principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* et *emm3* dont la fréquence s'élevait respectivement à 45,3% et 14,1%. Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes ***emm1*** (21,5%) et *emm89* (22,8%).

Profils génétiques des gènes codant les toxines ou superantigènes streptococciques.

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 33%, 49%, 18% et 98% des souches de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2016. Cette répartition est remarquablement stable depuis 2007. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2016 est représentée dans la Figure 14.

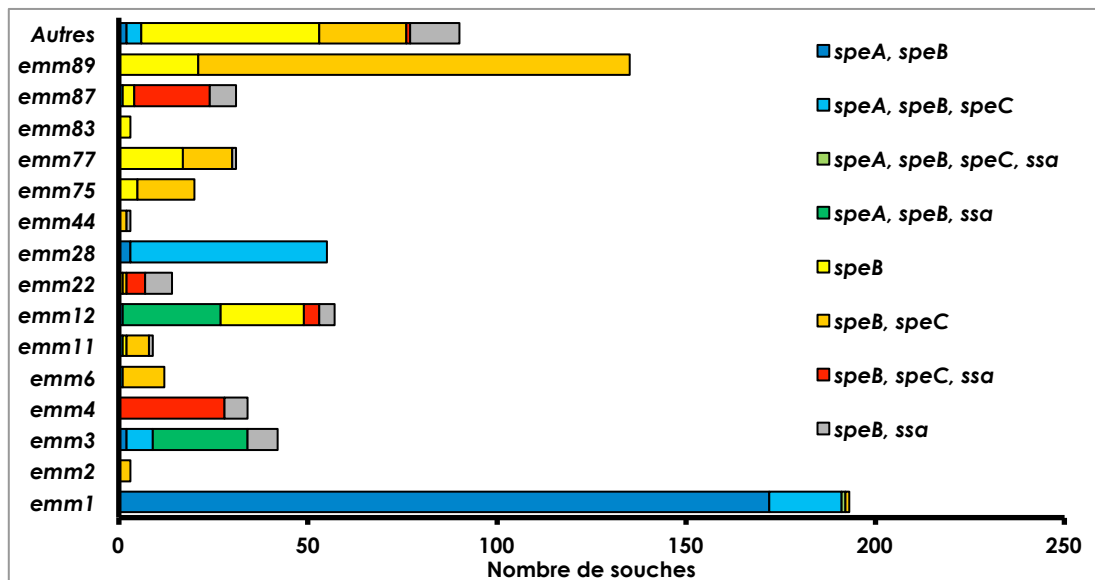


Figure 14. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 15 génotypes majoritaires des 732 souches invasives de SGA expertisées en 2016.

En 2016, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* est similaire à celle observée depuis 2007. *speA* localisé sur un prophage a été détecté chez 239 souches (32,7%), en particulier de génotype *emm1* (n=192 ; 80,3% ; p<0,0001) et *emm3* (n=34 ; 14,2% ; p<0,0001). Les autres souches porteuses de *speA* (13 ; 5,4%) se répartissaient parmi 7 génotypes différents. *speC* a été retrouvé parmi 14 des 15 génotypes *emm* les plus fréquents, notamment dans plus de 81% 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*, *emm28*, *emm75*, *emm83* et *emm89*. Les souches porteuses de *ssa* représentent plus de 78% des souches de génotype *emm3*, *emm4*, *emm22* et *emm87* (p<0,0001). Le gène *sic* a été détecté parmi les 193 souches de génotype *emm1* expertisées à l'exception d'une seule.

SGA et infections de l'enfant

En 2016, **173 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<16 ans) ont été expertisées dont **134** étaient responsables d'**infections invasives** et **39** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**. 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 173 souches pédiatriques de SGA sont indiqués ci-dessous dans la Figure 15.

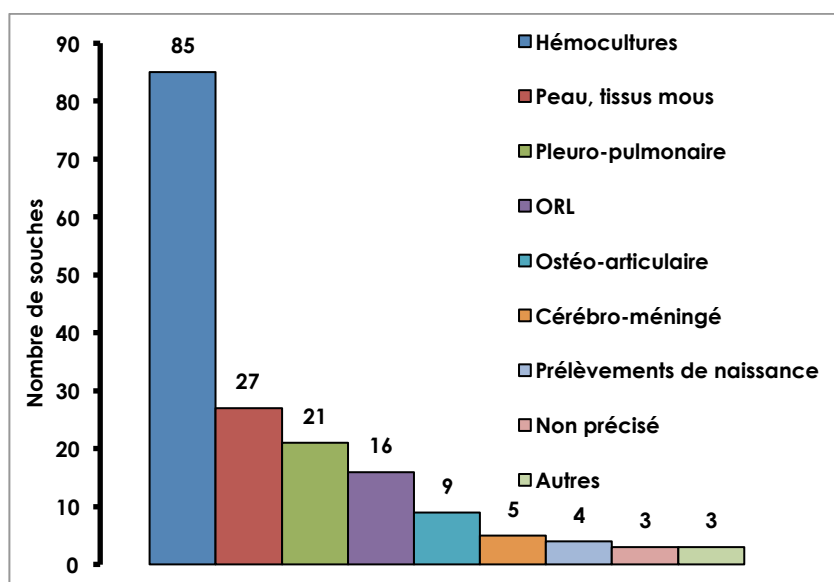


Figure 15. Répartition par type de prélèvement des 173 souches pédiatriques de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2016.

La majorité des souches a été isolée dans des hémocultures (49,1%), des prélèvements de peau et tissus mous (15,6%) et des prélèvements pleuro-pulmonaires (12,1%). Les 3 souches de SGA isolées des autres sites anatomiques provenaient d'un liquide péritonéal, urines (n=1) et d'un prélèvement vaginal. Trois souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée.

Le détail des 134 infections invasives pédiatriques est présenté dans le Tableau II.

Tableau II. Infections invasives pédiatriques dues aux 134 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2016.

Type d'infection	Infections invasives		Hémocultures positives		SCTS		Décès	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Infections pleuro-pulmonaires	29	21,6	9	31	8	27,6	1	3,4
Infections dermatologiques								
DHN	5	3,7	3	60	0	0	0	0
Erysipèle	2	1,5	1	50	0	0	0	0
Autres infections cutanées	20	14,9	16	80	1	5	1	5
Infections ostéo-articulaires	26	19,4	16	61,5	2	7,7	1	3,8
Septicémie sans foyer	23	17,2	23	100	3	13	0	0
ORL	16	11,9	15	93,8	1	6,3	0	0
Infections cérébro-méningées	7	5,2	2	28,6	0	0	1	14,3
Infections intra-abdominales	2	1,5	0	0	1	50	0	0
Infections néonatales	1	0,7	0	0	0	0	0	0
Autres	3	2,2	0	0	1	33,3	3	100

En 2016, 77,5% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (134/173). **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient le premier grand type d'infections invasives (21,6% ; n=29)**, accompagnées d'une pleurésie dans 62% (n=18) des cas. Une surinfection pulmonaire à SGA de 3 cas de grippe a été rapportée. Il est à noter une augmentation de la fréquence des infections pulmonaires à SGA en 2016 comparativement aux années précédentes. **Les infections dermatologiques (n=27) représentaient 20,1%** incluant 5 cas de DHN, 2 cas d'érysipèle, 20 autres types d'infections cutanées. Des surinfections à SGA dans le cadre de varicelle ont été répertoriées dans 8 cas. **Les infections ostéo-articulaires représentaient 19,4% des cas** incluant 15 arthrites (57,7%) simples et 11 infections osseuses, principalement des ostéomyélites (42,3%). **Les septicémies sans foyer infectieux identifié représentaient 17,2% des cas.** Un SCTS a été identifié chez 77 patients (12,7%) dont 3 cas (3,9%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 134 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2016, 6 décès (4,5%) ont été signalés. Ces chiffres sont inférieurs aux données observées pour la période 2011-2015 puisque la mortalité globale observée était de 10%.

Les différents types de manifestations cliniques pédiatriques des infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2016 sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 16.

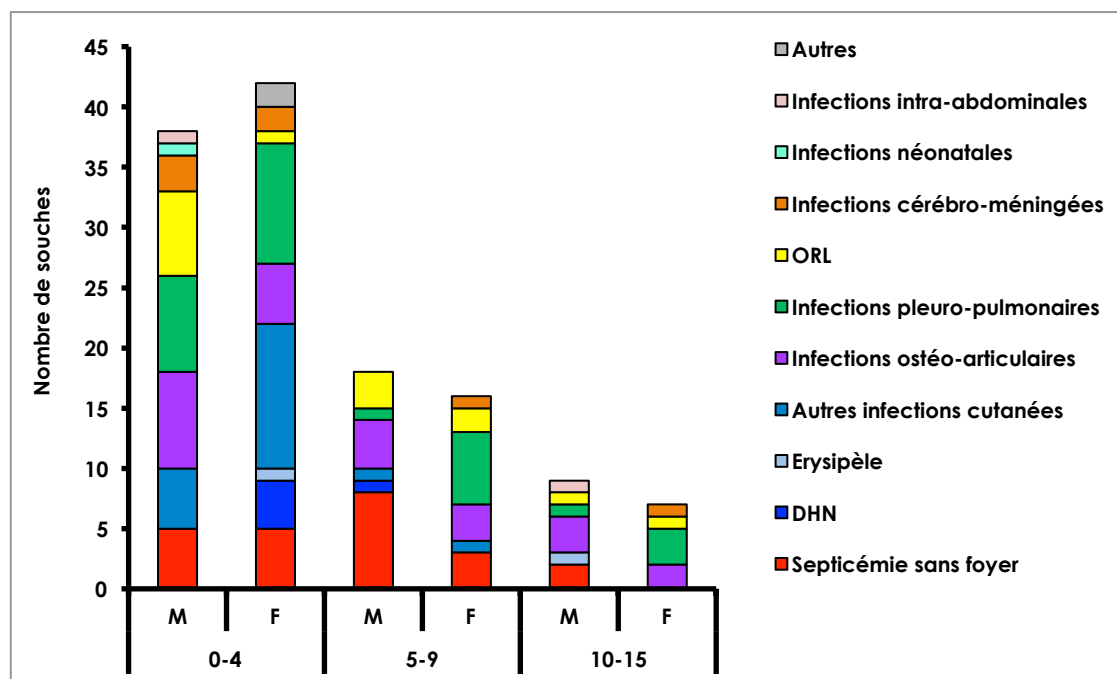


Figure 16. Distribution démographique des différents types de manifestations cliniques des 134 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2016.

Les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 60,4% des cas d'enfants âgés de moins de 5 ans (n=81) et dans 50,7% des cas d'enfants de sexe féminin (n=68).

Les infections de la peau et des tissus mous étaient prédominantes chez les enfants avant 5 ans. Au contraire chez les enfants entre 5 et 9 ans, les septicémies sans foyer identifié étaient majoritaires. En 2016, seules 16 (11,9%) infections invasives à SGA ont été décrites pour la tranche d'âge 10-15 ans.

Les **39 infections non invasives et colonisations** comportaient : 18 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 17 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 3 cas de colonisations du liquide gastrique et 1 cas d'infection ou colonisations génito-urinaires.

Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires des 134 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 17, 18 et 19).

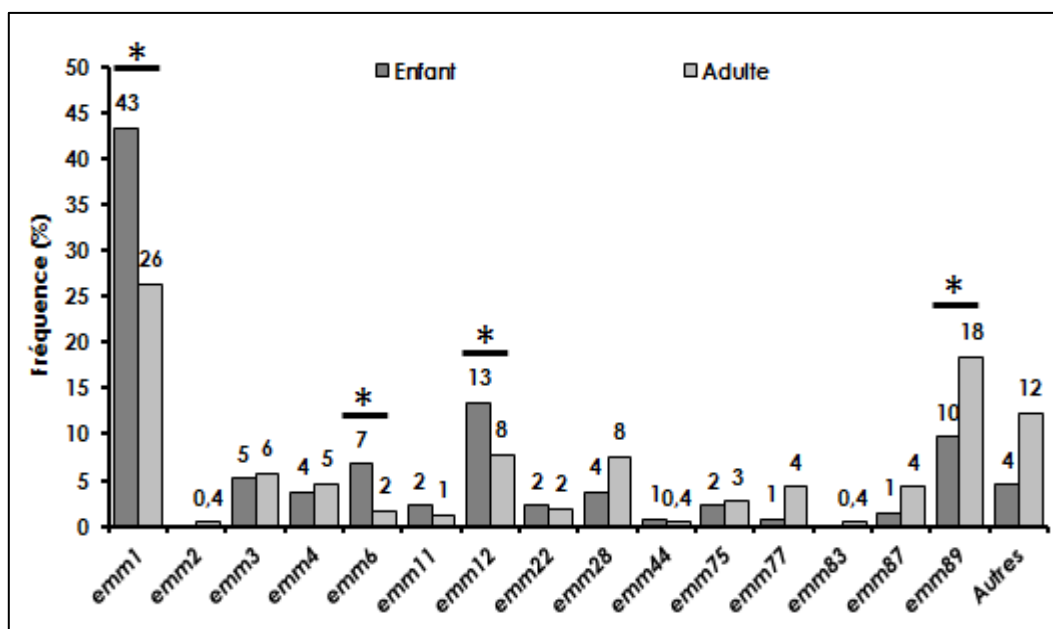


Figure 17. Comparaison adulte/enfant de la distribution des 15 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives décrites par le CNR-Strep en 2016.

Chez l'enfant 19 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* (43%), *emm12* (13%), et *emm89* (10%), représentant 66% des souches invasives totales (n=134).

- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 43% des souches invasives (n=58). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ($p < 0,0001$).
- Les souches **emm12** représentent 13% des souches invasives (n=18). Malgré l'augmentation du nombre de souches responsables d'infections invasives chez l'adulte observée en 2016, ce génotype est significativement plus fréquent que chez l'adulte ($p = 0,02$).
- Le génotype **emm89** représente 10% des souches invasives pédiatriques (n=13), se situant en troisième position. Une augmentation constante de la fréquence des souches invasives pédiatriques de génotype *emm89* a été observée entre 2011 et 2016, passant de 6% à 10%. Cependant leur fréquence au sein des infections pédiatriques reste inférieure à celle observée chez l'adulte ($p = 0,01$).

Les 8 génotypes suivants : *emm3*, *emm4*, *emm6*, *emm11*, *emm22*, *emm28*, *emm75* et *emm87* représentent chacun 2 à 7% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2016. Parmi eux, les souches de génotype *emm28* sont 2 fois moins fréquentes dans les invasives pédiatriques que chez l'adulte ne représentant 4% des souches. Au contraire, les génotypes *emm6*, *emm11* et *emm22* sont plus fréquents que chez l'adulte.

Les génotypes *emm44* et *emm77* représentent chacun 1% des souches invasives pédiatriques.

Les génotypes *emm2* et *emm83* n'ont pas été identifiés parmi les souches invasives pédiatriques.

L'augmentation de fréquence des souches pédiatriques de génotype *emm89* observée depuis 2011 se confirme en 2016.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques.

Un **syndrome de choc toxique streptococcique** a été décrit en 2016 dans 12,7% des infections invasives pédiatriques (Fig. 18). Cette fréquence est inférieure à celle rapportée chez l'adulte (19,3%). Les souches responsables de SCTS se répartissaient parmi 7 des 15 génotypes *emm* les plus fréquents. Comme au cours des infections invasives de l'adulte, **les souches pédiatriques de génotype *emm1* sont associées dans 19% des cas à un SCTS ($p=0,05$)**. Au contraire, seules 14% des souches pédiatriques de génotype *emm3* sont associées à la survenue d'un SCTS alors que ce taux atteint 24% chez l'adulte avec les souches de génotype *emm3*. Aucun cas pédiatrique de SCTS n'a été décrit avec des souches de génotype *emm4*, *emm6*, *emm28*, *emm44*, *emm77* et *emm87* alors que ces génotypes sont associés à la survenue d'un SCTS dans respectivement 12%, 25%, 18%, 33%, 13% et 6% des infections chez l'adulte.

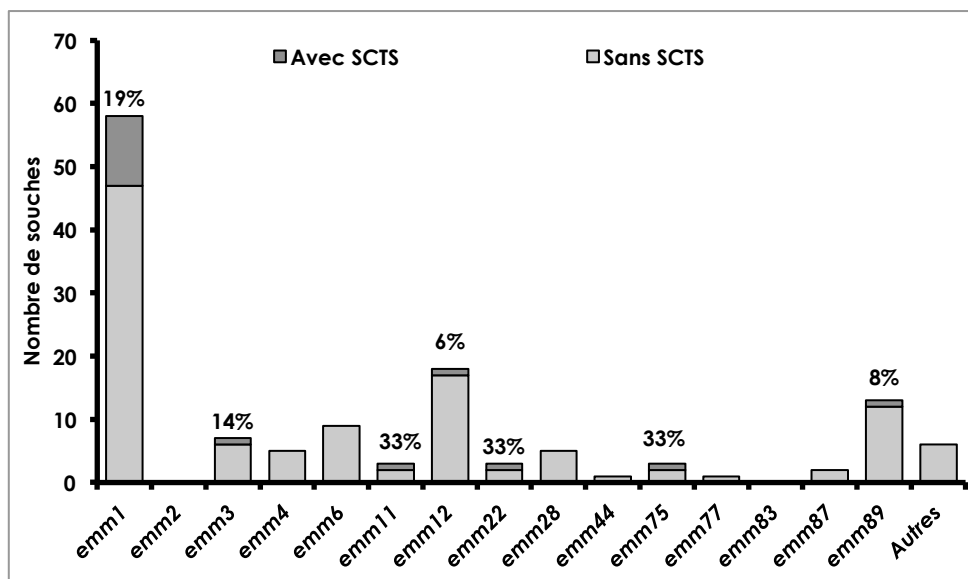


Figure 18. Répartition des souches invasives pédiatriques responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en fonction du génotype.

La distribution des génotypes les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 19.

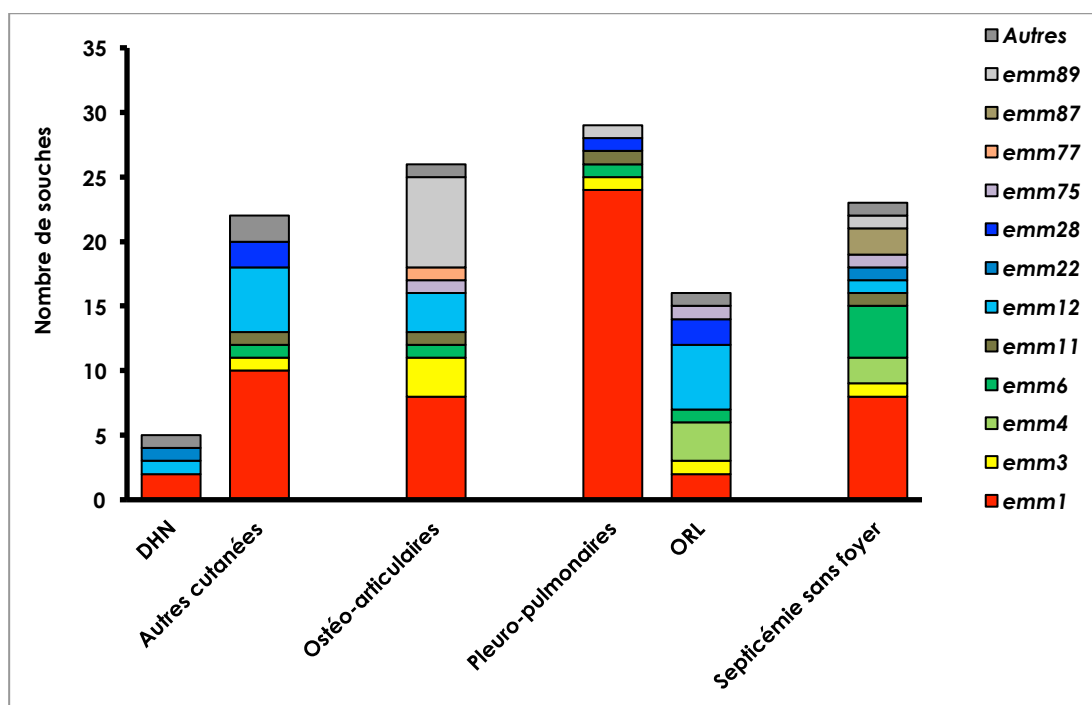


Figure 19. Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep (2011-2015).

Les infections pédiatriques de la **peau et des tissus mous** décrites en 2016 par le CNR-Strep impliquaient majoritairement des souches de génotypes **emm1** (44,4%) et **emm12** (22,2%). Les souches de génotype **emm1** étaient également les plus fréquentes parmi les **infections pédiatriques pleuro-pulmonaires** atteignant un taux de 82,8%. Les infections pédiatriques **ostéo-articulaires** étaient provoquées dans 30,8% des cas par des souches de génotypes **emm1** ou **emm89** (26,9%). Les **infections ORL** impliquaient dans 31,3% des cas des souches **emm12** ou **emm4** (18,8%). Enfin les **septicémies sans foyer identifié** impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (34,8%) et **emm6** (17,4%).

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 49%, 48%, 13% et 99% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2016. Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes *emm* identifiés en 2016 parmi les souches pédiatriques invasives est représentée dans la Figure 20.

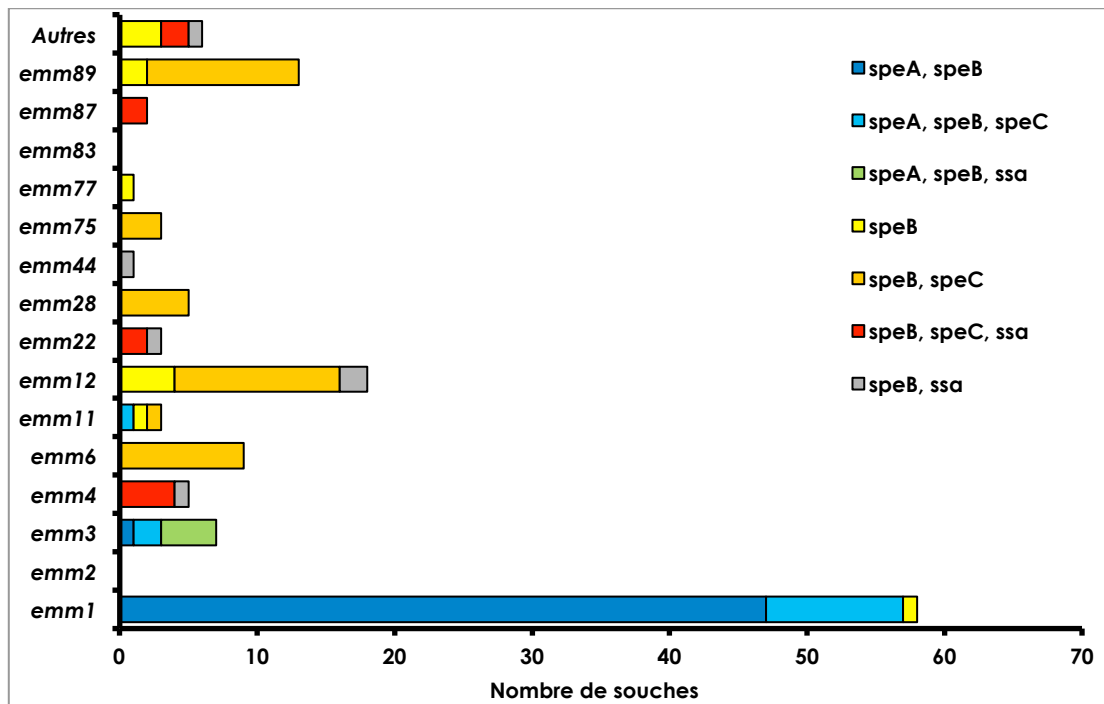


Figure 20. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 134 souches pédiatriques invasives de SGA expertisées en 2016.

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.

En 2016, nous confirmons l'augmentation du nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep décrite depuis 2011. 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 une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches emm12. Ces dernières atteignant une fréquence comparable à celle des souches emm28. **Nous confirmons également l'augmentation de la fréquence des infections invasives, chez l'adulte comme chez l'enfant, par des souches emm89.** L'augmentation de la fréquence des souches invasives emm12 et emm89 se fait au dépend du génotype emm28. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

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

Entre janvier 2016 et décembre 2016, 474 souches de SGB ont été expertisées par le CNR-Strep. Cet effectif annuel est en constante augmentation depuis 2007. La répartition sur le territoire de l'origine géographique de ces 474 souches de SGB est indiquée sur la Figure 21.

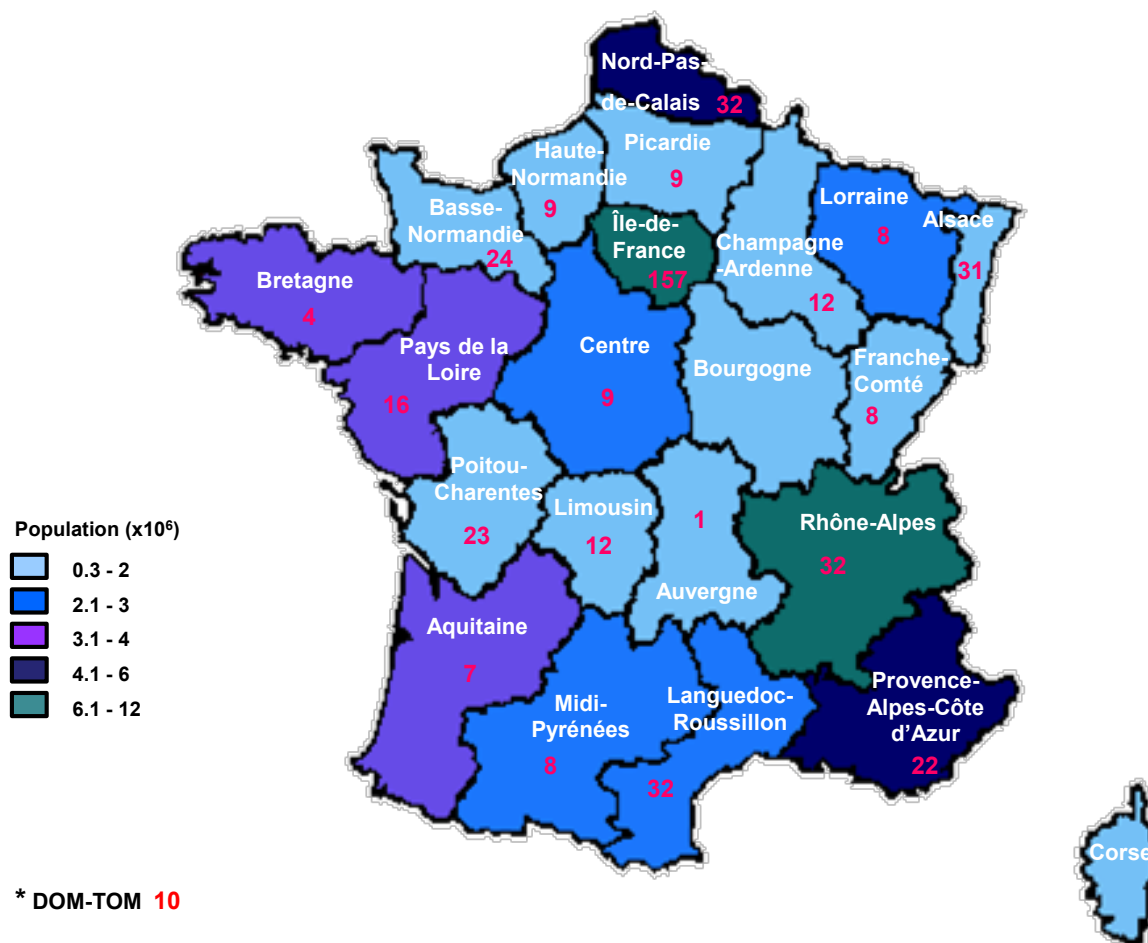


Figure 21. Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2016 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2017).

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.

SGB et infections néonatales invasives

En 2016, 138 épisodes d'infections néonatales invasives prouvées (souches isolées à partir de sites normalement stériles (hémocultures et/ou liquide céphalorachidien, ponction articulaire, pleurale, pus profond) ont été analysées par le CNR-Strep (Fig. 22).

Nous confirmons l'augmentation du nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysées par le CNR-Strep notamment depuis 2013. En effet, cet effectif a quasiment doublé entre 2007 et 2016, s'élevant à 138 pour l'année 2016 (Fig. 22). 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 2016, le recrutement par le CNR-Strep est estimé à environ 30,7% 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 2015 à 61,4/100.000 enfants de moins de 1 an, soit environ 450 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 35-37 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. 22)**. De manière inattendue, un infléchissement de cette tendance a été observé en 2015, les IP s'élevant à 34% des infections néonatales à SGB. Cette tendance se confirme en 2016, car sur un total de 138 épisodes d'infections néonatales enregistrés par le CNR-Strep, 41 (30%) et 97 (70%) sont des IP et des IT, respectivement. Les raisons d'une telle tendance posent questions et méritent d'être investiguées en lien avec Santé Publique France.

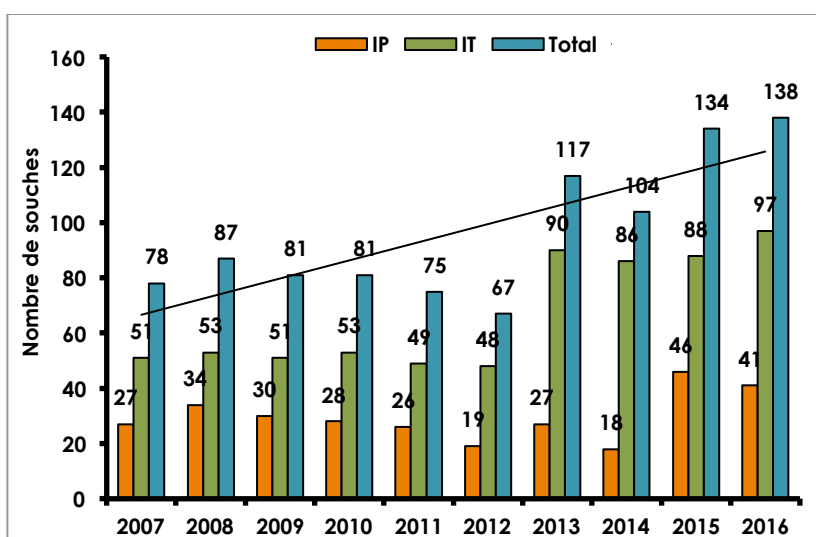


Figure 22. Répartition en nombre de cas des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

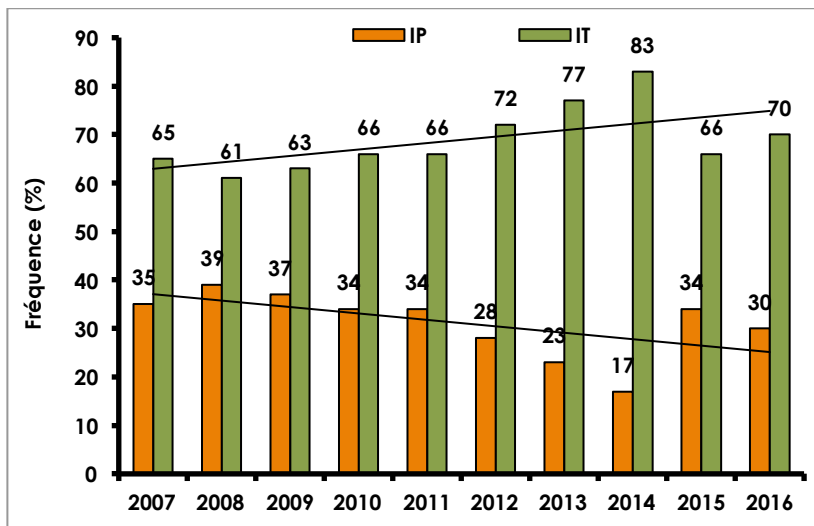


Figure 23. Evolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 24). En 2016 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 22 % versus 37%.**

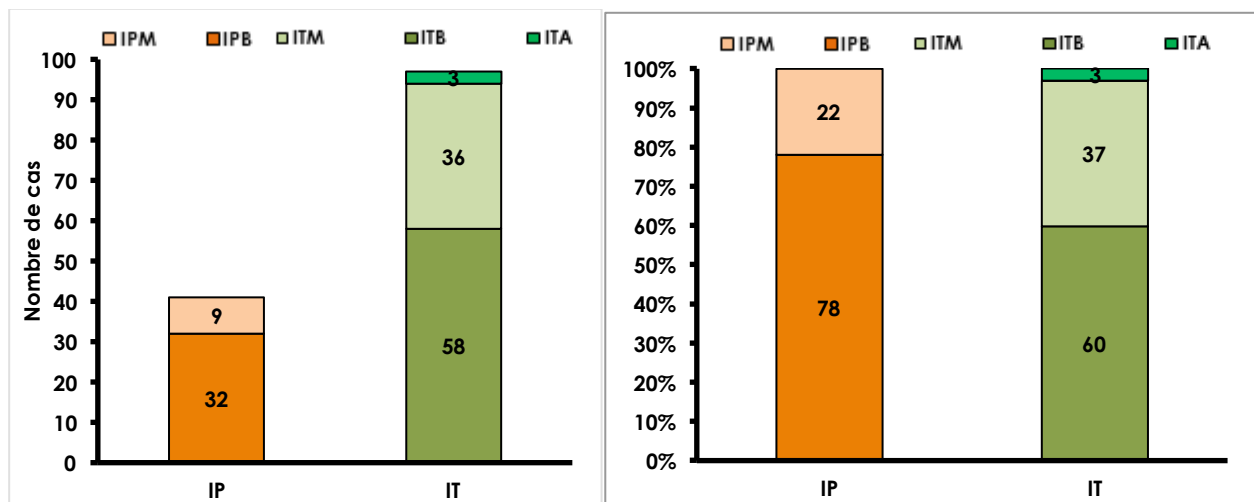


Figure 24. Répartition des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB expertisées en 2016 en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

Infections précoces à SGB

En 2016, 41 souches de SGB (30%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 75% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2016, dans 78% des cas (n=32) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 22% (n=9) par une méningite. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2007-2016 (Fig. 25).

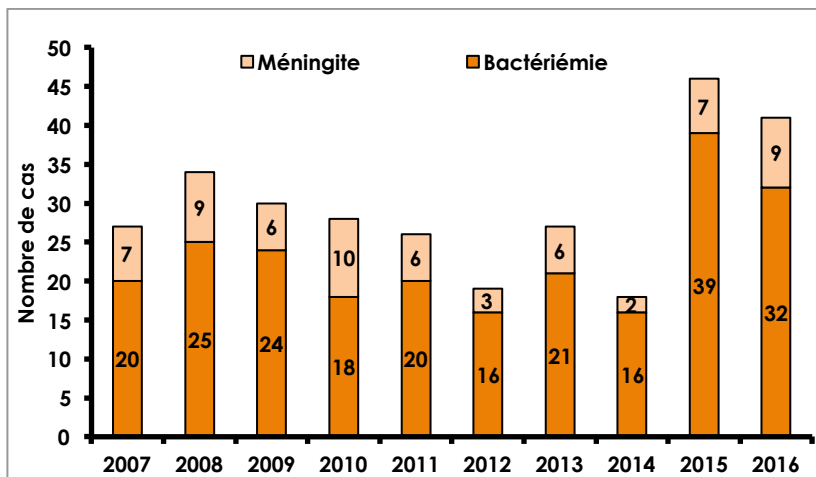


Figure 25. Répartition 2007-2016 des infections invasives néonatales précoces (IP) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique. Les chiffres dans les barres représentent le nombre de cas de méningite ou bactériémie pour l'année correspondante.

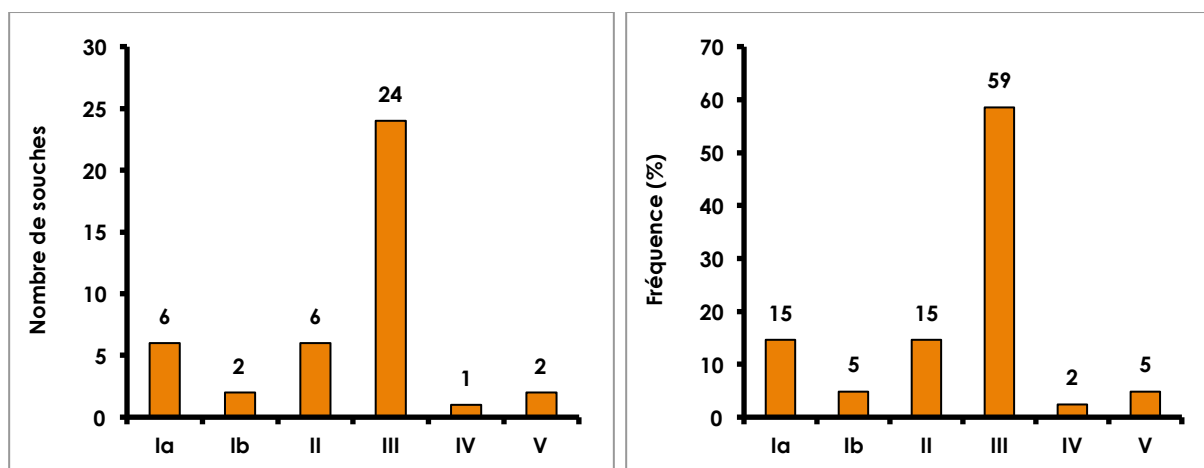


Figure 26. Distribution en % et en nombre de souches des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces en 2016.

La répartition des SC est variable en fonction de la symptomatologie clinique (Fig. 26 et 27). Concernant les méningites, les **souches de SC III sont largement majoritaires et représentent en 2016 plus de 70% des cas de méningite**. Depuis 2013, la proportion des souches de SC Ia responsables de méningite a augmenté pour se stabiliser autour de 11% en 2016. 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, en 2016, que 53% des souches isolées. Ces données confirment que **les souches de SC Ia et III sont responsables plus de 70% des infections néonatales précoces** alors que des souches de SC Ib, II, IV et V le sont beaucoup plus rarement. En 2016, une souche de SC Ib a été associée à une méningite dans le cadre d'une IP comme sur la période 2007-2015.

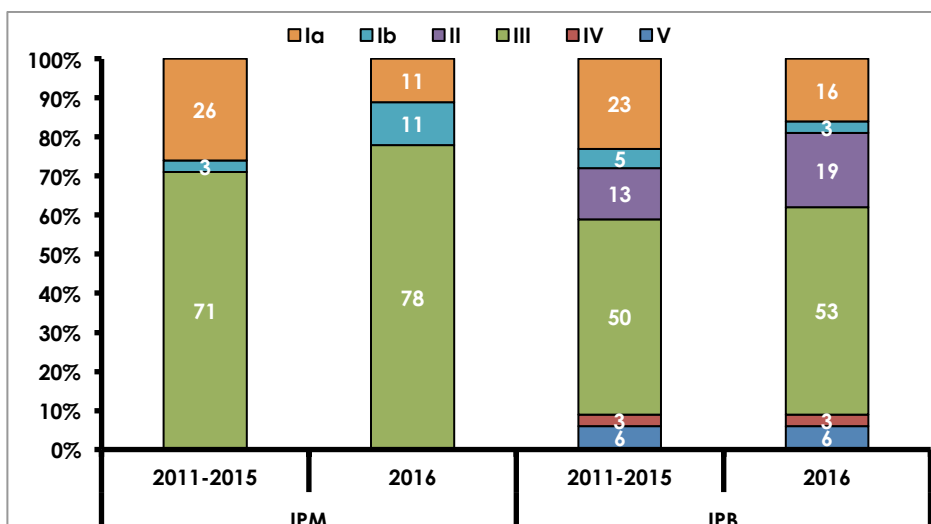


Figure 27. Répartition 2011-2016 en % des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces (IP) en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie, M : méningite).

Infections tardives à SGB

En 2016, 97 souches de SGB (70%) 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 32 jours** (écart 7 j - 89 j) et dans plus de 80% des cas les IT surviennent avant la fin du 2^{ème} mois de naissance (résultats non montrés). En 2016 **une méningite est associée à l'IT dans 37% des cas** (n=36 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 60% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=58 ; LCR dont la culture était négative à SGB ou non précisée). Les 3 autres manifestations cliniques incluaient, un cas infection ostéo-articulaire, une pyélonéphrite, une pleuro-pneumopathie et dans le dernier cas, la souche provenait de prélèvements d'autopsie (Fig. 28).

En 2016, si le nombre de méningites est sensiblement similaire, le nombre de bactériémies **est en augmentation** et ce depuis 2012. Depuis 2012, les IT se manifestent dans plus de la moitié des cas par une bactériémie isolée pour atteindre 60% des cas en 2016.

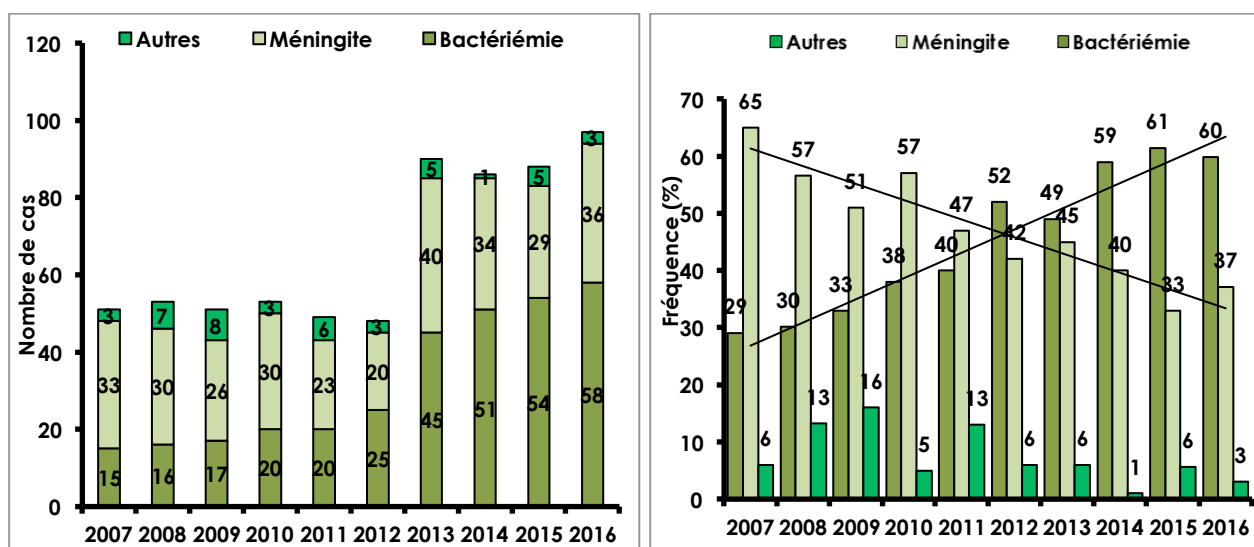


Figure 28. Evolution 2007-2016 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

En 2016, la distribution des SC a montré que **79% des souches étaient de SC III**, 15% de SC Ia, 2% du SC Ib, 1% du SC II, 1% du SC IV et 1% du SC V. La répartition en fonction de la

symptomatologie est sensiblement la même que sur la période 2011-2015, **le SC III représentant 81% des isolats de méningites et 79% des isolats de bactériémies** (Fig. 29).

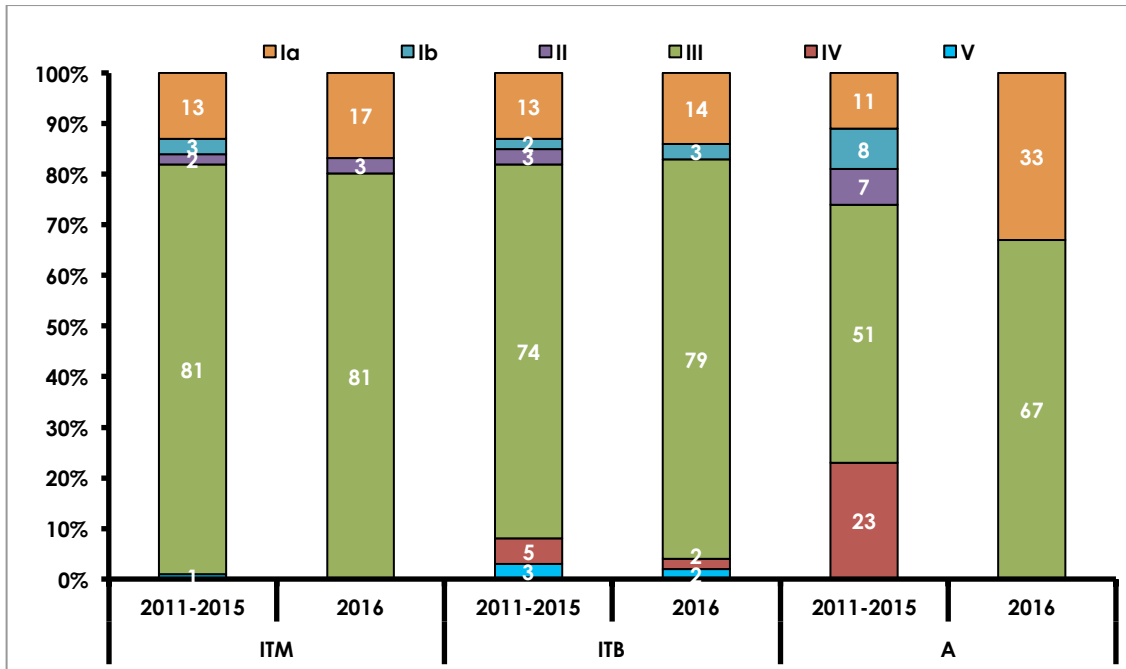


Figure 29. Répartition 2011-2016 des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives (IT) en fonction de la symptomatologie clinique (M : méningite ; B : bactériémie ; Autres).

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. Les données 2016 du CNR confirment ces résultats (Fig. 30). 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).

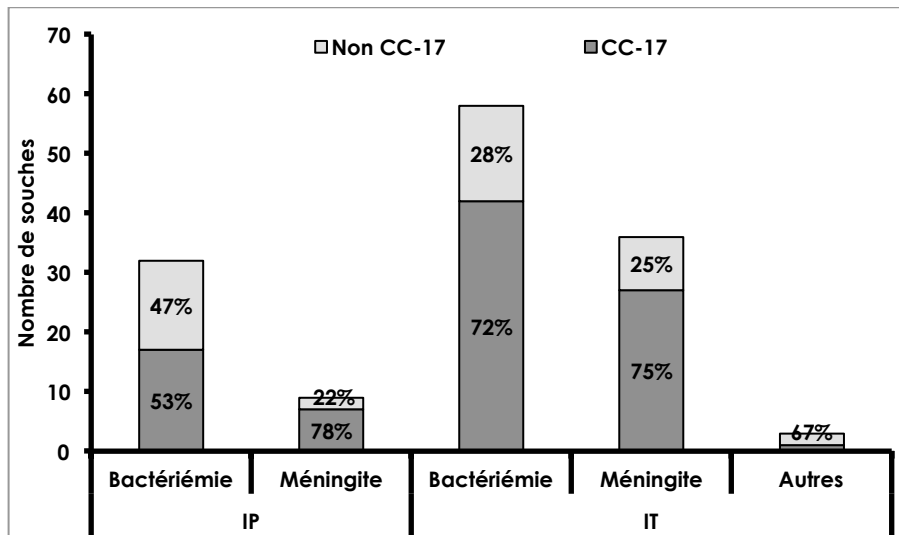


Figure 30. Répartition des souches décrites en 2016 appartenant au CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB en fonction de la symptomatologie clinique (B : bactériémie ; M : méningite ; Autres : A).

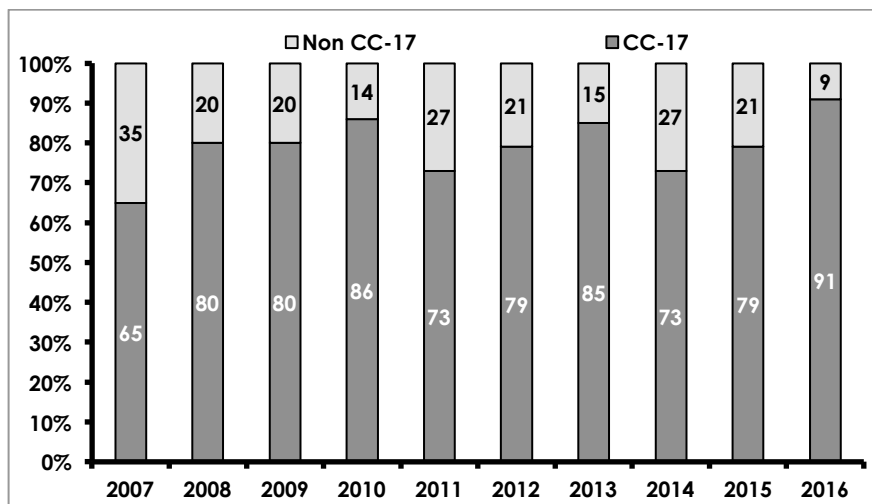


Figure 31. Répartition entre 2007-2016 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.

La fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SC III responsables d'IT est remarquablement stable sur la période 2007-2016, la valeur moyenne s'élevant à 79% (Fig. 31). 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 détaillé sur la Figure 32.

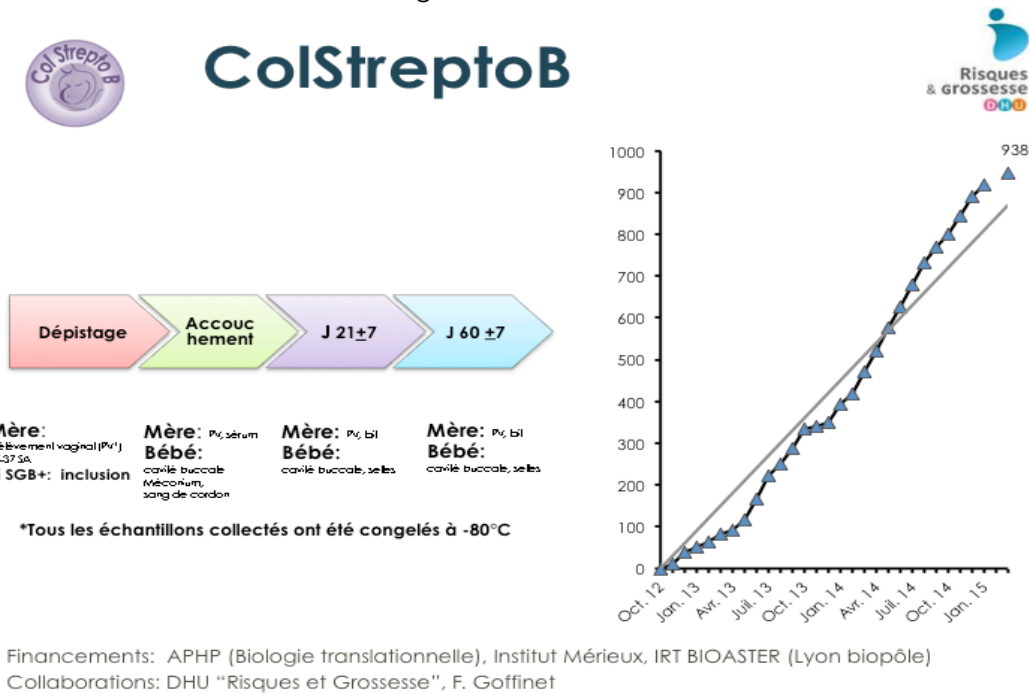


Figure 32. Descriptif du protocole ColStreptoB et évolution des inclusions en fonction du temps.

2833 souches collectées ont été analysées. Pour chaque souche un génotypage 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 génotypes 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. 33A).

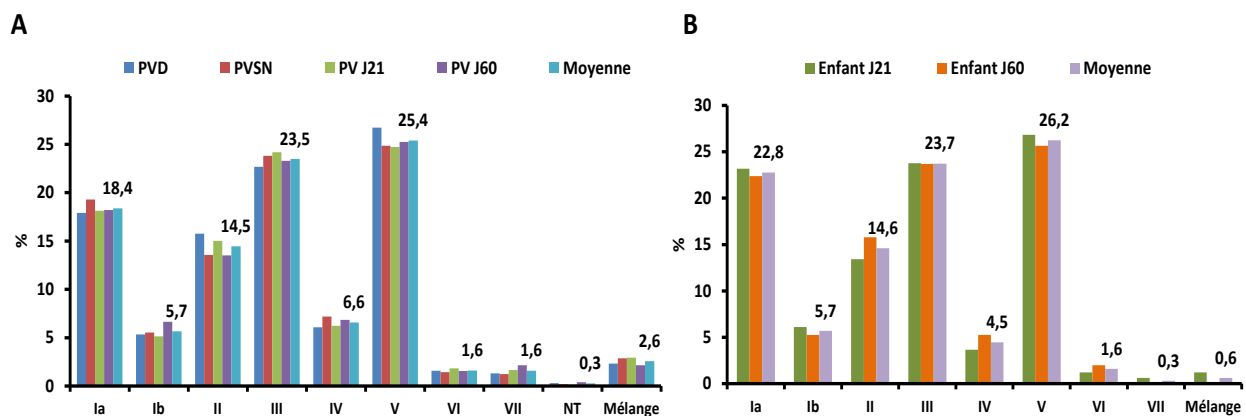


Figure 33. Répartition des génotypes capsulaires dans les PV (A) et dans les selles des enfants (B) en fonction du temps.

Chez les enfants, la répartition en % des génotypes capsulaires par ordre de fréquence décroissante est représentée sur la Figure 33B.

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)56%) sont CC-17.

En 2016, les résultats du CNR-Strep en matière d'épidémiologie d'infections néonatales à SGB soulignent :

1. La poursuite de l'amélioration de l'exhaustivité du recrutement par le CNR-Strep des souches de SGB au regard des données EPIBAC.
2. Confirmation de la réascension du nombre de cas rapportés d'infections précoces observée en 2015 (cette tendance fait 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 (73%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 76% des cas de méningites.

Sur la période 2007-2016, nous observons une augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep (Fig. 22). Nous constatons notamment une **augmentation des infections tardives** (Fig. 23) particulièrement des bactériémies, contrairement aux méningites qui restent stables (Fig. 28). Des résultats similaires ont été décrits notamment aux Pays-Bas (Bekker et al. Lancet Infect Dis. 2014).

SGB et infections invasives de l'adulte

En 2016, nous avons analysé 251 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (88%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 4%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3%), de liquide céphalorachidien (1%) ou d'autres prélèvements (4%). Les données résumées dans le Tableau III et la Figure 34 ont été comparées à la période 2011-2015.

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le Tableau IV. Les résultats obtenus confirment globalement ceux obtenus sur la période 2011-2015 ainsi que l'étude précédente (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; PMID : [21883671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883671/)).

L'âge médian en 2016 était de 70 ans (extrêmes 21-100 ans), et augmenté par rapport à la période précédente. Le sexe ratio s'est également inversé dans la tranche d'âge à partir de 65 ans, le nombre de cas décrits chez les hommes passant de 48,2 à 50,7. La répartition des infections entre les deux périodes est globalement comparable (Fig. 34). A noter qu'**en 2016, les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 129, représentant 51,4% des cas** et étaient significativement plus fréquentes à partir de 40 ans (92,2%, $p=0,0001$). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : **infections ostéo-articulaires (n=36 ; 14,3%) ; infections de la peau et des tissus mous (n=32 ; 12,7%)** ; infections gynéco-obstétricales (n=22 ; 8,8%) ; endocardites (n=11 ; 4,4%) ; méningites (n=6 ; 2,4%) ; infections urinaires (n=6 ; 2,4%) ; infections digestives (n=5 ; 2%) ; infections pulmonaires (n=3 ; 1,2%) et un cas d'infection ORL accompagnée d'une bactériémie (0,4%). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 2,4% de la totalité des infections en 2016. En 2016, la survenue d'infection ostéo-articulaire à SGB était plus fréquente chez les individus de sexe masculin à partir de 40 ans (95,8%) confirmant les données obtenues sur la période 2011-2015 et les infections gynéco-obstétricales représentent la majorité des infections de l'adulte avant 40 ans (86,4%). Les infections de la peau et des tissus mous survenaient quant à elles principalement à partir de 65 ans (75%).

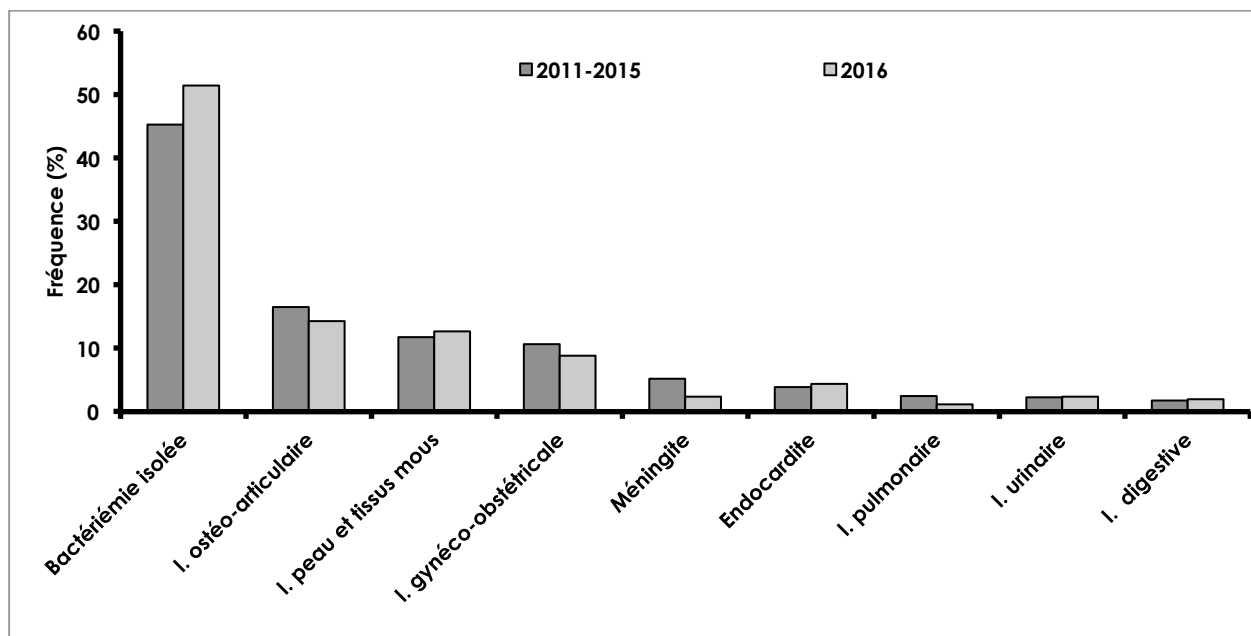


Figure 34. Comparaison de la fréquence des différentes manifestations cliniques des infections invasives de l'adulte à SGB entre 2011-2015 et 2016.

Tableau III. Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte sur les périodes 2011-2015 et 2016.

Variables	2011-2015				2016			
	Total n = 770 (%)	18-39 ans n = 124 (16)	40-64 ans n = 208 (27)	≥ 65 ans n = 438 (57)	Total n = 251 (%)	18-39 ans n = 34 (13)	40-64 ans n = 65 (26)	≥ 65 ans n = 152 (61)
Homme	349 (45,3)	25 (20,2)	113 (54,3)	211 (48,2)	123 (49)	3 (9)	43 (66,2)	77 (50,7)
Femme	421 (54,7%)	99 (79,8)	95 (45,7)	227 (51,8)	128 (51)	31 (91)	22 (33,8)	75 (49,3)
Age médian	69	30	56	80	70	32	56	80
Manifestations cliniques								
Bactériémie isolée	349 (45,3)	20 (16,1)	95 (45,7)	234 (53,4)	129 (51,4)	10 (29,4)	27 (41,5)	92 (60,5)
Infection ostéo-articulaire	127 (16,5)	9 (7,3)	48 (23,1)	70 (16)	36 (14,3)	1 (2,9)	14 (21,5)	21 (13,8)
Infection peau et tissus mous	91 (11,8)	6 (4,8)	16 (7,7)	69 (15,8)	32 (12,7)		8 (12,6)	24 (15,8)
Infection gynéco-obstétricale	82 (10,6)	72 (58,1)	10 (4,8)	0	22 (8,8)	19 (55,9)	3 (4,6)	
Méningite	40 (5,2)	9 (7,3)	13 (6,3)	18 (4,1)	6 (2,4)	2 (5,9)	1 (1,5)	3 (2)
Endocardite	30 (3,9)	1 (0,8)	11 (5,3)	18 (4,1)	11 (4,4)	1 (2,9)	4 (6,2)	6 (3,9)
Infection pulmonaire	19 (2,5)	1 (0,8)	3 (1,4)	15 (3,4)	3 (1,2)		2 (3,1)	1 (0,7)
Infection urinaire	18 (2,3)	5 (4)	6 (2,9)	7 (1,6)	6 (2,4)		4 (6,2)	2 (1,3)
Infection digestive	14 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,9)	7 (1,6)	5 (2)		2 (3,1)	3 (2)
Autres ^a					1 (0,4)	1 (2,9)		

^a : les autres manifestations cliniques incluaient un cas d'infection ORL avec bactériémie.

La répartition des sérotypes capsulaires (SC) en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 35. En 2016, **les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC V (n=81 ; 32,1%), la (n=54 ; 21,4%) et III (n=49 ; 19,4%)** qui représentent 72,9% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : Ib (n=28 ; 11,1%), II (n=27 ; 10,7%), IV (n=10 ; 4%), VI (n=2 ; 0,8%) et IX (n=1 ; 0,4%). Ces résultats sont similaires à ceux de la période 2011-2015 et ceux publiés (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011). En 2016, une **augmentation de la fréquence des souches de SC V** a été observée passant de 26% à 32% contrairement aux souches de SC Ia et IV dont la fréquence diminue. Une stabilité de la fréquence des SC II et III a été constatée. Les souches appartenant au CC-17 ne représentent que 14,3% de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte en 2016 et 72,9% des souches de SC III.

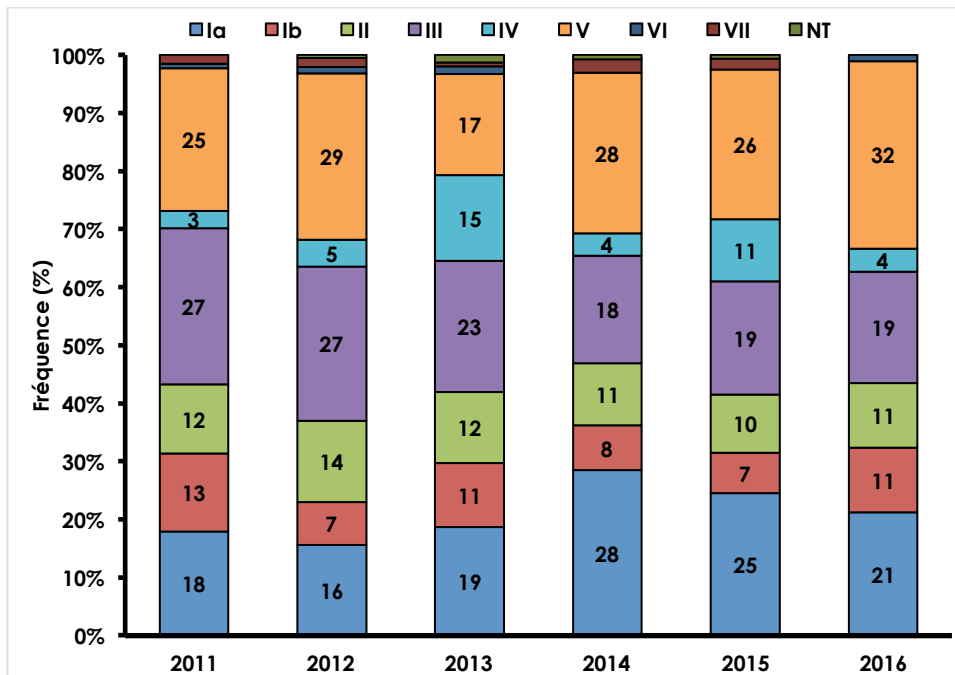


Figure 35. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives en 2016 sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges et types de manifestations cliniques (Tableau IV et Figure 36). 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 y compris dans les cas de méningite. En effet, parmi l'ensemble des 46 souches de SGB isolées de méningites chez l'adulte depuis 2011, le clone hypervirulent CC-17 n'a été détecté que dans 8 cas (17,4%). 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 IV. Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées en 2016 d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges (2011-2015).

Sérotype capsulaire	Nombre de souches (%)			
	Total n = 251 (%)	Groupe d'âges		
		18-39 ans n = 34 (13%)	40-64 ans n = 65 (26%)	≥ 65 ans n = 152 (61%)
Ia	54 (21,5)	6 (17,6)	17 (26,2)	31 (20,4)
Ib	28 (11,2)	3 (8,8)	5 (7,7)	20 (13,2)
II	27 (10,8)	6 (17,6)	1 (1,5)	20 (13,2)
III	48 (19,1)	10 (29,4)	14 (21,5)	24 (15,8)
IV	10 (4)		3 (4,6)	7 (4,6)
V	81 (32,3)	9 (26,5)	24 (36,9)	48 (31,6)
VI	2 (0,8)			2 (1,3)
IX	1 (0,4)		1 (1,5)	

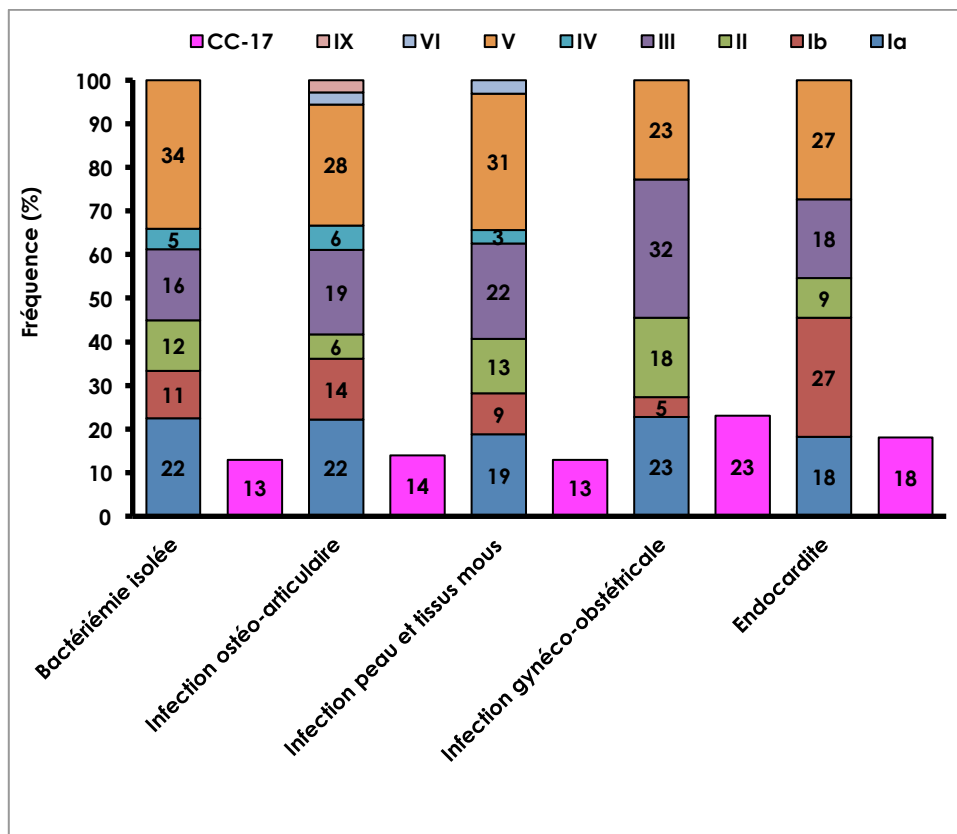


Figure 36. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB isolées en 2016 d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques.

3.1.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. En 2016, **120 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*** ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau V). 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682845/)).

Tableau V : Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2007-2016).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	17	38	45	54	37	68	74	105	78	121

Les résultats d'expertise des 120 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 37, 38 et 39.

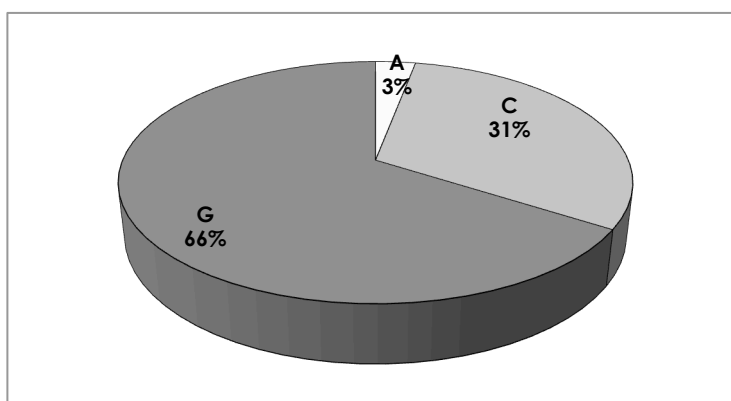


Figure 37. Distribution du groupe de Lancefield des 120 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2016.

Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Vingt-deux génotypes *emm* distincts ont été identifiés en 2016 (Fig. 38). Les trois génotypes prédominants sont STG62647, STG485 et STG6. Ces génotypes représentent respectivement 23%, 11% et 10% des souches isolées en 2016 (Fig. 38 et 39). Depuis 2011, la fréquence des souches de génotype STG62647 présente une tendance à l'augmentation, passant de 14% en 2011 à 23% en 2016. Au contraire la fréquence des souches de génotype STG6 a diminué progressivement depuis 2012 passant de 18% à 10% en 2016.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (109/120, soit 91%).

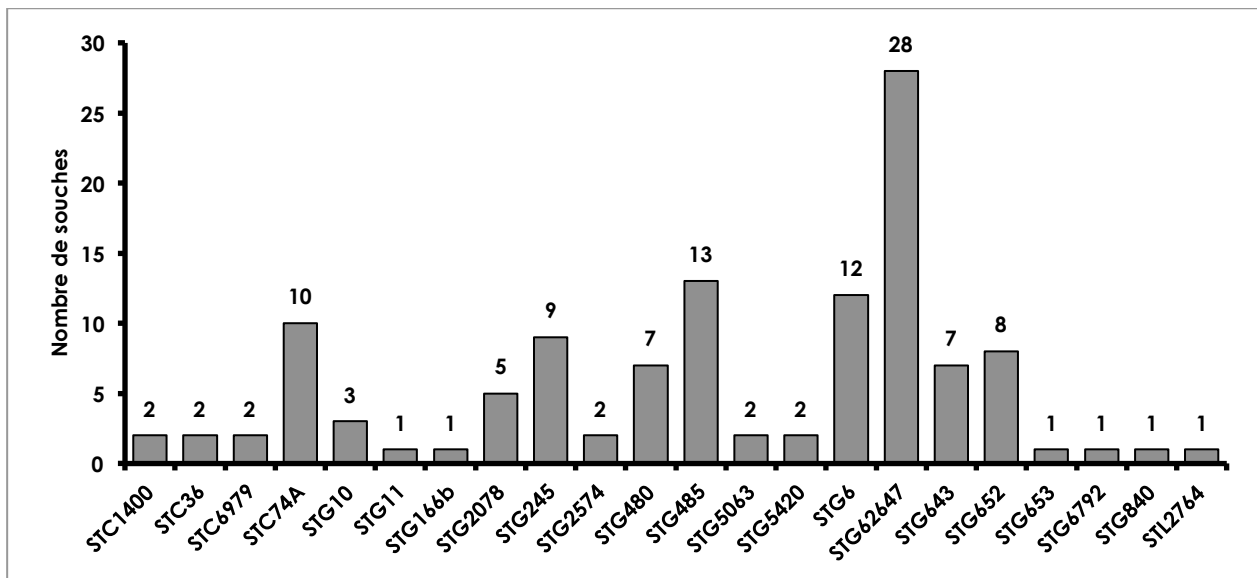


Figure 38. Distribution des principaux génotypes emm des 120 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2016.

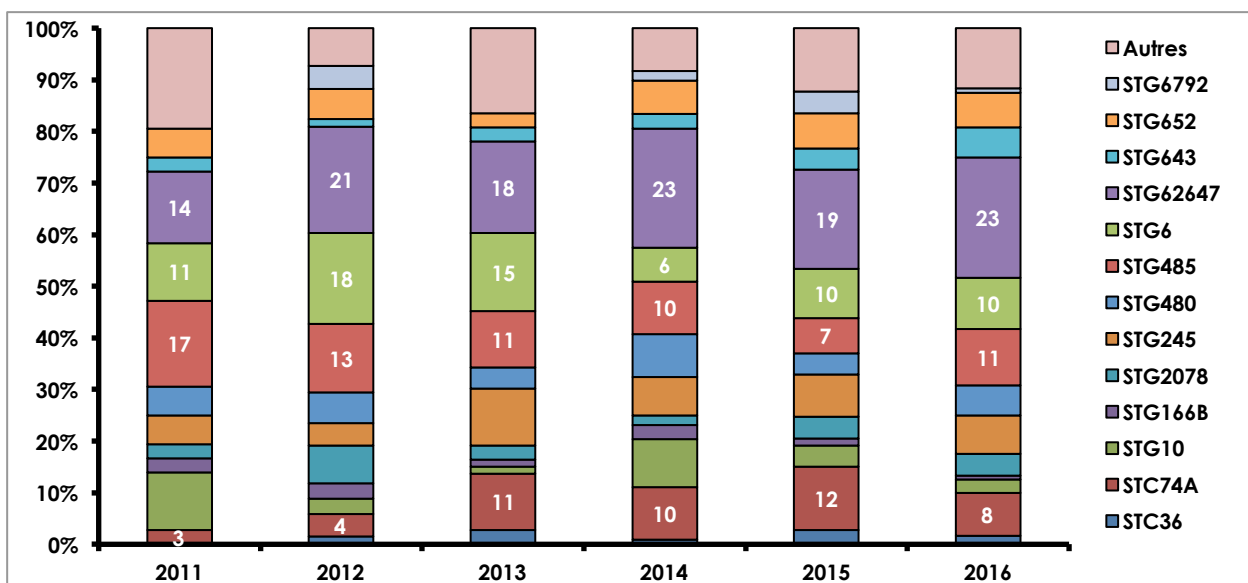


Figure 39. Fréquence des principaux génotypes emm des 516 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2011-2016).

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 en 2016 sont similaires ; l'âge médian est de 73 ans et dans 55% 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 2001-2015 augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA. Parmi les 109 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites en 2016, 42 cas (35%) étaient des infections de la peau et des tissus mous, 26 cas (22%) des bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiées et 21 cas (18%) des infections ostéo-articulaires.

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

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. En 2016, 94 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 VI).

Tableau VI. Distribution des 94 souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes (SGA, SGB, SGG, SGC)) et genres apparentés expertisées en 2016 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe <i>mitis</i>	24
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	22
<i>Aerococcus</i>	18
Groupe <i>milleri</i>	14
Groupe <i>salivarius</i>	5
Origine animale	2
<i>Granulicatella</i>	2
<i>Abiotrophia</i>	2
<i>Globicatella</i>	1
<i>Dolosigranulum</i>	1
<i>Helcococcus</i>	1
<i>Lactobacillus</i>	1
<i>Gemella</i>	1

Parmi les souches du genre *Streptococcus* celles appartenant aux groupes *mitis* et au complexe *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* sont les plus fréquentes s'élevant respectivement à 24 et 22 souches. Parmi les souches appartenant aux genres apparentés les souches d'*Aerococcus* sont les plus représentées (n=18).

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

3.2.A. SGA et antibiotiques

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2006, restent sensibles aux β -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 2016 (Fig. 40). L'inflexion observée en 2015 pour la résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques ne s'est pas confirmée en 2016.

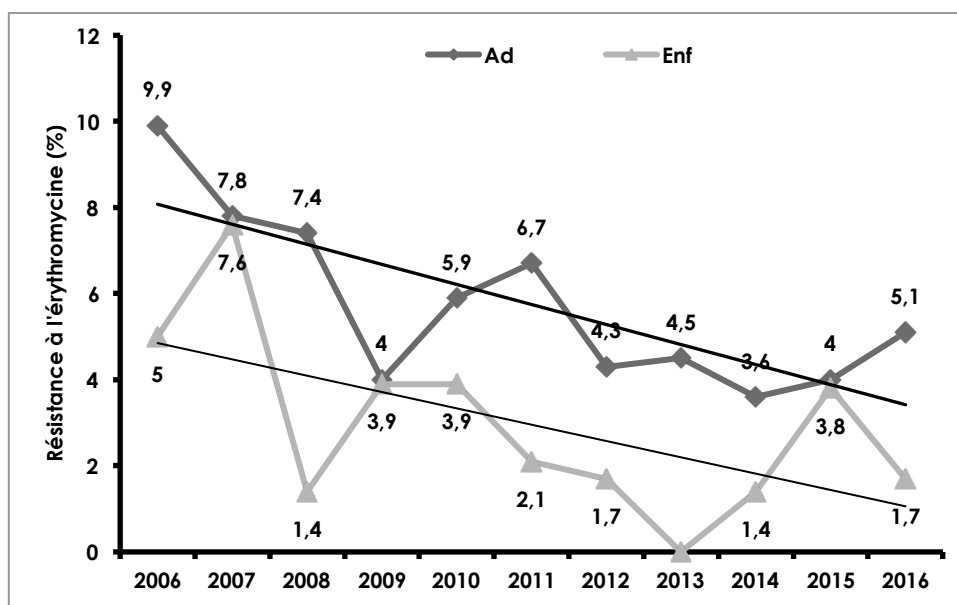


Figure 40 Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2006 et 2016.

Parmi les 44 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2016, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B inducible pour 25 souches (56,8%), MLS_B constitutif pour 17 souches (38,6%) et 2 souches (4,5%) présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Tableau VII et Figure 41.

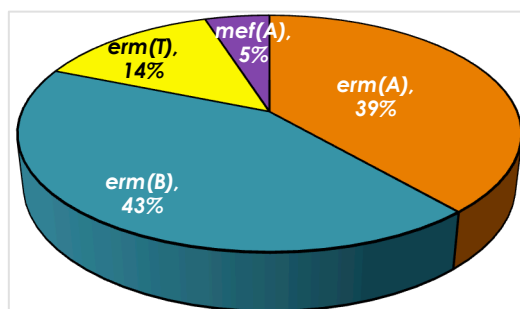


Figure 41. Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA pertisées en 2016.

Tableau VII. Corrélation entre le génotype *emm* et les gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées en 2016.

	Résistance (%)	Déterminant de résistance			
		<i>erm(A)</i>	<i>erm(B)</i>	<i>erm(T)</i>	<i>mef(A)</i>
<i>emm4</i>	1 (2%)		1		
<i>emm6</i>	1 (4,8%)		1		
<i>emm8</i>	1 (100%)	1			
<i>emm9</i>	1 (33,3%)		1		
<i>emm11</i>	3 (23,1%)		3		
<i>emm12</i>	1 (1,5%)		1		
<i>emm22</i>	1 (5,6%)		1		
<i>emm28</i>	1 (1,6%)	1			
<i>emm42</i>	1 (100%)		1		
<i>emm58</i>	2 (40%)	1	1		
<i>emm66</i>	1 (100%)				1
<i>emm75</i>	1 (3,6%)		1		
<i>emm76</i>	1 (50%)		1		
<i>emm77</i>	18 (51,4%)	12		6	p<0,001
<i>emm87</i>	1 (2,9%)				1
<i>emm89</i>	4 (2,3%)		4		
<i>emm94</i>	1 (12,5%)	1			
<i>emm102</i>	1 (25%)		1		
<i>emm124</i>	1 (100%)		1		
<i>emm144</i>	1 (100%)		1		
<i>emm169</i>	1 (100%)	1			

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 44 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2016, a permis de mettre en évidence 17 (39%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 19 (43%) souches porteuses du gène *erm(B)*, 6 souches porteuses de *erm(T)* (14%) et 2(5%) souches porteuses du gène *mef(A)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)*, a été identifié chez 2 des souches résistantes à l'érythromycine. Le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 17 souches, était lié à *erm(A)* pour 4 (24%) souches et *erm(B)* pour les 13 (76%) autres souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inductible (n=25) était représenté par *erm(A)* pour 13 (52%) souches, *erm(B)* pour 6 (24%) souches et par *erm(T)* pour 6 souches (24%).

Parmi ces 44 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2016, 21 génotypes *emm* différents ont été identifiés (Tableau VII). Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=18) présentaient également une résistance à la tétracycline pour 17 d'entre elles.

Tétracyclines

La fréquence de la résistance à la tétracycline a augmenté en 2016 pour atteindre 17% des souches de SGA isolées chez l'adulte (Figure 42). Au contraire, la fréquence de **la résistance à la tétracycline pour les souches pédiatriques est stable** depuis 2014 autour de 11%.

Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez les 157 souches de SGA résistantes. Leur répartition était la suivante : 117 souches étaient porteuses du gène *tet(M)*, 20 souches possédaient le gène *tet(O)*, 2 souches possédaient le gène *tet(L)* et 2 souches possédaient le gène *tet(T)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 20 souches ; 16 souches avaient à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)* (Fig. 43). Les 157 souches résistantes à la tétracycline se répartissent parmi 58 génotypes *emm* différents.

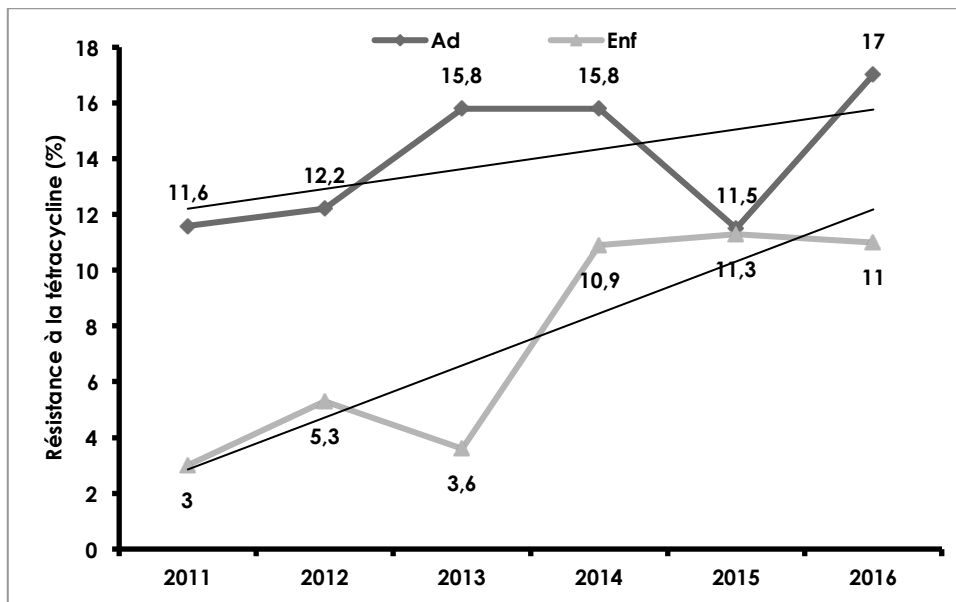


Figure 42 Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2011 et 2016.

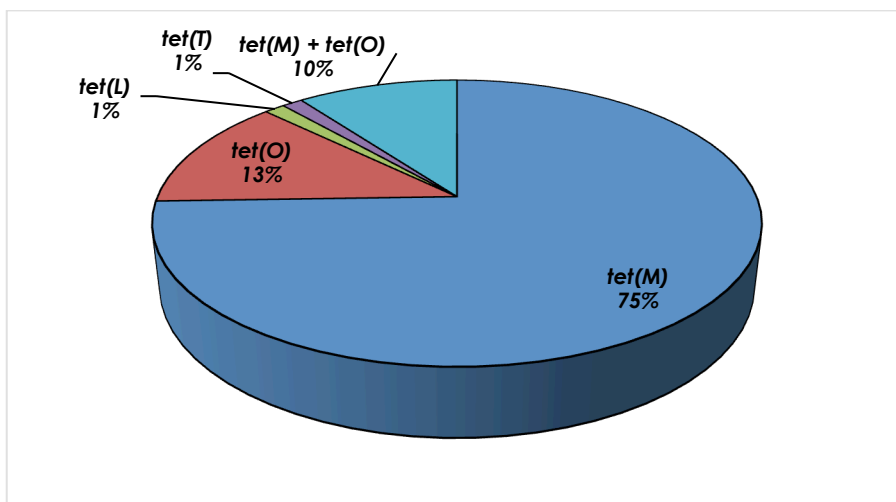


Figure 43. Fréquence des gènes de résistance à la tétracycline chez les souches de SGA expertisées en 2016.

Parmi les 157 souches de SGA résistantes à la tétracycline, 34 (21,7%) présentait une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine dont le support génétique était *erm(A)* pour 15 souches, *erm(B)* pour 13 souches et *erm(T)* pour les 6 dernières souches. Deux souches présentaient une résistance à la tétracycline associée à l'érythromycine seule via le déterminant génétique *mef(A)*.

Fluoroquinolones

En 2016, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 25 souches, soit 2,5%, réparties parmi 4 génotypes *emm* différents : *emm6* (n=18), *emm75* (n=4), *emm1* (n=2) et *emm90* (n=1). La caractérisation du support génétique de cette résistance acquise aux FQs est en cours. Ces 25 souches étaient responsables d'infections invasives dont huit cas (32%) survenus chez l'enfant.

3.2.B. 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 en 2016 est supérieure à 20% (Fig. 43). Cette résistance est plus élevée pour les souches responsables d'infections invasives de l'adulte atteignant 34,3% en 2016 versus 20,3% pour les souches néonatales. Sur la période 2008-2016, la résistance à l'érythromycine des souches invasives adultes est globalement stable. L'augmentation de l'incidence de la résistance à l'érythromycine observée pour les souches invasives néonatales depuis 2008 se stabilise à 20,3% en 2016.

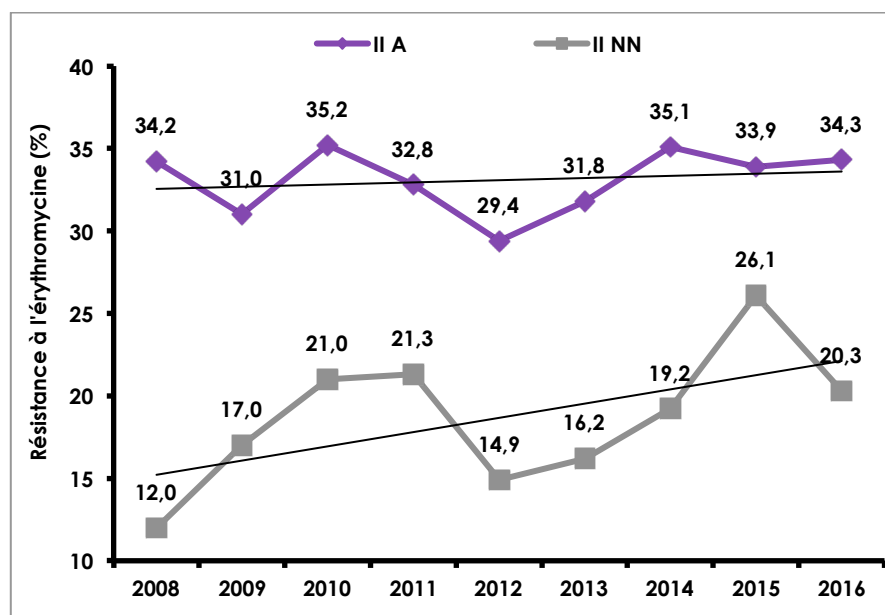


Figure 43 Evolution de la résistance à l'érythromycine des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

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. 44). Les souches de SC Ia et IV résistantes à l'érythromycine sont plus fréquentes dans les infections invasives chez l'adulte que chez l'enfant.

La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2011 et 2016 est représentée dans la figure 44. Le principal déterminant qui rend compte pour plus de 50% de la résistance à l'érythromycine est le gène *erm*(B). Il est à noter que la résistance à l'érythromycine des souches de SC Ia est en relation avec le déterminant *mef*(A) ($p < 0,0001$) alors que pour les souches de SC III et SC IV elle est en relation avec *erm*(B) et *erm*(A) ($p = 0,0002$ et $0,00002$ respectivement).

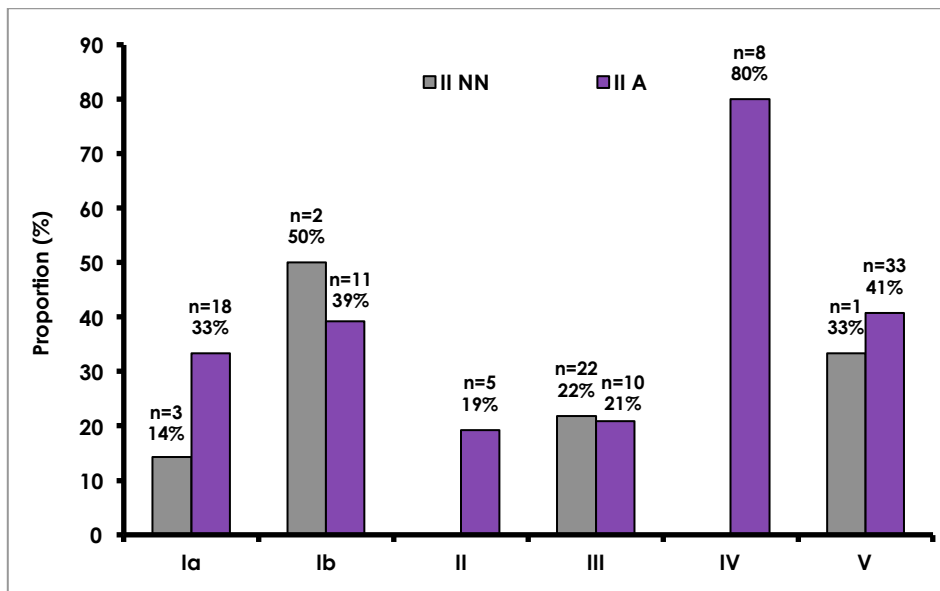


Figure 44. Fréquence de la résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (II A) ou du nouveau-né (II NN) en fonction du SC.

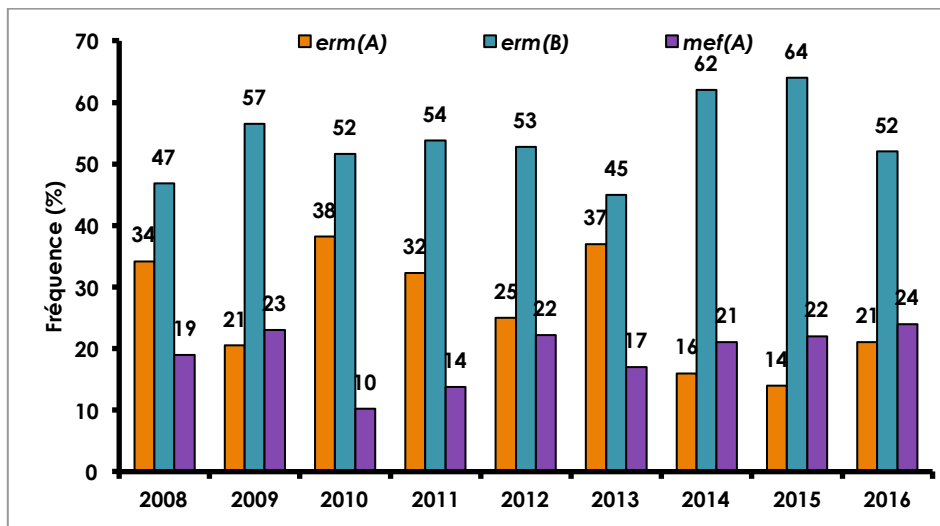


Figure 45. Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives.

Le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 56% des souches (n=64), était lié à *erm(A)* pour 8 souches et *erm(B)* pour les 56 autres souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inducible était pour 17 souches lié à *erm(A)*, pour 6 souches à *erm(B)* et à *erm(T)* pour les 5 autres souches. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 19% des souches résistantes à l'érythromycine (n=22).

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 en 2016 94% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 82% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 46). Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 89% des cas. Depuis 2008, 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.

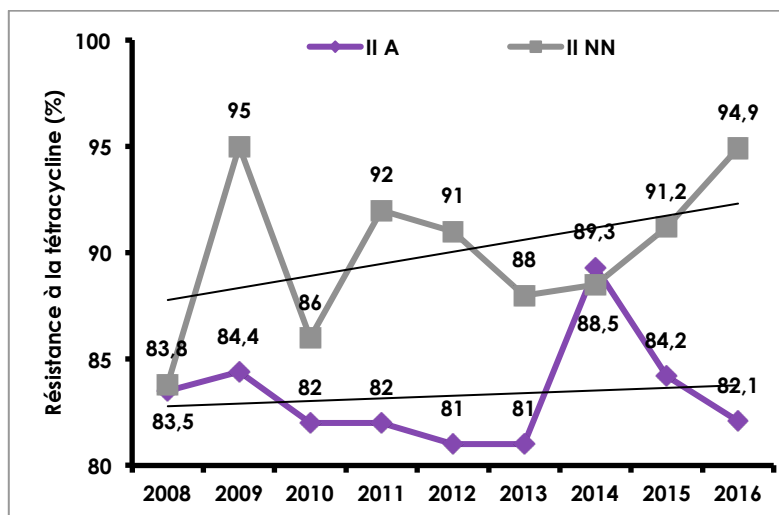


Figure 46. Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

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 2016, 10 souches hautement résistantes à la gentamicine dont 7 souches de colonisation et 3 souches d'infection invasive ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 10 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 pour atteindre 2,7% en 2016** (Fig. 47).

La fréquence des souches résistantes à la LVX (CMI à la lévofloxacine (LVX) >2 mg/L) a graduellement augmenté depuis 2007 passant de 0,2% en 2007 (1 isolat sur 528) à 2,7% en 2016 (n=12 sur 440) (p<0,0005). 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 caractérisation moléculaire des souches ainsi que l'analyse du support génétique de cette résistance acquise aux FQs ont été réalisées pour les souches isolées entre 2007 et 2014 et font l'objet d'une publication (Hays et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016). 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. La grande majorité de ces 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 des 12 souches LVX-R isolées en 2016 est en cours. Il est à noter que parmi ces 12 souches, 5 cas d'infections invasives ont été décrits dont 2 chez des nouveau-nés.

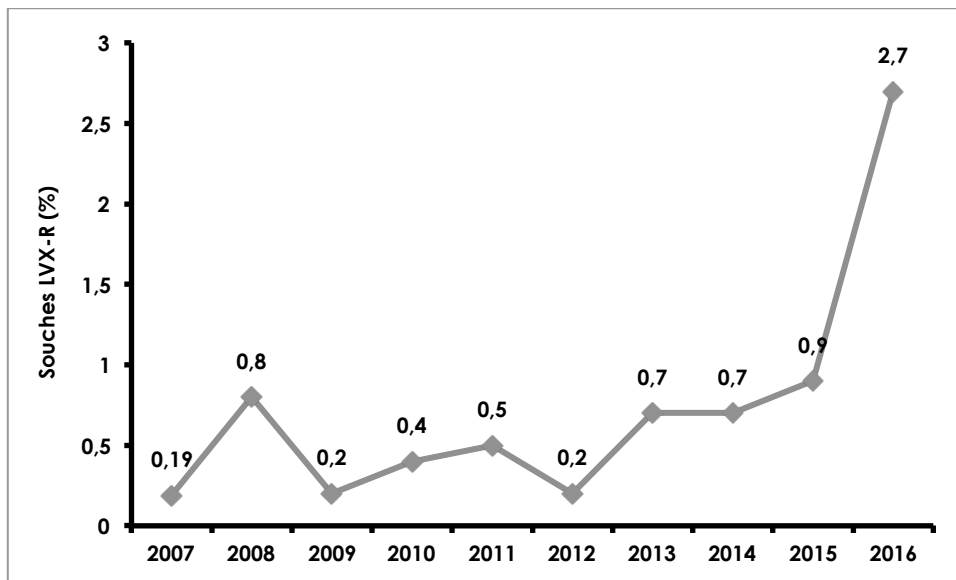


Figure 47. Evolution de la résistance aux FQs des souches de SGB entre 2007 et 2016.

3.2.C. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* et antibiotiques

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

En 2016, la résistance à l'érythromycine a augmenté passant de 23% en 2015 à 32% en 2016. Sur la période 2011-2016 la fréquence de résistance à l'érythromycine des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste toutefois globalement stable (Figure 48).

Parmi les 39 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2016, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 25 souches (64,1%), MLS_B inductible pour 13 souches (33,3%) et une souche (2,6%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 56%, *erm*(B) 49%, *erm*(T) 13% et *mef*(A) 3%. 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 39 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2016, 13 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

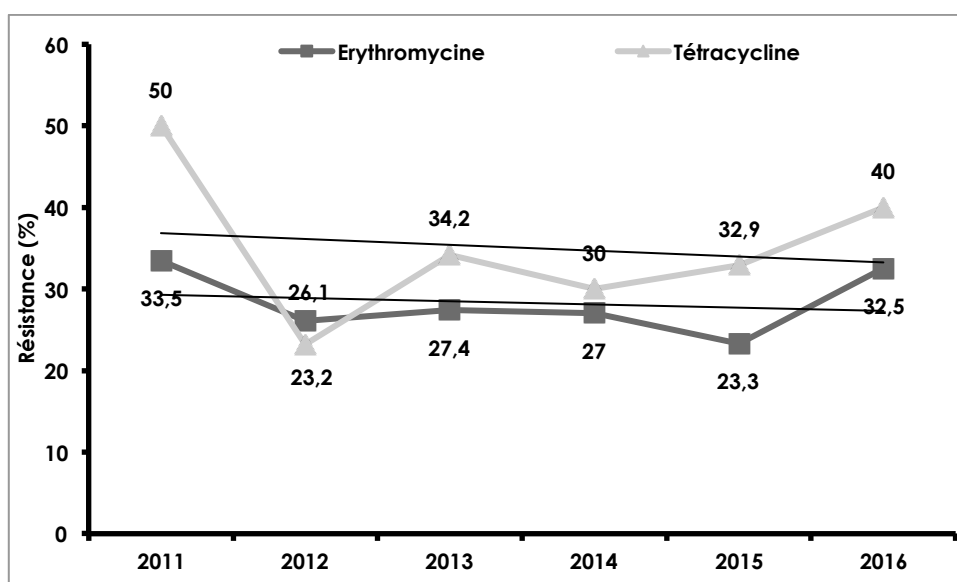


Figure 48. Evolution de la résistance à l'érythromycine à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* entre 2011 et 2016.

En 2016, la résistance à la tétracycline a augmenté passant de 33% en 2011 à 40% en 2016 avec une valeur moyenne de 32%. Sur la période la période 2011-2016 la fréquence de résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste toutefois globalement stable (Figure 48).

La résistance à la tétracycline a été observée chez 48 souches (40%) et 29 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 10 autres souches possèdent le gène de résistance *tet*(O) et 3 souches présentent l'association *tet*(M) + *tet*(O). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 9 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 48 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep en 2016, 15 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

3.3 Participation aux réseaux de surveillance

A. Réseau de surveillance nationale

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, les données cliniques et bactériologiques sont recueillies de manière standardisée et régulière par un réseau représentatif 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. Réseaux de surveillance internationaux

Le CNR-Strep a tissé de nombreuses collaborations avec d'autres CNR européens, notamment avec le CNR Belge (P. Melin), un groupe de collaborateurs dans le cadre du projet européen DEVANI (Development of vaccine against neonatal infections), le laboratoire des Streptocoques du HPA en Angleterre (A. Esfratiou) et le CNR de Serbie (N. Opavski). Des collaborations avec les Institut Pasteur du réseau ont été établies notamment ceux de Madagascar et du Cambodge. Dans le cadre de la Société Européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses ESCMID, des contacts ont été pris pour constituer un groupe de travail dévolu aux infections à Streptocoques β -hémolytiques. Pour améliorer notre visibilité internationale, **une version en langue anglaise du site WEB** est prévue à l'échéance fin 2017. Enfin la mise en place d'un groupe de travail labellisé ESCMID devrait renforcer les collaborations nous permettant de pouvoir répondre à des appels d'offre européens.

3.4 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2016, nous avons initié la surveillance épidémiologique des caractéristiques des souches de colonisation de SGA et SGB ainsi que le suivi de l'évolution de leur résistance aux antibiotiques :

- o Tous nos correspondants ont été invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGA isolées de prélèvements pharyngés et de PV pour comparer les souches de portage de SGA circulant sur tout le territoire avec celles responsables d'infections invasives
- o Tous nos correspondants ont été invités à nous envoyer 5 souches non redondantes et consécutives de SGB isolées de PV de dépistage afin d'assurer la surveillance des souches de colonisation de SGB circulant sur tout le territoire, ainsi que la comparaison avec les souches de SGB responsables d'infections materno-fœtales.

En 2016, **35 laboratoires** correspondants ont participé à cette étude totalisant **257 souches de colonisation collectées** (SGA, n=96 ; SGB, n=161). L'origine des souches de SGA était la suivante ORL (n=40 ; 42%), génitale (n=32 ; 33%), cutanée (n=18 ; 19%) ou autre (n=6 ; 6%). Les souches de SGB avaient pour origine majoritairement un prélèvement vaginal (n=152 ; 94%) ou autre (n=9 ; 6%).

La détermination du génotype *emm* et des gènes codant les exotoxines ou superantigènes ainsi que la réalisation d'un antibiogramme en milieu gélosé est en cours pour chacune des souches de SGA. La détermination du sérotype capsulaire, la détection spécifique du clone hyper virulent CC-17 ainsi que la réalisation d'un antibiogramme en milieu gélosé est en cours pour chacune des souches de SGB. La recherche des déterminants génétiques de la résistance antibiotique détectée phénotypiquement est également en cours de réalisation. Les résultats d'expertise de chaque souche de colonisation seront adressés individuellement accompagnés des résultats globaux obtenus à partir de l'ensemble de ces souches.

Cette surveillance sera réalisée tous les 2 ans afin d'assurer le suivi épidémiologique des souches de SGA et SGB circulant en France.

4. Contribution à l'alerte

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.

Entre 2016, tous les cas groupés d'infections à SGA ont été signalés en temps réel à la cellule des maladies infectieuses de Santé Publique France et tout phénomène inhabituel a également été signalé.

En 2016, le CNR a été sollicité par la Cire Nord-Pas-de-Calais-Picardie concernant la survenue de quatre cas sévères d'infections invasives SGA chez des patients jeunes sans facteurs de risque et ayant entraîné le décès de deux d'entre eux au premier trimestre 2016. La sévérité de ces cas a conduit la CIRE Nord-Pas-de-Calais-Picardie à diffuser une note d'information et inciter les laboratoires à adresser les souches invasives de SGA au CNR-Strep. Le suivi régulier des souches de SGA reçues par le CNR-Strep en provenance de la région Nord-Pas-de-Calais-Picardie a été comparé à celles des autres régions et communiquée aux autorités compétentes.

Investigation des cas groupés à SGA et SGC/SGG

En 2016, 40 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 40 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 Santé Publique France recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le CNR-Strep ont été formalisés au cours de l'année 2016. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau IX.

Dix-neuf 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 19 cas groupés ont concerné 40 personnes (32 malades et 8 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 18 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 19 épisodes, incluant de 2 à 3 isolats chacun, ont concerné :

- 13 épisodes d'infections du post-partum, dont 8 avec transmission familiale et 6 avec transmission nosocomiale.
- 2 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 1 cas groupés survenus dans des EHPAD
 - 1 cas groupés survenus dans des services d'hospitalisation conventionnelle
- 4 cas groupés communautaires.

Sur un total de 32 malades, un SCTS a été signalé chez un homme de 38 ans atteint d'une DHN. Un décès a été rapporté chez une femme âgée de 68 ans dans un contexte de DHN.

Les isolats de SGA des 32 malades et 8 contacts liés aux épisodes survenus en 2016 appartiennent à 9 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas

groupés, 7 appartiennent à l'un des 15 géotypes *emm* majoritaires en 2016. Le géotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 30% (n=12) de l'ensemble des isolats.