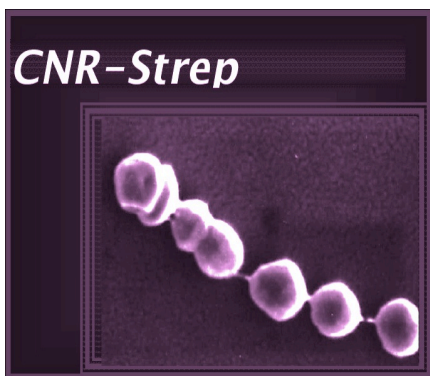


Centre National de Référence des Streptocoques



Rédacteurs : Céline Plainvert
Asmaa Tazi
Claire Poyart

**Année
d'exercice
2018**

Table des matières

Résumé analytique	p.3
Highlights	p.4
1. Missions et organisation du CNR-Strep	p.5
2. Activités d'expertise	p.5
3. Activités de surveillance 2018	p.11
3.1. Réseau de partenaires	p.11
3.2. Activité de surveillance	p.12
3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i>)	p.12
3.2. B. Streptocoques du Groupe B (SGB ; <i>S. agalactiae</i>)	p.25
3.2. C. Autres streptocoques pyogènes	p.37
3.2. D. Autres Streptocoques et espèces bactériennes apparentées	p.41
3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	p.42
3.3. A. SGA et antibiotiques	p.42
3.3. B. SGB et antibiotiques	p.44
3.3. C. SGC/SGG et antibiotiques	p.47
3.3. D. Streptocoques du groupe <i>milleri</i> et antibiotiques	p.48
3.3. E. Streptocoques du groupe <i>mitis</i> et antibiotiques	p.49
3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance	p.50
3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	p.509
4. Alerte	p.50
5. Activité de rétro-information, de formation et de conseil	p.53
6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR	p.54
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale	p.58
8. Programme d'activité 2017-2018 du CNR-Strep	p.59

Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2018 : faits marquants

Le CNR-Strep a réalisé en 2018 selon la nomenclature officielle **32 250 actes** correspondant à une activité de **1.8 M B+RIHN**

Pour les SGA :

En 2018, le nombre de cas d'infections à SGA rapportées au CNR-Strep est stable par rapport à 2017. L'analyse des souches invasives a montré que les principaux génotypes *emm* sont toujours représentés par *emm1*, *emm3*, *emm28* et *emm89*. En revanche nous constatons chez l'adulte une augmentation de la fréquence des infections invasives par des souches de génotype *emm89* qui devient majoritaire au dépend du génotype *emm1*. Cette tendance décrite depuis 2012 a également été observée en Europe et en Amérique du nord. D'autre part la diminution de la fréquence du génotype *emm28* amorcée en 2012 se confirme au bénéfice du génotype *emm3* qui constitue pour la première année le 3^{ème} génotype en termes de fréquence.

Poursuite de la diminution de fréquence des souches de SGA résistantes à l'érythromycine s'élevant à <4% en 2018.

Pour les SGB :

Confirmation de la nette augmentation observée depuis 2013 des cas rapportés d'infections néonatales à SGB.

Augmentation de la fréquence des méningites au cours des infections tardives.

Le sérotype capsulaire (SC) III reste majoritaire (74%) toutes infections invasives confondues et le clone hypervirulent CC-17 est retrouvé dans plus de 87% des méningites néonatales.

Poursuite de l'augmentation de la résistance aux fluoroquinolones.

Pour les SGC/SGG :

Doublement des cas rapportés d'infections invasives à SGG/SGC depuis 2012.

Projets en cours

Mise en place d'une plateforme de NGS mutualisée sur Paris Descartes pour le séquençage des génomes complets de Streptocoques

Projet de recherche translationnelle en santé Inspire (financement BPI) débuté en août 2018 pour la mise au point d'un test syndromique innovant pour la détection des pathogènes responsables d'infections dans le contexte de la périnatalité en collaboration avec la société Bforcure.

Projet de recherche translationnelle en santé StrepB17 (financement ANR-DGOS). Ce projet s'est attaché, en exploitant les collections biologiques du projet ColStrepto B par des approches métagénomiques et immunologiques, à déterminer s'il existe des facteurs prédisposant les nouveau-nés à l'acquisition d'une souche de SGB CC-17 et au développement d'une infection. (Projet FRM 2018, deux articles publiés, 3 articles en cours de rédaction).

Consolidation du site web <https://cnr-strep.fr/>. Les utilisateurs ont accès à l'actualité concernant les infections à streptocoques, l'ensemble des prestations réalisées par le CNR-Strep, les liens utiles concernant les recommandations nationales et internationales sur les infections à streptocoques, les feuilles de demande téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès sécurisé et les articles publiés par le CNR. Le site web totalise **502 correspondants inscrits soit une augmentation de 9% en 2018 (496 en 2017).**

Poursuite de la démarche d'accréditation (LBM accrédité, pour la famille microbiologie attestation COFRAC N° 8-3432 rév. 4. (voire annexe 2)

Enquête de satisfaction diffusée en ligne à l'ensemble de nos correspondants.

Summary of CNR-Strep' s activities for 2018: highlights

In 2017, the CNR-Strep performed 32,250 acts according to the nomenclature, corresponding to 1.8 M B.

For GAS:

In 2018, the number of GAS infections reported to the CNR-Strep is stable compared to 2017. Analysis of invasive strains showed that the main *emm* genotypes are still represented by *emm1*, *emm3*, *emm28* and *emm89*. We observe an increase in the frequency of invasive infections in adults due to *emm89* strains, which are becoming the most prevalent to the detriment of *emm1* strains. This trend described since 2012 has also been observed in Europe and North America. On the other hand, the decrease of *emm28* strains initiated in 2012 is confirmed in benefit of *emm3* strains which for the first year becomes the 3rd *emm* genotype.

Ongoing decrease of erythromycin-resistant GAS strains to <4% in 2018.

For GBS:

- Confirmation of the marked increase of neonatal reported GBS infections since 2013.
- Increased frequency of meningitis in LOD infections.
- Capsular serotype SC III remains predominant (74%) for all infant invasive infections and the hypervirulent CC-17 clone account for more than 87% of neonatal meningitis.
- Ongoing increase of fluoroquinolones resistance.

For SDSE:

A twofold increase in reported cases of invasive SDSE infections since 2012.

Ongoing projects

- Implementation of a mutualized NGS platform in Paris Descartes for complete genome sequencing of Streptococci, the recruitment of bioinformatics engineer is pending for funding.
- StrepB17 Translational Health Research Project (ANR-DGOS funding). This project exploits ColStrepto B biological collections using metagenomics and immunological approaches to identify factors predisposing infants to the acquisition of CC-17 GBS strains and to the development of infection. (Project ends in 2017, two articles published, 3 in progress).
- Consolidation of the website <https://cnr-strep.fr/>. Users have an access to news on streptococcal infections, all the services offered by the CNR-Strep, relevant links to national and international recommendations on streptococcal infections, downloadable forms, online results through secure access and articles published by the NRC. The website has a total of 502 subscribers registered, representing an increase of 9% in 2018 (496 in 2017).
- Pursuing of the certification process: LBM certified April 2017 by **COFRAC attestation N° 8-3432 rév. 4**.
- Customer satisfaction questionnaire diffused online for all our correspondents.

1. Missions et organisation du CNR

La description détaillée de l'équipe du CNR-Strep 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 du CNR-Strep	0,15
PLAINVERT Céline	PHC service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut Cochin, Responsable adjoint du CNR-Strep	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.	0,15
LOUBINOX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,1
FOUET Agnès	DR2 CNRS, Co-Directeur équipe « Barrières et Pathogènes», INSERM U1016, Institut Cochin.	0,1
DMYTRUK Nicolas	Technicien (financement MIGAC).	1
FRIGO Amandine	Technicienne (financement MIGAC).	1
DOUGLAS Linda	Secrétaire Médicale, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca.	0,25

Les missions incombant au CNR-Strep sont détaillées en annexe 1. L'engagement dans la démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 est effective pour le service de bactériologie et le CNR-Strep depuis 2014. **Les techniques de routine de bactériologie en portée A (identification et antibiogramme), communes au CNR sont accréditées depuis avril 2017, à ce jour, >60% des examens sont accrédités.** Cette démarche se poursuit en vue de l'accréditation totale en 2020 conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

2. Activité d'expertise

En 2018, le CNR-Strep a expertisé 1572 isolats. La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée en annexe 2. **Dix-sept prélèvements ou extraits d'ADN de prélèvements biologiques** ont également été adressés au CNR-Strep pour recherche spécifique de streptocoque par biologie moléculaire.

2.1 Evolution des techniques

Dans le cadre de la recherche d'un lien de clonalité entre isolats provenant de cas groupés, le recours au séquençage de génome complet (next-generation sequencing ; NGS) en remplacement de la comparaison des souches par PFGE est en cours d'implémentation. La mise en place d'un pipeline d'analyse bioinformatique via la plateforme institutionnelle galaxy de l'APHP est en cours. En 2018, 96 isolats ont été séquencés (54 souches de SGA et 42 souches de SGB) afin d'une part de comparer les souches de SGA impliquées dans 2 cas groupés distincts et d'autres part d'étudier la phylogénie des souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes. La réponse aux questions posées est en cours d'analyse.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs, trousse

Dans le cadre du protocole Inspire (voir plus loin), l'évaluation d'un test syndromique « infections néonatales » est en cours. La constitution d'une collection biologique de prélèvements vaginaux réalisés au cours du dépistage anténatal de SGB et en salle de naissance est en cours sur une cohorte prospective de 2500 femmes. Ces échantillons sont destinés à la comparaison de la technique de référence réalisée par culture sur milieu gélosé par rapport au test syndromique par détection moléculaire.

2.3 Techniques transférés vers d'autres laboratoires

Suite à l'accueil d'une biologiste du CNR serbe des streptocoques pour une durée de 4 mois en 2016, le CNR serbe des streptocoques a implémenté en 2017 dans le cadre de l'expertise des SGB la détermination moléculaire du sérotype capsulaire. Le travail de cette biologiste, intitulé « Molecular epidemiology of invasive and non-invasive group B *Streptococcus* circulating in Serbia » a consisté à caractériser sur le plan moléculaire une collection de 101 souches de SGB isolées en Serbie ainsi qu'à étudier la prévalence et les bases génétiques de la résistance aux antibiotiques de ces souches. Ce travail a fait l'objet d'un article Gajic I *et al.*, Int J Med Microbiol. 2019 Jan;309(1):19-25.

2.4 Collection de matériel biologique

Les 1562 souches de streptocoques expertisées en 2018 ont été ajoutées à la collection de souches du CNR-Strep qui est désormais constituée de 18829 souches (11240 souches de SGA (60%), 4665 souches de SGB (25%) et 2924 souches de streptocoques autres (15%). Depuis le début du mandat actuel, ce sont 3273 souches qui ont été ajoutées (1985 souches de SGA (61%), 820 souches de SGB (25%) et 468 souches de streptocoques autres (14%).

Dans le cadre du contrôle de qualité externe en partenariat avec le CNR belge des SGB (P. Melin), un panel de 9 souches de SGB a été expertisé par le CNR-Strep et une concordance de 100% a été observée entre les résultats d'expertise des 2 CNR.

2.5 Activités d'expertise

En 2018, le CNR-Strep a reçu pour expertise 1562 isolats cliniques. La répartition de ces isolats selon leur origine géographique est présentée dans la Figure 1. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions à l'exception du nombre d'isolats provenant de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et en particulier de la cité phocéenne qui est faible au regard du bassin de population.

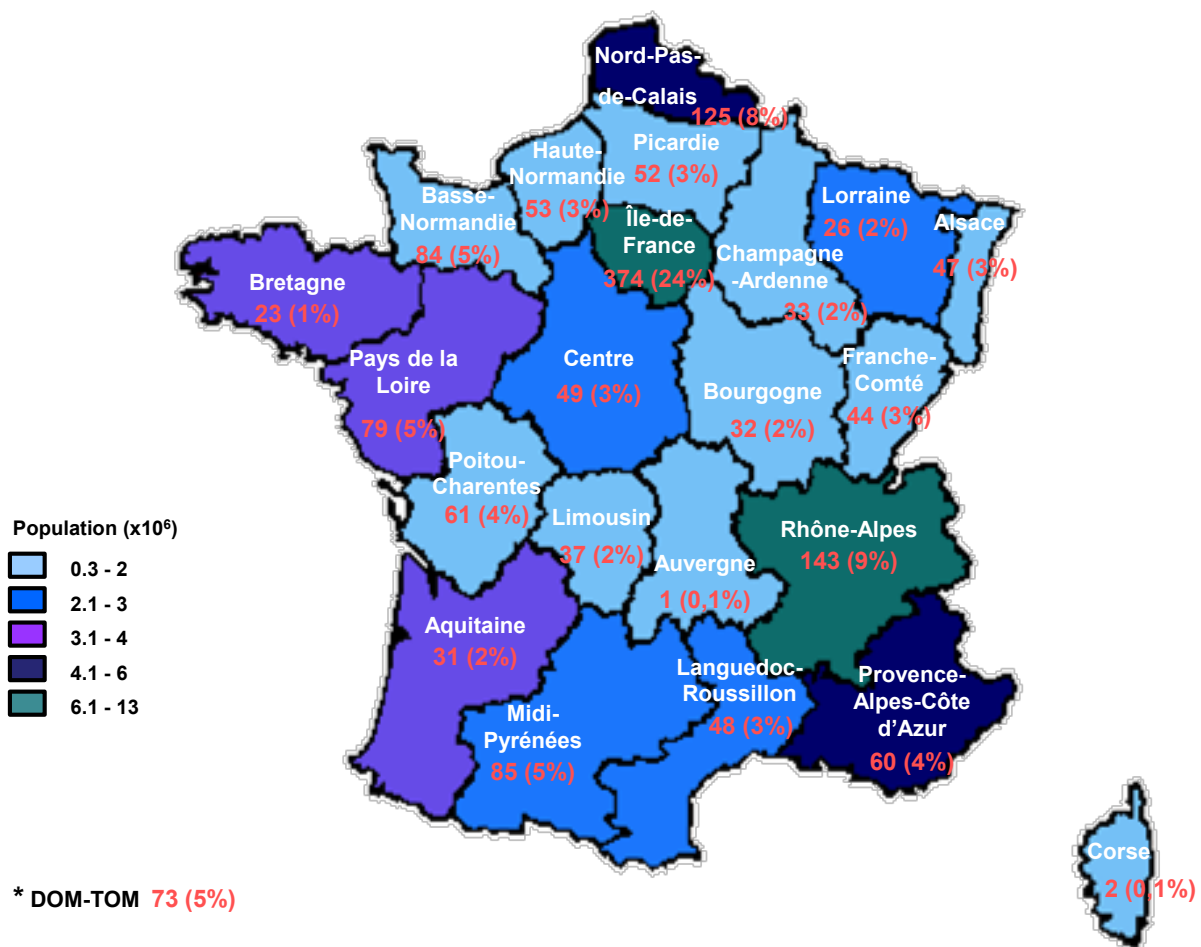


Figure 1. Répartition des 1562 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2018 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2019).

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en augmentation depuis 2011 atteignant 1562 isolats en 2018 malgré une légère inflexion du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en 2018 par rapport à 2017 (-8%) (Fig. 2). Cet infléchissement n'a toutefois aucune incidence sur l'analyse car le nombre de souches invasives non redondantes expertisées en 2018 est similaire à celui de 2017 (1340 versus 1350). Globalement, les souches de SGA représentent 61% (n=959) des souches expertisées dont 88% sont isolées chez les adultes (n=838) (Fig. 2 et 3). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 24% et 15% des isolats reçus. Contrairement à l'année 2017, les centres hospitaliers non universitaires sont les plus importants pourvoyeurs de souches (50%) suivis par les CHU (46%) et les laboratoires de biologie médicale de ville. La légère inflexion du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en 2018 par rapport à 2017, est attribuable aux laboratoires de CHU et notamment à ceux localisés en Île-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Pays-de-la-Loire, Languedoc-Roussillon et Alsace. Cette diminution du nombre d'isolats en provenance des laboratoires de CHU est pour partie en lien avec un moindre nombre de cas groupés survenus en 2018 dans ces établissements par rapport à 2017 (5 versus 11). La description détaillée de l'ensemble des expertises réalisées sur les souches est exposée par la suite en fonction de l'espèce bactérienne.

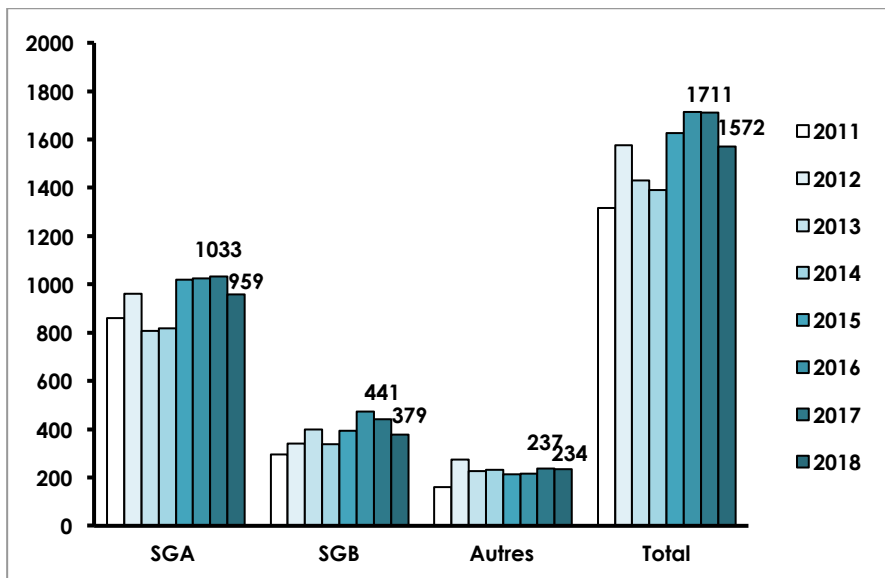


Figure 2. Evolution entre 2011-2018 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

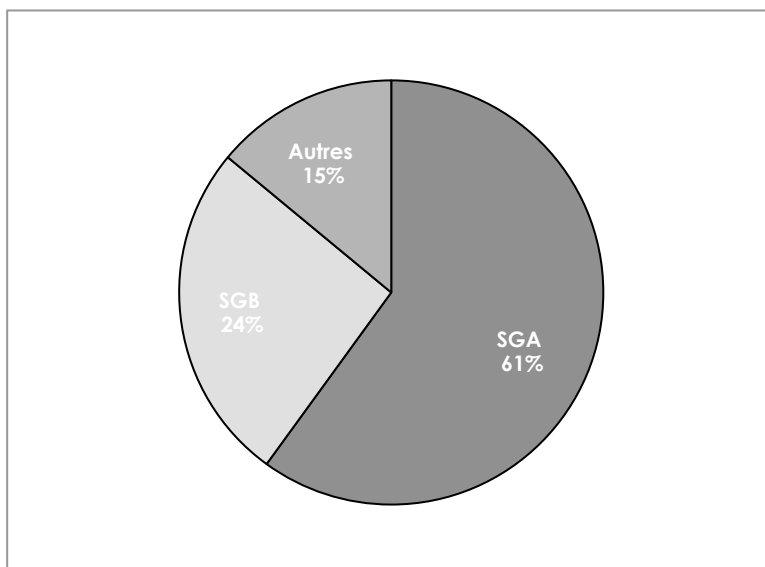


Figure 3. Répartition en fonction des espèces des souches reçues par le CNR-Strep en 2018.

Transmission des résultats expertisés

Les résultats d'expertise sont envoyés par courrier aux correspondants dans des délais qui sont fonction de l'urgence de l'expertise demandée. Le délai moyen pour l'envoi d'un résultat est de 1 semaine. En cas d'urgence, cas groupés et investigations d'épidémies les premiers résultats sont envoyés en moins de 7 jours et en complément, des résultats intermédiaires sont discutés par téléphone et transmis par courriel. Après inscription sur notre site Web (<https://www.cnr-strep.fr/>) créé fin 2011, chaque correspondant peut également télécharger les comptes rendus d'expertises correspondants aux souches expertisées par le CNR-Strep via un serveur sécurisé.

2.6 Activités de séquençage

- Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?
 - Si OUI :
 - o Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, préciser quelle(s) plateforme(s) ;

Le CNR a accès à la plateforme P2M localisée à l'Institut Pasteur pour le séquençage de génome complet. Nous avons également accès à la plateforme NGS du GH mais de façon plus ponctuelle. Enfin le séquençage de produit PCR dans le cadre du typage de la protéine M est réalisé par la société Eurofins.
 - o Technologie/matériel de la (des) plateforme(s) de séquençage auquel le CNR a accès ;

Le séquençage de génome complet est effectué avec la technologie NextSeq500 Illumina.
- Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

L'expertise d'analyse de produit PCR est réalisée par les techniciens du CNR-Strep. Un pipeline pour l'analyse de génome complet est en cours d'implémentation suite au suivi de la formation bioinformatique par les techniciens et biologistes du CNR-Strep à la plateforme institutionnelle Galaxy. Un poste d'assistant ingénieur en bioinformatique a été demandé pour le CNR mais n'a pas pu être recruté faute de financement dédié, un recrutement sur des crédits de recherche autres vont nous permettre de recruter pour 6 mois un assistant ingénieur.

 - Si OUI :
 - o Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, préciser la source ;

Expertise locale en collaboration avec le Dr F. Arieu en charge du développement de la bioinformatique microbienne sur HUPC et Dr A. Jamet future MCU-PH du service de microbiologie de l'hôpital Necker.
 - o Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outil maison ...

Galaxy, Genious, Mauve software, BRESEQ software, iSeGWalker
- Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?
 - Si OUI, pour quelles activités :

54 souches de SGA ont été séquencées dans le but d'investiguer deux épidémies survenues dans une unité de soins de suites de cancérologie et dans un service de cancérologie.
 - o Surveillance ?

Les souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes ont été séquencées à des fins épidémiologiques et de recherche.
- Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrire les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et préciser si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquer alors lesquelles).

MLST simple, gène de résistance, gène de virulence, analyse phylogénétique.
- Si le séquençage est utilisé à des fins d'investigations d'épidémies : nombre de séquences réalisées dans l'année : **54**
- Si le séquençage est utilisé à des fins de surveillance :
 - Nombres de séquences réalisées dans l'année : **42**
 - Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage

de toutes les souches reçues), échantillonnage (préciser son type), études répétées, ...

Echantillonnage en fonction des investigations à mener, pas de stratégie de séquençage de toutes les souches, à terme nous avons prévu de séquencer 50% des souches reçues au CNR-Strep soit 500 souches (350 GAS, 150 SGB) en mettant en place une stratégie d'échantillonnage pertinente (clinique, sérotype, génotype emm...) et permettant des analyses statistiques robustes et significatives.

- *Si le séquençage est utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences brutes (fastaq files) :*

Bases publiques

3. Activité de surveillance

FAITS MARQUANTS 2018

<p>◇ Renforcement du réseau de correspondants (+11%)</p>
<p>◇ SGA</p> <ul style="list-style-type: none">○ Stabilisation du nombre de cas d'infections invasives rapportées au CNR-Strep○ Les principaux génotypes <i>emm</i> sont <i>emm1</i>, <i>emm3</i>, <i>emm28</i> et <i>emm89</i>○ Confirmation de l'augmentation observée depuis 2012 des infections invasives de l'adulte par des souches <i>emm89</i> qui sont désormais majoritaires au dépend des souches <i>emm1</i>. Cette tendance a également été décrite en Europe et en Amérique du nord.○ Pour la première année le génotype <i>emm3</i> appartient aux 3 génotypes les plus fréquents au détriment du génotype <i>emm28</i> qui passe en 4^{ème} position○ Poursuite de la diminution du taux de résistance à l'érythromycine (<4%)
<p>◇ SGB</p> <ul style="list-style-type: none">○ Augmentation de l'exhaustivité du recrutement des souches de SGB par le CNR-Strep au regard des données Epibac.○ Confirmation de la ré-ascension du nombre de cas rapportés d'infections précoces○ Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces et notamment des méningites.○ Prédominance du SC III (74%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 87% des cas de méningites.○ Confirmation de l'émergence de souches présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine○ Poursuite de l'augmentation de la résistance à la lévofloxacine pour atteindre 2,1%
<p>◇ SGC/SGG</p> <ul style="list-style-type: none">○ Doublement depuis 2012 des cas rapportés d'infections invasives à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>.
<p>◇ Rapport d'activité incluant des données concernant les streptocoques du groupe <i>milleri</i> et <i>S. suis</i>.</p>

3.1 Réseau des partenaires du CNR-Strep

En 2018, le CNR-Strep a consolidé et augmenté le réseau de correspondants passant de 604 en 2017 à 669 (+11%) qui se répartissent sur l'ensemble du territoire national (Fig. 4). Ce réseau est constitué de 355 laboratoires (339 en 2016 soit +4,5%), dont 42 (11,8%) sont localisés dans des CHU, 250 (70,4%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 63 (17,7%) 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. Afin de satisfaire au mieux les attentes de nos correspondants une enquête de satisfaction en ligne a été diffusée début janvier 2019 à l'ensemble de nos correspondants et les 160 premiers résultats obtenus sont en cours d'analyse.

En 2019, afin d'augmenter l'exhaustivité de notre recueil de souche et compte tenu de la légère inflexion du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en 2018 par rapport à 2017, un courriel sera envoyé à l'ensemble de nos correspondants afin de les sensibiliser à l'envoi des souches de streptocoques au CNR-Strep.

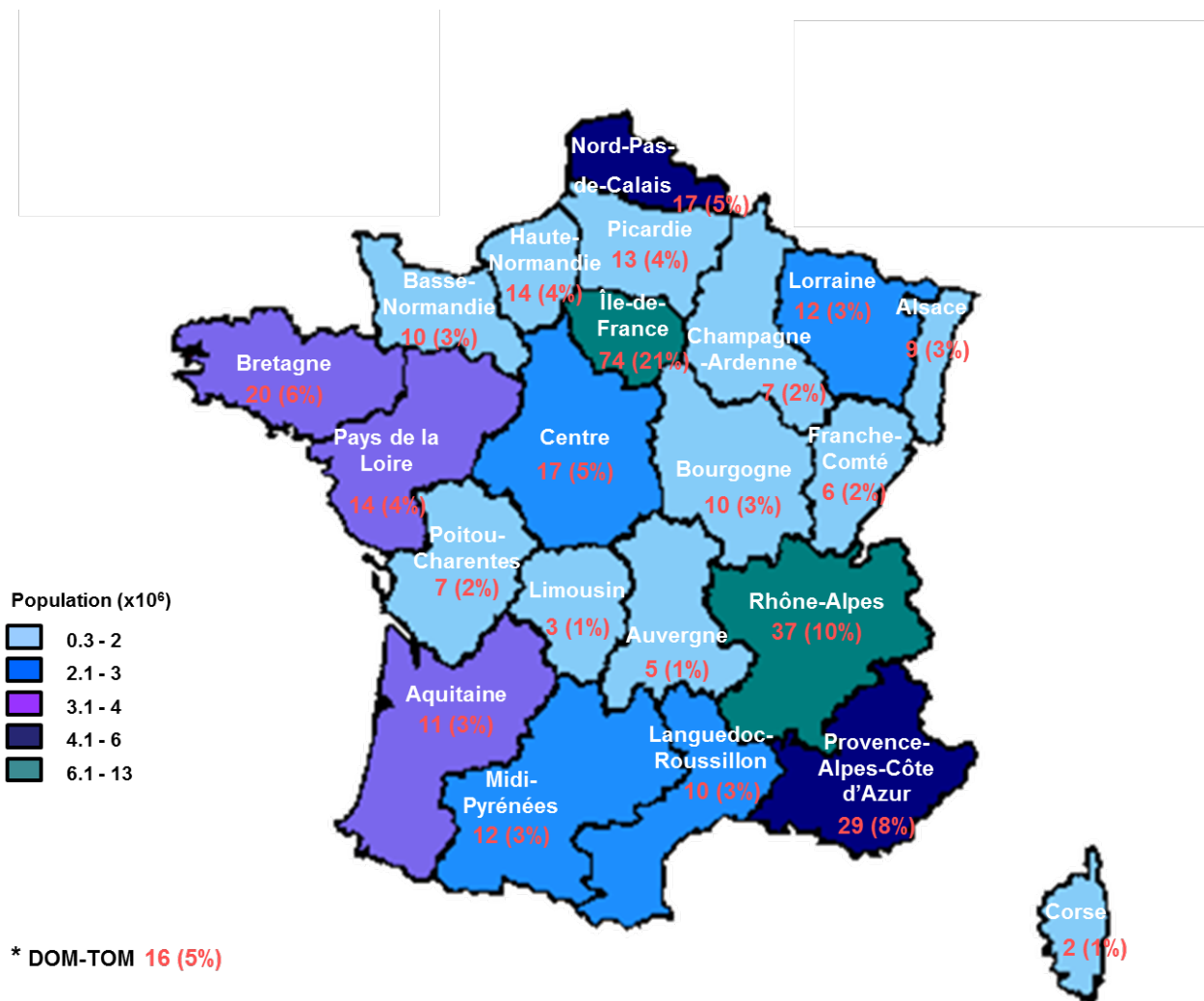


Figure 4. Répartition nationale des 355 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2019).

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

En 2018, **952 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep dont **774 souches invasives après dédoublement**. L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite depuis 2011 se stabilise en 2018 (Fig. 5). Cette tendance confirme les données du réseau national Epibac concernant les infections invasives à SGA. En effet, l'incidence des infections invasives à SGA a augmenté de 2,8 cas/100.000 habitants en 2011 pour atteindre 3,5 cas/100.000 habitants en 2016 puis 3,6 cas/100.000 habitants en 2017, les données 2018 n'ayant pas encore été publiées (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>). Au regard des données recueillies pour la période 2011-2017 par le réseau Epibac, on peut estimer que **le CNR-Strep expertise approximativement 47% des souches responsables d'infections invasives** par rapport à celles déclarées au réseau Epibac.

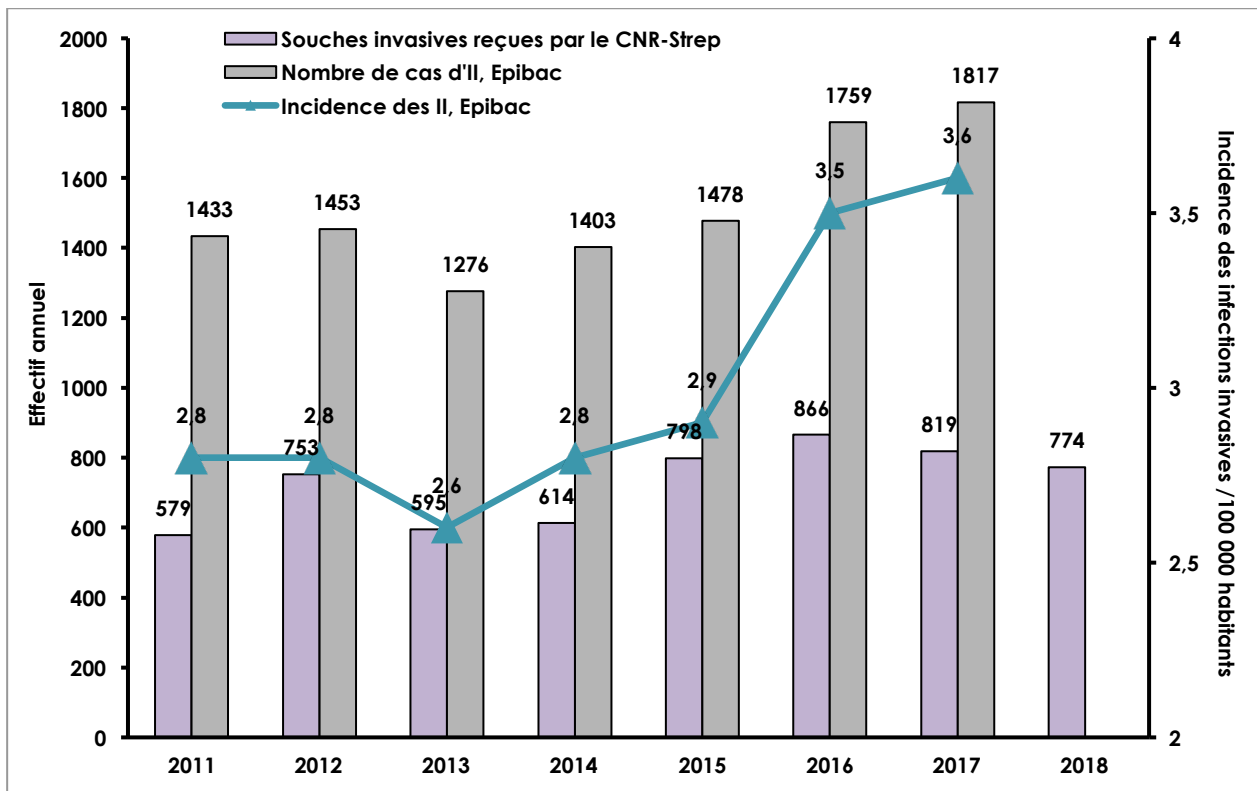


Figure 5. Représentativité des souches invasives de SGA par le CNR-Strep comparativement aux données Epibac (2011-2018).

L'origine géographique des 952 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2018 est représentée sur la Figure 6.

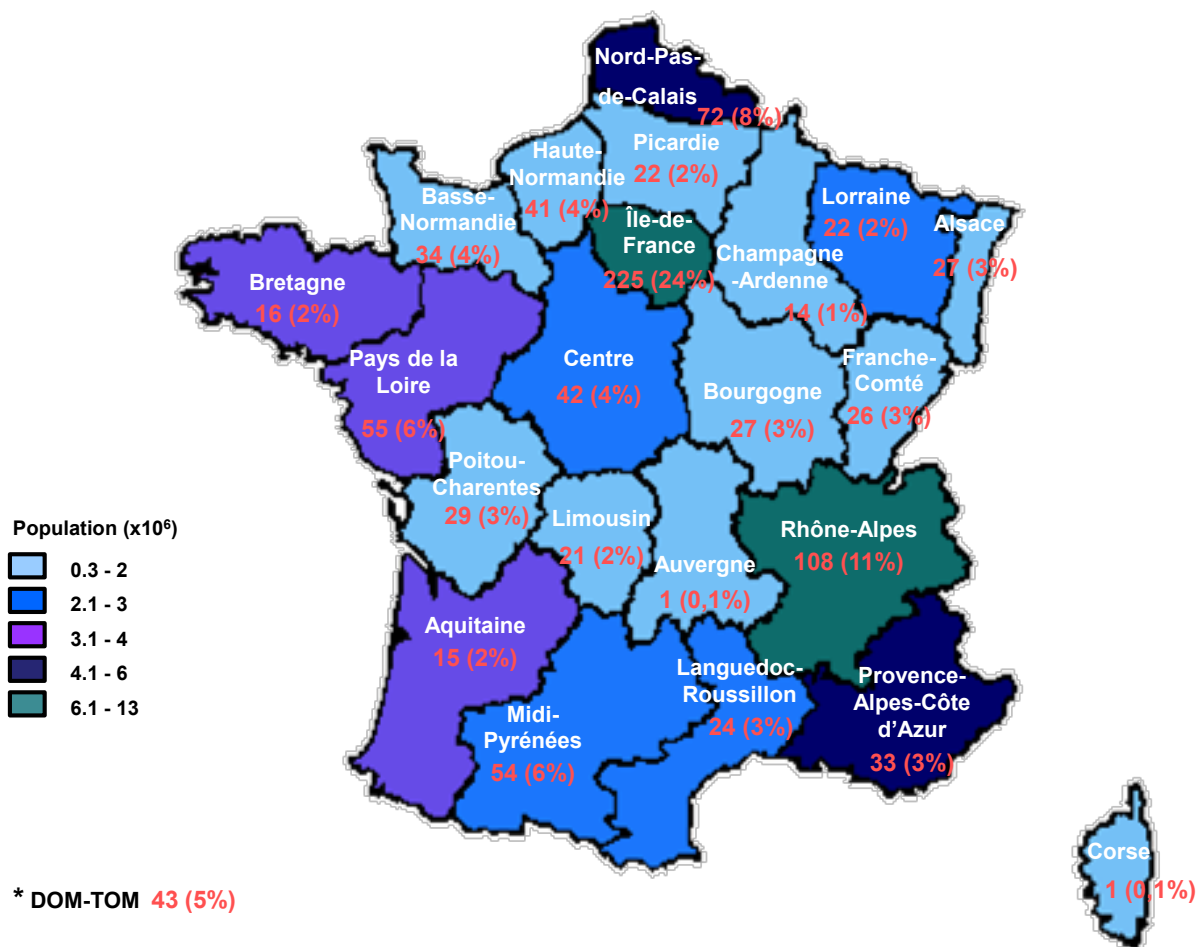


Figure 6 Répartition des 952 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2018 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2019).

1. En 2018, comme depuis 2007, les laboratoires situés en Ile-de-France sont les plus importants pourvoyeurs (N=225/952, soit 23,6%). Il est à noter que parmi les 952 isolats reçus par le CNR-Strep en 2018, 43 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=34), Guyane (n=7), Martinique (n=1) et Mayotte (n=1)).
2. En 2018, **838 souches de SGA** provenant de patients adultes (≥ 16 ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 808 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.

SGA et infections de l'adulte

En 2018, 808 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **684** (84,7%) étaient responsables d'**infections invasives** et **124** (15,3%) isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**.

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (508/808 soit 62,9%). Les prélèvements dermatologiques (91/808 soit 11,3%) 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. Vingt-cinq souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 17 (68%) isolées au cours d'infections invasives.

Le détail des 684 infections invasives est présenté dans les Figures 7 et 8.

En 2018, les infections de la peau et des tissus mous étaient les plus fréquentes **représentant 38,9% des cas** dont 66 cas de dermo-hypodermite nécrosante (DHN), 123 cas d'érysipèle et 77 autres types d'infections cutanées. Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 23,5% des cas (n=161). La fréquence des différentes manifestations cliniques invasives décrites en 2018 est représentée dans la Figure 7. Parmi les 71 **infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **10,4% des cas** d'infections invasives, les infections survenues dans un contexte de grossesse représentaient 54 cas (76,1%). Du fait de l'application des recommandations du comité technique national des infections nosocomiales (Circulaire DHOS/E2 – DGS/SD5C N°21 du 22 janvier 2004) et de leur caractère rare ou particulier, les infections du post-partum sont signalées aux DDASS, CCLIN et SPF et font l'objet d'une investigation locale. Les manifestations les plus fréquentes de ces infections dans un contexte de grossesse sont des endométrites (n=37 ; 68,5%), des bactériémies (n=10 ; 18,5%) beaucoup plus rarement des chorioamniotites (n=3 ; 5,6%), péritonites pelviennes (n=2 ; 3,7) ou salpingites (n=2 ; 3,7). En dehors de ces cas dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 2 infections liées à un dispositif intra-utérin, 2 cas d'infection post opératoire (hystérectomie et bartholinite), 4 salpingites et 8 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical rapporté dont 6 bactériémies.

La fréquence des différents types de manifestations cliniques décrite en 2018 est similaire à celle observée en 2017 (Fig. 7). La tendance observée depuis 2016 à une augmentation de la fréquence des bactériémies sans foyer (NS) se confirme en 2018. Ce phénomène est probablement à mettre en lien avec un défaut de remplissage des feuilles de renseignements cliniques par nos correspondants. L'envoi d'un courriel systématique au correspondant concerné le cas échéant est envisagé en 2019 afin d'améliorer le recueil des renseignements cliniques par le CNR-Strep.

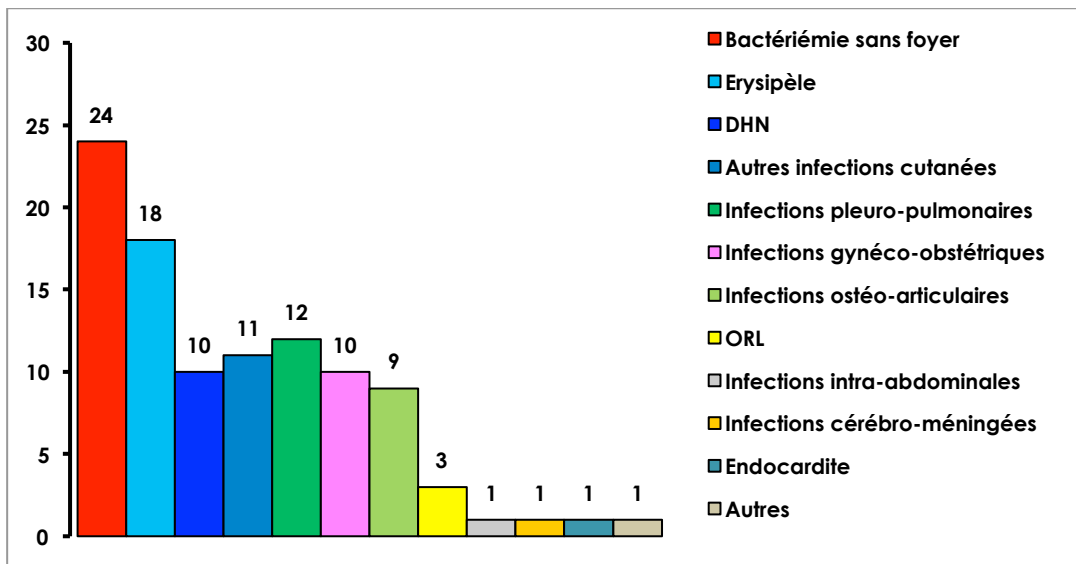


Figure 7. Fréquence des infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep en 2018.

La fréquence des différents types de manifestations cliniques invasives à SGA décrites en 2018, est présentée selon les données démographiques des patients dans la Figure 8.

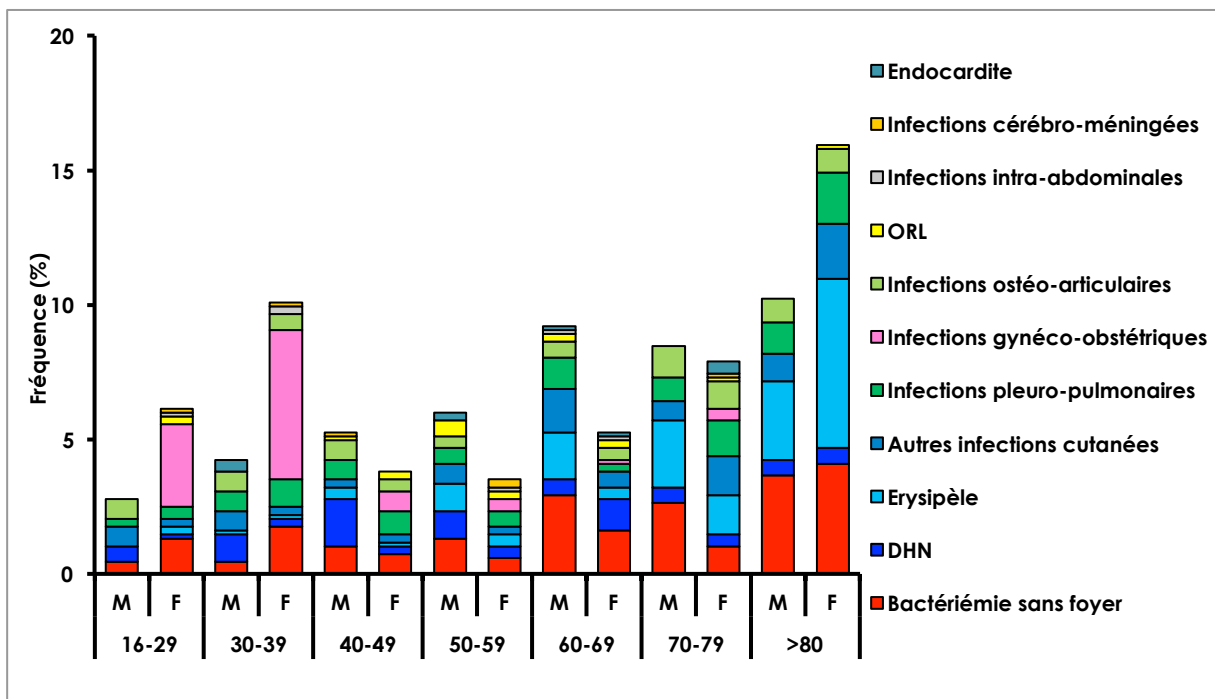


Figure 8. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 684 cas d'infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2018.

En 2018, comme les années précédentes, les bactériémies sans foyer identifiées 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 ($n=59/112$; 53%). En revanche toutes tranches d'âges confondues, chez les patients de sexe masculin ce sont les infections de la peau et des tissus mous qui prédominent ($n=143/318$; 45%). Chez les patients de moins de 50 ans, la survenue d'une DHN est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (27% versus 4% ; $p<0,0001$). Chez les patients de plus de 80 ans, ce sont les érysipèles qui prédominent en lien avec des troubles vasculaires. Parmi les 83 cas d'infections pleuro-pulmonaires décrits en 2018, un contexte de surinfection de grippe a été rapporté pour 7 cas (8,4%) chez des patients dont l'âge s'échelonnait de 38 à 79 ans.

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 121 patients (17,7% des infections invasives) pour lesquels le décès est survenu dans 25,6% des cas (31 patients) en 2018. Les DHN et infections pleuro-pulmonaires ont été associées à un syndrome de choc toxique dans 28,8% et 28,9% des cas ($p < 0,01$ et $p < 0,001$). Sur l'ensemble des 684 infections invasives, 55 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 8% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections pleuro-pulmonaires (20,5%) et les bactériémies sans foyer identifié (13,7%). 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 124 infections non invasives et colonisations incluaient : 49 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 37 infections (angines, phlegmons amygdaliens, otites) ou colonisations de la sphère ORL, 31 infections ou portages génito-urinaires et 7 surinfections bronchiques. Ces souches ont été analysées sur demande des correspondants du CNR-Strep, ce faible pourcentage est en accord avec la politique de recrutement du CNR dans laquelle seules les souches invasives sont demandées.

Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires des souches sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 9, 10 et 11).

En 2018, 62 génotypes *emm* différents ont été identifiés parmi les 684 souches invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep.

La répartition des 7 génotypes *emm* les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives est représentée (Fig. 9).

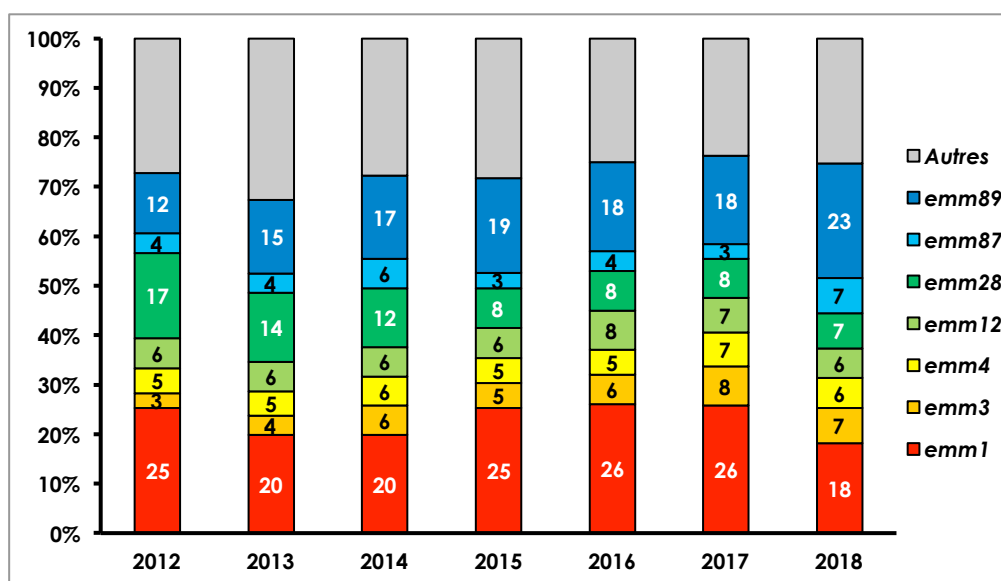


Figure 9. Evolution de la fréquence des principaux génotypes *emm* responsables d'infections invasives chez l'adulte (2012-2018).

En 2018, les quatre génotypes prédominants sont : *emm89* (22,8%), *emm1* (17,5%), *emm3* (7,3%) et *emm28* (6,9%) représentant 54,5% des souches invasives (n=373).

- Les souches **emm89** représentent 23% des souches invasives (n=156). Une augmentation, significative depuis 2012, de la fréquence de ce génotype est observée jusqu'à devenir majoritaire en 2018 au détriment du génotype *emm1*. Cette augmentation est pour partie liée à des cas sporadiques et non strictement en lien avec des cas groupés.
- Le génotype **emm1** (n=120), est pour la première fois **non majoritaire** représentant 18% des souches invasives. La diminution de fréquence observée en 2018, représentant <20% des souches invasives, s'est faite au bénéfice du génotype *emm89*. Une surveillance accrue en 2019 permettra de déterminer si cette tendance se confirme.

- Le génotype **emm3** (n=50) représente 7,3% des souches invasives. Les souches de génotype *emm3* responsables d'infections sévères sont en augmentation depuis 2012 et représentent pour la première année le 3^{ème} génotype en termes de fréquence.
- Les souches **emm28** représentent 6,9% des souches invasives (n=47). La fréquence des souches *emm28* diminue depuis 2012 au bénéfice entre autres des souches de génotype *emm89* et *emm3*. Pour la première fois en 2018, le génotype *emm28* ne constitue que le 4^{ème} génotype en termes de fréquence.

Les 3 génotypes suivants, *emm4*, *emm12* et *emm87*, représentent chacun 6 à 7% des souches invasives expertisées en 2018. La fréquence des souches de génotype *emm4*, *emm12* et *emm87* est globalement stable sur la période 2012-2018 à l'exception des souches de génotype *emm87* dont la fréquence fluctue entre 3 et 7%.

Les 55 autres génotypes identifiés en 2018, regroupent 182 souches correspondant à 26,6% des souches invasives adultes. Ces génotypes incluent chacun 1 à 17 souches et représentent chacun moins de 3% des souches.

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques (Figures 10 et 11).

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées en 2018, **les souches de génotype *emm1* sont associées dans 38% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique** ($p < 0,0001$), alors qu'avec les deux autres génotypes les plus fréquents *emm28* et *emm89*, ce syndrome de choc n'est rapporté respectivement que dans 17% et 9% des cas. **Les souches de génotype *emm3* habituellement associées à une fréquence élevée de SCTS**, autour de 30%, ne sont en 2018 associées à un SCTS que dans 18% des cas. Pour l'ensemble des infections invasives, tous génotypes confondus, ce syndrome survient en moyenne dans 17,7% des cas (Fig. 10). La fréquence de survenue d'un SCTS est stable par rapport aux données 2007-2017 et confirme les résultats préalablement publiés (Lepoutre et al. J Clin Microbiol. 2011 [PMID : 21976764](#) ; Plainvert et al. Clin Microbiol Infect. 2012 [PMID : 23698531](#)).

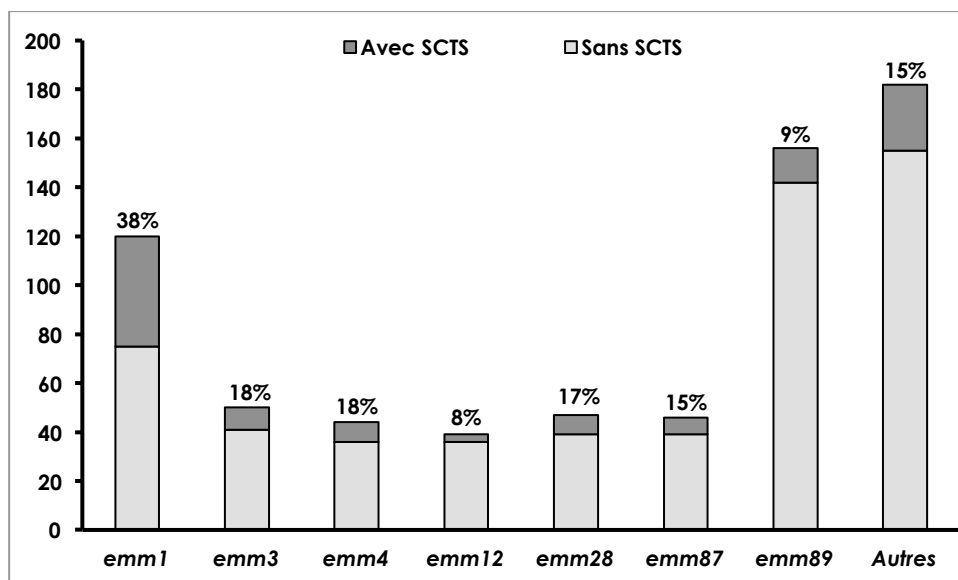


Figure 10. Répartition des 7 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en 2018 chez l'adulte.

La distribution des 7 génotypes *emm* les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 11.

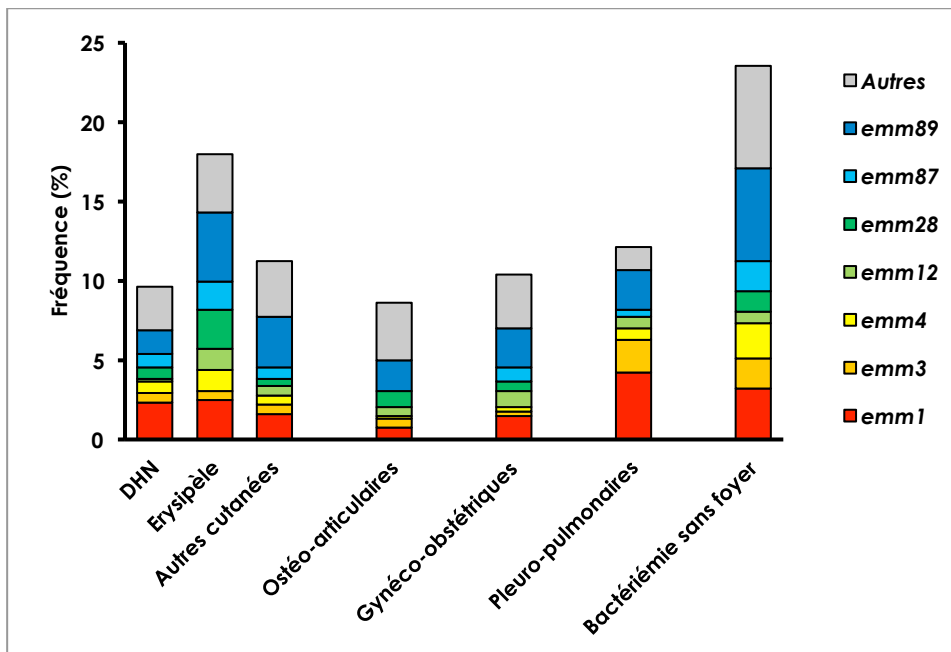


Figure 11. Fréquence des 7 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2018 par le CNR-Strep.

En 2018, quel que soit le type de manifestation clinique considéré, les souches de génotype **emm89** sont majoritaires à l'exception des **DHN** et des **bactériémies sans foyer identifié** qui impliquaient principalement des souches de génotypes **emm1** (24,2% et 34,9% respectivement). Les **infections gynéco-obstétricales** pour lesquelles une prédominance des souches **emm28** a été décrite jusqu'en 2013, impliquaient en 2018 dans 32,4% des cas des souches de génotype **emm89** et dans 14,1% des cas des souches des souches de génotype **emm1**, les souches de génotype **emm28** ne représentant que le 4^{ème} génotype en terme de fréquence (5,6%). Pour la première année depuis 2007, le génotype **emm28** n'appartient donc pas à l'un des 3 génotypes les plus fréquents parmi les infections gynéco-obstétricales.

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 25%, 49%, 23% et 96% des souches de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2018. Cette répartition est remarquablement stable depuis 2012. Le gène chromosomique **speB**, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées à l'exception de 2 souches partageant le même génotype **emm11**.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes **emm** identifiés en 2018 est représentée dans la Figure 12.

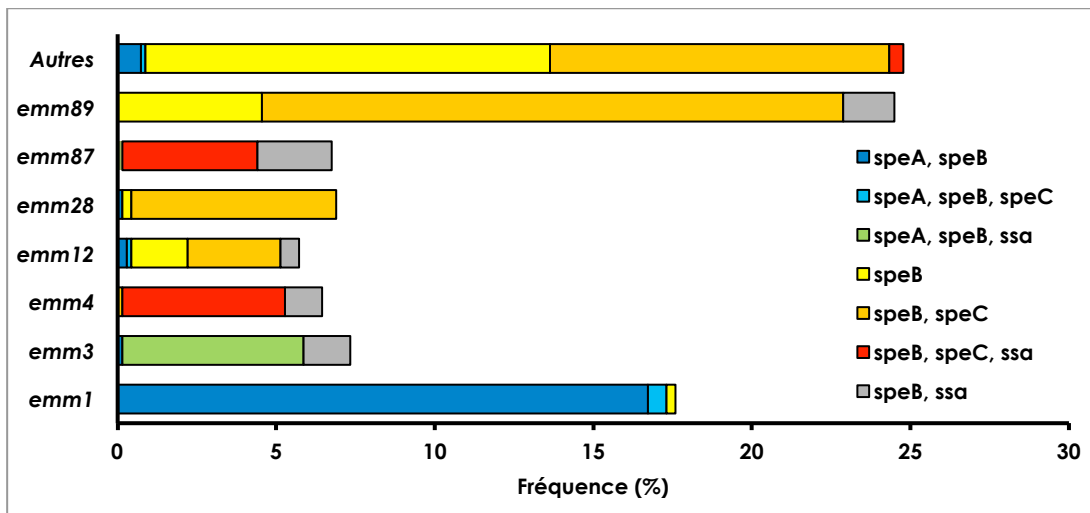


Figure 12. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 7 génotypes majoritaires des 684 souches invasives de SGA expertisées en 2018.

En 2018, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes emm est similaire à celle observée depuis 2012.

speA localisé sur un prophage a été détecté chez 169 souches (24,7%), en particulier de génotype *emm1* (n=118 ; 69,8% ; p<0,0001) et *emm3* (n=40 ; 23,7% ; p<0,0001). Les autres souches porteuses de speA (11 ; 6,5%) se répartissaient parmi 8 génotypes différents. speC a été retrouvé parmi les 7 génotypes emm les plus fréquents, à l'exception du génotype *emm3*, et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm28* et *emm89* (p<0,0001). ssa a été retrouvé parmi 3 des 7 génotypes emm les plus fréquents. Les souches porteuses de ssa représentent plus de 90% des souches de génotype *emm3*, *emm4* et *emm87* (p<0,0001). Le gène sic a été détecté parmi les 181 souches de génotype *emm1* expertisées à l'exception d'une seule.

SGA et infections de l'enfant

En 2018, **113 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<16 ans) ont été expertisées dont **90** étaient responsables d'**infections invasives** et **23** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**.

La majorité des souches a été isolée par hémocultures (54/113 ; 47,8%), des prélèvements de peau et tissus mous (18/113 ; 15,9%) et des prélèvements ORL (16/113 ; 14,2%). Deux souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée.

Le détail des 90 infections invasives pédiatriques est présenté dans la Figure 13.

En 2018, 79,6% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (90/113). **Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 26,7% des cas d'infections invasives. Les infections ostéo-articulaires représentaient 20% des cas** incluant 17 arthrites et un cas d'ostéomyélite. **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient 16,7% des cas (n=15)**, accompagnées d'une pleurésie dans 33% (n=5) des cas. **Les infections dermatologiques (n=12) représentaient 13,3%** incluant un cas de DHN. Trois cas de surinfection de varicelle avec hémoculture positive ont été répertoriés.

Un SCTS a été identifié chez 4 patients (4,4%) dont 2 cas (50%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 90 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2018, 4 décès (4,4%) ont été signalés. Ces chiffres sont inférieurs aux données observées pour la période 2012-2017 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 2018 sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 13.

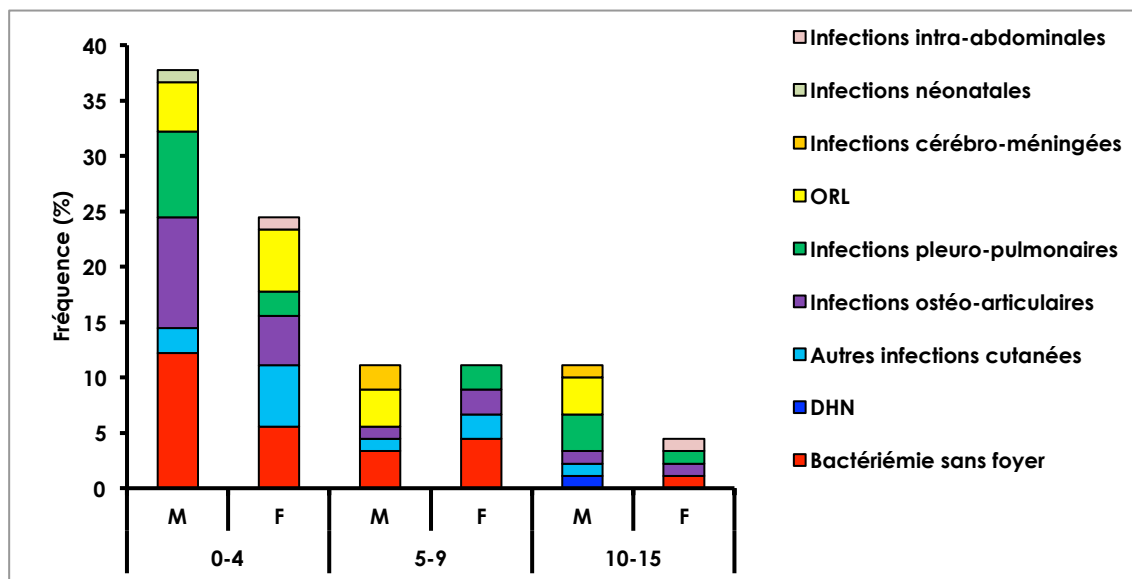


Figure 13. Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 90 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2018.

Comme depuis 2011, les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 62,2% des cas d'enfants âgés de moins de 5 ans (n=56). Contrairement à 2017, les infections invasives pédiatriques impliquaient dans 60% des cas des enfants de sexe masculin (n=54). Quelle que soit la tranche d'âges considérée, tous les types de manifestations cliniques sont représentés. En 2018 les bactériémies sans foyer identifiées étaient prédominantes chez les enfants avant 10 ans. En 2018, seules 14 (15,6%) infections invasives à SGA ont été décrites pour la tranche d'âge 10-15 ans.

Les **23 infections non invasives et colonisations** comportaient : 12 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 10 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques et un cas de colonisation du liquide gastrique.

Les **caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des 90 souches pédiatriques invasives de SGA sont détaillées dans les figures ci-dessous (Fig. 14, 15 et 16).

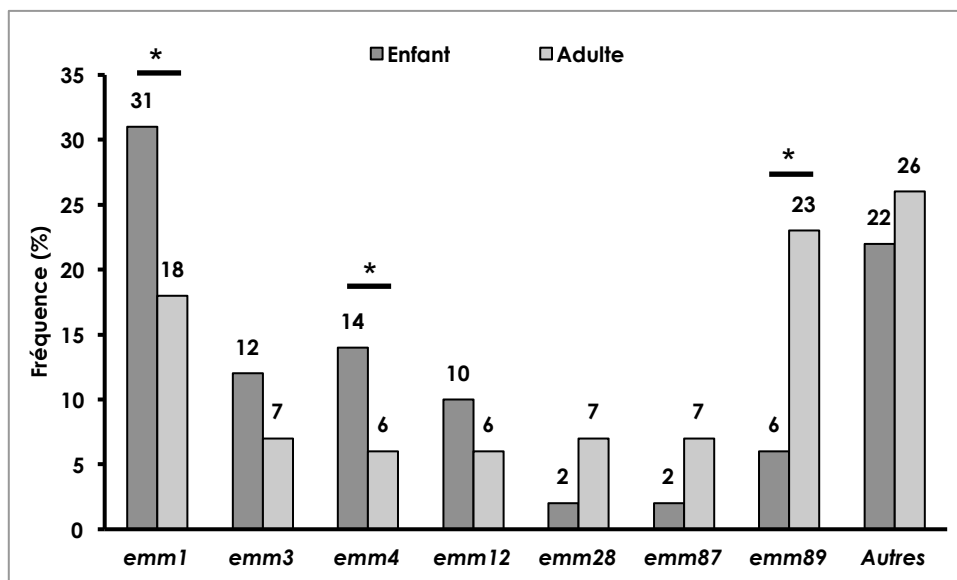


Figure 14. Comparaison adulte/enfant de la distribution des 7 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives décrites par le CNR-Strep en 2018.

Chez l'enfant 16 génotypes emm différents ont été identifiés en 2018 parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les trois génotypes prédominants sont : emm1 (31%), emm4 (14%) et emm3 (12%), et représentant 57% des souches invasives totales (n=52).

- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 31% des souches invasives (n=28). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ($p < 0,01$).
- Le génotype **emm4** représente 14% des souches invasives pédiatriques (n=13), se hissant en 2^{ème} position en 2018. Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ($p < 0,01$).
- Le génotype **emm3** représente 12% des souches invasives pédiatriques (n=11), se hissant en 3^{ème} position.
- Les souches **emm12** représentent seulement 10% des souches invasives (n=9) et ne constituent que le 4^{ème} génotype le plus fréquent au cours des infections invasives pédiatriques alors que depuis 2012 il représentait le 2^{ème} génotype le plus fréquent des infections pédiatriques.

Les 3 génotypes suivants : emm28, emm87 et emm89 représentent chacun 2 à 6% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2018. Parmi eux, la fréquence des souches de génotype emm89 est ainsi bien inférieure à celle observée chez l'adulte ($p < 0,0001$).

Associations entre génotypes *emm* et manifestations cliniques.

Un syndrome de choc toxique streptococcique a été décrit en 2018 dans 4,4% des infections invasives pédiatriques. Cette fréquence est inférieure à celle rapportée chez l'adulte (17,7%). Les souches responsables de SCTS appartenaient aux génotypes *emm* suivants : *emm1* (n=1), *emm4* (n=2) et *emm89* (n=1). Ces faibles effectifs n'autorisent pas la comparaison avec la fréquence des STCS décrits chez l'adulte en 2018.

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

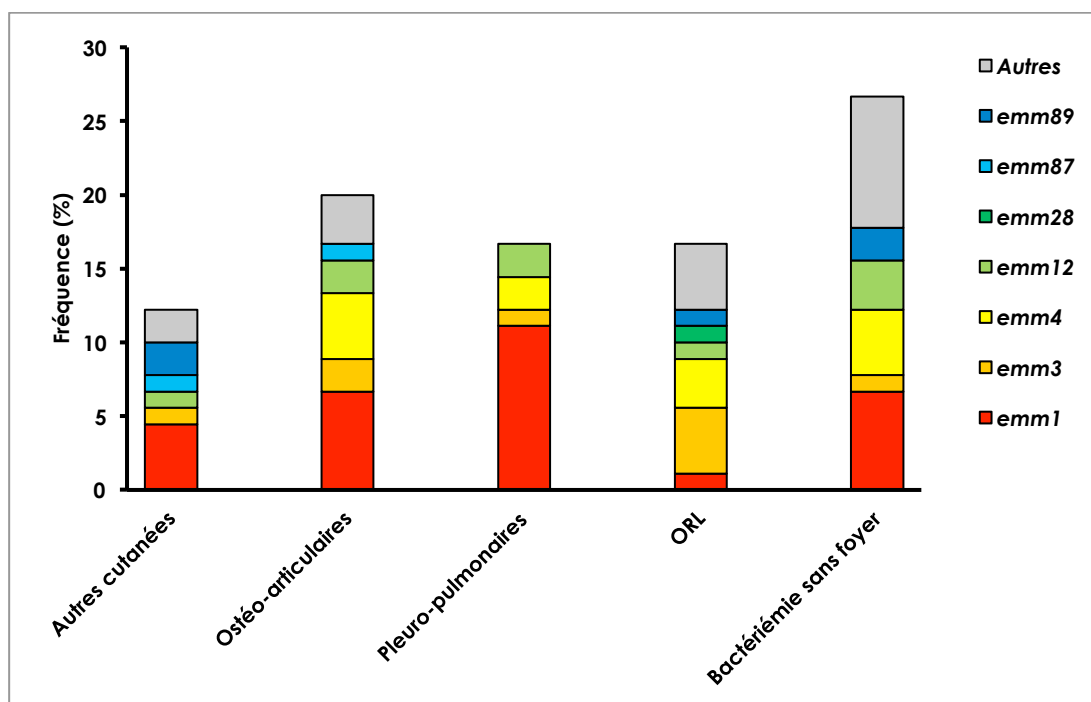


Figure 15. Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2018.

Les souches de génotype *emm1* sont majoritaires quel que soit le type de manifestation clinique pédiatrique décrit par le CNR-Strep en 2018 à l'exception des infections ORL prédominées par les souches de génotype *emm3*.

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 48%, 48%, 32% et 100% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2018. 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 2018 parmi les souches pédiatriques invasives est représentée dans la Figure 16.

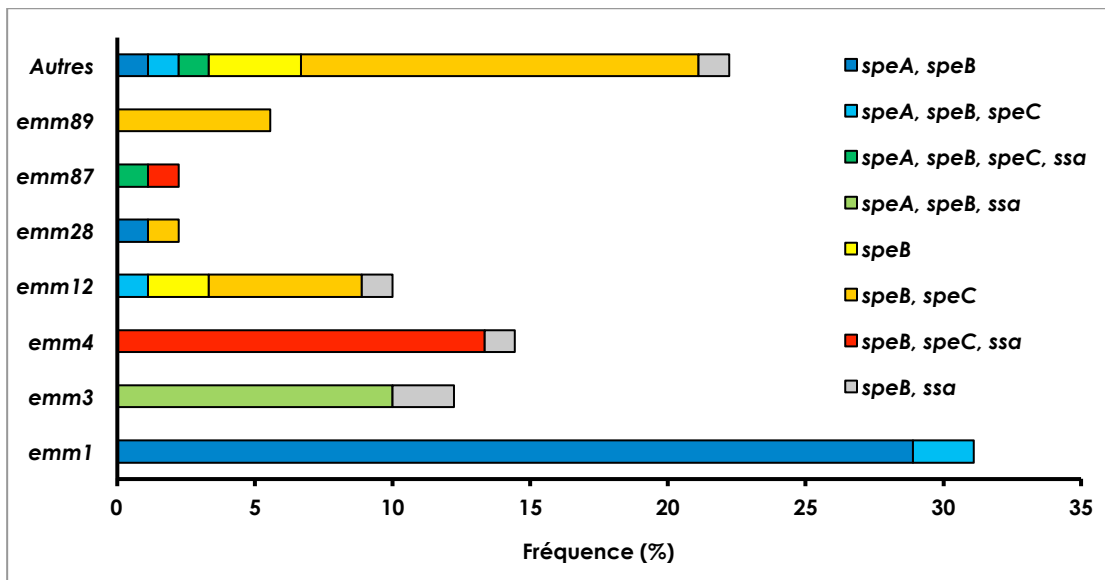


Figure 16. Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les génotypes majoritaires des 90 souches pédiatriques invasives de SGA expertisées en 2018.

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 2018, nous constatons une stabilisation du nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep. L'analyse des souches invasives a montré que les principaux génotypes emm sont toujours représentés par emm1, emm28 et emm89. En revanche les souches invasives de génotype emm89 sont désormais majoritaires chez l'adulte au détriment des souches emm1 habituellement majoritaires et relayées en seconde position. Ce phénomène a également été observé au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

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

Entre janvier 2018 et décembre 2018, 379 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 379 souches de SGB est indiquée sur la Figure 17.

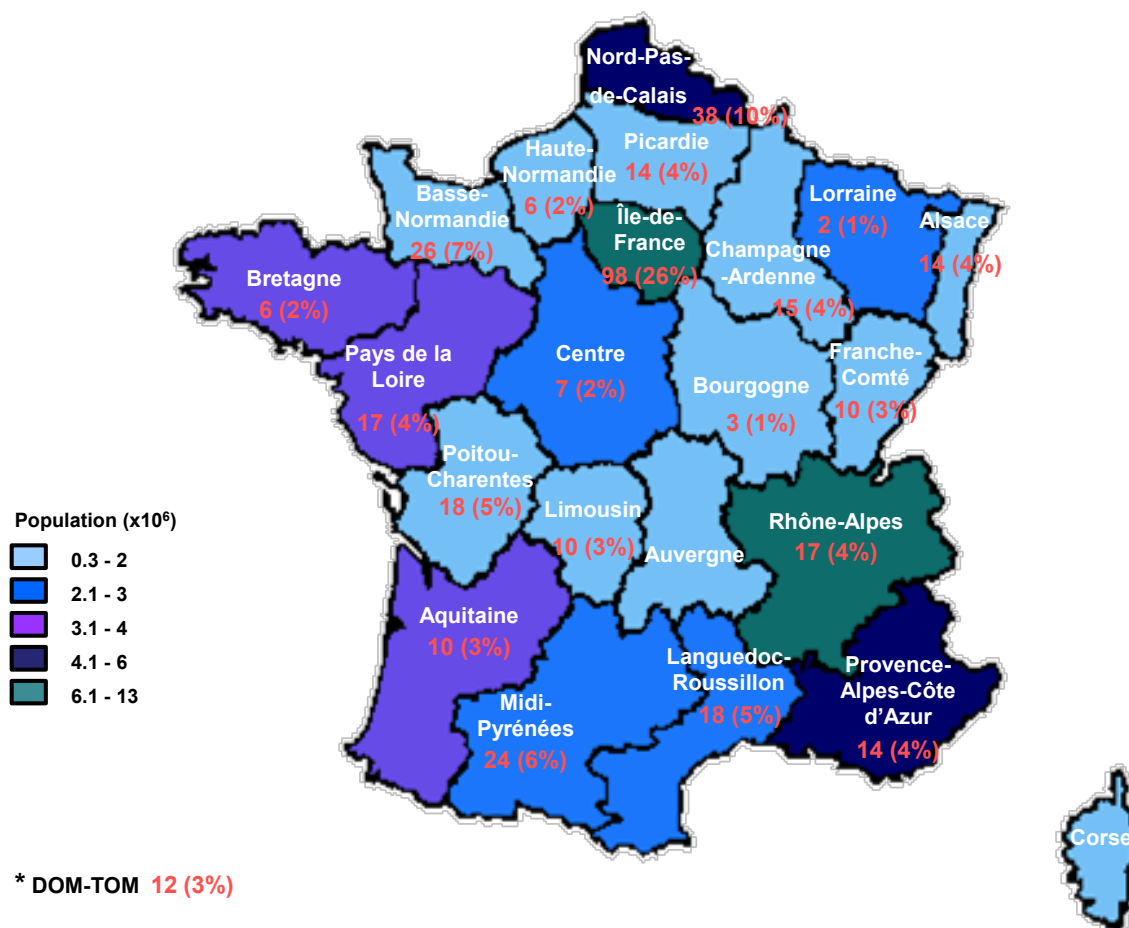


Figure 17. Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2018 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2019).

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 ≥ 16 ans.

SGB et infections néonatales invasives

En 2018, 126 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. 18). Nous confirmons l'augmentation du nombre d'épisodes d'infections néonatales invasives analysées par le CNR-Strep notamment depuis 2013 (Fig. 18). Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites néonatales à SGB en France, estimée par le réseau national Epibac à 61,8/100.000 enfants de moins de 1 an entre 2011 et 2017, soit un total d'environ 3214 infections au cours de cette période, le CNR-Strep a colligé approximativement 23,1% 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>). 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 18,5% en 2011 à 24,8% en 2017, les données 2018 n'ayant pas encore été publiées.

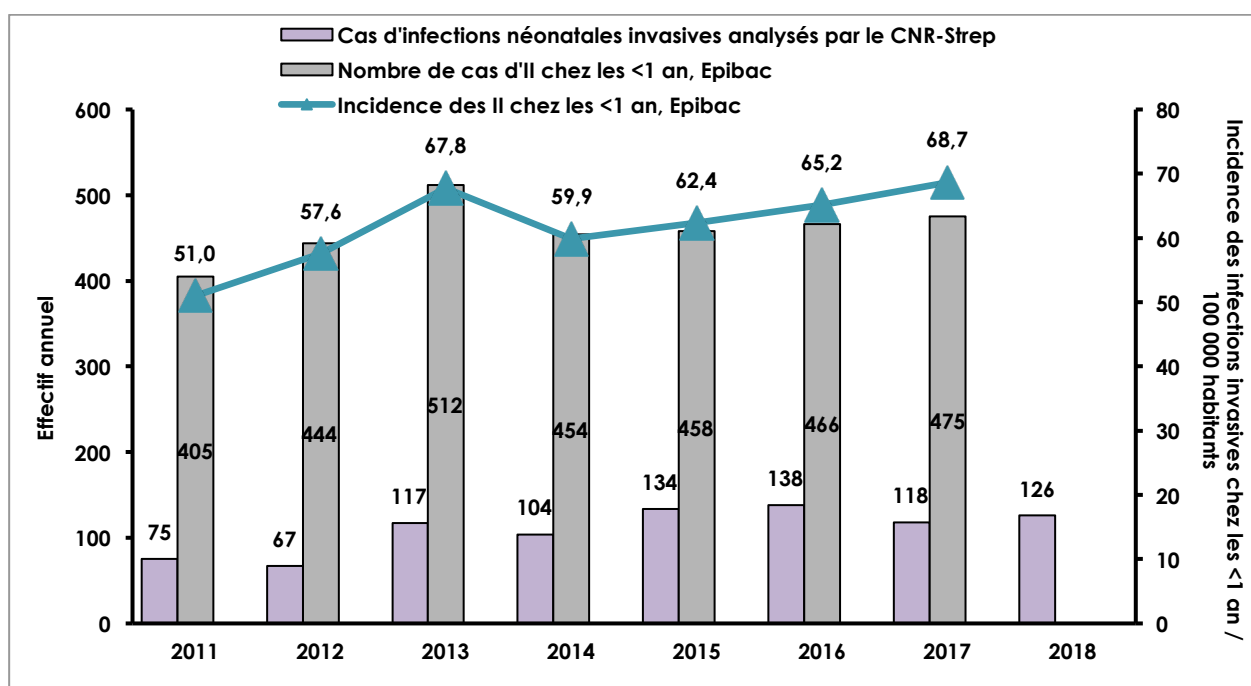


Figure 18. Représentativité des souches invasives néonatales de SGB par le CNR-Strep comparativement aux données Epibac (2011-2018).

La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (IP ; nouveau-né <7 jours) et d'infections tardives (IT ; nouveau-né 7-89 jours) au cours des années 2012-2018 est présentée dans les Figures 19 et 20. Nous observons la même tendance que le réseau national EPIBAC à savoir un nombre plus important d'IT que d'IP en lien avec 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 diminution du nombre des IP a été observée, passant de 28% en 2012 à 17% en 2014 (Fig. 20). De manière inattendue, un infléchissement de cette tendance a été observé depuis 2015, les IP s'élevant à 34% des infections néonatales à SGB. Cette tendance se confirme depuis et sur un total de 126 épisodes d'infections néonatales enregistrés par le CNR-Strep en 2018, 45 (36%) et 81 (64%) sont des IP et des IT, respectivement. Les raisons d'une telle tendance méritent d'être investiguées en lien avec SPF.

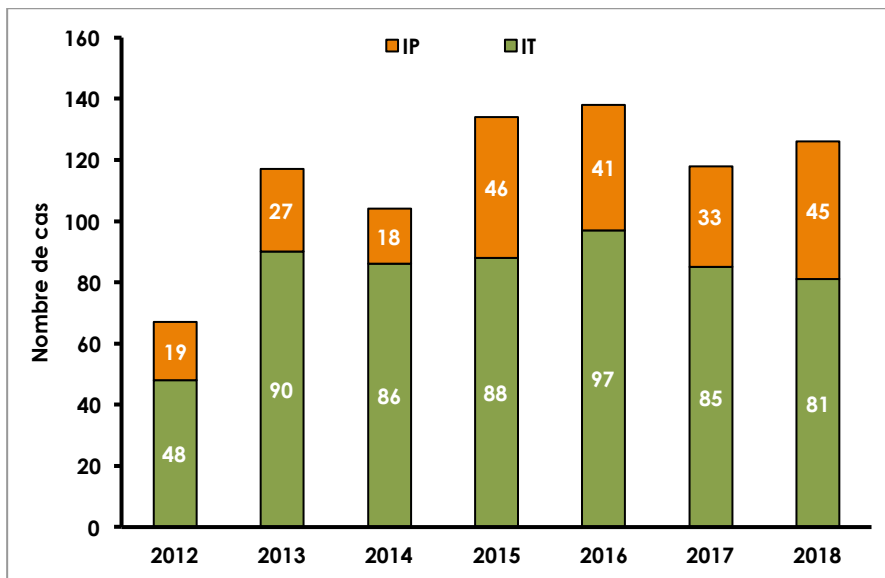


Figure 19. Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

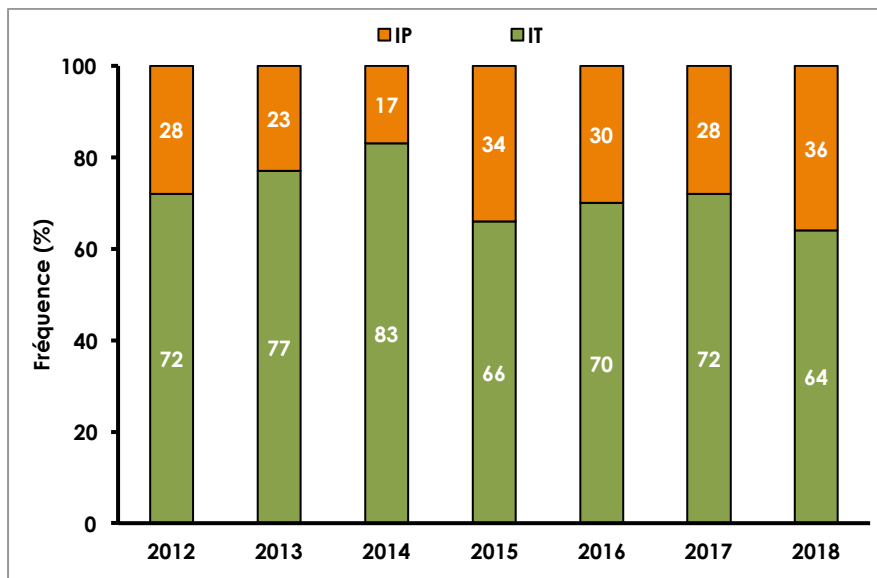


Figure 20. Evolution de la répartition en pourcentage des infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).

La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 21). En 2018 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 11 % versus 55%.**

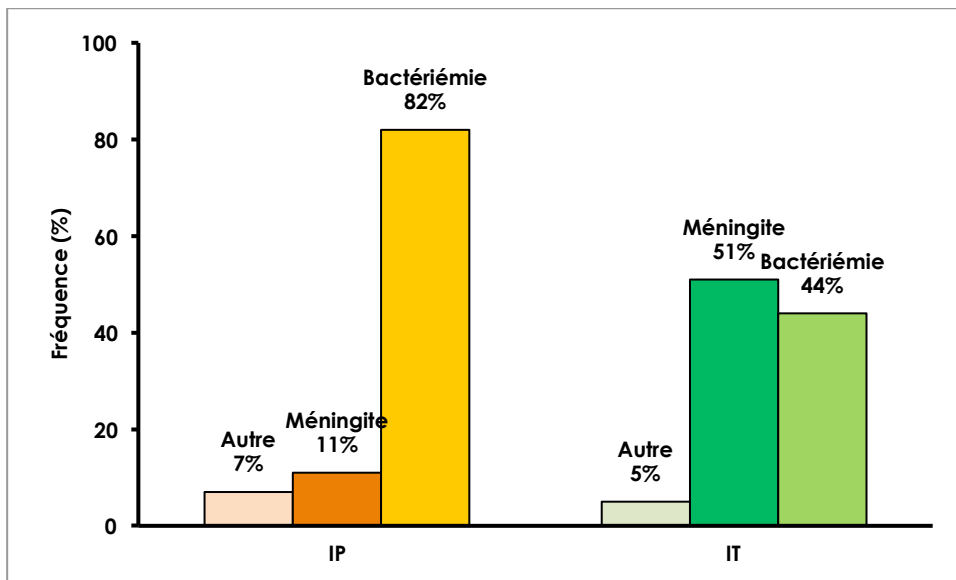


Figure 21. Fréquence de la symptomatologie clinique des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB expertisées en 2018.

Infections précoces à SGB

En 2018, 45 souches de SGB (36%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 80% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2018, dans 82% des cas (n=37) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 11% (n=5) par une méningite. Les trois derniers cas incluait une pneumopathie et deux chocs septiques. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2012-2018 (Fig. 22).

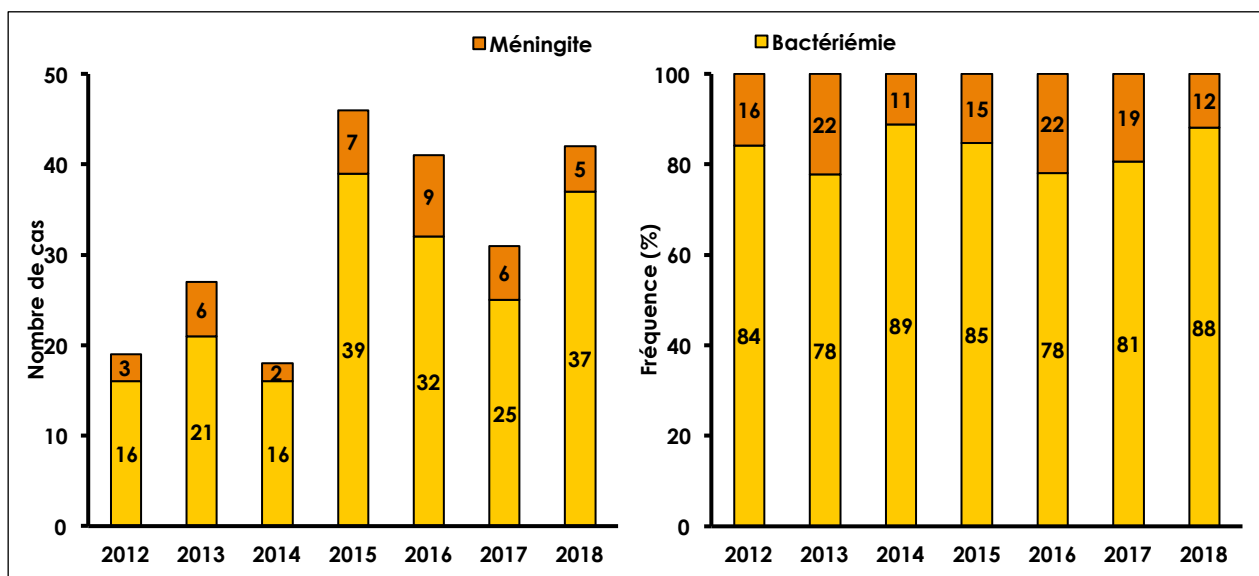


Figure 22. Evolution 2012-2018 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales précoces à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

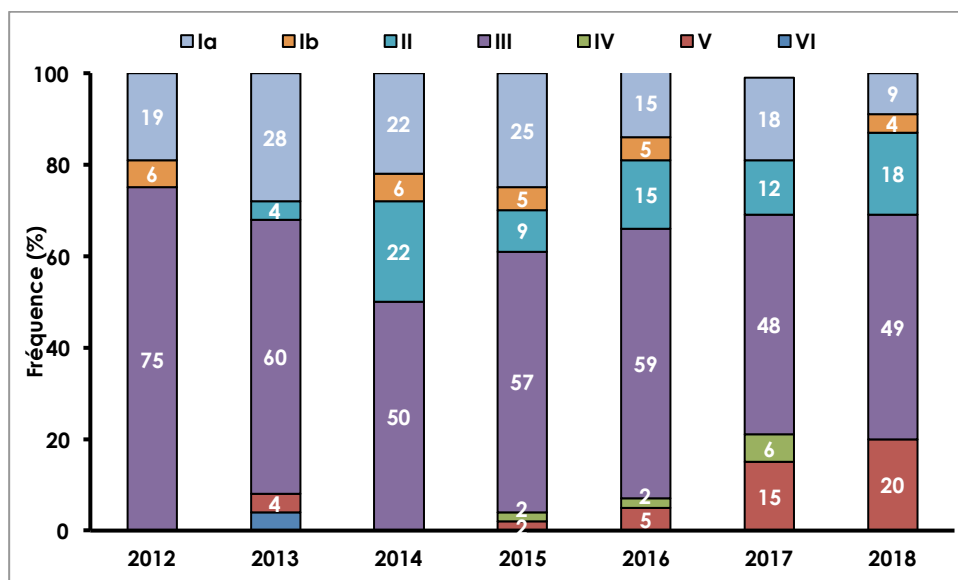


Figure 23. Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2012 et 2018.

La fréquence des sérotypes capsulaires (SC) est variable dans le temps en dehors des souches de SC III qui sont largement majoritaires quelle que soit l'année considérée (Fig. 23). Ces données confirment que les souches de SC Ia et III sont responsables de 58% des infections néonatales précoces décrites en 2018 alors que des souches de SC Ib, II, IV et V le sont beaucoup plus rarement depuis 2012.

En considérant le détail des manifestations cliniques, les souches de SC III sont largement majoritaires et représentent en 2018, 80% des cas de méningite (Fig 24). Seuls deux souches de SC V étaient responsables de méningite alors que ce SC 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 et représentent en 2018, 49% des souches isolées de bactériémie.

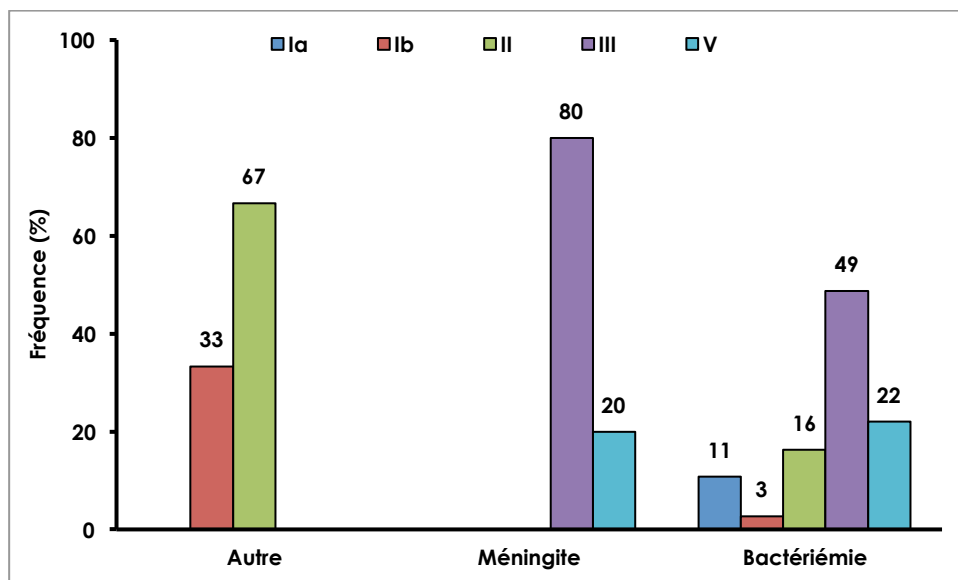


Figure 24 Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces expertisées en 2018 en fonction de la symptomatologie clinique.

Infections tardives à SGB

En 2018, 81 souches de SGB (64%) 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 29 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 2018 une méningite est associée à l'IT dans 51% des cas (n=41 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 44% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=36 ; LCR dont la culture était négative à SGB ou non précisée). Les 4 autres manifestations cliniques incluaient, un cas de parotidite avec hémoculture positive, deux cas de pneumopathie et un (Fig. 25). En 2018, la proportion de méningites survenue au cours d'une IT est en augmentation par rapport aux 6 années précédentes pour atteindre 51% en 2018 alors qu'entre 2012 et 2017, les méningites représentaient en moyenne 39% des cas. L'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

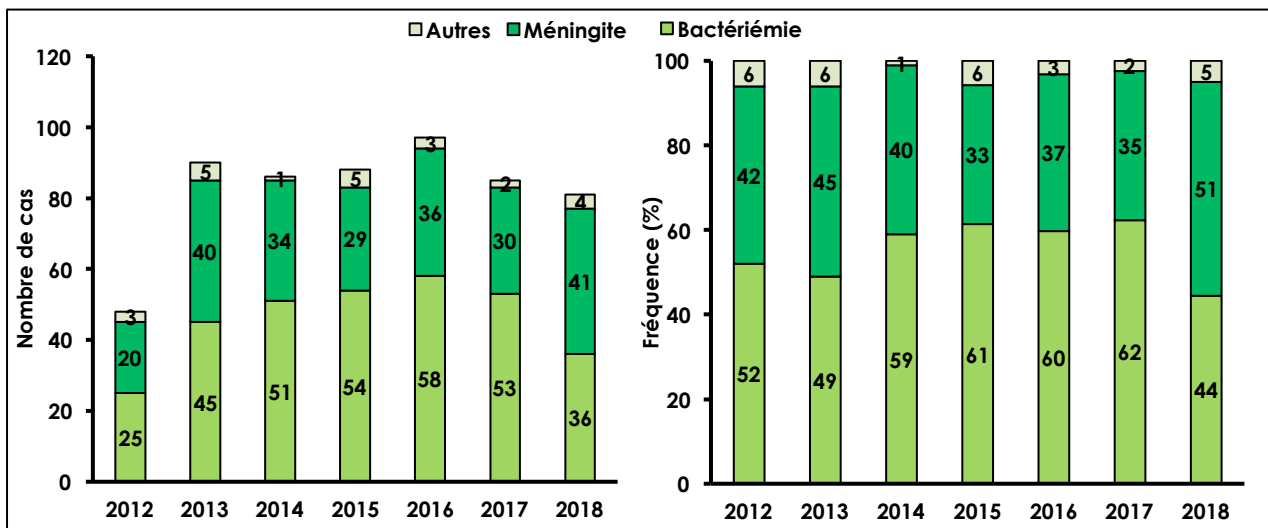


Figure 25. Evolution 2012-2018 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

En 2018, la distribution des SC a montré que 88% des souches étaient de SC III, 7% de SC la 2% du SC Ib et 1% du SC II (Fig. 26). Cette répartition est sensiblement la même que depuis 2012. En considérant le détail des manifestations cliniques, **le SC III représentant 90% des isolats de méningites et 86% des isolats de bactériémies** (Fig. 27).

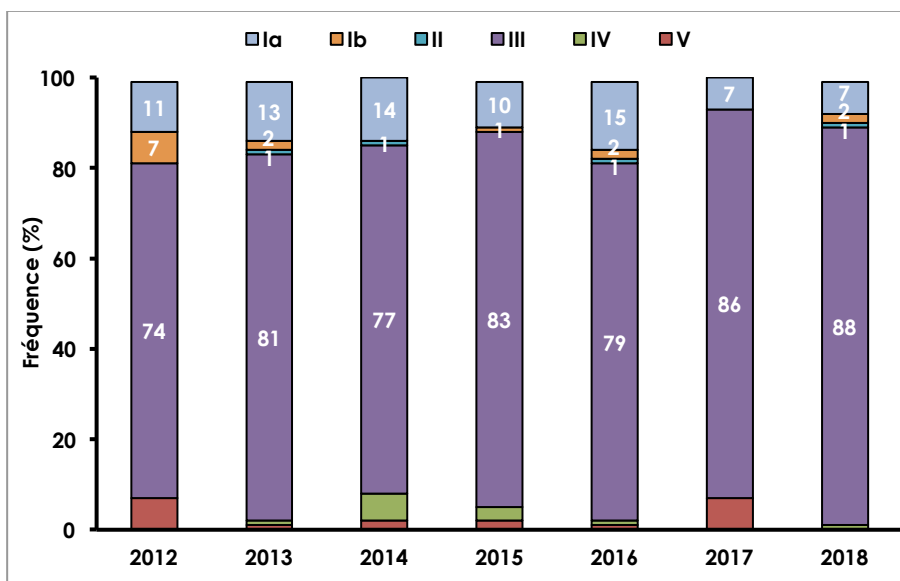


Figure 26. Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives entre 2012 et 2018.

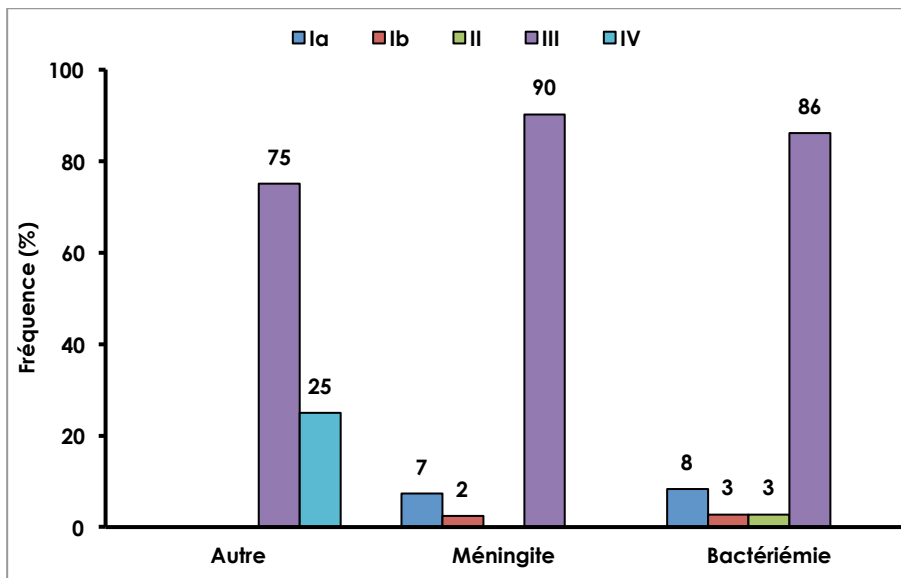


Figure 27. Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives expertisées en 2018 en fonction de la symptomatologie clinique.

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 2018 du CNR confirment ces résultats (Fig. 28). 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, 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).

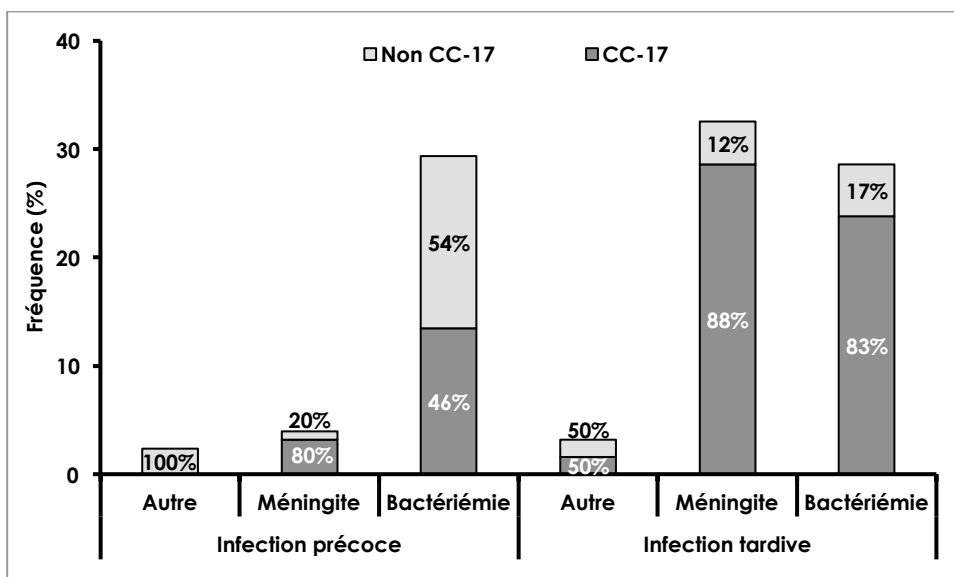


Figure 28. Proportion des souches décrites en 2018 appartenant au CC-17 responsables des infections invasives néonatales précoces et tardives à SGB en fonction de la distribution des symptomatologies cliniques.

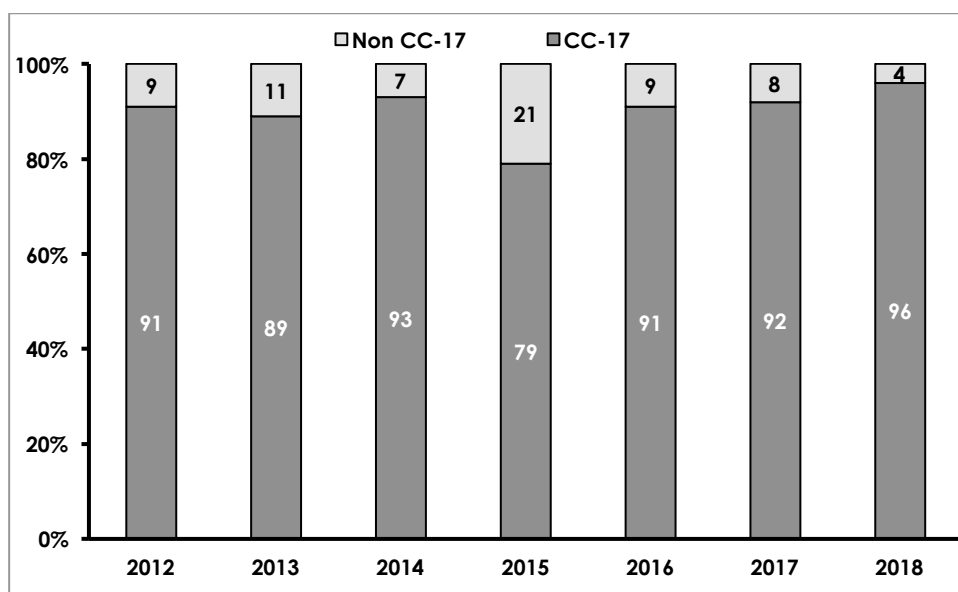


Figure 29. Répartition entre 2012-2018 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.

Sur la période 2012-2018, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches de SC III responsables d'IT est globalement stable à l'exception de 2015 et atteint 96% en 2018 (Fig. 29). Toute manifestation clinique confondue, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches responsables d'IT s'élève à 84% en 2018. Parmi ces souches CC-17 de SC III responsables d'IT, la proportion de souches porteuses de la combinaison de déterminants génétiques de résistance Aph3', tet(O) et erm(B) est passée de 3% en 2012 à 26% en 2018.

En 2018, 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 ré-ascension du nombre de cas rapportés d'infections précoces observée dès 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. L'augmentation de la fréquence des méningites au cours de infections tardives par rapport à 2017.
5. La prédominance du SC III (74%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 87% des cas de méningites.

Sur la période 2012-2018, nous observons une augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep d'un facteur proche de 2 (Fig. 19). Par rapport à 2017 nous constatons une augmentation des méningites au cours des infections tardives (Fig. 25) ($p < 0,05$), ces résultats doivent toutefois être confrontés aux données Epibac.

SGB et infections invasives de l'adulte

En 2018, nous avons analysé 222 souches dédoublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte. Les souches étaient isolées principalement d'hémocultures (86%), de prélèvements ostéo-articulaires (os ou liquide articulaire, 4%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (4%), de liquide céphalorachidien (3%) ou d'autres prélèvements (2%).

Les caractéristiques cliniques des infections en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans le Tableau I. Les résultats obtenus confirment globalement ceux obtenus sur la période 2011-2016 ainsi que l'étude précédente (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011 ; PMID : [21883671](#)).

L'âge médian en 2018 était de 72 ans (extrêmes 17-99 ans) et comparable celui de 2016 et 2017 et le sexe ratio M/F de 0,8. La répartition des infections en 2018 est globalement comparable aux données 2016 et 2017 (Tableau I). Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 132, représentant 59,5% des cas et étaient significativement plus fréquentes à partir de 40 ans (90,2%, $p < 0,0001$). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : infections gynéco-obstétricales (n=24 ; 10,8%) ; infections de la peau et des tissus mous (n=19 ; 8,6%) ; infections ostéo-articulaires (n=19 ; 8,6%) ; méningites (n=10 ; 4,5%) ; endocardites (n=7 ; 3,2%) ; infections urinaires (n=5 ; 2,3%) ; infections digestives (n=4 ; 1,8%) et infections pulmonaires (n=2 ; 0,9%). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 4,5% de la totalité des infections en 2018. En 2018 comme en 2016, les infections gynéco-obstétricales sont majoritaires avant 40 ans représentant 53,7% des infections de l'adulte. En 2018 la survenue d'infection ostéo-articulaire à SGB était plus fréquente à partir de 40 ans (94,7%) mais contrairement aux données de 2016 et 2017 chez les individus de sexe féminin. Les infections de la peau et des tissus mous survenaient quant à elles principalement à partir de 65 ans (63,2%).

Tableau I. Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte en 2018.

Variables	Total n = 222(%)	18-39 ans n = 41 (18)	40-64 ans n = 43 (19)	≥ 65 ans n = 138 (62)
Homme	101 (45)	10 (24)	26 (60)	65 (47)
Femme	121 (55)	31 (76)	17 (40)	73 (53)
Age médian (année)	72	33	57	80
Manifestations cliniques				
Bactériémie isolée	132 (59,5)	13 (31,7)	24 (55,8)	95 (68,8)
Infection ostéo-articulaire	19 (8,6)	1 (2,4)	4 (9,3)	14 (10,1)
Infection peau et tissus mous	19 (8,6)	2 (4,9)	5 (11,6)	12 (8,7)
Infection gynéco-obstétricale	24 (10,8)	22 (53,7)	2 (4,7)	
Méningite	10 (4,5)	3 (7,3)	4 (9,3)	3 (2,2)
Endocardite	7 (3,2)		1 (2,3)	6 (4,3)
Infection pulmonaire	2 (0,9)			2 (1,4)
Infection urinaire	5 (2,3)		2 (4,7)	3 (2,2)
Infection digestive	4 (1,8)		1 (2,3)	3 (2,2)

La répartition des SC en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 30. En 2018, comme en 2016 et 2017, les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC III (n=58 ; 26,1%), Ia (n=52 ; 23,4%), V (n=50 ; 22,5%) et qui représentent 72,0% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : Ib (n=22 ; 9,9%), II (n=25 ; 11,3%), IV (n=12 ; 5,4%), VI (n=2 ; 0,9%) et NT (n=1 ; 0,5%). Ces résultats sont similaires à ceux de la période 2012-2017 et ceux publiés (Tazi et al. Clin Microbiol Infect. 2011). L'augmentation de la fréquence des souches de SC V observée en 2016 à 32%, ne s'est pas confirmée et reste stable à 23% contrairement aux souches de SC III qui atteignent 26% des souches expertisées en 2018. Une relative stabilité de la fréquence des SC Ia, Ib, II et IV a été constatée.

En 2018, les souches appartenant au CC-17 représentent 18,9% (n=42) de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et 68,9% des souches de SC III.

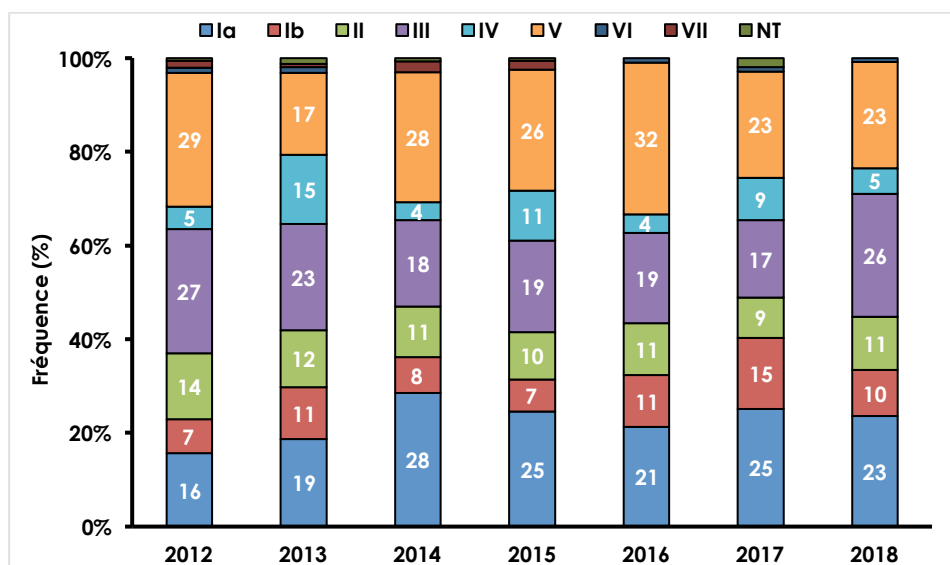


Figure 30. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte en fonction de l'année.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives en 2017 sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges et types de manifestations cliniques (Tableau II et Figure 31).

En 2018, contrairement aux années précédentes une association entre le SC Ia et les infections gynéco-obstétricales a été observée (p<0,05). Cette tendance sera à surveiller les années à venir.

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 67 souches de SGB isolées de méningites chez l'adulte depuis 2011, le clone hypervirulent CC-17 n'a été détecté que dans 14 cas (20,9%)..

Tableau II. Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées en 2018 d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges.

Sérotype capsulaire	Total n = 222 (%)	Nombre de souches (%)		
		18-39 ans n = 41 (18)	40-64 ans n = 43 (19)	≥ 65 ans n = 138 (62)
Ia	52 (23,4)	13 (31,7)	15 (34,9)	24 (17,4)
Ib	22 (9,9)		6 (14,0)	16 (11,6)
II	25 (11,3)	6 (14,6)	2 (4,7)	17 (12,3)
III	58 (26,1)	15 (36,6)	8 (18,6)	35 (25,4)
IV	12 (5,4)		1 (2,3)	11 (8,0)
V	50 (22,5)	7 (5,6)	11 (25,6)	32 (23,2)
VI	2 (0,9)			2 (1,4)
NT	1 (0,5)			1 (0,7)

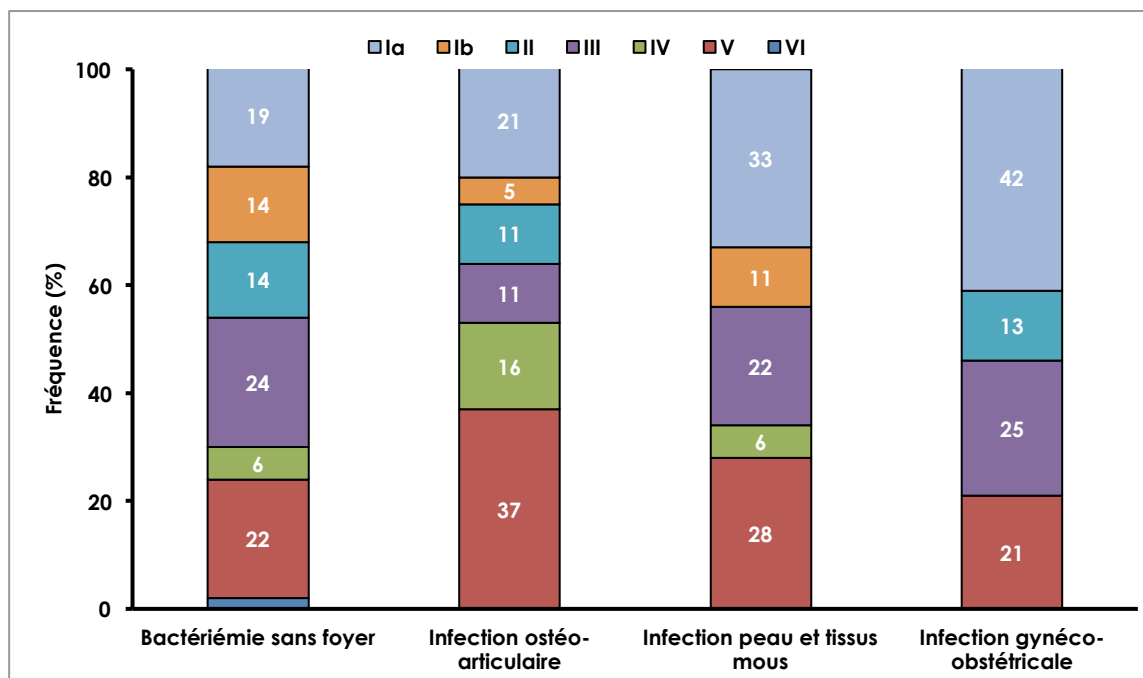


Figure 31. Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB isolées en 2018 d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques.

3.2. C. Autres streptocoques pyogènes

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 2018, 138 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau III). Depuis 2012, l'effectif annuel des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* adressées au CNR-Strep présente une constante augmentation. Les données épidémiologiques décrites dans d'autres pays européens soulignent la part croissante de l'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* dans les infections invasives à streptocoques (Rantala et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 [PMID : 24682845](#)).

Tableau III : Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2012-2018).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	68	74	105	78	121	125	138

Les résultats d'expertise des 138 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 32, 33 et 34.

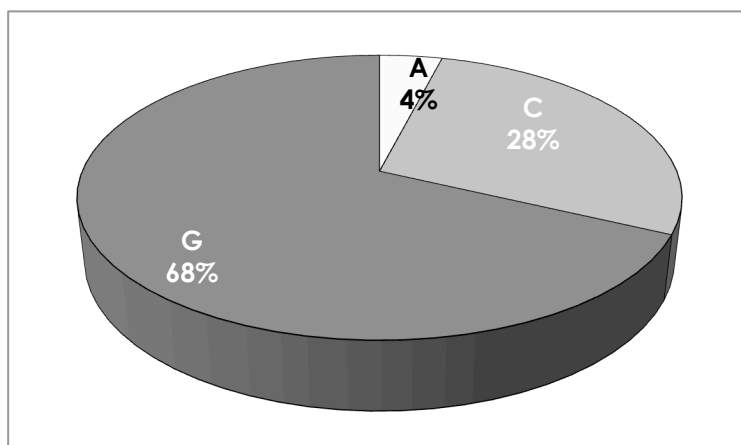


Figure 32. Distribution du groupe de Lancefield des 138 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2018.

Comme pour *S. pyogenes* le typage du gène *emm* de la protéine M a été réalisé. Vingt-quatre génotypes *emm* distincts ont été identifiés en 2018 (Fig. 32). Les trois génotypes prédominants sont STG62647, STC74A et STG485. Ces génotypes représentent respectivement 21%, 17% et 16% des souches isolées en 2018 (Fig. 32 et 33). Depuis 2012, la fréquence des souches de génotype STG62647 présente une tendance à l'augmentation, passant de 14% en 2011 à 30% en 2017. Ces données sont en accord avec des publications récentes rapportant l'émergence de ce génotype responsable d'infections sévères chez l'adulte. En 2018, cette tendance ne s'est pas confirmée mais fera l'objet d'une attention particulière dans les années à venir. Au contraire la fréquence des souches de génotype STG6 a diminué progressivement depuis 2012 passant de 18% à 7% en 2018.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (132/138, soit 95.6%).

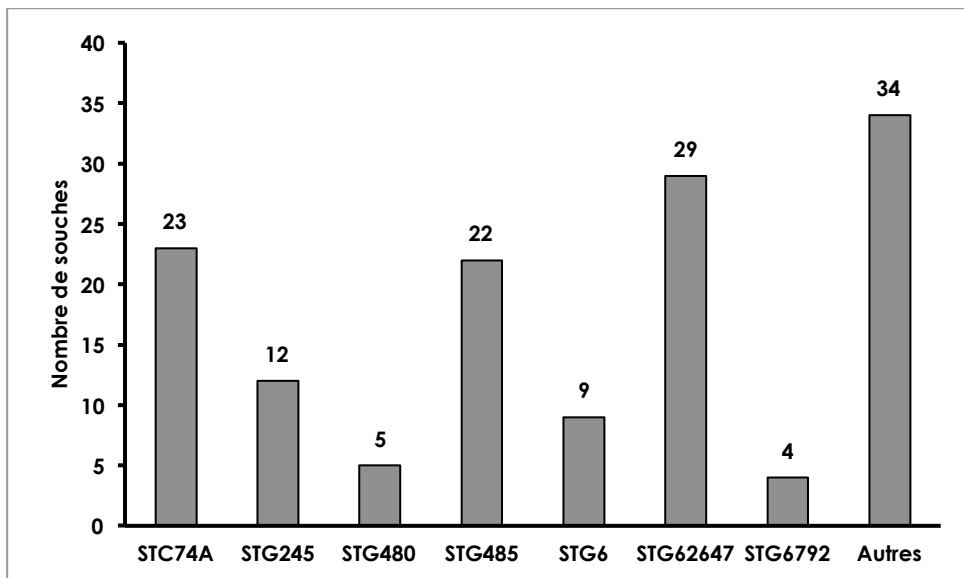


Figure 33. Distribution des principaux génotypes emm des 138 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2018.

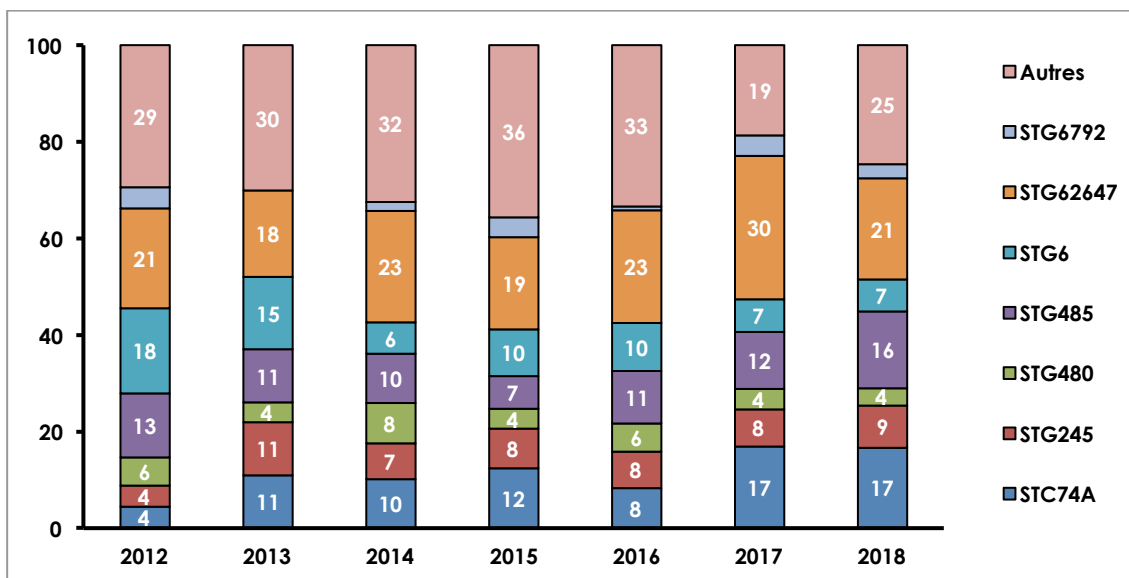


Figure 34. Fréquence des principaux génotypes emm des 596 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2012-2018).

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 2018 sont similaires ; l'âge médian est de 75 ans et dans 52% de sexe masculin. Comme sur la période 2006-2010, la fréquence des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep en 2018 augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA. Parmi les 132 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites en 2018, 42 cas (32%) des bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiée, 38 cas (29%) étaient des infections de la peau et des tissus mous et 16 cas (12%) des infections ostéo-articulaires.

Activités relatives aux streptocoques du groupe milleri

Les espèces de ce groupe sont *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* et *Streptococcus intermedius*. A la différence des autres streptocoques oraux, les streptocoques du groupe *milleri* sont fréquemment responsables d'infections chez des individus non immunodéprimés. Ce sont des commensaux des muqueuses qui peuvent être responsables de suppurations profondes de localisations diverses (pharyngées, cutanées, pleuro-pulmonaires, intestinales et génitales). Il existe des souches α -hémolytiques pour chacune de ces espèces, avec par ordre décroissant de fréquence *S. constellatus*, *S. anginosus* et *S. intermedius*. Ces souches α -hémolytiques peuvent avoir les antigènes des groupes F, C, A ou G de Lancefield.

En 2018, 16 souches dédoublonnées de streptocoques du groupe *milleri* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau IV).

Tableau IV : Répartition annuelle des souches de streptocoques du groupe *milleri* reçues au CNR-Strep (2012-2018).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Streptocoque du groupe milleri	23	17	17	11	14	24	16

Les résultats d'expertise des 16 souches de streptocoques du groupe *milleri* sont présentés dans la Figure 35. Parmi ces 16 souches, 4 d'entre elles présentaient une hémolyse bêta incluant 3 souches de *S. constellatus* dont 2 groupaient en F et une en C ainsi qu'une souche de *S. anginosus* qui groupait en C.

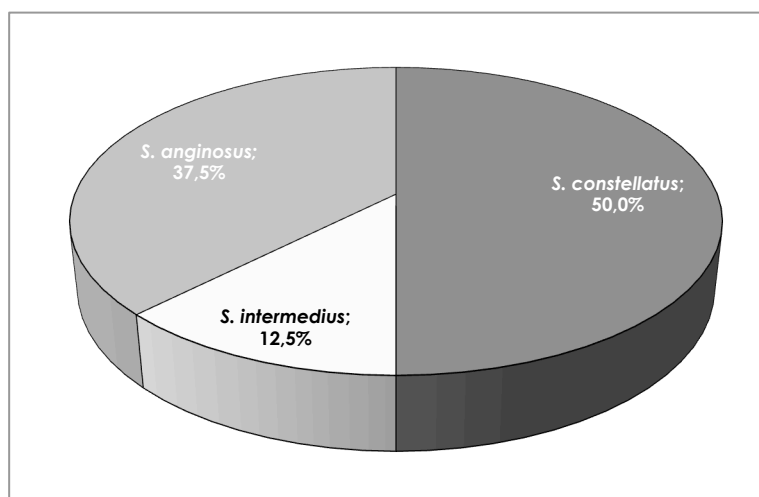


Figure 35. Distribution des espèces des 16 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées en 2018.

Les données épidémiologiques des cas d'infections à streptocoques du groupe *milleri* décrits par le CNR-Strep en 2018 sont les suivantes ; l'âge médian est de 64 ans et dans 56% des cas de sexe masculin. Les infections invasives représentaient 87,5% des cas (n=14) et comprenaient 4 cas (25%) d'infections pulmonaires, 4 cas (24%) de bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiée, 2 cas (14%) d'infections de la peau et des tissus mous et un cas de cholécystite, un cas d'empyème cérébral, un cas de spondylodiscite et un cas d'ostéite du sinus.

Activités relatives à *Streptococcus suis*

S. suis, décrit chez le porc, est responsable chez le jeune animal d'infections invasives graves. La contamination de l'homme se fait soit par contact direct avec un animal infecté par l'intermédiaire de lésions cutanées minimales (éleveur ou personnel d'abattoir qui se contamine avec des carcasses d'animaux), soit par ingestion de viande de porc insuffisamment cuite. La prévalence de cette infection est plus élevée en Asie du sud-est (Thaïlande, Vietnam et Chine) qu'en Europe. Depuis 2006 le CNR a expertisé 21 souches de *S. suis* (Tableau V).

Tableau V : Répartition annuelle des souches de *Streptococcus suis* reçues au CNR-Strep (2012-2018).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
S. suis	2	0	4	1	0	2	3	3	1	0	1	2	2

Les données épidémiologiques des cas d'infections à *S. suis* décrits par le CNR-Strep depuis 2006 sont les suivantes ; l'âge médian est de 50 ans et dans 81% des cas de sexe masculin. Les cas se manifestaient par une méningite dans 76% des cas (n=16) ou par une bactériémie dans 24% des cas (n=5). Dans 9 cas, les infections étaient clairement liées à une inoculation accidentelle lors de la chasse aux sangliers et/ou de la manipulation de leurs carcasses. Deux patients étaient bouchers et un autre travaillait dans un abattoir. Un autre cas était lié à la consommation de viande au cours d'un séjour en Indonésie.

Pour chaque isolat, la détection moléculaire d'un certain nombre de gènes codant pour des facteurs de virulence a été réalisée. Les gènes détectés étaient les suivants : *cps* codant pour la synthèse de la capsule de type 2, *mrp* codant pour la protéine libérée par la muraminidase, *ef* codant pour le facteur extracellulaire et *sly* codant pour la suilysine. La diversité génétique a été étudiée par détermination du MLST. Parmi les 21 souches expertisées, 19 présentaient un sérotype capsulaire de type 2 reconnu comme le plus fréquent en Europe. Trois modèles de génotype de virulence ont été détectés pour 19 souches : 14 (74%) souches étaient *mrp+* *ef+* *sly+*, 4 (21%) *mrp+* *ef* variant+ *sly+* et 1 (5%) *mrp-* *ef-* *sly+*. Les analyses MLST ont révélé 2 complexes clonaux (CC) : CC-1 (18/19) et CC-20 (1/19).

Ces résultats confirment, comme déjà observé en Europe, que les cas humains sont associés au sérotype 2 de *S. suis*, appartiennent au CC-1 et impliquent les gènes codant les facteurs de virulence *mrp*, *ef*, et *sly* retrouvés également dans des souches de sanglier de sérotype capsulaire 2. Cette étude épidémiologique des caractéristiques cliniques et microbiologiques des infections à *S. suis* a fait l'objet d'une communication à la RICAI en 2018.

3.2.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 2018, 74 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 74 souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes) et genres apparentés expertisées en 2018 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe <i>mitis</i>	36
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	16
Origine animale	6
Groupe <i>salivarius</i>	5
<i>Abiotrophia</i>	2
<i>Aerococcus</i>	2
Groupe mutans	1
<i>Granulicatella</i>	1
<i>Lactococcus</i>	1
<i>Helcococcus</i>	1
<i>Weissella</i>	1
<i>Globicatella</i>	1
<i>Kocuria</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 36 et 16 souches. Les 6 souches de streptocoques d'origine animale responsables d'infections humaines incluaient 3 souches de *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, 2 souches de *S. canis* et une souche de *S. porcinus*. Ces 6 souches ont été isolées au cours de 5 infections invasives dont 2 cas de méningites à *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, 2 bactériémies sans porte d'entrée identifiée l'une à *S. equi* subsp. *zooepidemicus* et l'autre à *S. canis* et une arthrite septique à *S. canis*.

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

La détermination de la résistance aux antibiotiques est réalisée pour chaque souche expertisée par le CNR-Strep par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM. Les phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides sont confirmés par la mise en évidence du déterminant génétique support de la résistance.

3.3.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 aux macrolides initiée il y a plus de dix ans se poursuit parmi les souches isolées chez l'adulte comme chez l'enfant pour atteindre <4% en 2018 (Fig. 36).

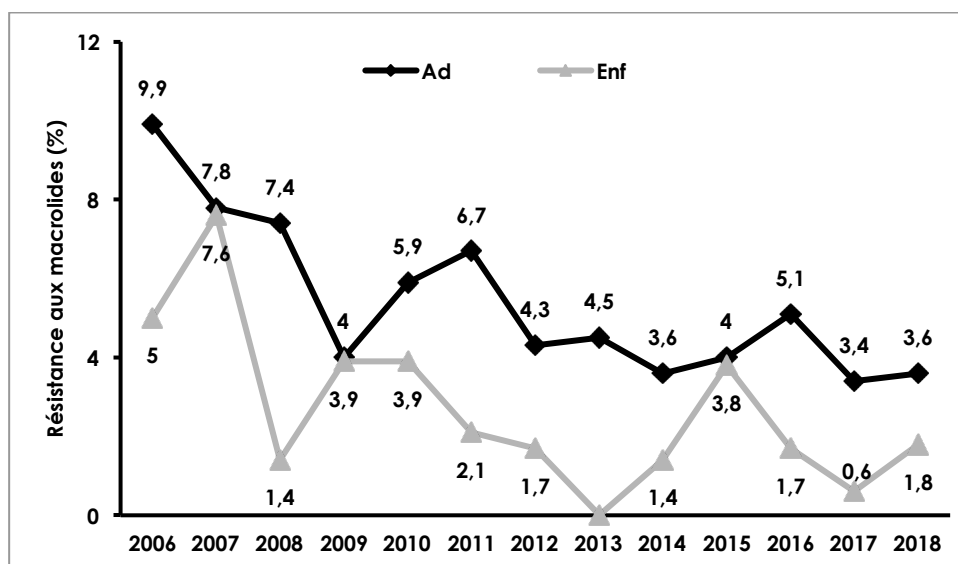


Figure 36. Evolution de la résistance aux macrolides des souches de SGA isolées chez l'adulte(Ad) et l'enfant (Enf) entre 2006 et 2018.

Parmi les 31 souches de SGA résistantes aux macrolides expertisées en 2018, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B inductible pour 15 souches (48,4%), MLS_B constitutif pour 14 souches (45,2%) et 2 souches (6,4%) présentait un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est représentée Figure 37.

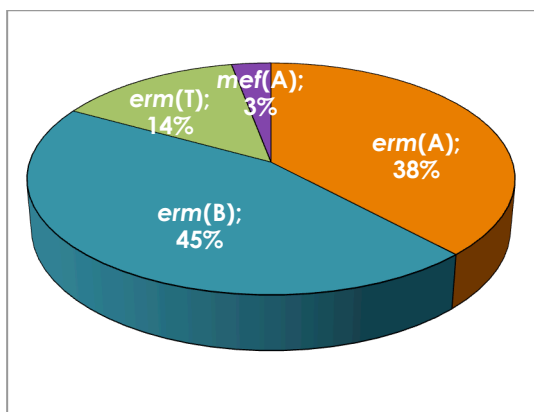


Figure 37. Fréquence des gènes de résistance à l'érythromycine chez les souches de SGA expertisées en 2018.

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 31 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2018, a permis de mettre en évidence 11 (38%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 13 (45%) souches porteuses du gène *erm(B)*, 4 (14%) souches porteuses du gène *erm(T)* et 1 (3%) souche porteuse du gène *mef(A)*. Le support génétique de la résistance aux macrolides n'a pas été objectivé pour deux souches l'une présentant un phénotype MLS_B constitutif et l'autre un phénotype M.

Le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 14 souches, était lié à *erm(B)* pour 11 souches (79%) et *erm(A)* pour 2 souches (14%) ; le phénotype MLS_B inducible (n=15) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 9 souches (60%), *erm(B)* pour 2 souches (13,3%) et *erm(T)* pour 4 souches (26,7%).

Parmi ces 31 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2018, 12 génotypes *emm* différents ont été identifiés. Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=12) étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 8 d'entre elles et présentaient également une résistance à la tétracycline. Ces souches de génotype *emm77* multirésistantes semblent émerger depuis 2012 sur l'ensemble du territoire.

Fluoroquinolones

En 2018, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 39 souches, soit 4,2%, réparties parmi 6 génotypes *emm* différents : *emm6* (n=32), *emm11* (n=1), *emm44* (n=1), *emm75* (n=2), *emm87* (n=1) et *emm89* (n=2). Ce taux est globalement stable depuis 2011. Parmi ces 39 souches, 30 étaient responsables d'infections invasives (76,9%) dont 9 cas survenus chez l'enfant.

3.3.B. SGB et antibiotiques

β -lactamines

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 aux macrolides calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2018 est **supérieure à 30%** (Fig. 38). Pour la première fois en 2018, le niveau de résistance observé les souches néonatales est comparable à celui des souches responsables d'infections invasives de l'adulte. Sur la période 2008-2018, la résistance aux macrolides des souches invasives adultes est globalement stable. **L'augmentation très significative de l'incidence de la résistance aux macrolides observée pour les souches invasives néonatales depuis 2008 se poursuit pour atteindre 34,1% en 2018.**

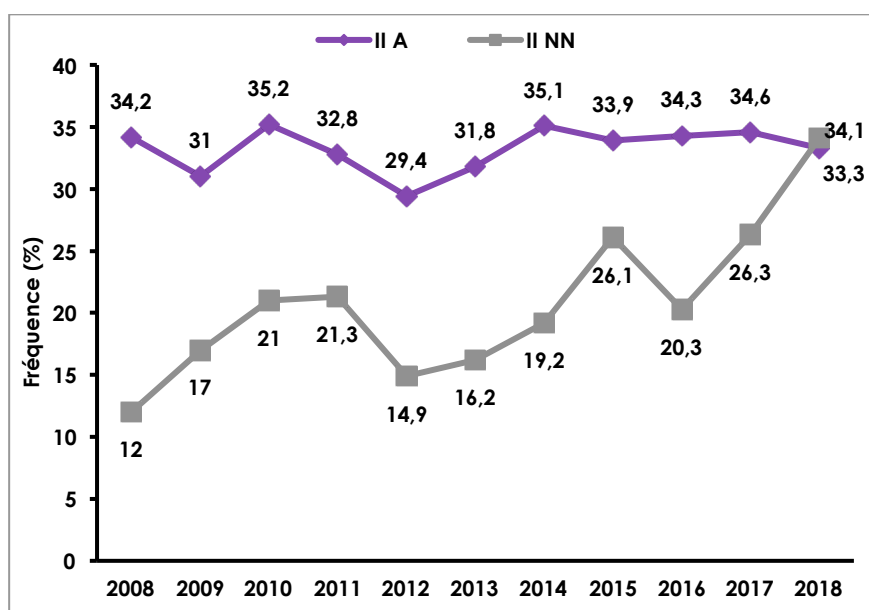


Figure 38. Evolution de la résistance aux macrolides des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

La résistance aux macrolides est répartie parmi tous les sérotypes capsulaires avec une fréquence plus importante pour les souches de SC V ($p=0,002$) (Fig. 39). La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2012 et 2018 est représentée dans la figure 40. En 2018 comme les années précédentes, le principal déterminant qui rend compte pour plus de 60% 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 elle est en relation avec *erm(B)* ($p<0,0001$).

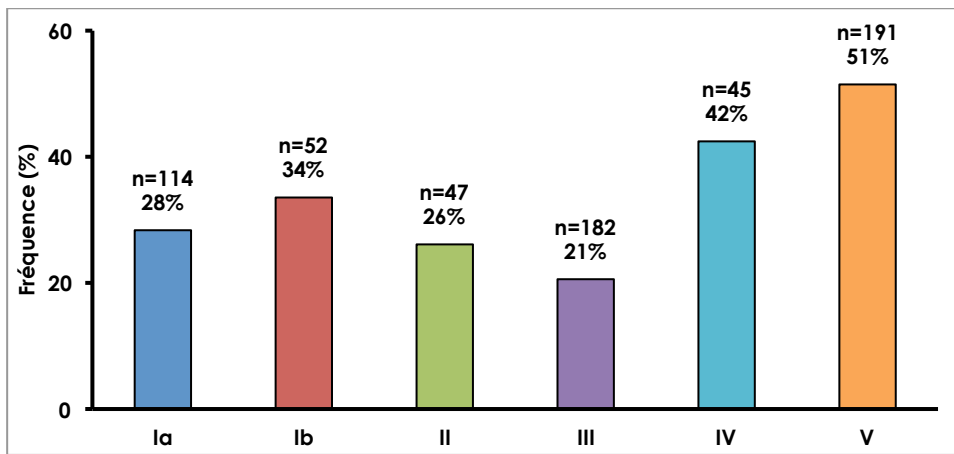


Figure 39. Fréquence de la résistance à l'érythromycine chez les souches de SGB responsables d'infections invasives en fonction du SC entre 2012 et 2018.

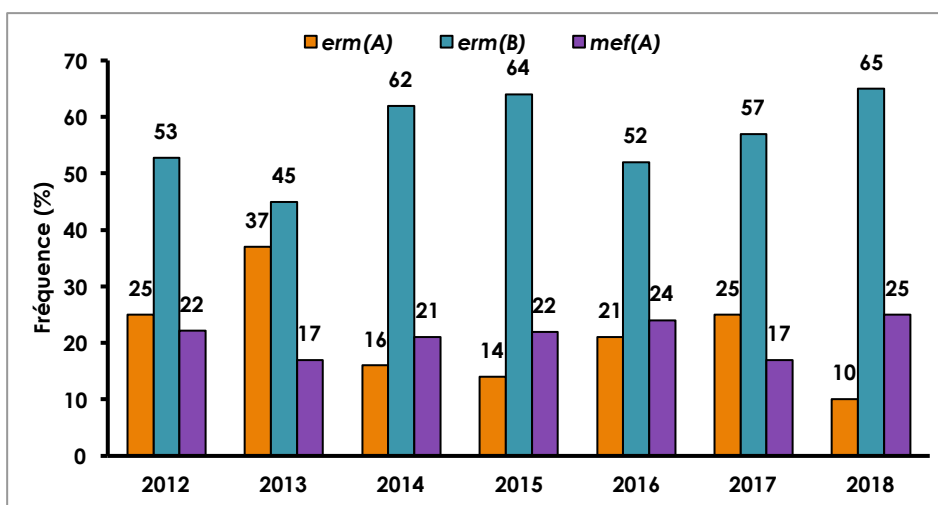


Figure 40. Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tout âge confondu.

En 2018, le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 57% des souches (n=67), était lié à *erm(A)* pour 9 souches et à *erm(B)* pour 58 souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type MLS_B inductible identifié chez 21% des souches (n=24), était pour 13 souches lié à *erm(A)* et pour 11 souches à *erm(B)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 22% des souches résistantes à l'érythromycine (n=26).

Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste très élevée, puisqu'elle concerne en 2018 93% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 87% des souches isolées chez l'adulte (Fig. 41). Concernant les souches de SGB appartenant au clone CC-17, environ 90% présentent une résistance à la tétracycline, proportion stable depuis 2008. Le déterminant *tet(M)* est retrouvé dans 86% des cas. Depuis 2008, la résistance à la tétracycline des souches invasives reste globalement stable quel que soit le SC considéré.

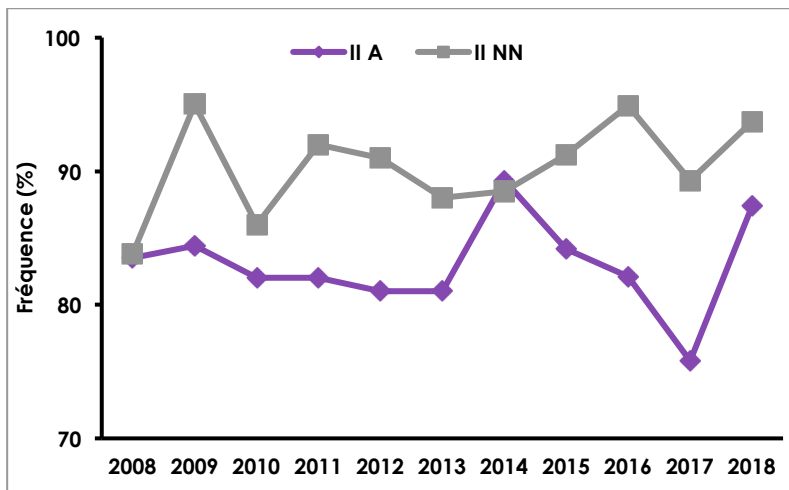


Figure 41 Evolution de la résistance à la tétracycline des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

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 2018, 5 souches hautement résistantes à la gentamicine dont 4 souches de colonisation et 4 souches d'infections non invasives ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 5 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 2,1% en 2018 (Fig. 42).

La fréquence des souches résistantes à la lévofloxacine (LVX) (CMI >2 mg/L) a graduellement augmenté depuis 2007 passant de 0,2% en 2007 (1 isolat sur 528) à 2,1% en 2018 (n=10 sur 369) (p<0,001). Une évolution similaire a été observée dans d'autres pays européens dont l'Italie (Piccinelli G et al. *Infect Genet Evol* 2015, PMID : 26144658 ; Sendi P. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* PMID:26729498). Parmi les 10 souches de SGB présentant une CMI > 2 mg/L isolées en 2018, 7 d'entre elles présentaient une co-résistance aux macrolides incluant 4 souches avec un haut niveau de résistance à la gentamicine.

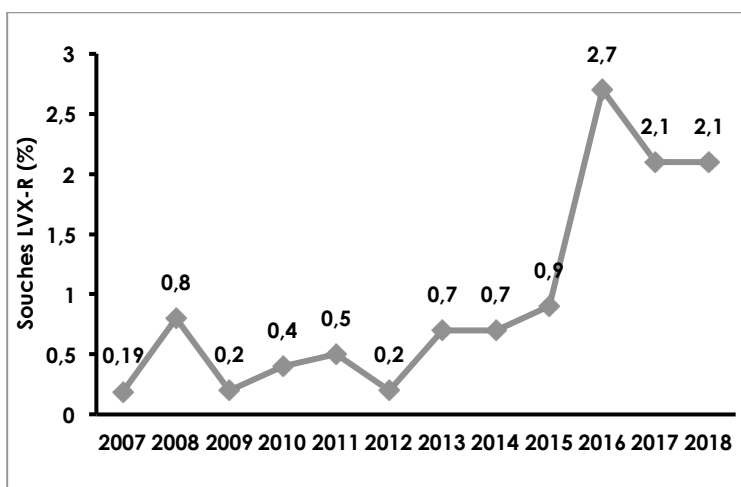


Figure 42. Evolution de la résistance aux FQs des souches de SGB entre 2007 et 2018.

3.3.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.

Sur la période 2011-2018 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 35,5% en 2018 (Figure 43). Parmi les 49 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2018, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 24 souches (49%), MLS_B inductible pour 19 souches (38,8%) et 6 souches (12,2%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 57%, *erm*(B) 26%, *erm*(T) 4% et *mef*(A) 13%. 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 49 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2018, 15 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

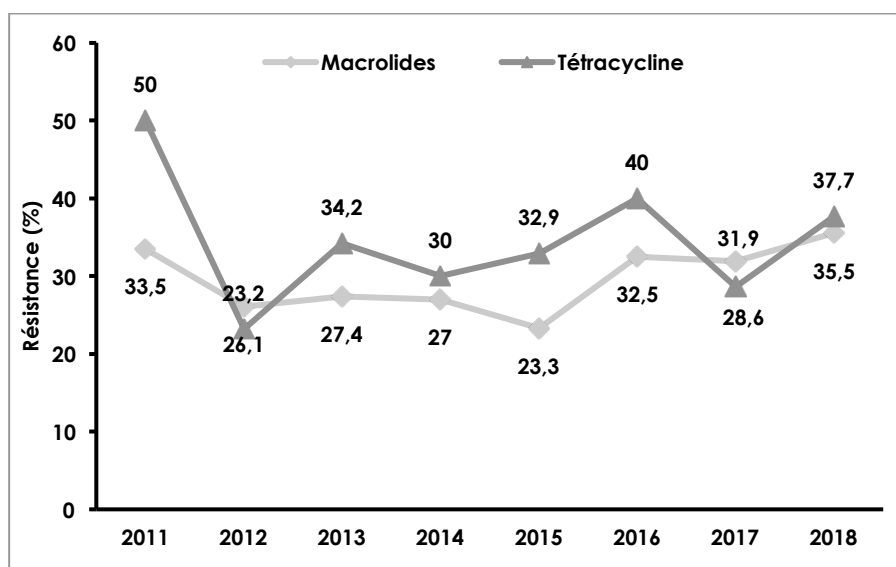


Figure 43. Evolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* entre 2011 et 2018.

Sur la période 2011-2018 la fréquence de résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 37,7% en 2018 (Figure 46). La résistance à la tétracycline a été observée chez 52 souches et 32 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M) et 3 autres souches possèdent le gène de résistance *tet*(O). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 17 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Parmi ces 52 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep en 2018, 18 génotypes *emm* différents ont été identifiés. 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).

3.3.D. Streptocoques du groupe *milleri* et antibiotiques

Toutes les souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées depuis 2006 sont sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Sur la période 2012-2018, parmi les 122 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées par le CNR-Strep, 4 souches présentent une diminution de sensibilité aux β -lactamines. Ces 4 souches appartiennent à l'espèce *S. constellatus* pour 3 d'entre elles et la dernière à l'espèce *S. anginosus*. Pour chacune de ces 4 souches la détermination de la CMI aux β -lactamines a permis de mettre en évidence une diminution de sensibilité caractérisée par une résistance affectant une seule molécule. Pour 3 souches ce sont les céphalosporines de 3^{ème} génération qui étaient impactées (CMI au céfotaxime à 1,5 mg/L pour 2 souches et CMI à la ceftriaxone à 0,75 mg/L pour 1 souche) et pour la dernière souche c'est l'amoxicilline qui était impactée (CMI=0,75 mg/L). Une co-résistance aux macrolides seuls a été mise en évidence pour une souche, à la tétracycline seule pour une autre souche et une co-résistance aux macrolides et à la tétracycline pour une souche. De tels niveaux de sensibilités aux β -lactamines de souches de streptocoques du groupe *milleri* ont déjà été rapportés en Europe et en Amérique du nord (Doern et al. Antimicrob Agents Chemother 1996, Limia et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999). Le génome complet de ces 4 souches a été séquencé et est en cours d'analyse.

Sur la période 2011-2018 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de streptocoques du groupe *milleri* augmente pour atteindre 50% en 2018. (Figure 44). Parmi les 35 souches de streptocoques du groupe *milleri* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2012, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 29 souches (83%), MLS_B inducible pour 3 souches (9%) et 3 souches (9%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 6%, *erm*(B) 74% et *mef*(A) 20%.

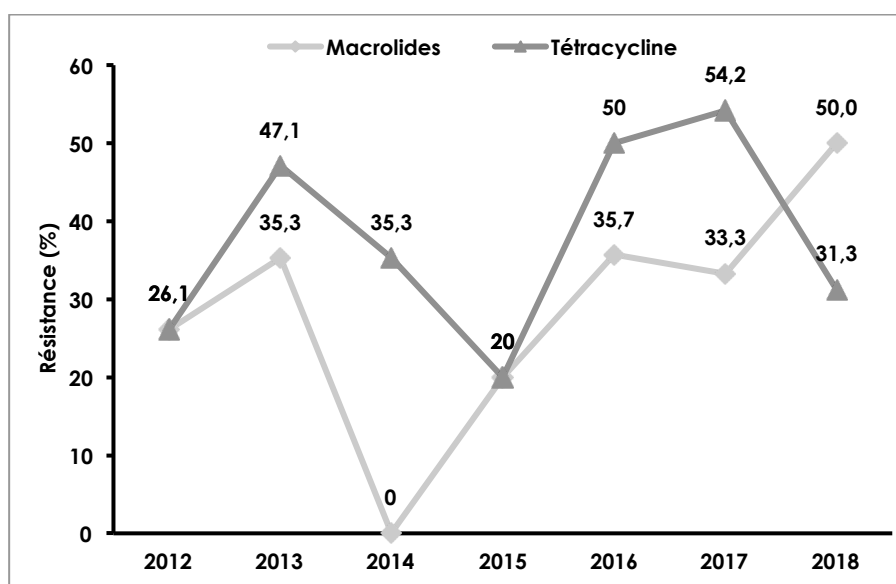


Figure 44. Evolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* entre 2012 et 2018.

La fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* est globalement stable sur la période 2012-2018 avec une valeur de 31,3% en 2018 (Figure 47). La résistance à la tétracycline a été observée chez 47 souches et 41 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M), 3 souches possèdent le gène de résistance *tet*(O) et une souche possède l'association *tet*(M)+*tet*(L). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 1 seule souche (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs).

3.3.E. Streptocoques du groupe *mitis* et antibiotiques

Ce groupe comprend les espèces commensales de l'oropharynx : *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus oligofermentans*, *Streptococcus sinensis* et *Streptococcus pseudopneumoniae*. Toutes les souches de streptocoques du groupe *mitis* expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 sont sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

Sur la période 2012-2018, parmi les 233 souches de streptocoques du groupe *mitis* expertisées par le CNR-Strep, 103 souches présentent une diminution de sensibilité aux β -lactamines. Il n'est toutefois pas possible de déterminer une incidence de cette diminution de sensibilité aux β -lactamines car la plupart de ces souches ont été adressées au CNR-Strep au vu de leur phénotype antibiotique constituant ainsi un biais de recrutement. La valeur médiane de la CMI à la pénicilline G de ces souches était de 4 mg/L avec des extrêmes de 0,19 et >32 mg/L, pour l'amoxicilline 6 mg/L avec des extrêmes de 0,125 et >32 mg/L et pour le céfotaxime 2 mg/L avec des extrêmes de 0,047 et >32 mg/L. Parmi ces 103 souches, 49 (48%) présentaient un haut niveau de résistance à la pénicilline G, à l'amoxicilline ainsi qu'aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Une co-résistance aux macrolides seuls a été mise en évidence pour 46 souches (45%), à la tétracycline seule pour 4 autres souches (4%) et une co-résistance aux macrolides et à la tétracycline pour 27 souches (26%).

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance

3.4.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 355 laboratoires, dont 42 (11,8%) sont localisés dans des CHU, 250 (70,4%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 63 (17,7%) LBM privés de ville.

Le CNR-Strep travaille en étroite collaboration avec SPF et échange régulièrement sur ses informations concernant les cas d'infections à SGA ayant fait l'objet d'un signalement à SPF. En 2018, 33 signalements ont été répertoriés par le CNR-Strep et ont fait l'objet d'interactions avec SPF. Par ailleurs, nous avons reçu en juin 2018 une délégation de la direction « Maladies Infectieuses » de SPF. Cette rencontre a permis la visite des locaux du CNR ainsi que la confrontation de nos données avec celles de SPF afin de partager les données récentes d'épidémiologie microbienne : évolution de l'incidence des infections invasives à SGB et SGA en France, retour sur les signalements nosocomiaux des infections à SGA et situation de la scarlatine en France.

3.4.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 d'un 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.

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2018, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux différentes manifestations cliniques des infections invasives à SGB survenant au cours de la grossesse et en dehors de la grossesse. Ce travail nous a permis de comparer les contextes de survenue et les caractéristiques moléculaires des différentes souches de SGB responsables d'infections dans ces différentes circonstances. Pour cela nous avons analysé les cas d'infections invasives survenus chez des femmes âgées de 18 à 50 ans rapportés sur une période de 5 ans, entre 2012 et 2016. Ainsi nous avons pu mettre en évidence des caractéristiques propres à ces différents contextes physiopathologiques, notamment la surreprésentation des souches de sérotype capsulaire la dans les infections invasives hors contexte de grossesse, celle des souches V dans les infections génitales et gynéco-obstétricales, et enfin la forte proportion du clone hypervirulent CC-17 dans les infections du per-partum, probablement en lien avec sa responsabilité dans les infections néonatales. Ces liens épidémiologiques pourront être confirmés par des études plus exhaustives incluant un plus grand nombre de cas ainsi que par une harmonisation des données cliniques recueillies. Ce travail a constitué le mémoire de DES de biologie d'une interne dans le service.

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.

En 2018, tous les cas groupés d'infections à SGA ont été signalés en temps réel à la cellule des maladies infectieuses de SPF et tout phénomène inhabituel a également été signalé. Plus de 300 mails ont été échangés entre le CNR-Strep et nos interlocuteurs.

Investigation des cas groupés à SGA

En 2018, 82 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 82 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 SPF recevant les signalements d'infections sporadiques nosocomiales ou de cas groupés et le CNR-Strep ont été formalisés au cours de l'année 2018. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau VII.

Dix-sept 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 17 cas groupés ont concerné 65 personnes (62 malades et 20 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 16 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 17 épisodes, incluant de 2 à 27 isolats chacun, ont concerné :

- 6 épisodes d'infections du post-partum, dont 2 avec transmission familiale et 4 avec transmission nosocomiale.
- 7 cas groupés nosocomiaux incluant
 - 2 cas groupés survenus dans un service de soins de suite ORL
 - 1 cas groupés survenus dans un service d'ORL
 - 1 cas groupés survenus dans un service de médecine
 - 1 cas groupés survenus dans un EHPAD
 - 1 cas groupés survenus dans une maternité
 - 1 cas groupés survenus dans un bloc opératoire
- 4 cas groupés communautaires.

Sur un total de 62 malades, 3 cas de SCTS ont été décrits ; chez un homme de 59 ans au cours d'une péritonite et deux femmes âgées de respectivement 29 et 37 ans au cours d'une endométrite à J2 du post-partum pour l'une et à J20 pour l'autre. Trois décès ont été rapportés chez une fillette âgée de 3 mois dans un contexte de pneumopathie, chez une femme de 87 ans au décours d'une bactériémie isolée et chez une femme de 75 ans hospitalisée dans un centre de traitement du cancer dans un contexte de pneumopathie.

Les isolats de SGA des 62 malades et 20 contacts liés aux épisodes survenus en 2018 appartiennent à 8 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 3 appartiennent à l'un des 7 génotypes *emm* majoritaires en 2018. Le génotype *emm89* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 65% (n=53) de l'ensemble des isolats. Les souches de SGA *emm89* émergent de par le monde (Friaes A et al, *MBio*. 2015; **6**: e01780-01715. Latronico F, et al. *J Infect Dis*. 2016; **214**: 1987-1995; Beres SB, et al. Transcriptome remodeling contributes to epidemic disease caused by the human pathogen *streptococcus pyogenes*. *MBio*. 2016; **7**. Chochua S, Metcalf BJ, Li Z, et al. 2015. *MBio*. 2017; **8**. Teatero S, et al. Rapid emergence of a new clone impacts the population at risk and increases the incidence of type *emm89* group a *streptococcus* invasive disease. *Open Forum Infect Dis*. 2017; **4**: ofx042.)

Dans ce contexte, le CNR-Strep a investigué une épidémie d'infections nosocomiales dues à des SGA *emm89* survenue dans une unité d'oncologie post-chirurgicale ayant concernée plus de 60 patients et s'étant prolongée sur une période de 20 mois malgré des mesures de contrôle des infections et des mesures de prophylaxie. Toutes les souches de GAS ont été caractérisées. Les souches ont été séquencées et une relation phylogénétique a été établie. La capacité de former un biofilm et l'interaction avec les cellules épithéliales pulmonaires humaines et les macrophages ont été déterminées. Les résultats font l'objet d'une publication Plainvert C et *al.*, Med Microbiol Immunol. 2018.

En 2018 deux autres épidémies d'infections nosocomiales dues à des SGA *emm89* sont survenues dans la même unité d'oncologie post-chirurgicale pour l'une et dans un service d'ORL pour l'autre. Les 47 souches de SGA *emm89* concernées ont été séquencées et sont en cours d'analyse.

5 Activités de rétro-information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

- **Activités de formation** : Les membres du CNR-Strep participent à la formation des biologistes et des cliniciens par le biais de :
 - Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur. Streptocoques : taxonomie, identification, pouvoir pathogène, résistance aux antibiotiques. Encadrement de la semaine de travaux pratiques sur les cocci à Gram positif de l'Institut Pasteur.
 - Cours physiopathologie des infections à SGB (M2 Pasteur)
 - Séminaire du service de pédiatrie et réanimation néonatales de Clamart (Dr De Luca)
 - Séminaire du service de pédiatrie et réanimation néonatales de Louis Mourier
 - Séminaire du DHU Risques et Grossesse (2)
 - Quart d'heure santé Institut Pasteur
 - Cours Infections néonatales à SGB DES de biologie
- **Depuis 2012 sur le 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. Les rapports d'activité sont également mis en ligne sur le site web après réception de l'évaluation de ce rapport par SPF. Le site web totalise 502 correspondants inscrits soit une augmentation de +9% en 2018 (496 en 2017).
- Dans un souci de traçabilité, les appels téléphoniques (>100 en 2018) sont répertoriés et les échanges par mail archivés (>230 en 2018).

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- En 2018 comme tout au long des 2 mandatures précédentes, un courrier a été adressé avec le compte-rendu complet d'expertise de chaque souche, en complément des résultats intermédiaires transmis par courriel et discutés par téléphone. Les réponses aux appels téléphoniques ont été pluri-hebdomadaires et concernaient notamment les cas sévères et les cas groupés ; les conseils ont porté sur la prise en charge du malade et l'application des recommandations de prévention des cas secondaires dans la communauté et en milieu hospitalier ; les documents de référence ont été adressés par courriel aux nouveaux correspondants.
- Le CNR reçoit régulièrement des souches de streptocoque pour expertise dans un cadre judiciaire ou médico-légale.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles

- Interview de C. Poyart par « France Inter » le 26/11/2018.
 - Vidéo « Pourquoi le StreptoB » (<https://www.youtube.com/watch?v=qRqWHD0E2qk>)
- Le laboratoire est régulièrement appelé pour délivrer des conseils thérapeutiques aux médecins concernant le traitement des pathologies invasives à SGA et les infections néonatales à SGB. Ils diffusent également les recommandations concernant la prise en charge des infections invasives à Streptocoques.

6. Travaux de recherche en lien avec le CNR-Strep

6.1. Les thématiques de recherche en lien avec l'activité du CNR-Strep

Le Pr. Claire Poyart, directrice du CNR-Strep est également co-responsable de l'équipe de recherche INSERM «Barrières et Pathogènes» Unité INSERM U1016 localisée à l'Institut Cochin (Evaluation HCERES, recréation 2019-2023).

Les principaux objectifs de notre activité de recherche visent à définir les bases moléculaires et élucider les facteurs ainsi que les mécanismes impliqués dans la pathogenèse des infections à Streptocoques du groupe A (SGA ; *Streptococcus pyogenes*) et du groupe B (SGB ; *Streptococcus agalactiae*).

Streptococcus agalactiae : Notre but est de comprendre pourquoi une bactérie commensale chez l'adulte est un pathogène redoutable chez le nouveau-né. Le scénario physiopathologique probable des infections invasives à SGB, suggère qu'une fois dans le sang, il peut traverser la barrière hémato-encéphalique, coloniser et se multiplier dans le système nerveux central donnant lieu à une méningite. Nos principaux objectifs visent à déterminer le rôle de certaines protéines de surface, de composants de la paroi comme les acides lipotéichoïques, du polysaccharide capsulaire, de protéines sécrétées dans le processus infectieux, notamment l'adhésion aux différents epithelia et endothelia rencontrés au cours de l'infection et permettant le franchissement des barrières telles que la barrière intestinale, pulmonaire et la barrière hémato-encéphalique; l'induction d'une réponse inflammatoire par les cellules immunitaires au niveau des différents organes infectés.

Streptococcus pyogenes : Un premier projet vise à élucider les événements moléculaires génétiques contribuant aux infections épidémiques à SGA. En utilisant la collection de souches de SGA parfaitement bien caractérisées sur le plan des données cliniques grâce aux informations recueillies par le CNR-Strep, nous cherchons à identifier des polymorphismes génétiques et les circuits de régulation modulant la virulence et donc à l'origine des différences entre les manifestations cliniques observées, par exemple autour de cas groupés. Un deuxième projet vise à déchiffrer les composants bactériens et de l'hôte impliqués dans le tropisme urogénital et notamment endométrial de certaines souches. Les objectifs sont assez semblables à ceux visés dans les études menées avec SGB ; l'adhésion à l'endomètre, l'infection de l'endomètre, probablement lors de la présence de brèches, puis l'extension de cette infection aux tissus avoisinants ainsi que la réponse inflammatoire accompagnant ces infections.

Pour répondre à ces questions, plusieurs approches expérimentales complémentaires sont utilisées. Elles sont brièvement listées ci-dessous :

- Séquençage à haut débit pour la caractérisation des populations de SGB ou de SGA.
- Mutagenèse par remplacement allélique, pour la construction de mutants.
- Approches biochimiques, pour la caractérisation des interactions avec les ligands potentiels.
- Modèles de culture cellulaire, pour l'étude des capacités d'adhésion et d'invasion des différentes souches et mutants construits.
- Modèle ex vivo sur décidue pour caractériser l'invasion de ce tissu.
- Modèles murins pour étudier les effets des mutations spécifiques sur la capacité des streptocoques à coloniser différents tissus ou à provoquer une septicémie et une méningite, et d'échapper à la réponse immunitaire innée.

Cette recherche fondamentale et médicale a pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie des infections streptococciques, mais également à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques (identification de nouvelles cibles vaccinales) ou d'outils innovants pour le traitement, la prévention et le contrôle des infections dues à ces streptocoques.

FAITS MARQUANTS 2018

Projet ColStrepto B (Financement APHP, Institut Mérieux, I. Pasteur)

Le projet de recherche translationnelle Col-Strepto B (réf : CPP 12005 ; N° IDRC 2011-A01644-37 ; Clinical trial : N°NCT 01719510) a été mis en place dans le cadre du DHU «Risques et Grossesse» labélisé en 2013, pour lequel Claire Poyart est Directeur du Comité de Recherche. Il a pour but de déterminer si les souches CC-17 colonisent mieux le tube digestif du nouveau-né que les souches non CC-17. L'essai débuté en octobre 2012 a permis l'inclusion de **948** couples mère-enfant fin mars 2015 réparties dans trois maternités (Port-Royal, Louis Mourier et St Joseph). Parmi les 948 couples mère-enfant inclus, les données recueillies pour 890 d'entre eux (94%) ont été analysés et démontrent que l'incidence élevée du clone CC-17 est probablement due à une meilleure transmission mère-enfant après l'accouchement et peut-être à sa capacité à persister et à se multiplier dans l'intestin du nourrisson. Ces données font l'objet d'une publication (Tazi, Plainvert et al., Risk factors for infant's colonization by hyper-virulent CC17 group B *Streptococcus*: towards the understanding of late-onset diseases. Clin Infect Dis. 2019 Apr 4. pii: ciz033. doi: 10.1093/cid/ciz033.

Projet StrepB17 (PRTS ANR DGOS)

Ce projet a été coordonné par le CNR-Strep et associe quatre équipes mettant leurs expertises en commun pour déterminer si des interactions réciproques entre le microbiote intestinal et le système immunitaire facilitent spécifiquement la colonisation du nouveau-né par le clone hypervirulent CC-17. Ce projet a exploité les collections biologiques du projet ColStreptoB par des approches métagénomiques et immunologiques afin de déterminer s'il existe des facteurs prédisposant les nouveau-nés à l'acquisition d'une souche de SGB CC-17 et au développement d'une infection.

Résultats :

- Le métagénome par Whole genome sequencing (WGS) de bébés colonisés par SGB à 21 et 60 jours (n=100) a été comparé à celui de bébés non colonisés par du SGB (n=100). Le travail réalisé en collaboration avec Métagénomique (INRA) est finalisé et soumis pour publication avant juin 2019.
- Les taux d'anticorps dirigés contre plusieurs protéines de surface de SGB chez la mère ont été corrélés à la colonisation des bébés par le SGB. Les analyses montrent que le taux d'anticorps de certaines d'entre elles sont associés à une moindre colonisation digestive du bébé et auraient par conséquent un effet protecteur. (article en cours)

Projet Inspire (PSPC financé par la Banque Publique d'Investissement) (2018)

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

Contexte : Les infections néonatales sont un problème majeur de santé publique. Actuellement, leur prévention repose sur i) l'antibioprophylaxie *per-partum* en cas de colonisation vaginale maternelle à SGB ii) l'antibiothérapie probabiliste en cas de facteurs de risque d'infection périnatale, tels dans la rupture prolongée des membranes (RPM). Alors que l'antibiorésistance augmente, éliminer l'usage inapproprié d'antibiotiques chez des enfants non infectés est un véritable défi. Les tests ultrarapides de PCR permettant la détection et la quantification des pathogènes dans les prélèvements maternels et néonataux peuvent modifier la prise en charge. Les équipes du DHU «Risques et Grossesse», l'Institut Pasteur et l'entreprise Bforcure proposent une approche intégrative permettant d'optimiser la prévention des infections néonatales. **Objectifs** : i) Développer un test de diagnostic rapide au lit du patient pour la détection des pathogènes, facteurs de virulence et gènes de résistance dans les prélèvements vaginaux ; ii) Identifier par métagénomique les microorganismes associés à la RPM et la prématurité ; iii) Identifier des biomarqueurs de réponse inflammatoire locale maternelle. **Méthodes** : La plateforme InSPIRe, un test rapide de PCR multiplex microfluidique au lit du patient, sera développée pour la détection des pathogènes du tractus vaginal. Elle sera validée par 4 cohortes observationnelles mère-enfant à bas et à haut risque d'infection périnatale. La plateforme sera testée pour la détection des pathogènes avec détection des souches hypervirulentes et gènes de résistance aux antibiotiques,

puis incrémentée par des biomarqueurs d'inflammation locale et l'analyse métagénomique du microbiote vaginal. **Perspectives** : L'utilisation de la plateforme InSPIRe en clinique, permettra de déterminer ses valeurs prédictives pour la chorioamniotite et le sepsis néonatal dans la RPM. Le bénéfice attendu sera la création d'un algorithme décisionnel pour la prévention des infections périnatales, permettant de réduire les déclenchements et antibiothérapies inutiles, avec un impact favorable sur les dépenses de santé et l'antibiorésistance. Ce projet a débuté en août 2018 avec pour objectif l'inclusion de 2500 femmes enceintes sur 5 ans incluant différents contextes cliniques (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes) pour lesquelles des échantillons biologiques seront collectés.

Valorisation industrielle

Dans le cadre d'un partenariat avec BioASTER, bioMérieux et l'Institut Pasteur de Paris, nous avons produit des anticorps monoclonaux spécifiques du clone CC-17 dans l'optique de développer un test immunoenzymatique de diagnostic rapide.

Nos principaux collaborateurs sont :

Nationaux : P. Trieu-Cuot (I. Pasteur), P. Glaser (I. Pasteur), S. Kennedy (I. Pasteur), A. Gruss (INRA), M. Chamailard (I. Pasteur, Lille), V. Cattoir (CNR Antibiotique Entérocoques), E. Varon (CNR Pneumocoques), F. Vandenesch (CNR Staphylocoques), M.C. Ploy (réseau des ORP ; Faculté de Médecine de Limoges), X. Duval (Groupe endocardite, réseau COMBACTE méningite), R. Cohen (réseau Active), J. Raymond (ORP, IDF), Dr N. El Helali (Bactériologie, Hôpital St Joseph, Paris), Maternités DHU Risques et grossesse (Pr. F. Goffinet ; Pr. L. Mandelbrot).

Internationaux : A. Esfratiou (HPA, Collindale UK), P. Kovarik (Vienne, Autriche), Di Renzo G (Perrugia, Italie), P. Melin (CNR Strepto B, Liège, Belgique), G. Teti (Messina, Italie), A.S Zinkernagel (Zurich, Suisse), N. Opavski (CNR-Streptocoques, Belgrade, Serbie) ; A. Carmo (Porto Portugal), J. Musser (Houston, Etats-Unis), Kirsty le Doare (St. George's University of London) ; Paul Heath (St. George's University of London) ; Anna Norby-Teglund (Karolinska Institutue, Stockholm, Suède).

6.2 Liste des publications en lien avec les activités du CNR-Strep

Les articles soulignés en gris correspondent aux activités directement issues de l'activité du CNR, les autres sont en rapport avec l'activité de recherche dédiée aux streptocoques. Les membres du CNR-Strep sont en gras, ceux de l'équipe INSERM U1016 sont soulignés.

Publications internationales 2018 :

1. Javouhey E, Bolze PA, Jamen C, Lina G, Badiou C, **Poyart C**, Portefaix A, Tristan A, Laurent F, Bes M, Vandenesch F, Gilletand Y, Dauwalder O. Similarities and Differences Between staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes in children: Results from a 30-case cohort. *Front Pediatr.* 2018 Nov 28;6:360. doi: 10.3389/fped.2018.00360. eCollection 2018.
2. Périchon B, Guignot J, Szili N, Gao C, **Poyart C**, Trieu-Cuot P, Dramsi S. Insights into *Streptococcus agalactiae* PI-2b pilus biosynthesis and role in adherence to host cells. *Microbes Infect.* 2018 Nov 10. pii: S1286-4579(18)30166-7. doi: 10.1016/j.micinf.2018.10.004.
3. Kayem G, Doloy A, Schmitz T, Chitrit Y, Bouhanna P, Carbonne B, Jouannic JM, Mandelbrot L, Benachi A, Azria E, Maillard F, Fenollar F, **Poyart C**, Bebear C, Goffinet F. Antibiotics for amniotic-fluid colonization by *Ureaplasma* and/or *Mycoplasma* spp. to prevent preterm birth: A randomized trial *PLoS One.* 2018 Nov 7;13(11):e0206290. doi: 10.1371/journal.pone.0206290. eCollection 2018.

4. Gajic I, **Plainvert C**, Kekic D, **Dmytruk N**, Mijac V, **Tazi A**, Glaser P, Ranin L, **Poyart C**, Opavski N. Molecular epidemiology of invasive and non-invasive group B *Streptococcus* circulating in Serbia. *Int J Med Microbiol*. 2019 Jan;309(1):19-25. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.10.005. Epub 2018 Oct 22.
5. Weckel A, Ahamada D, Bellais S, Méhats C, **Plainvert C**, Longo M, **Poyart C**, **Fouet A**. The N-terminal domain of the R28 protein promotes *emm28* group A *Streptococcus* adhesion to host cells via direct binding to three integrins. *J Biol Chem*. 2018 Oct 12;293(41):16006-16018. doi: 10.1074/jbc.RA118.004134. Epub 2018 Aug 27.
6. Rasigade JP, Leclère A, Alla F, Tessier A, Bes M, Lechiche C, Vernet-Garnier V, Laouénan C, Vandenesch F, Lepout C; AEPEI Study Group. *Staphylococcus aureus* CC30 lineage and absence of *sed,j,r*-harboring plasmid predict embolism in infective endocarditis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Jun 8;8:187. doi: 10.3389/fcimb.2018.00187. eCollection 2018.
7. **Plainvert C**, Longo M, Seringe E, Saintpierre B, Sauvage E, Ma L, Beghain J, **Dmytruk N**, Collobert G, Hernandez E, Manuel C, Astagneau P, Glaser P, Arieu F, **Poyart C**, **Fouet A**. A clone of the emergent *Streptococcus pyogenes emm89* clade responsible for a large outbreak in a post-surgery oncology unit in France. *Med Microbiol Immunol*. 2018 Nov;207(5-6):287-296. doi: 10.1007/s00430-018-0546-1. Epub 2018 Jun 23.
8. Aymeric L, Donnadieu F, Mulet C, du Merle L, Nigro G, Saffarian A, Bérard M, **Poyart C**, Robine S, Regnault B, Trieu-Cuot P, Sansonetti PJ, Dramsi S. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jan 9;115(2):E283-E291. doi: 10.1073/pnas.1715112115. Epub 2017 Dec 26.
9. Del Giudice P, **Plainvert C**, Hubiche T, **Tazi A**, Fribourg A, **Poyart C**. Infectious cellulitis caused by *Streptococcus halichoeri*. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 13;98(3):378-379. doi: 10.2340/00015555-2837.
10. **Plainvert C**, El Alaoui F, **Tazi A**, **Joubrel C**, Anselem O, Ballon M, **Frigo A**, Branger C, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**. Intrapartum group B *Streptococcus* screening in the labor ward by Xpert® GBS real-time PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Feb;37(2):265-270. doi: 10.1007/s10096-017-3125-2. Epub 2017 Oct 29.
11. Romain AS, Cohen R, **Plainvert C**, **Joubrel C**, Béchet S, Perret A, **Tazi A**, **Poyart C**, Levy C. Clinical and laboratory features of group B *Streptococcus* meningitis in infants and newborns: Study of 848 cases in France, 2001-2014. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 5;66(6):857-864. doi: 10.1093/cid/cix896.
12. **Tazi A**, **Plainvert C**, Anselem O, Ballon M, Marcou V, Seco A, El Alaoui F, **Joubrel C**, El Helali N, Falloukh A, **Frigo A**, Raymond J, Trieu-Cuot P, Branger C, Le Monnier A, Azria E, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**. Risk factors for infant's colonization by hypervirulent CC17 group B *Streptococcus*: towards the understanding of late-onset diseases. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 4. pii: ciz033. doi: 10.1093/cid/ciz033.

Communications nationales 2018 :

1. **Plainvert C**, El Alaoui F, Anselem O, **Joubrel C**, Marcou V, Ballon M, El Helali N, **Frigo A**, Raymond J, Trieu-Cuot P, Branger C, Le Monnier A, Azria E, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**, **Tazi A**. Dynamics of vaginal group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. Paris, 17-18 déc. 2018 ; RICAI.
2. Gastli N, **Tazi A**, **Dmytruk N**, **Frigo A**, **Poyart C**, **Plainvert C**. Characterization of human *Streptococcus suis* clinical isolates in France (2006–2017). Paris, 17-18 déc. 2018 ; RICAI.

Communications internationales 2018 :

1. **Plainvert C**, El Alaoui F, Ballon M, Bellais S, Guyot C, Anselem O, El Helali N, **Frigo A**, Vedrine C, Mistretta M, Trieu-Cuot P, Branger C, Le Monnier A, Azria E, Mandelbrot L, Goffinet F, **Poyart C**, **Tazi A**. Risk factors for infant colonization by group B *Streptococcus* and by the hypervirulent CC-17 clone: a French prospective longitudinal cohort of 890 mother-baby pairs. Madrid, Espagne 21-24 avril 2018 ; ECCMID.

2. Vuillemin X, **Hays C**, **Plainvert C**, **Dmytruk N**, **Frigo A**, **Poyart C**, **Tazi A**. Increasing resistance of invasive group B *Streptococcus* isolates to fluoroquinolones in France. Madrid, Espagne 21-24 avril 2018 ; ECCMID.
3. **Plainvert C**, **Hays C**, **Dmytruk N**, Raymond J, Bonacorsi S, Bidet P, **Guignot J**, **Frigo A**, Trieu-Cuot P, **Poyart C**, **Tazi A**. Review from the French CNR-Strep: 11 years of neonatal invasive group B streptococcal infections (2006-2016). .1st International Symposium on *Streptococcus agalactiae* Disease (ISSAD) 20th – 23rd February 2018, Cape Town, South Africa

Conférences sur invitations 2018 :

- C. Poyart** : Diagnostic stewardship in high-throughput diagnostics. Madrid, Espagne 21-24 avril 2018 ; ECCMID
- C. Poyart** : Invasive infections by non-haemolytic and non-pigmented group B *Streptococcus*: Epidemiology and genetic support a retrospective study from the French NRC on a collection of 3,287 clinical isolates.1st International Symposium on *Streptococcus agalactiae* Disease (ISSAD) 20th – 23rd February 2018, Cape Town, South Africa
- C. Poyart** : Gut microbiota influence on the colonization of newborns by Group B *Streptococcus* during the first two months of life. Microbiota in host health and disease: from correlation to causality Inserm cross-cutting program microbiota 35^e journées Institut Cochin - JC Dreyfus 17-18 octobre 2018
- C. Poyart**: WHO Consultation on GAS Vaccine R&D 16-17 May 2018 London

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux

En collaboration avec l'ANSES Laboratoire de Ploufragan/Plouzané, Unité d'Epidémiologie et bien-être du Porc, Ploufragan, France nous avons mis au point la technique de typage des souches de *Streptococcus suis* de sérotype 2. Une étude épidémiologique des caractéristiques cliniques et microbiologiques des infections à *S. suis* rapportées au CNR-Strep depuis 2006 a fait l'objet d'une communication orale à la RICAI en 2018 (CO-060).

8. Programme d'activité 2019-2020 du CNR-Strep

8.1 Activité d'expertise

A. Réseau de partenaires et collaborations à constituer ou renforcer

Réseau national

L'ensemble des activités du CNR-Strep sera poursuivi suivant les grands axes qui ont été développés puis consolidés durant la période 2006-2016 et décrits dans le bilan. Ce réseau est constitué de 520 correspondants répartis parmi 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 (Fig. 1).

Réseau international

Au cours de l'année écoulée, des collaborations avec d'autres CNR européens ont été renforcées, notamment avec le CNR Belge (P. Melin). Dans le cadre du premier symposium international sur les infections à SGB organisé par la Fondation Bill & Melinda Gates (Cape Town SA), C. Poyart est membre du conseil scientifique du prochain congrès qui aura lieu en 2020 ainsi que du Comité d'organisation du prochain congrès international « Lancefield » meeting à Stockholm (2020).

Le CNR a été sollicité pour deux importantes collaborations :

- Un essai clinique dans le cadre d'un programme européen H2020 « Prevention of invasive Group B Streptococcus disease in young infants: a pathway for the evaluation & licensure of an investigational maternal GBS vaccine » coordonné par K. Le Doare (St. George's University of London).
- Un programme NIH pour le séquençage de plus de 700 souches de SGA *emm28* (Collaboration J. Musser Houston Methodist Hospital, USA).

Collaborations

Les collaborations avec les services cliniques et notamment avec les maternités dans le cadre de DHU sont renforcées notamment avec le projet INSPIRE (Innovative Strategies for Perinatal Infectious Risk Reduction) financé par la BPI qui a débuté en août 2018. **Ce projet prévoit d'inclure 2500 femmes enceintes ayant différents contextes cliniques** (accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes) pour lesquelles des échantillons biologiques seront collectés.

Devant les nombreuses sollicitations du CNR-Strep concernant la prévention des infections à SGA en maternité et dans les EHPAD, la constitution d'un groupe de travail incluant des hygiénistes, des gynécologues-obstétriciens, des gériatres ainsi que des représentants de Santé Publique France et des autorités de santé doit être envisagé.

Les collaborations avec les équipes de recherche de l'Institut Pasteur, des plateformes de séquençage à haut débit (HUPC ou Pasteur) ont été mises en place depuis plusieurs années. En 2018, un contrat pour le séquençage de 400 génomes de SGA ou SGB d'intérêt a été mis en place avec la plateforme de microbiologie mutualisée (PIBnet) de l'Institut Pasteur, dirigée par V. Enouf. L'analyse de ces séquences est en cours.

B. Techniques de détection, d'identification et de caractérisation des streptocoques en développement ou dont le développement est prévu

- Le CNR-Strep contribue à la mise au point des techniques moléculaires innovantes pour la caractérisation épidémiologique des souches et la détection des déterminants de virulence en fonction des avancées scientifiques réalisées et publiées.
- Les techniques de NGS sont en cours d'implantation collaboration avec la plateforme Institut Pasteur et UVP5.

- Le CNR-Strep participe également au **projet ANR PathoTOP** coordonné par J Chamot-Rooke (Institut Pasteur, Paris). Ce projet a pour objectif de développer des approches protéomiques pour identifier des bactéries directement sur échantillon biologique sur une échelle de temps très court. Cette caractérisation profonde comprend: (i) l'identification précise des protéines par MALDI-TOF MS à partir d'un profil spectral (ii) la détermination des protéines «signature» d'un phénotype d'intérêt (virulence particulière, résistance antibiotique) résultats en cours d'analyse.

C. Mode de constitution, de stockage et mise à disposition des collections de streptocoques

- *Collection de souches type.* Les souches type, désignées comme telles par le comité international de nomenclature sont uniques pour une espèce ou une sous-espèce donnée. Toutes les souches type des espèces des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, et autres genres proches (*Abiotrophia*, *Gemella*) de cocci à Gram positif seront conservées au CNR-Strep.
- *Collection de souches cliniques.* Le CNR-Strep dispose d'une collection importante de souches cliniques issues des souches collectées par le CNR-Strep dont plus de 2000 souches de SGB collectées au cours du protocole ColStreptoB et d'une collection personnelle de plus de 7000 souches répertoriées et représentatives des différentes espèces de streptocoques, d'entérocoques et de germes apparentés recueillies depuis 20 ans au cours de notre activité professionnelle. Toutes les souches sont congelées à -80°C dans un congélateur dédié soumis à une surveillance métrologique informatisée.

D. Travaux d'évaluations de techniques envisagés

Le CNR-Strep contribuera à l'évaluation et aux recommandations des nouveaux tests de diagnostic commercialisés ou en cours d'évaluation. Dans ce cadre, chaque expertise sera déclarée sur le site de Santé Publique France (déclaration des conflits d'intérêts) et fera l'objet d'une convention signée entre les HUPC et le CNR-Strep.

E. Travaux de transferts de techniques vers d'autres laboratoires

Le CNR-Strep s'engage à publier ses nouvelles techniques de typage et d'identification des streptocoques dans des revues scientifiques pour faciliter le transfert de techniques vers tout laboratoire demandeur. De même, l'accessibilité des innovations ou informations pertinentes seront communiquées via le site web est dans la Newsletter semestrielle.

F. Travaux de recherche appliquée en lien avec les missions du CNR

○ **SGA**

1. Etudes sur les infections puerpérales : Analyse des facteurs de risque (accouchement par voie vaginale ou par césarienne, épisiotomie) (article en cours de rédaction).
2. Caractérisation du support génétique de la résistance aux macrolides chez les souches *emm77*.
3. Mise en place d'une banque de génome de SGA

○ **SGB**

1. Mettre en place un projet pour déterminer s'il existe des prédispositions génétiques pour les nouveau-nés développant des infections néonatales. Le but est de constituer dans le cadre d'un projet de recherche translationnelle (PRTS) une DNAtèque d'enfant ayant développé une infection néonatale à SGB (demande de financement à déposer en 2020).
2. Mise en place d'une banque de génome de SGB

- **Autres streptocoques**

1. Epidémiologie moléculaire des souches de streptocoques d'origine animale responsables d'infections invasives.

8.2 Activités de conseil, formation et information

- La mise en place d'un réseau national de surveillance permettra l'obtention de données épidémiologiques destinées à être utilisées par les représentants gouvernementaux lors de confrontations internationales. Ces données permettront également de répondre et de participer à des enquêtes réalisées à l'étranger.
- Les membres du CNR-Strep poursuivront leur participation à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris, Province ou toute autre origine géographique.
 - Stage de formation sur demande (techniques de biologie moléculaire) pour les biologistes et les techniciens.
 - Enseignement (Université, Hôpitaux, Organismes de formation continue)
 - Communication dans les congrès des Sociétés Savantes
 - Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française.
- La mise à jour du site Web hébergeant les principales informations relatives aux coordonnées, aux missions, et aux activités du CNR-Strep sera poursuivie. Sur ce site les principaux formulaires pour l'envoi des souches et les formulaires spécifiques des études en cours sont téléchargeables. Après inscription sur notre site Web, chaque correspondant peut également télécharger les comptes rendus d'expertises correspondants aux souches expertisées par le CNR-Strep via un serveur sécurisé.
- Mise à disposition sur le site web <https://www.cnr-strep.fr>
 - de diapositives pour l'enseignement (cours sur les infections invasives à SGA, infections materno-fœtales à SGB, mécanisme de résistance aux ATB des streptocoques)
 - des posters présentés aux congrès

8.3 Contribution à la surveillance épidémiologique

- **Contribution à la surveillance, en lien avec Santé Publique France**
 - Les résultats et les fichiers du CNR-Strep sont à la disposition de nos correspondants et collaborateurs du Département de maladies infectieuses de Santé Publique France.
 - **Poursuite de la surveillance des souches de colonisation de SGA et SGB initiées en 2016 :**
 - Tous les deux ans nos correspondants sont 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.
 - Tous les deux ans nos correspondants sont 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.
- **Les modalités de surveillance de la résistance aux traitements anti-infectieux**
 - Les laboratoires disposent actuellement de techniques fiables, rapides permettant la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques. La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) est également grandement facilitée par la technique de bandelettes de type E-test®. Le CNR-Strep répondra à toute demande d'étude de sensibilité aux antibiotiques des souches selon les techniques standardisées recommandées par le Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et de l'EUCAST. Le support génétique de la résistance par amplification génique des principaux déterminants connus est également réalisé en routine et rendu dans les résultats d'expertise communiqués. La

recherche et la caractérisation génotypique des principaux gènes de résistance aux antibiotiques identifiés chez les streptocoques pourra éventuellement être réalisée sur les souches recueillies et ce, en collaboration avec le CNR des Antibiotiques.

- L'activité de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles indications pour le traitement des infections streptococciques par des molécules anciennes fera également partie des missions du CNR-Strep. Là encore ces études se feront en concertation avec les autres CNR notamment celui des antibiotiques et celui des pneumocoques.

- **Contribution à la détection et à l'investigation des cas groupés ou de phénomènes inhabituels**

Le CNR-Strep répondra à toute demande d'investigation approfondie concernant des souches responsables d'infections nosocomiales ou de cas groupés (infections à SGA, infections à SGB dans des maternités et dans les services de gynécologie) par le séquençage de génome complet. Nous avons en collaboration avec la plateforme de génomique de l'Institut Pasteur, séquencé plusieurs génomes de SGB et de SGA. Bien qu'annoncée la mise en place de ces nouvelles technologies nécessite *de facto* du personnel qualifié en bioinformatique.

- **Contribution aux réseaux de surveillance européens et internationaux**

- Le CNR-Strep participera à tous les programmes mis en œuvre pour la surveillance des infections streptococciques.
- Les responsables du CNR-Strep participent d'ores et déjà à des réseaux européens ; international Fondation Bill & Melinda Gates pour le SGB, OMS pour SGA et vaccin.

- **Projets d'enquête ou étude concourant à la surveillance**

La mise en place d'un observatoire «infections néonatales» est nécessaire en France. Demandé depuis 2 ans il n'a pu être mis en place, ce projet mérite d'être construit. En accord avec le Pr Stéphane Bonacorsi, responsable du Service de microbiologie de l'Hôpital Universitaire Robert Debré (APHP) et responsable du CNR-associé *E. coli*, les données épidémiologiques concernant l'incidence des infections néonatales en dehors de celles dues à SGB, en particulier celles dues à *E. coli* ou autres entérobactéries, méritent d'être recensées. Dans ce sens, en collaboration avec Santé Publique France, la mise en place de cet observatoire, permettrait **de renforcer l'exhaustivité du recueil des souches d'infections néonatales**, d'objectiver et de comparer les données nationales avec celles des autres pays notamment européens.

- **Recherche translationnelle, projet Inspire**

Poursuite du protocole Inspire qui bénéficie d'un financement de la banque publique d'investissement pour une durée de 5 ans.

8.4 Contribution à l'alerte

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