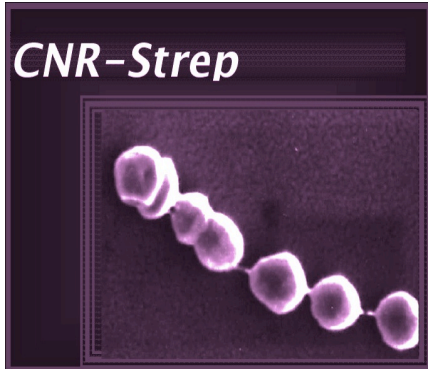


# Centre National de Référence des Streptocoques



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

**Année  
d'exercice  
2019**

# Table des matières

<b>Résumé analytique</b>	<b>p.3</b>
<b>Highlights</b>	<b>p.4</b>
<b>1. Missions et organisation du CNR-Strep</b>	<b>p.5</b>
<b>2. Activités d'expertise</b>	<b>p.5</b>
<b>3. Activités de surveillance 2019</b>	<b>p.12</b>
3.1. Réseau de partenaires	p.12
3.2. Activité de surveillance	p.13
3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; <i>S. pyogenes</i> )	p.13
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.51
<b>4. Alerte</b>	<b>p.51</b>
<b>5. Activité de rétro-information, de formation et de conseil</b>	<b>p.53</b>
<b>6. Travaux de recherche en lien direct avec l'activité du CNR</b>	<b>p.54</b>
<b>7. Coopération avec les laboratoires de santé animale</b>	<b>p.58</b>
<b>8. Programme d'activité 2020-2021 du CNR-Strep</b>	<b>p.59</b>

## Résumé analytique des activités du CNR-Strep pour l'année 2019 : faits marquants

- Le CNR-Strep a réalisé en 2019 selon la nomenclature officielle une activité de 1,6 M B+RIHN.
- Renforcement du réseau de laboratoires correspondants (+10%).
- Augmentation du nombre d'isolats expertisés : 1777 (+13%).
- **SGA :**
  - Augmentation du nombre de cas d'infections invasives rapportées au CNR-Strep (+21%)
  - Les principaux génotypes *emm* sont *emm1*, *emm28*, *emm87* et *emm89*.
  - Pour la première année le génotype *emm87* appartient aux 3 génotypes les plus fréquents au détriment du génotype *emm28* qui passe en 4<sup>ème</sup> position. Cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.
  - Taux de résistance à l'érythromycine <5%.
- **SGB :**
  - Augmentation de l'exhaustivité du recrutement des souches de SGB par le CNR-Strep au regard des données Epibac.
  - Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces et notamment des méningites.
  - La prédominance du SC III (74%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 83% des cas de méningites
  - Emergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III responsables d'IT.
  - Augmentation du nombre de cas rapportés d'infections invasives de l'adulte.

### ▪ **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)** 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. >1700 inclusions sur les 2500 prévues.

**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 544 correspondants inscrits soit une augmentation de +8% en 2019 (502 en 2018).

**Accréditation** (norme NF EN ISO 15189). Les techniques de routine de bactériologie en portée A (identification et antibiogramme), communes au CNR sont accréditées depuis avril 2017. Une demande d'extension de la ligne biologie moléculaire BA2 de la bactériologie a été déposée en novembre 2019 pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* » en portée B.

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

## Summary of CNR-Strep' s activities for 2019: highlights

- In 2019, the CNR-Strep performed an activity of 1.6 M B according to the French nomenclature.
- Reinforcement of the network of corresponding laboratories (+10%).
- Increase in the number of *Streptococcus* isolates analyzed: 1777 (+13%).

### GAS:

- Increase in the number of cases of invasive infections reported to the CNR-Strep (+21%)
- The main *emm* genotypes are *emm1*, *emm28*, *emm87* and *emm89*.
- The decrease of *emm28* strains initiated in 2012 is confirmed in benefit of *emm87* strains which for the first year becomes the 3rd *emm* genotype.
- Erythromycin resistance rate <5%.

### GBS:

- Confirmation of the marked increase of neonatal cases reported since 2013.
- Increased frequency of meningitis in LOD infections.
- Capsular serotype III remains predominant (74%) for all infant invasive infections and the hypervirulent CC-17 clone accounts for more than 83% of neonatal meningitis.
- Emergence of multidrug resistant strains among the CC-17 clone responsible for LOD.
- Increase in the number of cases of invasive adult infections.

### 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 a 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).
- E project. This project is part of the EDCTP2 programm funded by the European union.
- 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 544 subscribers registered, representing an increase of 8% in 2019 (502 in 2018).
- 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 «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin, <b>Responsable du CNR-Strep</b>	0,20
PLAINVERT Céline	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», 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 «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin.	0,25
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,15
POUPET Hélène	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,25
FOUET Agnès	DR2 CNRS, Co-Directeur équipe «Bactéries et périnatalité», INSERM U1016, Institut Cochin.	0,1
WITKOWSKI Laurence	Cadre du service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	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, >70% des examens sont accrédités.** Par ailleurs une demande d'extension de la ligne biologie moléculaire BA2 de la bactériologie a été déposée en novembre 2019 pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* » en portée B avec audit initialement prévue en mai 2020. Cette démarche se poursuit en vue de l'ouverture de toutes les lignes de portée au plus tard le 1<sup>er</sup> mai 2021 conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 15189.

## 2. Activité d'expertise

**En 2019, le CNR-Strep a expertisé 1777 isolats.** La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée en annexe 1. Vingt-deux 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 2019, 117 isolats ont été séquencés (22 souches de SGA et 95 souches de SGB) afin d'une part de comparer les souches de SGA impliquées dans des cas groupés distincts et d'autre 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 transférées 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 1777 souches de streptocoques expertisées en 2019 ont été ajoutées à la collection de souches du CNR-Strep qui est désormais constituée de 18905 souches (11348 souches de SGA (60%), 4645 souches de SGB (25%) et 2912 souches de streptocoques autres (15%). Depuis le début du mandat actuel, ce sont 5050 souches qui ont été ajoutées (3119 souches de SGA (62%), 1241 souches de SGB (24%) et 690 souches de streptocoques autres (14%).

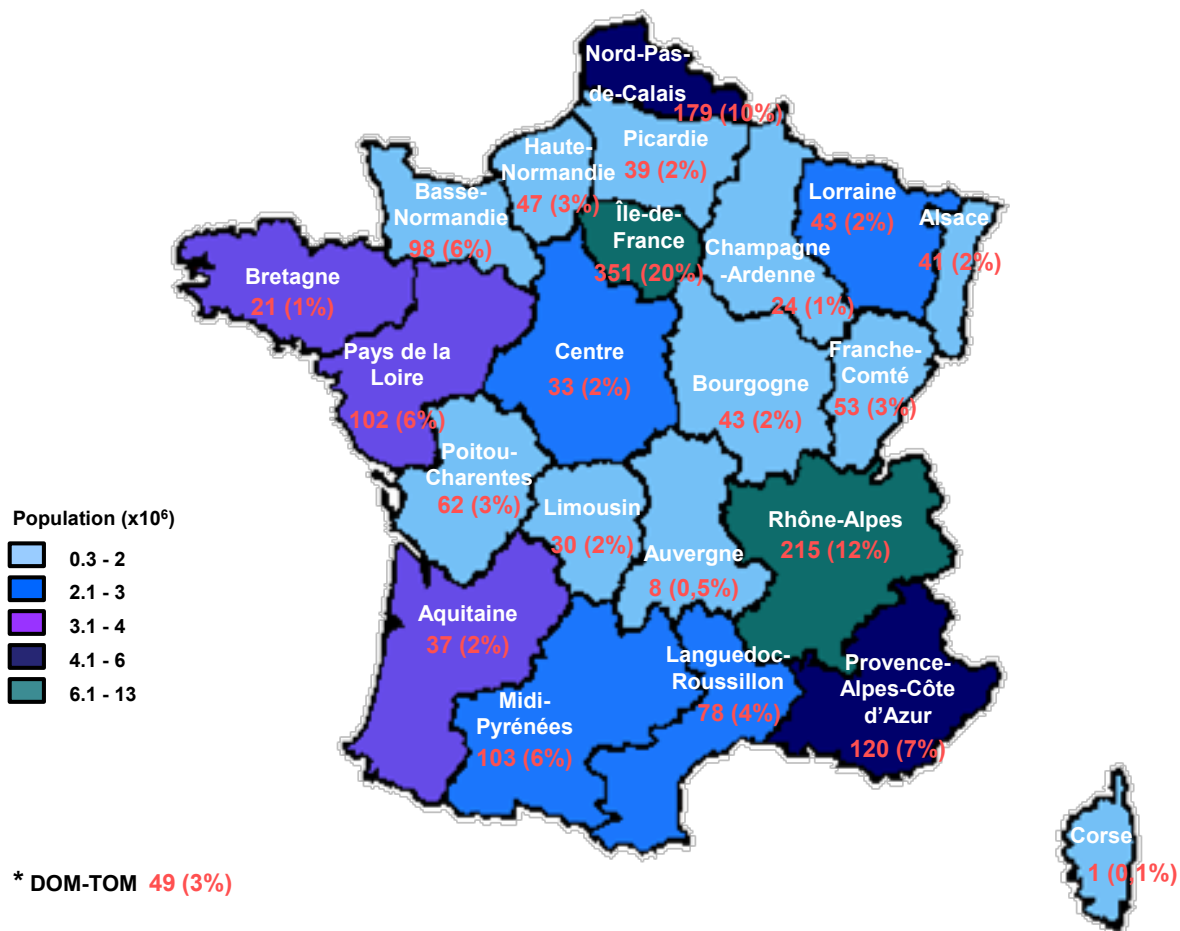
## **2.5 Activités d'expertise**

En 2019, le CNR-Strep a reçu pour expertise 1777 isolats cliniques. La description détaillée des techniques mises en œuvre à des fins de caractérisation de ces isolats est présentée comparativement à l'activité de 2018 dans le tableau I.

**Tableau I. Description des souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2019**

		SGA	SGB	SGC/G	Autres	Total	% évolution /Total 2018	
<b>Origine</b>	CHU	542	210	82	20	854	<b>+ 19%</b>	716
	CH	523	199	82	30	834	<b>+ 7%</b>	780
	LBM privés	69	12	5	3	89	<b>+ 17%</b>	76
	Identification Maldi-TOF MS	1134	421	169	53	1777	<b>+ 13%</b>	1572
	Identification moléculaire (sod)				13	13	<b>- 70%</b>	43
	Génotypage emm	1134		169		1303	<b>+ 19%</b>	1098
	Génotypage capsulaire		421			421	<b>+ 11%</b>	379
<b>Analyses</b>	Détection gènes de virulence (toxines/clone virulent)	1134	421	169		1724	<b>+ 17%</b>	1477
	Antibiogramme	1134	421	169	53	1777	<b>+ 13%</b>	1572
	Détection gènes de résistance	236	613	113	46	1008	<b>+ 11%</b>	908
	Comparaison de souches (PFGE)	51				51	<b>- 33%</b>	85
	Séquençage à haut débit	20	95	2		117	<b>+ 22%</b>	96
	à des fins de santé publique	20		2		22	<b>-52%</b>	42
	à des fins de surveillance		95			95	<b>+ 76%</b>	54

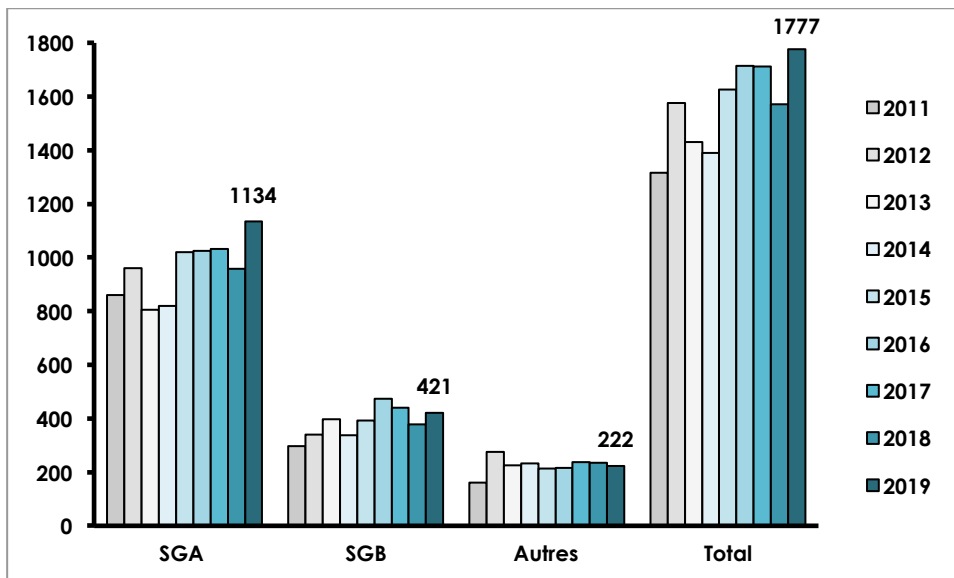
La répartition de ces isolats selon leur origine géographique est présentée dans la Figure 1. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions à l'exception du nombre d'isolats provenant de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et en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



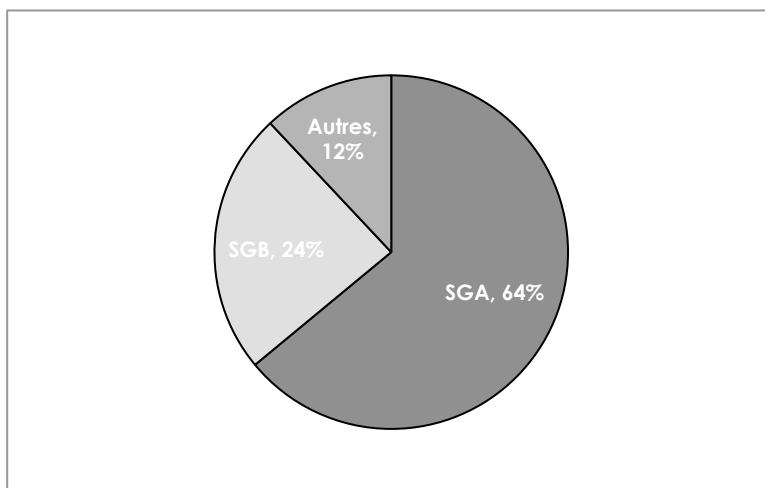
**Figure 1.** Répartition des 1777 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2019 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2020).

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en augmentation depuis 2011 atteignant 1777 isolats en 2019. La légère inflexion du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en 2018 par rapport à 2017 (-8%) ne s'est pas confirmée en 2019 (Fig. 2). Globalement, les souches de SGA représentent 64% (n=1134) des souches expertisées dont 87% sont isolées chez les adultes (n=983) (Fig. 2 et 3). Les SGB et les autres espèces de streptocoques et bactéries apparentées représentent respectivement 24% et 12% des isolats reçus. Contrairement à l'année 2018, les centres hospitaliers non universitaires et les CHU sont pourvoyeurs de souches dans les mêmes proportions suivis des laboratoires de biologie médicale de ville. 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 2011-2019 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 2019.

## 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 des produits PCR dans le cadre du génotypage du gène *emm* et de l'identification par le gène *sod(A)* 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'analyse de la séquence des produits 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.

  - 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 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 :

Les souches de SGA ont été séquencées dans le but d'investiguer trois épidémies survenues dans des services de soins de longues durées.

    - 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 : **20**
- Si le séquençage est utilisé à des fins de surveillance :
  - Nombres de séquences réalisées dans l'année : **97**
  - 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

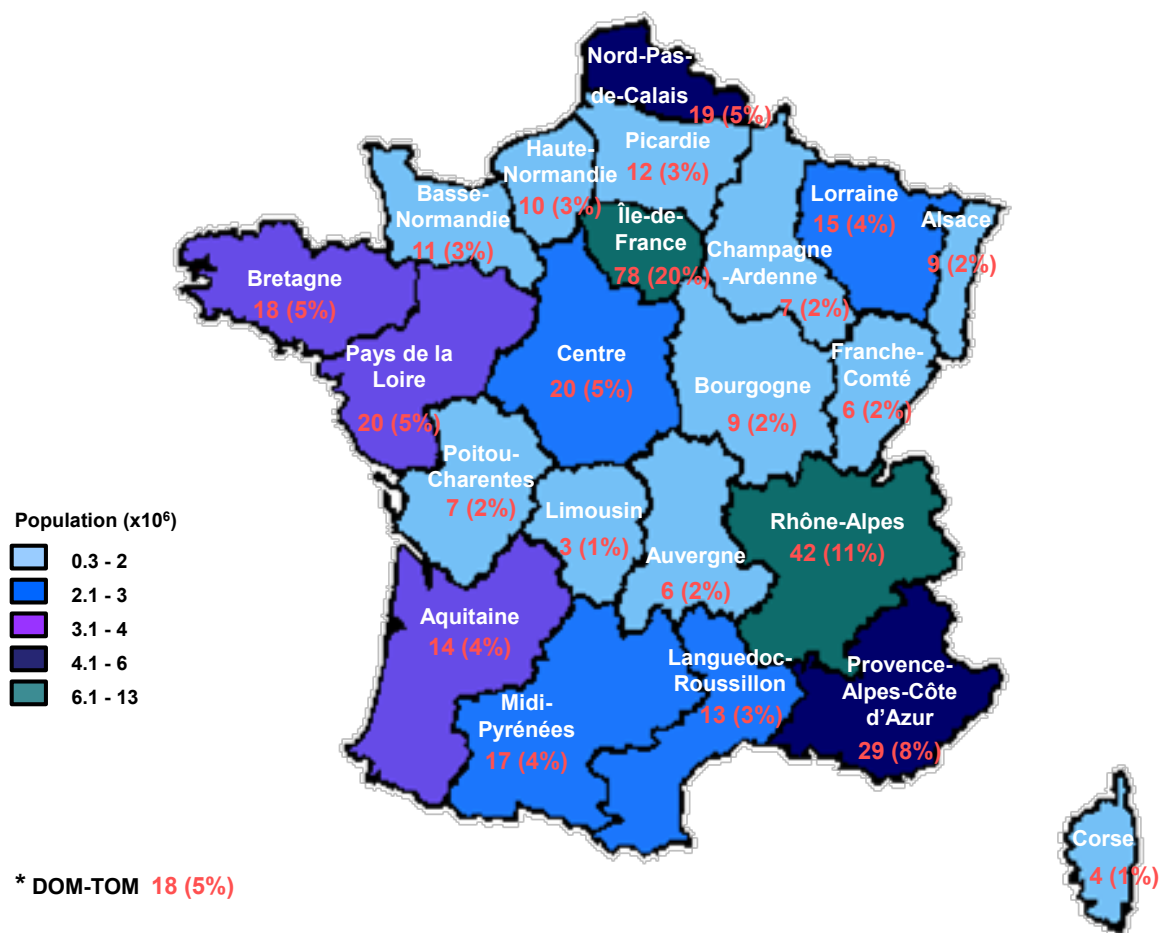
#### FAITS MARQUANTS 2019

<b>◇ Renforcement du réseau de correspondants (+10%)</b>
<b>◇ SGA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Augmentation du nombre de cas d'infections invasives rapportées au CNR-Strep (+21%)</li><li>○ Les principaux génotypes <i>emm</i> sont <i>emm1</i>, <i>emm28</i>, <i>emm87</i> et <i>emm89</i>.</li><li>○ Pour la première année le génotype <i>emm87</i> appartient aux 3 génotypes les plus fréquents au détriment du génotype <i>emm28</i> qui passe en 4<sup>ème</sup> position. Cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.</li><li>○ Taux de résistance à l'érythromycine &lt;5%.</li></ul>
<b>◇ SGB</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Augmentation de l'exhaustivité du recrutement des souches de SGB par le CNR-Strep au regard des données Epibac.</li><li>○ Nette prédominance du nombre de cas rapportés de syndromes tardifs par rapport aux infections précoces et notamment des méningites.</li><li>○ La prédominance du SC III (74%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 83% des cas de méningites</li><li>○ Emergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III responsables d'IT.</li><li>○ Augmentation du nombre de cas d'infections invasives de l'adulte.</li></ul>
<b>◇ SGC/SGG</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Doublement depuis 2012 des cas rapportés d'infections invasives à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>.</li></ul>

#### 3.1 Réseau des partenaires du CNR-Strep

En 2019, le CNR-Strep a consolidé et augmenté son réseau de laboratoires correspondants passant de 355 en 2018 à 391 en 2019 (+10%). Ces laboratoires, répartis sur l'ensemble du territoire national (Fig. 4), incluent tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU, 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61,9%) et 106 LBM privés de ville (27,1%).

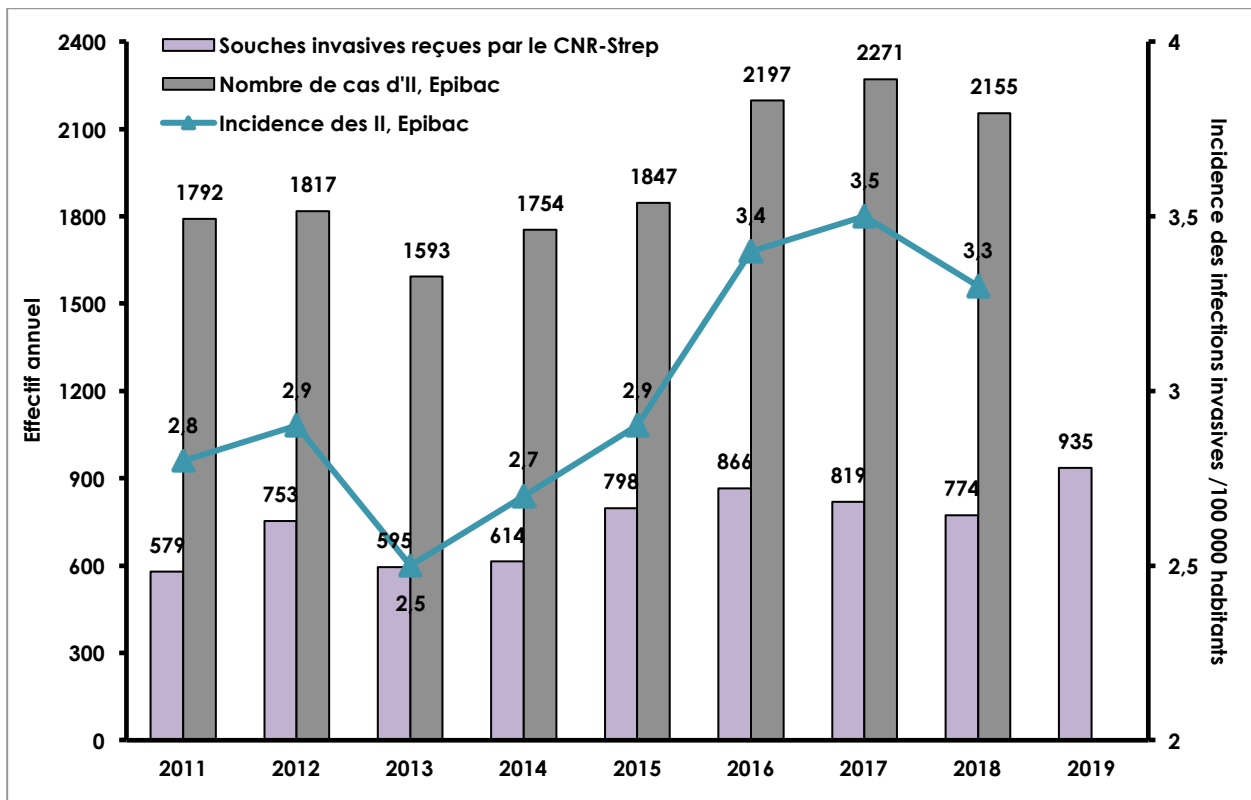
Globalement, tout le territoire national est couvert, la répartition étant approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions. L'envoi des souches est effectué sur la base du volontariat, les infections streptococciques n'étant pas soumises à une déclaration obligatoire, 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.



**Figure 4.** Répartition nationale des 391 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2020).

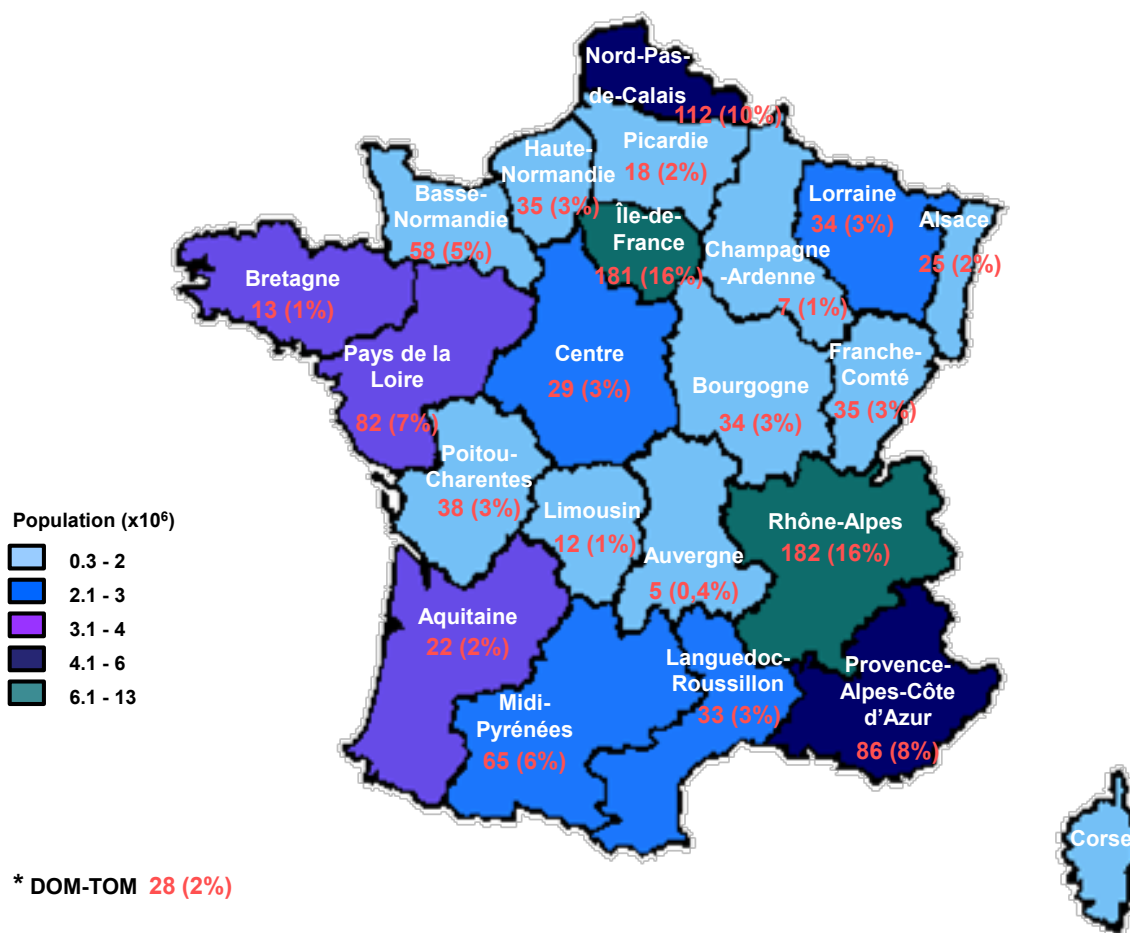
### 3.2. A. Streptocoques du Groupe A (SGA ; *S. pyogenes*)

En 2019, **1134 isolats de *Streptococcus pyogenes*** (streptocoque du groupe A ; SGA) ont été reçus par le CNR-Strep dont **935 souches invasives après dédoublement**. L'augmentation du nombre d'isolats de SGA reçus par le CNR-Strep décrite depuis 2011 se confirme en 2019 (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 3,3 cas/100.000 habitants en 2018, les données 2019 n'ayant pas encore été publiées (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-2018.-novembre-2019>). Au regard des données recueillies pour la période 2011-2018 par le réseau Epibac, on peut estimer que **le CNR-Strep expertise approximativement 38% 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 (2011-2019).

L'origine géographique des 1134 isolats de SGA reçus par le CNR-Strep en 2019 est représentée sur la Figure 6.



**Figure 6** Répartition des 1134 souches de SGA expertisées par le CNR-Strep en 2019 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2020).

1. En 2019, contrairement aux années précédentes, ce sont les laboratoires situés en Rhône-Alpes qui sont les plus importants pourvoyeurs suivis par ceux localisés en Ile-de-France (N=182/1134 et N=181/1134, soit 16%). Il est à noter que parmi les 1134 isolats reçus par le CNR-Strep en 2019, 28 isolats provenaient des DOM-TOM (La Réunion (n=44) et Guyane (n=4)).
2. En 2019, **983 souches de SGA** provenant de patients adultes ( $\geq 16$  ans) ont été reçues par le CNR-Strep et après dédoublement, 938 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

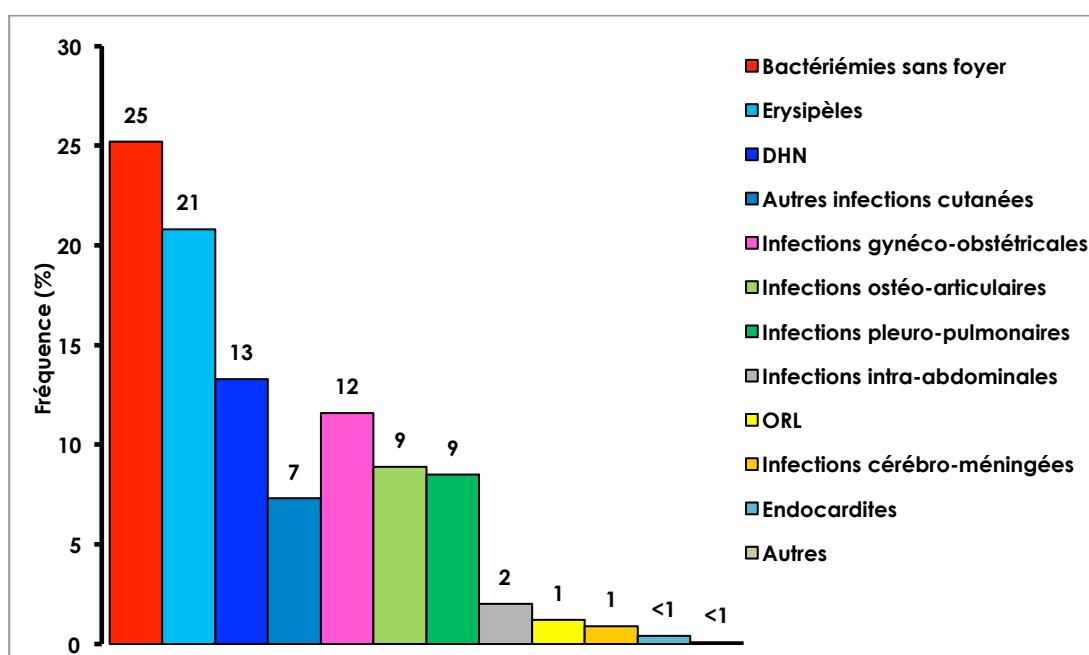
En 2019, 938 souches non redondantes de SGA isolées chez des adultes ont été expertisées dont **813** (86,7%) étaient responsables d'**infections invasives** et **125** (13,3%) isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**.

La majorité des souches a été isolée par hémoculture (629/938 soit 67,1%). Les prélèvements dermatologiques (119/938 soit 12,7%) 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. Dix-neuf souches provenaient d'un site anatomique dont la nature n'était pas renseignée dont 13 (68%) isolées au cours d'infections invasives.

**Le détail des 813 infections invasives est présenté dans les Figures 7 et 8.**

En 2019, comme en 2018, les infections de la peau et des tissus mous étaient les plus fréquentes **représentant 41,3% des cas** dont 108 cas de dermohypodermite nécrosante (DHN), 169 cas d'érysipèle et 59 autres types d'infections cutanées. Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 25,2% des cas (n=205). La fréquence des différentes manifestations cliniques invasives décrites en 2019 est représentée dans la Figure 7. Parmi les 94 **infections gynéco-obstétricales**, qui représentent **11,6% des cas** d'infections invasives, les infections survenues dans un contexte de grossesse représentaient 71 cas (75,5%). 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=47 ; 66,2%), des bactériémies (n=15 ; 21,1%) et beaucoup plus rarement des infections intra-utérines (n=9 ; 12,7%). En dehors de ces cas dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales comprenaient 6 salpingites, 5 péritonites pelviennes, 3 infections liées à un dispositif intra-utérin, 2 cas de bartholinite et 7 infections survenues en dehors de tout contexte obstétrical rapporté dont 4 bactériémies.

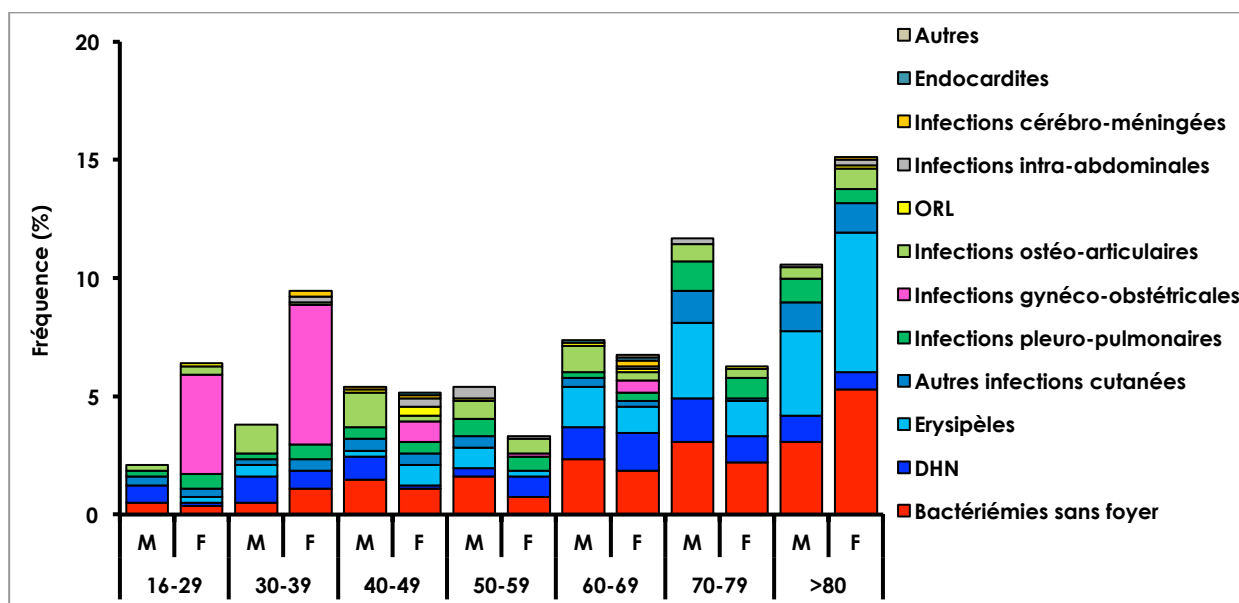
**La fréquence des différents types de manifestations cliniques décrite en 2019 est similaire à celle observée les années précédentes (Fig. 7).**



**Figure 7.** Fréquence des 813 infections invasives adulte à SGA expertisées par le CNR-Strep en 2019.



La fréquence des différents types de manifestations cliniques invasives à SGA décrites en 2019, est présentée selon les données démographiques des patients dans la Figure 8.



**Figure 8.** Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 813 cas d'infections invasives à SGA décrites par le CNR-Strep en 2019.

En 2019, comme les années précédentes, les bactériémies sans foyer identifié et les infections de la peau et des tissus mous surviennent plus fréquemment chez les patients de plus de 60 ans ( $p < 0,0001$ ). Les infections gynéco-obstétricales représentent la plus fréquente des manifestations cliniques d'infections invasives à SGA survenant chez les femmes avant 40 ans ( $n=82/129$  ; 63,6% ;  $p < 0,0001$ ). 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 ( $n=184/381$  ; 48,3% ;  $p=0,0001$ ). Par ailleurs, toutes tranches d'âges confondues, la survenue d'une DHN ou d'une infection ostéo-articulaire est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (respectivement 17% versus 10% ;  $p=0,005$  et 13% versus 6% ;  $p=0,0002$ ). Chez les patients de plus de 80 ans, ce sont les érysipèles qui prédominent ( $p < 0,0001$ ) probablement en lien avec des troubles vasculaires. Parmi les 69 cas d'infections pleuro-pulmonaires décrits en 2019, un contexte de surinfection de grippe a été rapporté pour 7 cas (10,1%) chez des patients dont l'âge s'échelonnait de 20 à 71 ans.

**Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS)** a été identifié chez 122 patients (15,0% des infections invasives) pour lesquels le **décès est survenu dans 28,7% des cas** (35 patients) en 2019. Comme les années précédentes, **la survenue d'un syndrome de choc toxique était plus fréquente parmi les cas de DHN et infections pleuro-pulmonaires représentant respectivement 32,4% et 30,4% des cas ( $p < 0,0001$ )**. Sur l'ensemble des 813 infections invasives, 74 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 9,1% des cas. Les taux les plus élevés de mortalité concernaient les infections pleuro-pulmonaires (17,4%), les DHN (13,9%) et les bactériémies sans foyer identifié (11,7%). 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 125 infections non invasives et colonisations** incluaient : 65 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 40 infections ou portages génito-urinaires et 20 infections (angines, phlegmons amygdaliens, otites) ou colonisations de la sphère ORL. Ces souches ont été analysées sur demande des correspondants du CNR-Strep, ce faible pourcentage est en accord avec la politique de 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 2019, **66 génotypes emm différents** ont été identifiés parmi les 813 souches invasives de SGA expertisées par le CNR-Strep.

La répartition des 8 génotypes emm les plus fréquemment identifiés dans les infections invasives est représentée (Fig. 9).

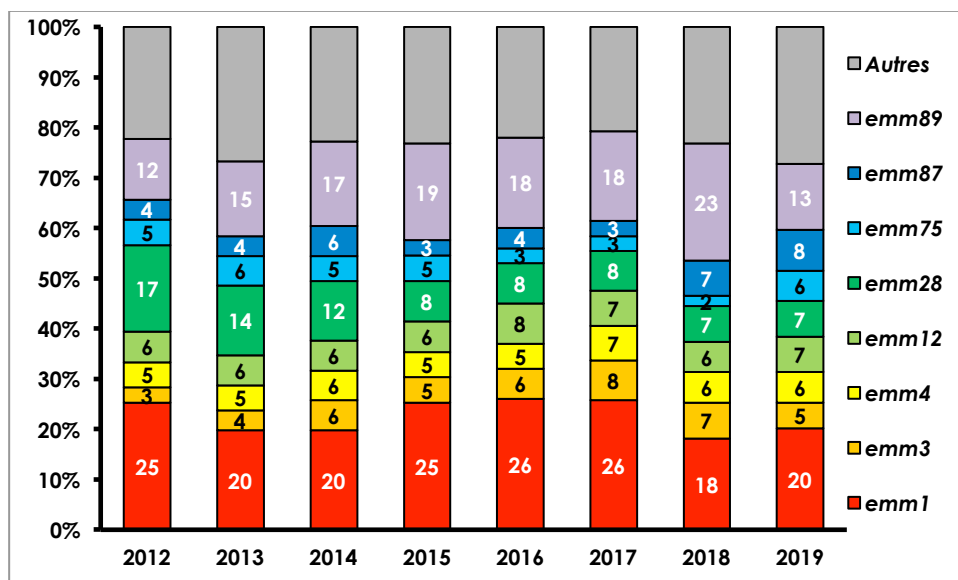


Figure 9. Evolution de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives chez l'adulte (2012-2019).

En 2019, les quatre génotypes prédominants sont : emm1 (20,3%), emm89 (13,2%), emm87 (8,2%) et emm28 (7,4%) représentant 49,1% des souches invasives (n=399).

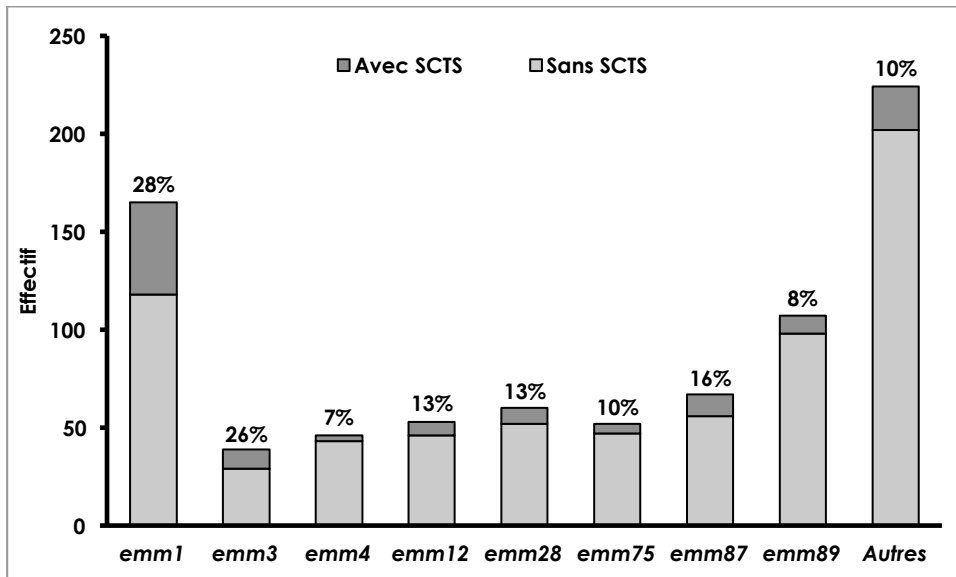
- Le génotype **emm1** (n=165), redevient **majoritaire** représentant 20% des souches invasives. La diminution de fréquence observée en 2018, représentant <20% des souches invasives, ne s'est pas confirmée en 2019.
- Les souches **emm89** représentent 13% des souches invasives (n=107). L'augmentation, significative de la fréquence de ce génotype observée entre 2012 et 2018 ne se confirme pas en 2019.
- Le génotype **emm87** (n=67) représente 8,2% des souches invasives. Les souches de génotype emm87 sont en augmentation depuis 2017 et représentent pour la première année le 3<sup>ème</sup> génotype en termes de fréquence.
- Les souches **emm28** représentent 7,4% des souches invasives (n=60). La fréquence des souches emm28 diminue depuis 2012 au bénéfice entre autres des souches de génotype emm87 et emm75. C'est la 2<sup>ème</sup> année consécutive que le génotype emm28 ne constitue que le 4<sup>ème</sup> génotype en termes de fréquence.

Les 3 génotypes suivants, emm3, emm4, emm12 et emm75, représentent chacun 4 à 7% des souches invasives expertisées en 2019. La fréquence de chacun de ces génotypes fluctue entre 2 et 7 % chaque année mais reste globalement stable sur la période 2012-2019.

Les 58 autres génotypes identifiés en 2019, regroupent 224 souches correspondant à 27,6% des souches invasives adultes. Ces génotypes incluent chacun 1 à 27 souches et représentent chacun moins de 4% des souches.

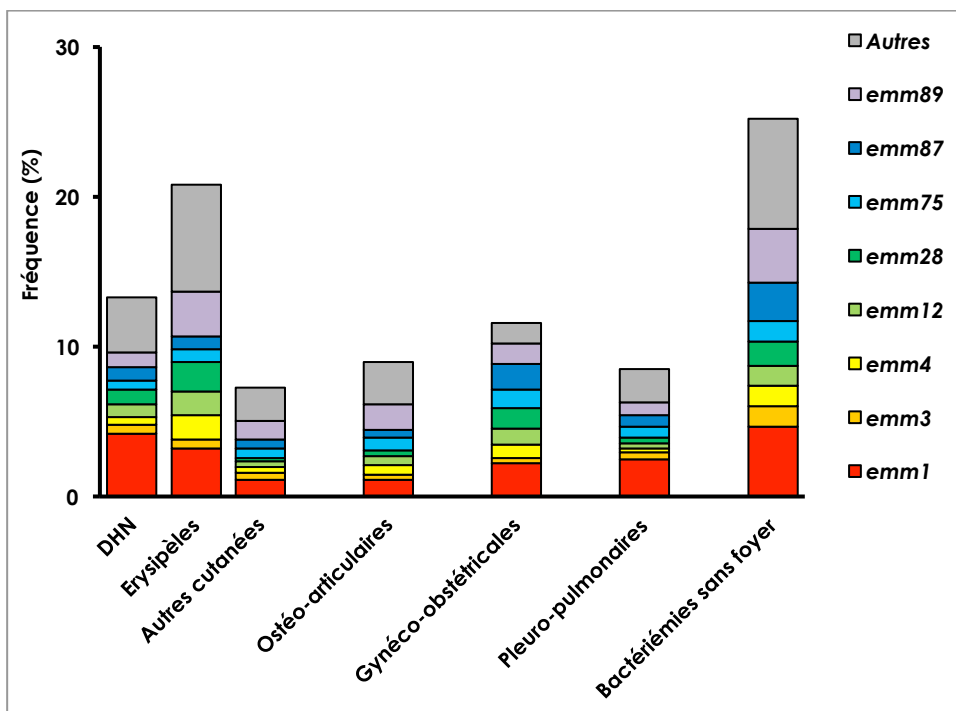
**Associations entre génotypes emm et manifestations cliniques (Figures 10 et 11).**

Sur l'ensemble des souches invasives expertisées en 2019, **les souches de génotype emm1 sont associées dans 28% des cas à un syndrome de choc toxique streptococcique** ( $p < 0,0001$ ), alors qu'avec le 2<sup>ème</sup> génotype le plus fréquent emm89, ce syndrome de choc n'est rapporté que dans 8%. **Les souches de génotype emm3 sont également associées à une fréquence élevée de SCTS**, à savoir 26% en 2019 alors que pour l'ensemble des infections invasives, tous génotypes confondus, ce syndrome n'a été décrit en moyenne que dans 15% des cas (Fig. 10).



**Figure 10.** Répartition des 8 génotypes les plus fréquents parmi les souches invasives responsables d'un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) en 2019 chez l'adulte.

La distribution des 8 génotypes emm les plus répandus parmi les différents types de manifestations cliniques invasives est présentée dans la Figure 11.



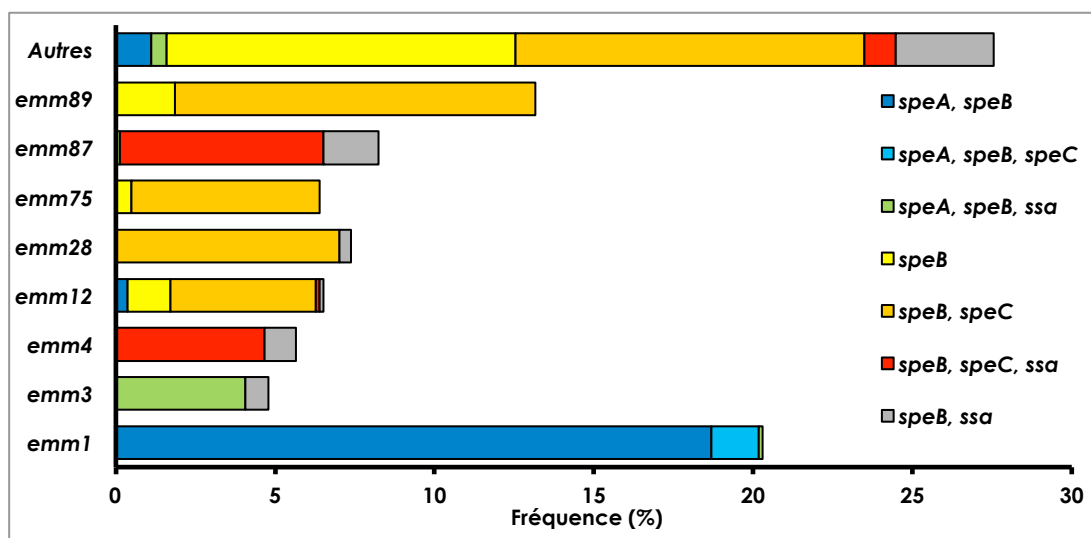
**Figure 11.** Fréquence des 8 génotypes les plus fréquents parmi les principales infections invasives décrites en 2019 par le CNR-Strep.

En 2019, quel que soit le type de manifestation clinique considéré, les souches de génotype **emm1** sont majoritaires à l'exception des infections ostéo-articulaires qui impliquaient principalement des souches de génotypes **emm89** (19,2%). Les **infections gynéco-obstétricales** pour lesquelles une prédominance des souches **emm28** a été décrite jusqu'en 2013, impliquaient en 2019 dans 19,1% des cas des souches de génotype **emm1** et dans 14,9% des cas des souches des souches de génotype **emm87**, les souches de génotype **emm28** ne représentant plus que 11,7% des souches. L'émergence des souches de génotype **emm87** observée en 2019 n'est en lien avec aucune manifestation clinique particulière.

### 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 26%, 53%, 24% et 97% des souches de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2019. Cette répartition est remarquablement stable depuis 2012. Le gène chromosomique **speB**, codant la cystéine protéase, a été détecté chez toutes les souches expertisées en 2019.

La diversité des associations des différents gènes de toxines ou superantigènes en fonction des principaux génotypes **emm** identifiés en 2019 est représentée dans la Figure 12.



**Figure 12.** Corrélation entre les gènes codant les exotoxines ou superantigènes et les 8 génotypes majoritaires des 813 souches invasives de SGA expertisées en 2019.

### En 2019, la corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes emm est similaire à celle observée depuis 2012.

Le gène **speA** localisé sur un prophage a été détecté chez 215 souches (26,4%), en particulier de génotype **emm1** (n=165 ; 76,7% ; p<0,0001) et **emm3** (n=33 ; 15,3% ; p<0,0001). Les autres souches porteuses de **speA** (17 ; 7,9%) se répartissaient parmi 10 génotypes différents. Le gène **speC** a été retrouvé parmi les 8 génotypes **emm** les plus fréquents, à l'exception du génotype **emm3**, et notamment dans plus de 77% des souches de génotype **emm4**, **emm28**, **emm75**, **emm87** et **emm89** (p<0,0001). Le gène **ssa** a été retrouvé parmi 6 des 8 génotypes **emm** les plus fréquents. Les souches porteuses de **ssa** représentent plus de 100% des souches de génotype **emm3**, **emm4** et **emm87** (p<0,0001). Le gène **sic** a été détecté parmi les 165 souches de génotype **emm1** expertisées.

## SGA et infections de l'enfant

En 2019, **149 souches non redondantes** de SGA isolées chez des enfants (<16 ans) ont été expertisées dont **122** étaient responsables d'**infections invasives** et **27** isolées au cours d'**infections non invasives** ou de **colonisations**.

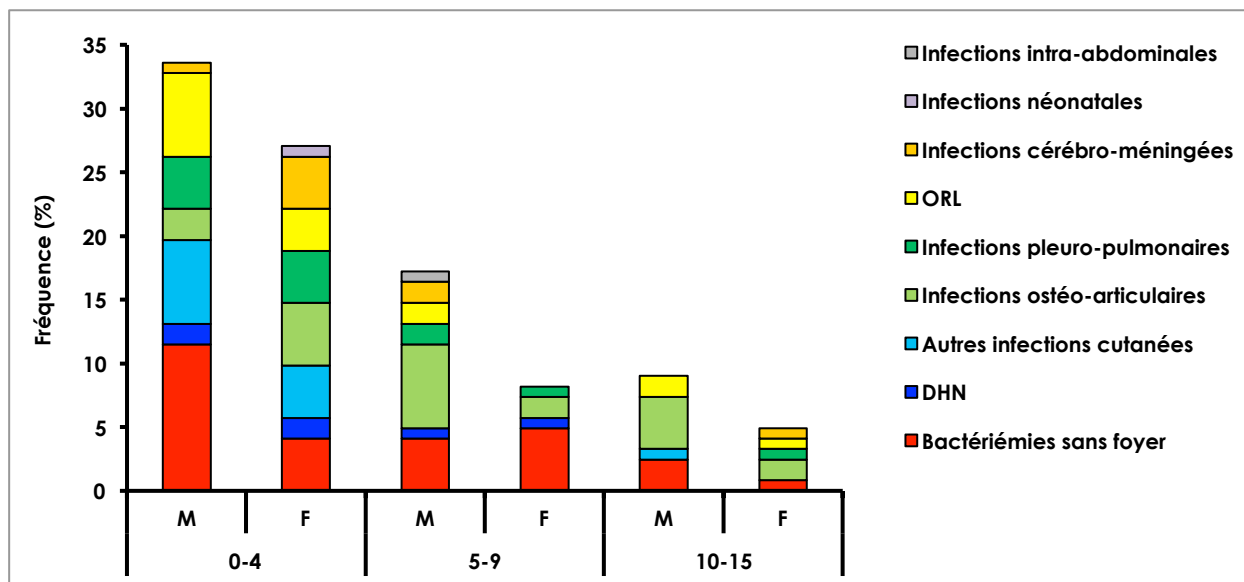
La majorité des souches a été isolée par hémocultures (76/149 ; 51%), des prélèvements de peau et tissus mous (24/149 ; 16,1%) et des prélèvements ostéo-articulaires (11/149 ; 7,4%).

**Le détail des 122 infections invasives pédiatriques est présenté dans la Figure 13.**

En 2019, 81,9% des souches pédiatriques étudiées étaient responsables d'infections invasives (122/149). **Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 27,9% des cas d'infections invasives (n=34)**. **Les infections ostéo-articulaires représentaient 21,3% des cas** incluant 18 arthrites et 8 cas d'ostéomyélite. **Les infections pleuro-pulmonaires représentaient 11,5% des cas (n=14)**, accompagnées d'une pleurésie dans 50% (n=7) des cas. **Les infections dermatologiques (n=20) représentaient 16,4%** incluant 6 cas de DHN. Sept cas de surinfection de varicelle avec hémoculture positive ont été répertoriés. Les infections cérébro-méningées s'élevaient à 9 représentant 7,4% des cas.

Un SCTS a été identifié chez 12 patients (9,8%) dont 7 cas (58,3%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi l'ensemble des 122 infections invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2019, 18 décès (14,8%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données observées pour la période 2012-2018 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 2019 sont présentés selon les données démographiques des patients dans la Figure 13.

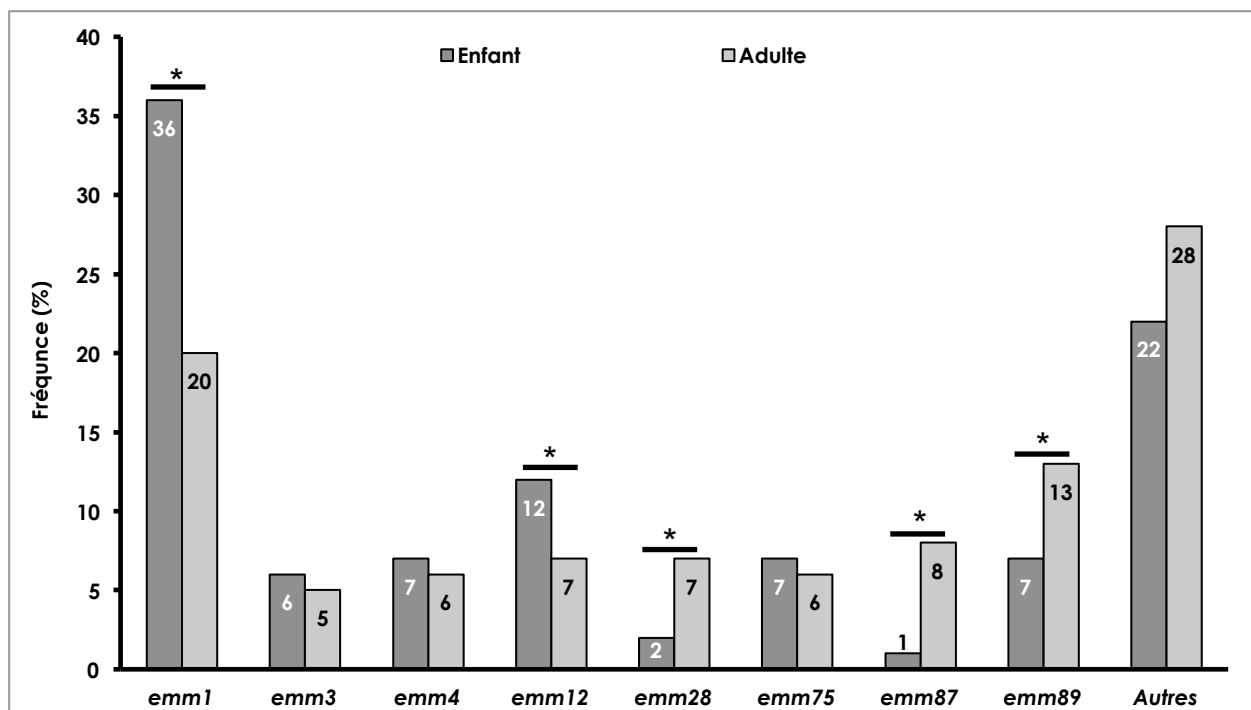


**Figure 13.** Fréquence des différents types de manifestations cliniques des 122 cas d'infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2019.

**Comme depuis 2012, les souches de SGA responsables d'infections invasives pédiatriques provenaient dans 60,6% des cas d'enfants âgés de moins de 5 ans (n=74).** Les infections invasives pédiatriques impliquaient dans 60% des cas des enfants de sexe masculin (n=73). Quelle que soit la tranche d'âges considérée, tous les types de manifestations cliniques sont représentés. Comme les années précédentes, la tranche d'âge 10-15 ans était la plus épargnée et ne comptait que 13,9% des infections invasives à SGA (n=17).

Les **27 infections non invasives et colonisations** comportaient : 16 cas d'infections ou de colonisations dermatologiques, 6 infections (angines, scarlatine, otite) ou colonisations de la sphère ORL, 3 cas de colonisation du liquide gastrique et 2 cas de vulvite.

**Les caractéristiques phénotypiques et moléculaires** des 122 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 8 génotypes emm les plus fréquents dans les infections invasives décrites par le CNR-Strep en 2019.

Chez l'enfant **23 génotypes emm différents ont été identifiés en 2019 parmi les souches de SGA responsables d'infections invasives dont les trois génotypes prédominants** sont : *emm1* (36,1%), *emm12* (12,3%) et *emm4* (7,4%), et représentant 55,7% des souches invasives totales (n=68).

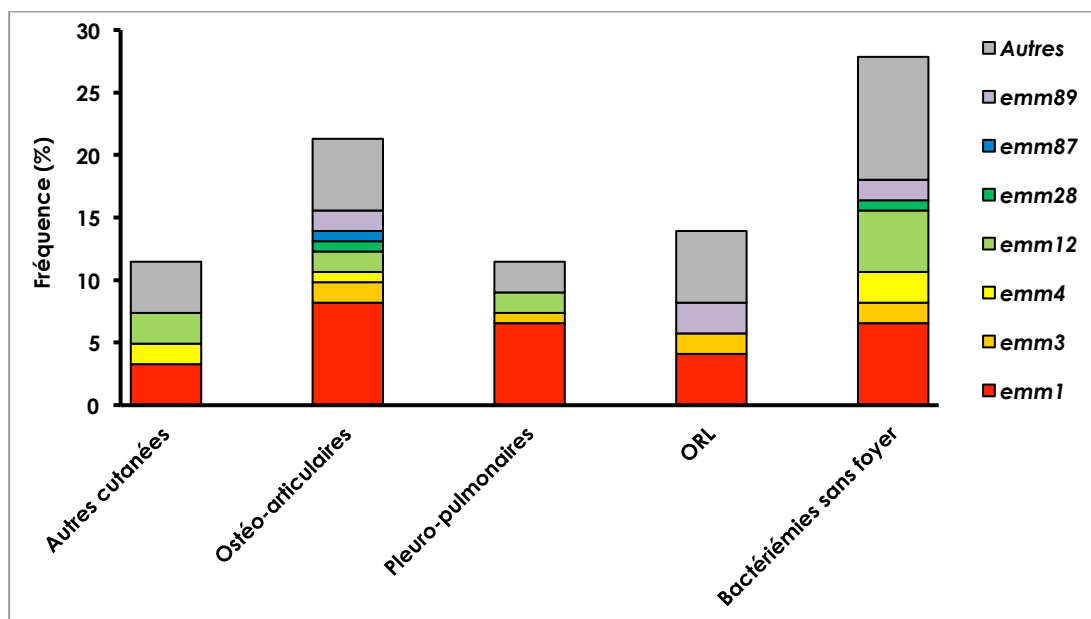
- Le génotype **emm1**, réputé le plus virulent, représente 36,1% des souches invasives (n=44). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,0001$ ).
- Le génotype **emm12** représente 12,3% des souches invasives pédiatriques (n=15). Cette proportion est significativement supérieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,05$ ).
- Le génotype **emm4** représente 7,4% des souches invasives pédiatriques (n=9), se hissant en 3<sup>ème</sup> position.

**Les 3 génotypes suivants** : *emm28*, *emm87* et *emm89* représentent chacun 1 à 7% des souches pédiatriques invasives expertisées en 2019. La fréquence de ces 3 génotypes est ainsi bien inférieure à celle observée chez l'adulte ( $p < 0,05$ ).

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

Un syndrome de choc toxique streptococcique a été décrit en 2019 dans 9,8% des infections invasives pédiatriques. Cette fréquence est similaire à celle rapportée chez l'adulte (15%). Les souches responsables de SCTS appartenaient aux génotypes *emm* suivants : *emm1* (n=9), *emm4* (n=1), *emm12* (n=1) et *emm90* (n=1). Ces faibles effectifs n'autorisent pas la comparaison avec la fréquence des STCS décrits chez l'adulte en 2019.

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

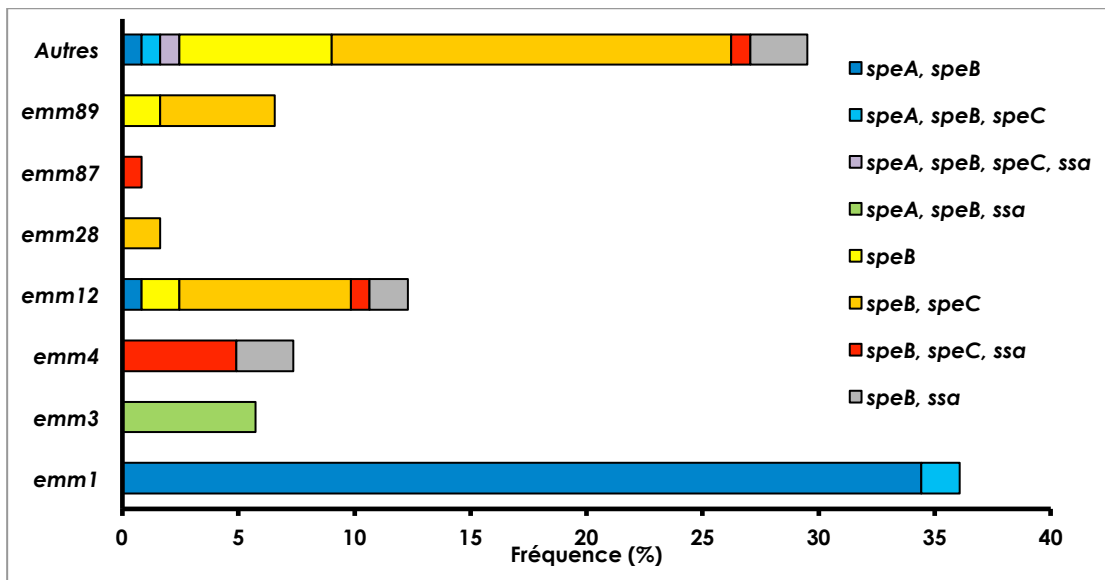


**Figure 15.** Répartition des génotypes plus fréquents parmi les principales manifestations cliniques invasives pédiatriques décrites par le CNR-Strep en 2019.

Les souches de génotype *emm1* sont majoritaires quel que soit le type de manifestation clinique pédiatrique décrit par le CNR-Strep en 2019.

Les gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques sont présents respectivement dans 44%, 43%, 20% et 98% des souches pédiatriques de SGA responsables d'infections invasives expertisées en 2019. 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 2019 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 2019.

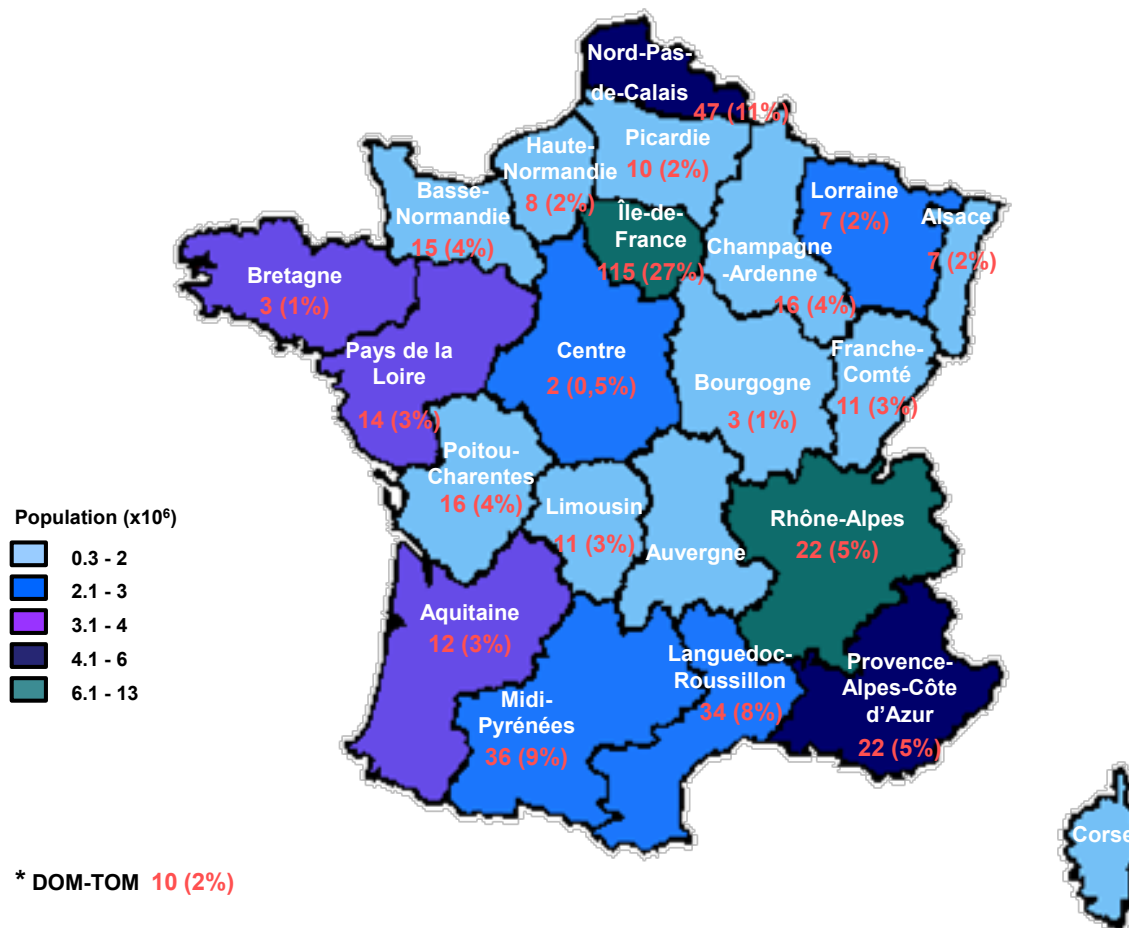
La corrélation observée entre les différentes associations de gène de toxine et les génotypes est identique pour les souches pédiatriques à celle observée avec les souches invasives de l'adulte.

**En 2019, nous constatons une augmentation 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 et emm89. L'émergence des souches emm89 se confirme. Ce phénomène a également été observé au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni (Friaes A et al. *MBio*. 2015 ; Latronico F et al. *J Infect Dis*. 2016 ; Beres SB et al. *MBio*. 2016 ; Chochua S et al. *MBio*. 2017; Teatero S et al. *Open Forum Infect Dis*. 2017.)**



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

Entre janvier 2019 et décembre 2019, 421 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 421 souches de SGB est indiquée sur la Figure 17.

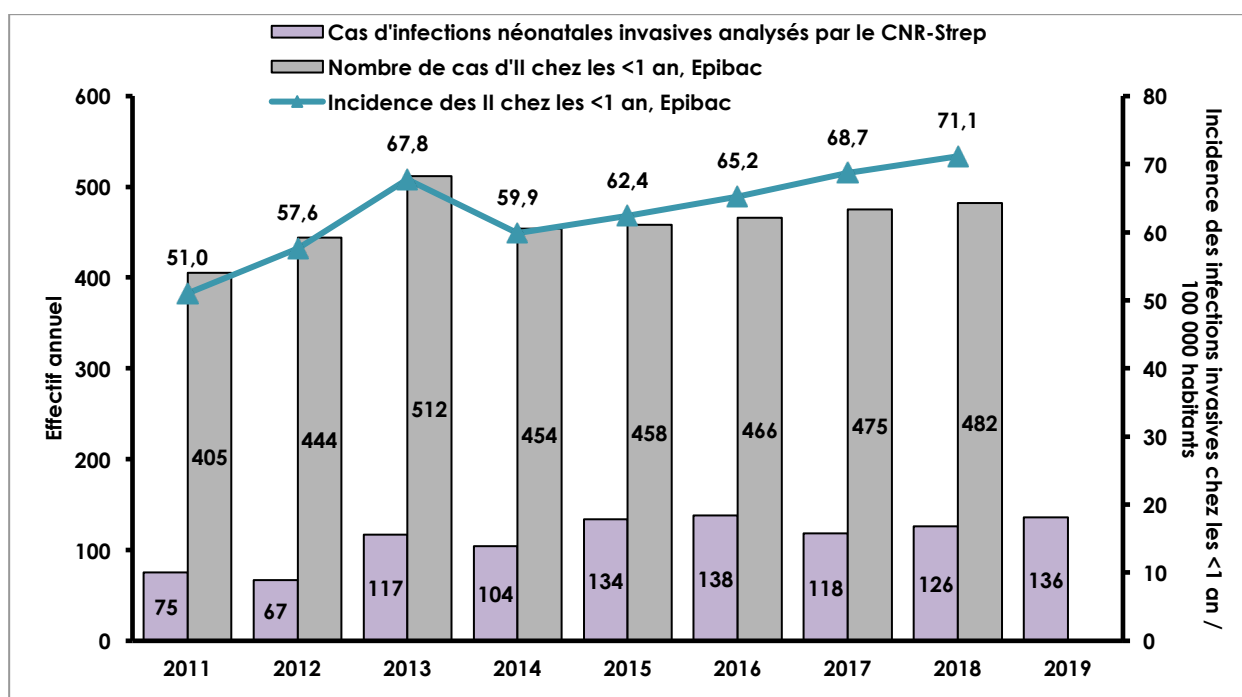


**Figure 17.** Répartition des souches de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2019 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1<sup>er</sup> janvier 2020).

Pour permettre une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dédoublonné les souches : dans les résultats exposés, un cas clinique est représenté par une souche. Seules les souches responsables d'infections invasives (i.e. souches isolées de sites normalement stériles ; hémoculture, liquide céphalorachidien, ponction pleurale, articulaire, pus profond) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport et nous avons individualisé deux catégories de patients infectés par le SGB : 1) les nouveau-nés ; 2) les adultes  $\geq 16$  ans.

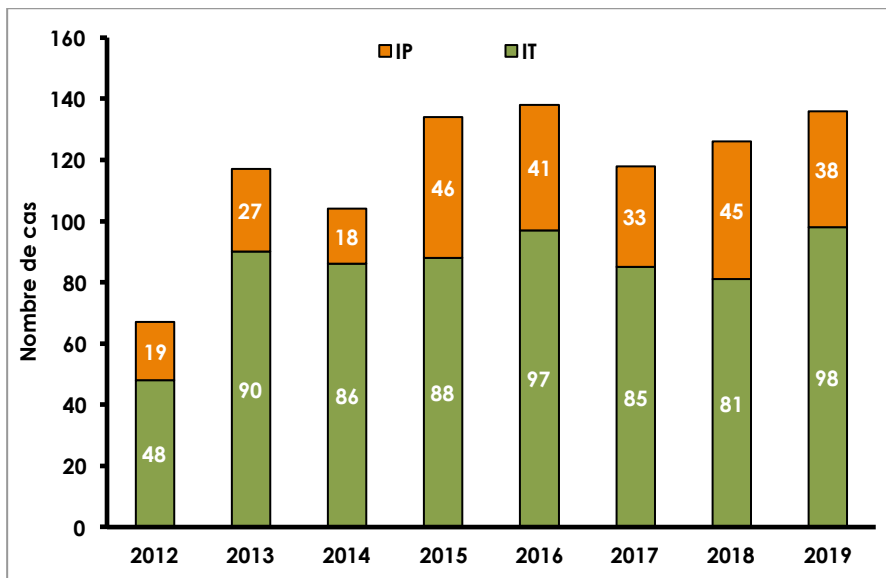
## SGB et infections néonatales invasives

En 2019, 136 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 64,7/100.000 enfants de moins de 1 an entre 2011 et 2018, soit un total d'environ 3696 infections au cours de cette période, le CNR-Strep a colligé approximativement 24,4% 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 26,1% en 2018, les données 2019 n'ayant pas encore été publiées.

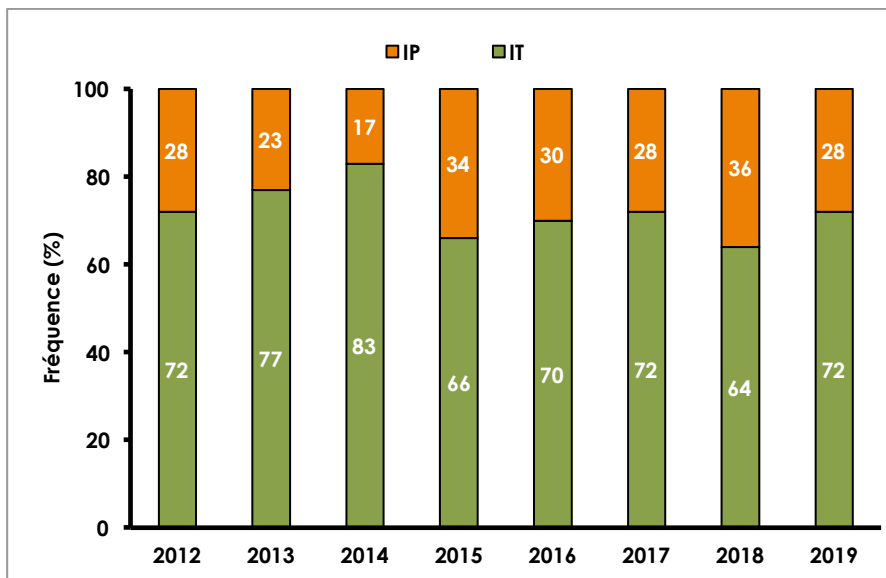


**Figure 18.** Représentativité des souches invasives néonatales de SGB par le CNR-Strep comparativement aux données Epibac (2011-2018).

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 2012-2019 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 136 épisodes d'infections néonatales enregistrés par le CNR-Strep en 2019, 38 (28%) et 98 (72%) sont des IP et des IT, respectivement. Les raisons d'une telle tendance méritent d'être investiguées en lien avec SPF.

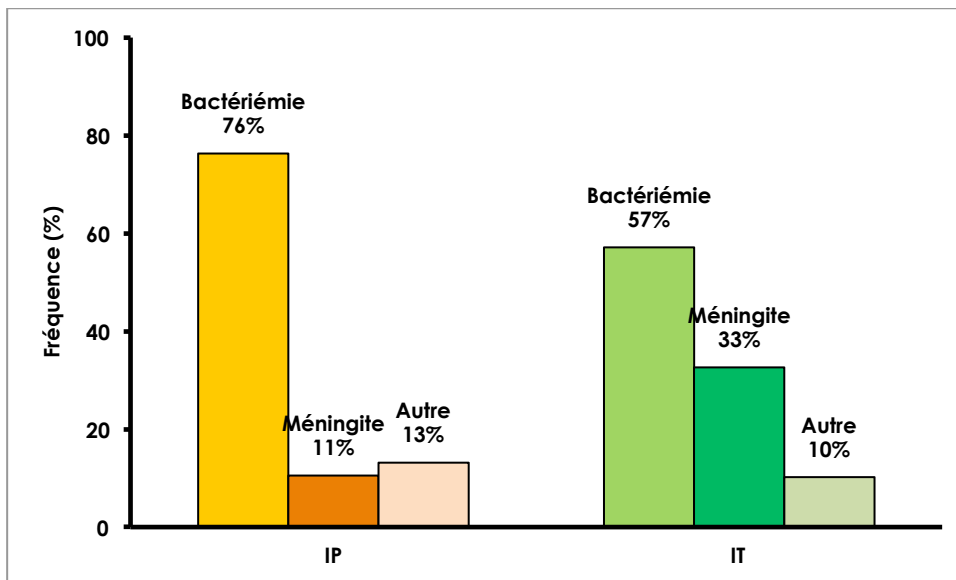


**Figure 19.** Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB en fonction du type d'infection (IP : infection précoce ; IT : infection tardive).



**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).

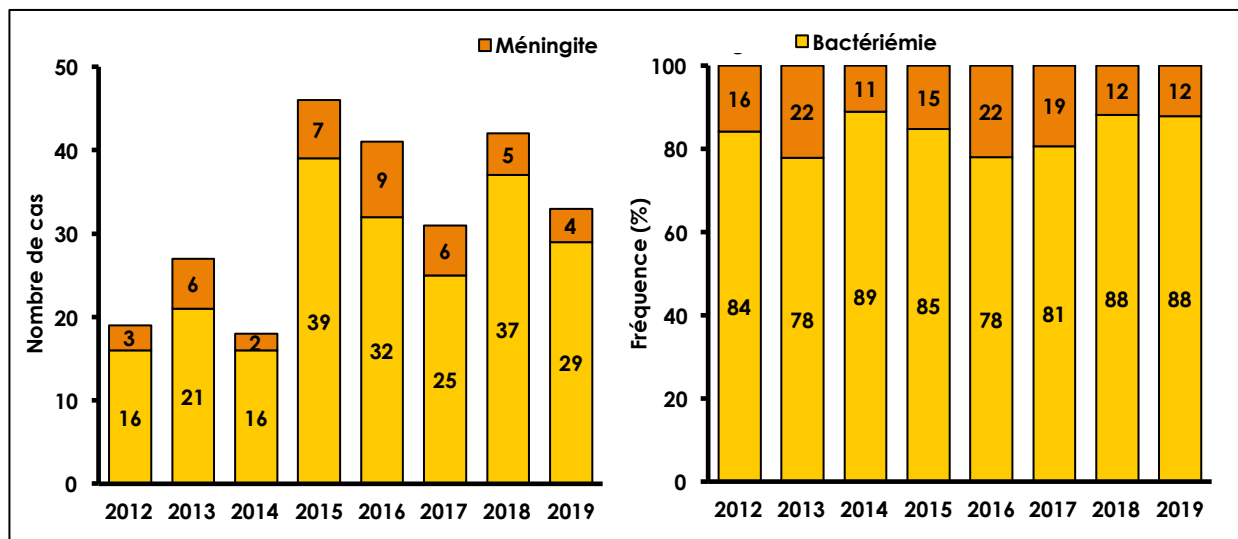
La physiopathologie de chacun de ces deux syndromes, IP et IT, étant différente, les manifestations cliniques observées varient (Fig. 21). En 2019 **les IP sont plus rarement associées à des méningites que les IT, 11 % versus 33%.**



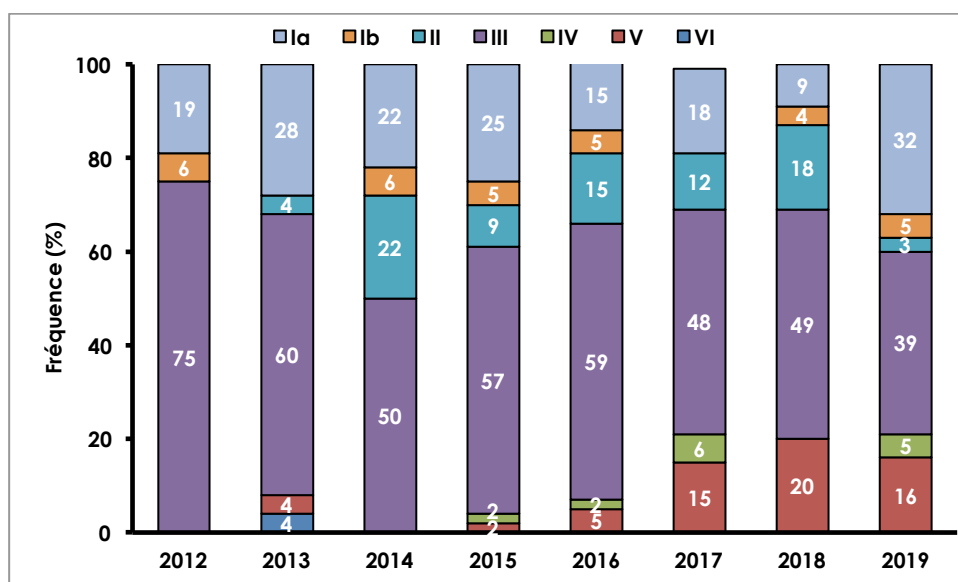
**Figure 21.** Fréquence de la symptomatologie clinique des infections invasives néonatales précoces (IP) et tardives (IT) à SGB expertisées en 2019.

## Infektions précoces à SGB

En 2019, 38 souches de SGB (28%) étaient responsables d'une infection précoce (IP, infection survenue avant la fin de la première semaine) et dans 84% des cas, l'infection était déclarée dans les 48 premières heures suivant la naissance. En 2019, dans 76% des cas (n=29) l'IP se traduisait par une bactériémie sans méningite associée et dans 11% (n=4) par une méningite. Cette répartition est restée globalement stable au cours de la période 2012-2019 (Fig. 22).



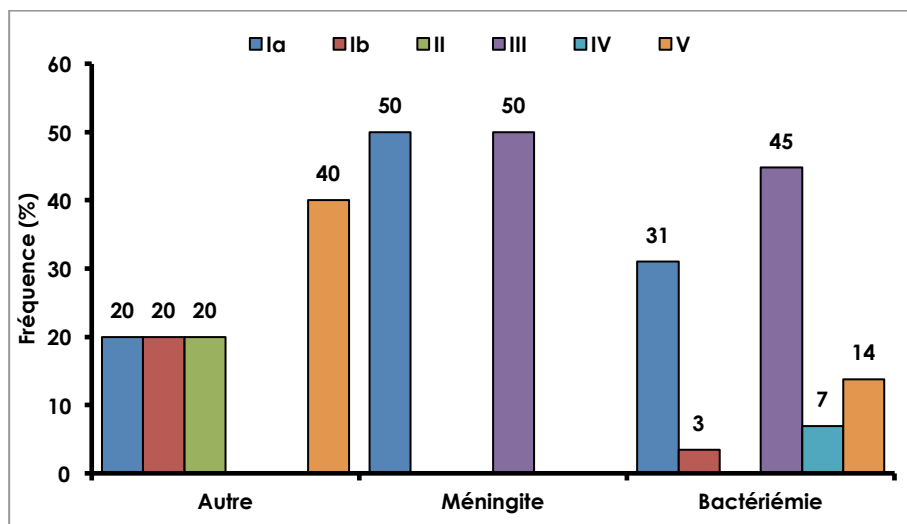
**Figure 22.** Evolution 2012-2019 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales précoces à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.



**Figure 23.** Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces entre 2012 et 2019.

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 71% des infections néonatales précoces décrites en 2019 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 2019, 50% des cas de méningite (Fig 24). Aucune souche de SC V n'était responsable 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 2019, 45% des souches isolées de bactériémie.



**Figure 24** Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales précoces expertisées en 2019 en fonction de la symptomatologie clinique.

### Infections tardives à SGB

En 2019, 98 souches de SGB (72%) 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 81% des cas les IT surviennent avant la fin du 2<sup>ème</sup> mois de naissance (résultats non montrés). En 2019 une méningite est associée à l'IT dans 33% des cas (n=32 ; LCR dont la culture était positive à SGB) et dans 57% des cas, l'IT se manifeste par une bactériémie sans atteinte méningée (n=56 ; LCR dont la culture était négative à SGB ou non précisée). Les 10 autres manifestations cliniques incluaient, cinq cas d'infection de la peau et des tissus mous avec hémoculture positive, deux cas d'entérocolite, deux cas d'arthrite septique et une pneumopathie (Fig. 25). En 2019, la proportion de méningites est de 33%. Cette fréquence est équivalente à celle observée entre 2012 et 2017. Le taux de méningites à 51% des IT observé en 2018 ne s'est pas confirmé en 2019 néanmoins l'évolution de cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

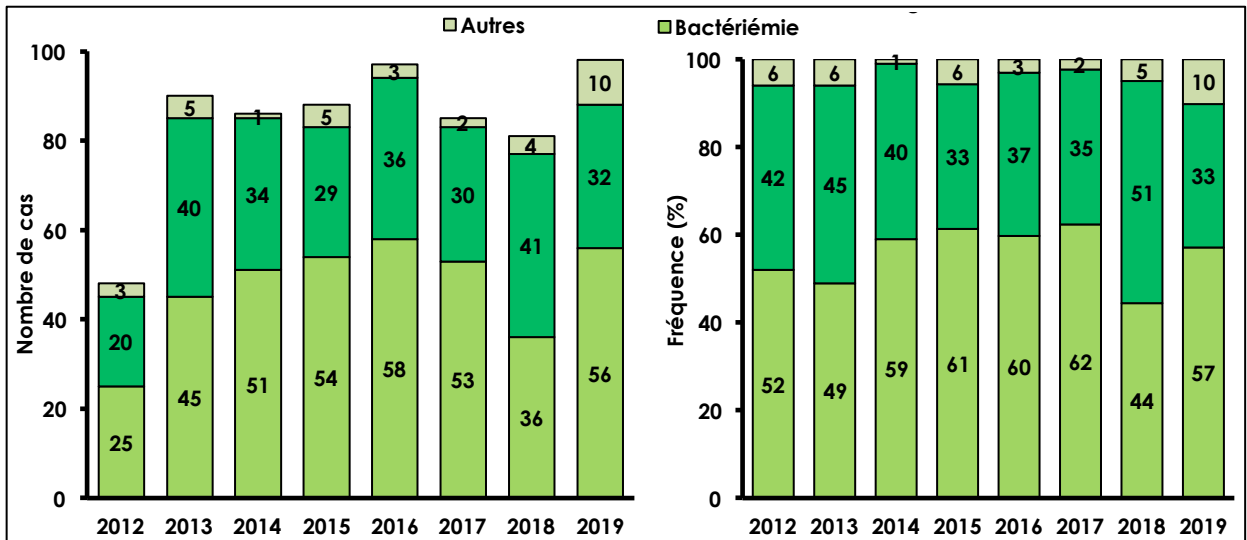


Figure 25. Evolution 2012-2019 de la répartition en % et en nombre de cas des infections invasives néonatales tardives à SGB en fonction de la symptomatologie clinique.

En 2019, la distribution des SC a montré que 87% des souches étaient de SC III, 9% de SC Ia, 2% du SC Ib et 2% 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 88% des isolats de méningites et 86% des isolats de bactériémies** (Fig. 27).

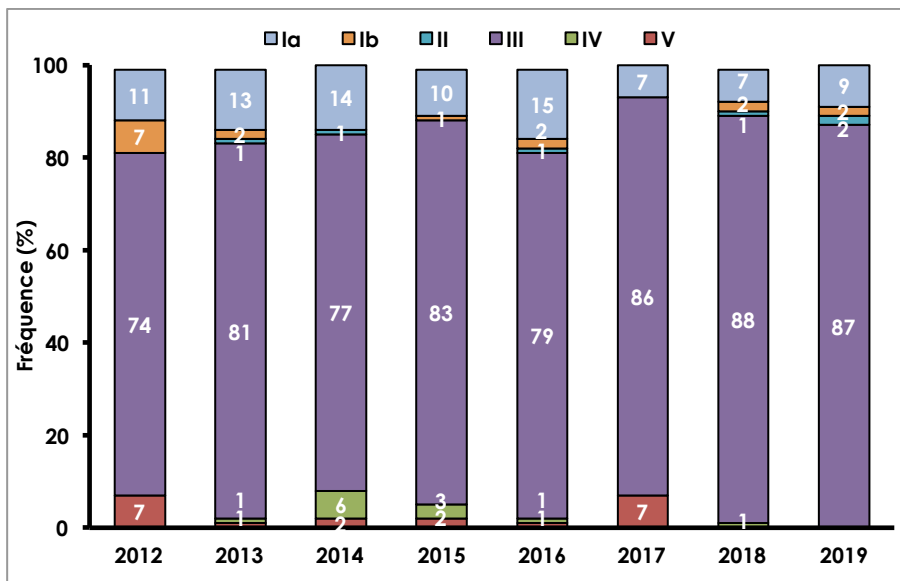
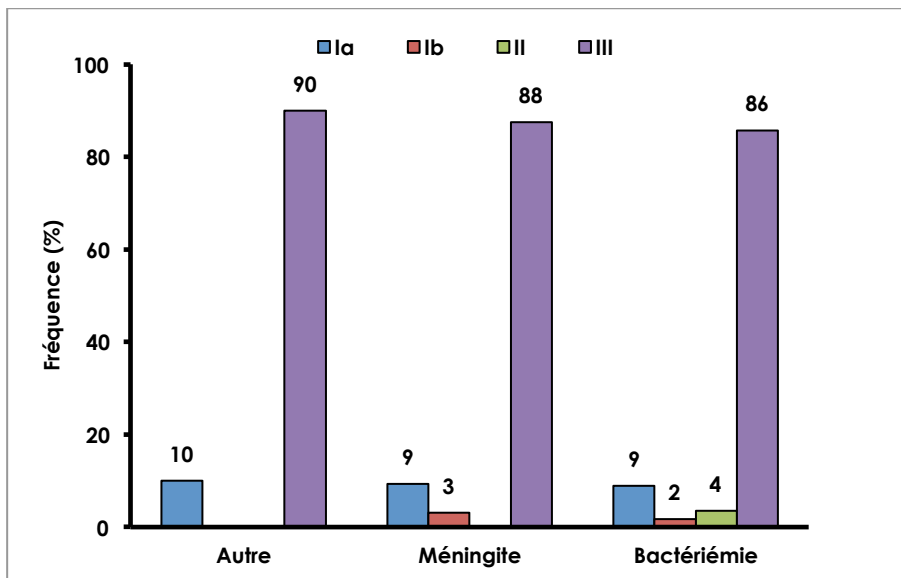


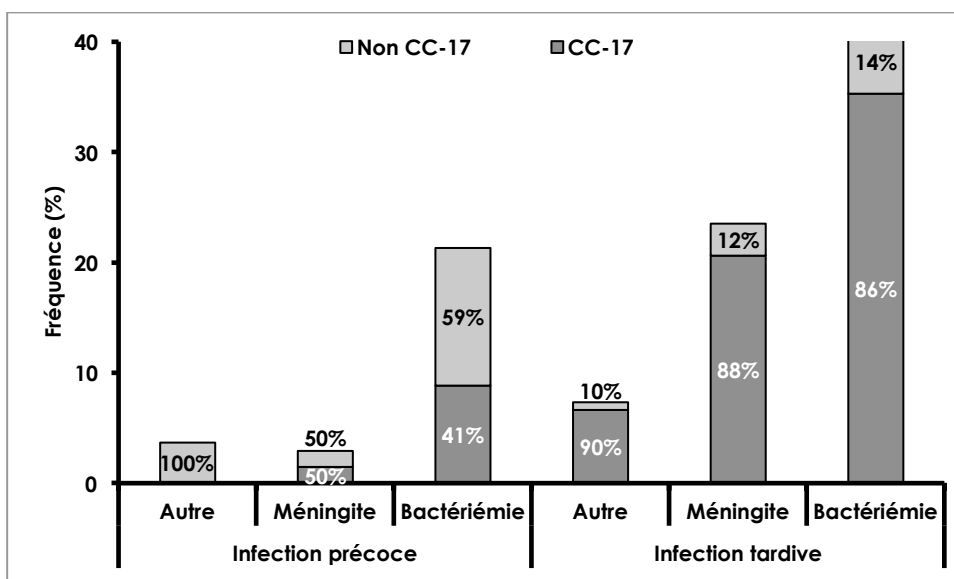
Figure 26. Distribution des SC des SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives entre 2012 et 2019.



**Figure 27.** Fréquence des SC des souches de SGB responsables d'infections invasives néonatales tardives expertisées en 2019 en fonction de la symptomatologie clinique.

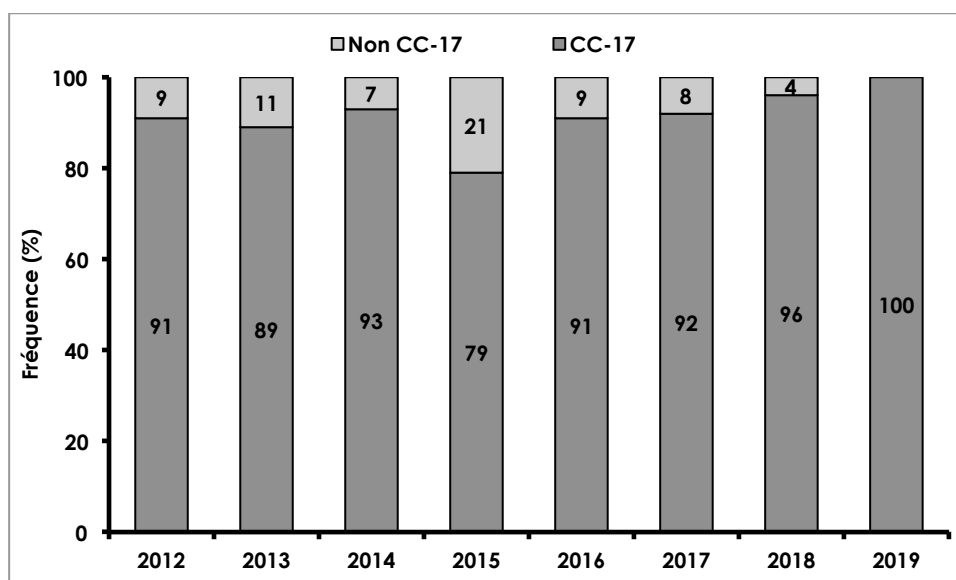
### Infections néonatales dues aux SGB appartenant au complexe clonal CC-17

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 2019 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, Joubrel et al. Clin Microbiol Infect. 2015).



**Figure 28.** Proportion des souches décrites en 2019 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 2012-2019 des souches appartenant au CC-17 responsables d'infections tardives parmi les souches de SC III.

Sur la période 2012-2019, 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 100% en 2019 (Fig. 29). Toutes manifestations cliniques confondues, la fréquence des souches CC-17 parmi les souches responsables d'IT s'élève à 87% en 2019. 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 19% en 2019. L'émergence des souches CC-17 multi résistantes se confirme et fait l'objet d'un article en cours de rédaction. Ce phénomène a également été observé au Canada, en Chine et au Portugal (Campisi et al. Front Microbiol. 2016, Teatero et al. Sci Rep. 2016, Martins et al. Front Microbiol 2017).

**En 2019, 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. La prédominance du SC III (74%) toutes infections confondues et du clone hypervirulent CC-17, retrouvé dans plus de 83% des cas de méningites.
5. Emergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III responsables d'IT.

**Sur la période 2012-2019, nous observons une augmentation des infections néonatales à SGB rapportées au CNR-Strep d'un facteur proche de 2** (Fig. 19). L'augmentation des méningites au cours des infections tardives observée en 2018 ne s'est pas confirmée en 2019 (Fig. 25), ces résultats doivent toutefois être confrontés aux données Epibac.

## **SGB et infections invasives de l'adulte**

En 2019, nous avons analysé 236 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, 6%), de prélèvements gynéco-obstétricaux (3%), 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 II. 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](#)).

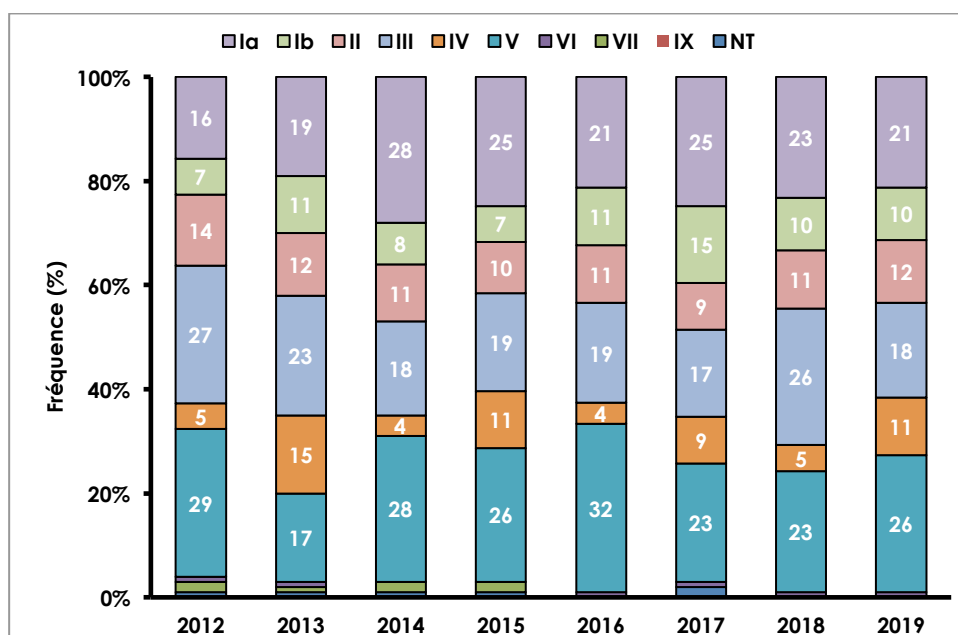
L'âge médian en 2019 était de 68 ans (extrêmes 16-99 ans) et comparable celui de 2016 et 2017 et le sexe ratio M/F de 1,0. La répartition des infections en 2019 est globalement comparable aux données 2016 - 2018 (Tableau II). Les bactériémies isolées sans localisation secondaire et sans porte d'entrée apparente s'élevaient à 127, représentant 53,8% des cas et étaient significativement plus fréquentes à partir de 40 ans (85,8%,  $p < 0,05$ ). Les autres infections invasives se répartissent de la façon suivante par ordre de fréquence décroissante : infections de la peau et des tissus mous ( $n=27$  ; 11,4%) ; infections ostéo-articulaires ( $n=24$  ; 10,2%) ; gynéco-obstétricales ( $n=20$  ; 8,5%) ; méningites ( $n=13$  ; 5,5%) ; endocardites ( $n=13$  ; 5,5%) ; infections pulmonaires ( $n=5$  ; 2,1%) ; infections digestives ( $n=4$  ; 1,7%) et infections urinaires ( $n=3$  ; 2,3%). A l'inverse de ce qui est observé chez le nouveau-né, les méningites de l'adulte à SGB sont très rares, représentant seulement 5,5% de la totalité des infections en 2019. Comme les années précédentes, les infections gynéco-obstétricales sont majoritaires avant 40 ans représentant 45% des infections de la femme en 2019 ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau II.** Principales caractéristiques des infections invasives à SGB de l'adulte en 2019.

<b>Variables</b>	Total n = 236(%)	<b>16-39 ans</b>	<b>40-64 ans</b>	<b>≥ 65 ans</b>
		n = 46 (19)	n = 56 (24)	n = 134 (57)
Homme	119(50)	6 (13)	36 (64)	77 (57)
Femme	117 (50)	40 (87)	20 (36)	57 (43)
Age médian (année)	68	32	56	76
<b>Manifestations cliniques</b>				
Bactériémie isolée	127 (53,8)	18 (39,1)	24 (42,9)	85 (63,4)
Infection peau et tissus mous	27 (11,4)		11 (19,6)	16 (11,9)
Infection ostéo-articulaire	24 (10,2)	4 (8,7)	7 (12,5)	13 (9,7)
Infection gynéco-obstétricale	20 (8,5)	18(39,1)	2 (3,6)	
Méningite	13 (5,5)	4 (8,7)	5 (8,9)	4 (3,0)
Endocardite	13 (5,5)	1 (2,2)	4 (7,1)	8 (6,0)
Infection pulmonaire	5 (2,1)		1 (1,8)	4 (3,0)
Infection digestive	4 (1,7)		2 (3,6)	2 (1,5)
Infection urinaire	3 (1,3)	1 (2,2)		2 (1,5)

La répartition des SC en fonction de l'année d'isolement est représentée dans la Figure 30. En 2019, comme depuis 2017, les trois SC majoritaires sont par ordre de décroissance le SC V (n=61 ; 25,8%), la (n=50 ; 21,2%) et III (n=42 ; 17,8%), qui représentent 64,8% des isolats. Les autres SC moins fréquents se répartissent de la façon suivante : II (n=29 ; 12,3%), IV (n=25 ; 10,6%), Ib (n=24 ; 10,2%), VI (n=3 ; 1,3%), VII (n=1 ; 0,4%) et IX (n=1 ; 0,4%). Ces résultats sont similaires à ceux de la période 2012-2018 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 26%. Les souches de SC III qui atteignent 26% des souches expertisées en 2018 ne représentent plus que 18% en 2019. Une relative stabilité de la fréquence des SC Ia, Ib, II et IV a été constatée.

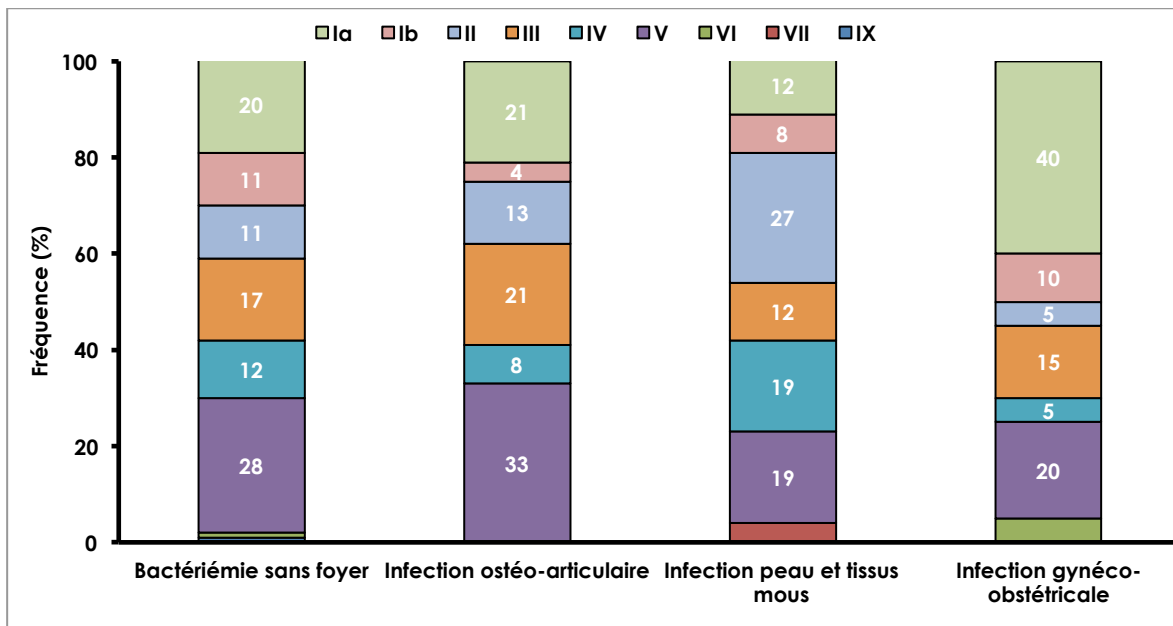
**En 2019, les souches appartenant au CC-17 représentent 12,7% (n=30) de la totalité des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et 64,3% des souches de SC III.** Il est à noter que parmi ces 30 souches invasives appartenant au clone CC-17, 3 souches sont de SC IV.



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

**Tableau III.** Distribution des sérotypes capsulaires des souches de SGB isolées en 2019 d'infections invasives de l'adulte par groupe d'âges.

Sérotipe capsulaire	Total n = 236 (%)	Nombre de souches (%)		
		18-39 ans n = 46 (19%)	40-64 ans n = 56 (24%)	≥ 65 ans n = 134 (57%)
Ia	50 (21,2)	12 (26,1)	19 (33,9)	19 (14,2)
Ib	24 (10,2)	7 (15,2)	7 (12,5)	10 (7,5)
II	29 (12,3)	3 (6,5)	9 (16,1)	17 (12,7)
III	42 (17,8)	11 (23,9)	11 (19,6)	20 (14,9)
IV	25 (10,6)	5 (10,9)	2 (3,6)	18 (13,4)
V	61 (25,8)	7 (15,2)	8 (14,3)	46 (34,3)
VI	3 (1,3)	1 (2,2)	0	2 (1,5)
VII	1 (0,4)	0	0	1 (0,7)
IX	1 (0,4)	0	0	1 (0,7)



**Figure 31.** Fréquence des sérotypes capsulaires (SC) des souches de SGB isolées en 2019 d'infections invasives chez l'adulte en fonction des manifestations cliniques.

Les SC des souches de SGB isolées d'infections invasives en 2019 sont harmonieusement distribués selon les différents groupes d'âges et types de manifestations cliniques (Tableau III et Figure 31). **L'association entre le SC Ia et les infections gynéco-obstétricales observée en 2018 se confirme en 2019 ( $p < 0,05$ ).** Contrairement aux années précédentes, une **association entre le SC II et les infections de la peau et des tissus mous a été observée ( $p < 0,05$ )** en 2019. Ces tendances seront à surveiller les années à venir.

Les caractéristiques cliniques des 1960 infections invasives à SGB de l'adulte hors contexte de grossesse rapportées au CNR-Strep depuis 2007 sont en cours d'analyse et feront l'objet d'un article.

### 3.2. C. Autres streptocoques pyogènes

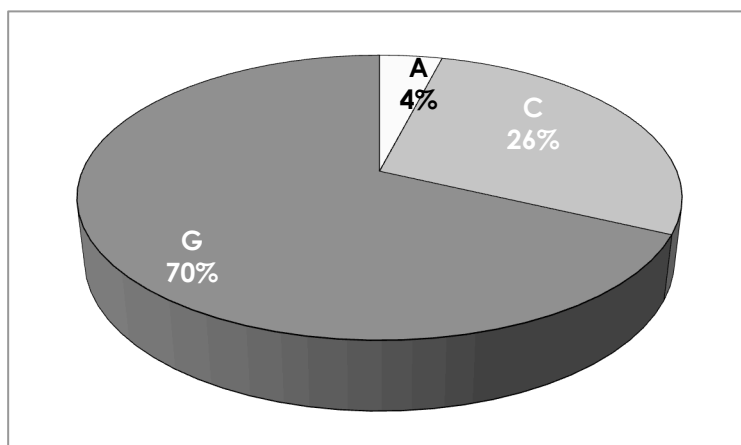
#### **Activités relatives à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis***

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 2019, 167 souches dédoublonnées de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau IV). 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 IV :** Répartition annuelle des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reçues au CNR-Strep (2012-2019).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b><i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i></b>	68	74	105	78	121	125	138	167

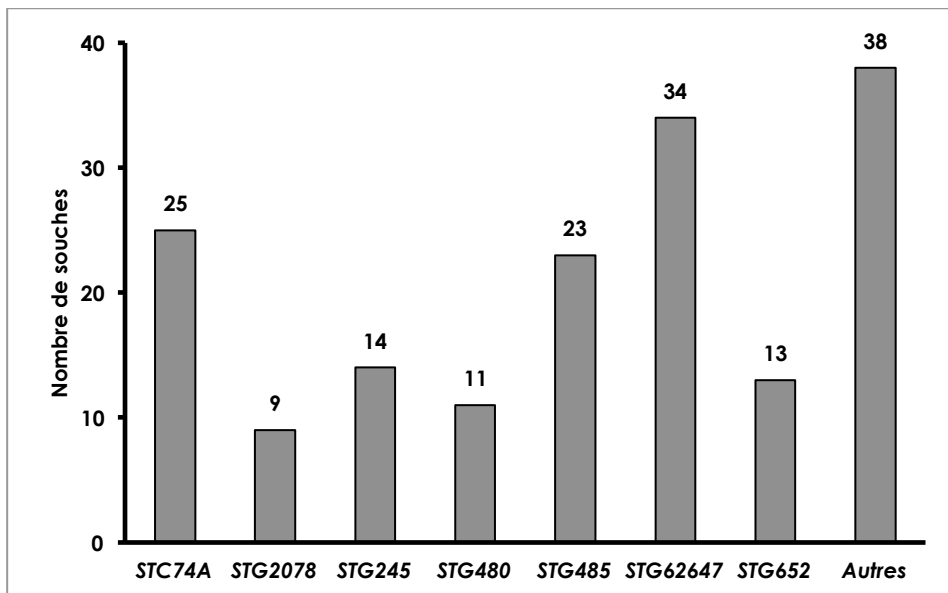
Les résultats d'expertise des 167 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* sont présentés dans les Figures 32, 33 et 34.



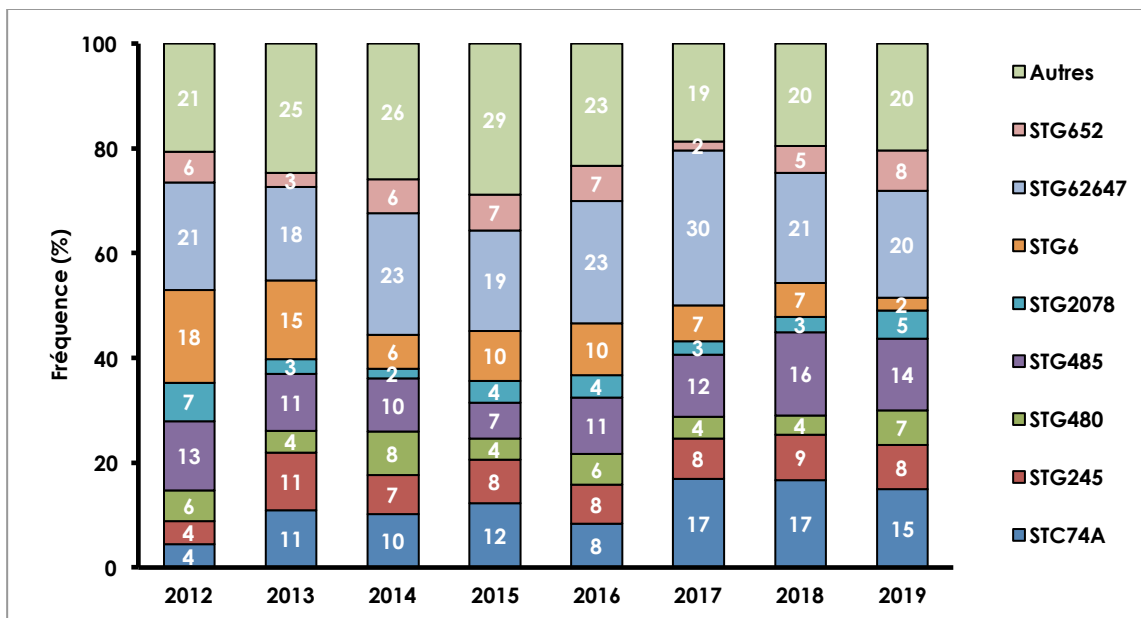
**Figure 32.** Distribution du groupe de Lancefield des 167 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2019.

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 2019 (Fig. 32). Les trois génotypes prédominants sont STG62647, STC74A et STG485. Ces génotypes représentent respectivement 20%, 15% et 14% des souches isolées en 2019 (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. Cette tendance ne s'est pas confirmée en 2018 ni 2019 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 2% en 2019.

La grande majorité des souches étudiées a été isolée d'infections invasives (152/167, soit 91%).



**Figure 33.** Distribution des principaux génotypes emm des 167 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* expertisées en 2019.



**Figure 34.** Fréquence des principaux génotypes emm des 865 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2012-2019).

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 2019 sont similaires ; l'âge médian est de 73 ans et dans 55% de sexe masculin. Comme sur la période 2006-2010, la fréquence des infections à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrits par le CNR-Strep en 2019 augmente avec l'âge.

Les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des infections à SGA. Parmi les 152 infections invasives à *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* décrites en 2019, 69 cas (45%) étaient des infections de la peau et des tissus mous, 39 cas (26%) des bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiée et 18 cas (12%) des infections ostéo-articulaires.

## Activités relatives aux streptocoques du groupe *milleri*

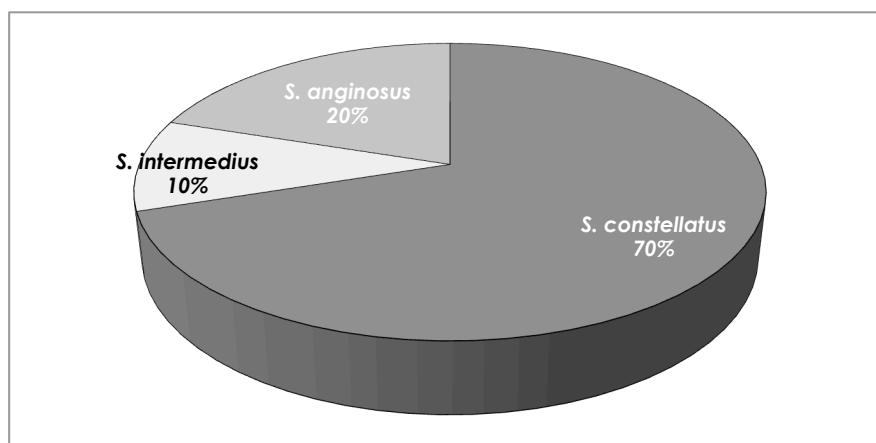
Les espèces de ce groupe sont *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* et *Streptococcus intermedius*. A la différence des autres streptocoques oraux, les streptocoques du groupe *milleri* sont fréquemment responsables d'infections chez des individus non immunodéprimés. Ce sont des commensaux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

En 2019, seules 10 souches dédoublonnées de streptocoques du groupe *milleri* ont été adressées au CNR-Strep pour expertise (Tableau V). Les raisons d'une telle diminution restent à déterminer. Cette tendance sera à surveiller dans les années à venir.

**Tableau V :** Répartition annuelle des souches de streptocoques du groupe *milleri* reçues au CNR-Strep (2012-2019).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Streptocoque du groupe <i>milleri</i></b>	23	17	17	11	14	24	16	10

Les résultats d'expertise des 10 souches de streptocoques du groupe *milleri* sont présentés dans la Figure 35. Parmi ces 10 souches, aucune d'entre elles ne présentait d'hémolyse bêta.



**Figure 35.** Distribution des espèces des 10 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées en 2019.

Le faible effectif ne permet une analyse des données épidémiologiques relatives à ces 10 cas d'infection à streptocoques du groupe *milleri*. Les infections invasives représentaient 7 cas et comprenaient 2 cas de bactériémies isolées sans porte d'entrée identifiée, un cas de péritonite, un cas de spondylodiscite, un cas de pleurésie, un cas de méningite et un cas d'infection sur stérilet avec hémoculture positive.

## **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 22 souches de *S. suis* (Tableau VI).

**Tableau VI** : Répartition annuelle des souches de *Streptococcus suis* reçues au CNR-Strep (2012-2019).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>S. suis</b>	2	0	4	1	0	2	3	3	1	0	1	2	2	1

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 77% des cas (n=17) 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 22 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.



### 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 2019, 37 souches non redondantes de streptocoques non pyogènes et genres apparentés ont été adressées au CNR-Strep pour identification et étude de la sensibilité aux antibiotiques (Tableau VII).

**Tableau VII.** Distribution des 37 souches appartenant aux différents groupes de streptocoques (en dehors des streptocoques pyogènes) et genres apparentés expertisées en 2019 par le CNR-Strep.

	Nombre
Groupe <i>mitis</i>	20
Complexe <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i>	5
Origine animale	5
Groupe <i>salivarius</i>	2
<i>Abiotrophia</i>	2
<i>Granulicatella</i>	1
<i>Streptococcus urinalis</i>	1
<i>Aerococcus</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 20 et 5 souches. Les 5 souches de streptocoques d'origine animale responsables d'infections humaines incluaient 4 souches de *S. equi* subsp. *zooepidemicus* et une souche de *S. canis*. Ces 5 souches ont toutes été isolées au cours d'infection invasive dont 1 cas de méningites à *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, 2 arthrites à *S. equi* subsp. *zooepidemicus* et 2 bactériémies isolées, l'une à *S. equi* subsp. *zooepidemicus* et l'autre à *S. canis*.

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

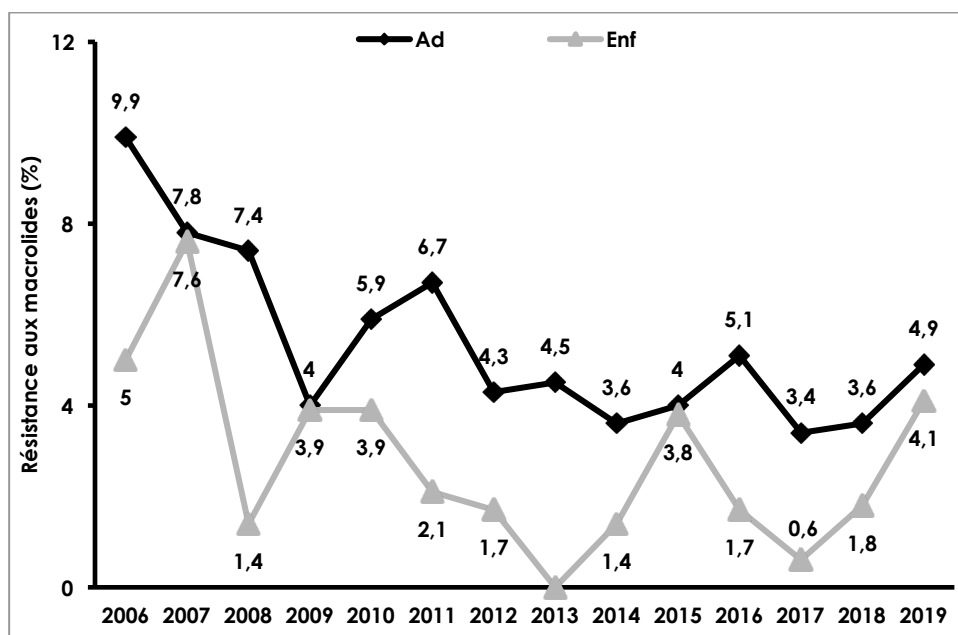
La détermination de la résistance aux antibiotiques est réalisée pour chaque souche expertisée par le CNR-Strep par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM. Les phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides sont confirmés par 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  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

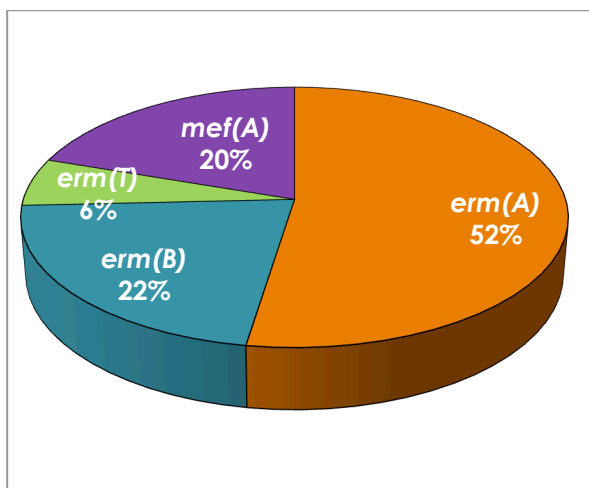
##### Macrolides

La diminution de la fréquence des souches résistantes 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 <5% en 2019 (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 2019.

Parmi les 52 souches de SGA résistantes aux macrolides expertisées en 2019, les phénotypes de résistance observés étaient de type  $MLS_B$  inducible pour 33 souches (63,5%),  $MLS_B$  constitutif pour 9 souches (17,3%) et 10 souches (19,2%) présentaient 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 2019.

La caractérisation des gènes de résistance aux macrolides et apparentés des 52 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2019, a permis de mettre en évidence 27 (52%) souches porteuses du gène *erm(A)*, 11 (22%) souches porteuses du gène *erm(B)*, 3 (6%) souches porteuses du gène *erm(T)* et 10 (20%) souche porteuse du gène *mef(A)*. Le support génétique de la résistance aux macrolides n'a pas été objectivé pour une souche présentant un phénotype M.

Le phénotype MLS<sub>B</sub> constitutif identifié chez 9 souches, était lié à *erm(B)* pour 6 souches (67%) et *erm(A)* pour 3 souches (33%) ; le phénotype MLS<sub>B</sub> inducible (n=32) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 24 souches (75%), *erm(B)* pour 5 souches (15,6%) et *erm(T)* pour 3 souches (9,4%).

Parmi ces 52 souches de SGA résistantes à l'érythromycine expertisées par le CNR-Strep en 2019, 20 génotypes *emm* différents ont été identifiés. Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes (n=23) étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 20 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 2019, une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (FQs) a été observée pour 48 souches, soit 4,4%, réparties parmi 7 génotypes *emm* différents : *emm6* (n=38), *emm11* (n=1), *emm12* (n=2), *emm22* (n=1), *emm75* (n=1), *emm89* (n=4) et *emm94* (n=1). Ce taux est globalement stable depuis 2011. Parmi ces 48 souches, 43 étaient responsables d'infections invasives (89,6%) dont 14 cas survenus chez l'enfant.

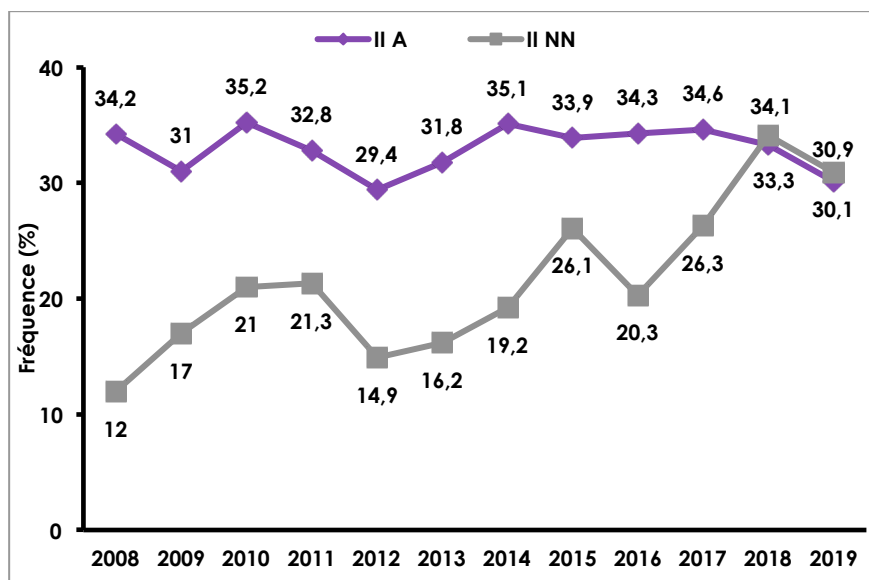
### 3.3.B. SGB et antibiotiques

#### $\beta$ -lactamines

A ce jour aucune modification de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines n'a été détectée chez les SGB en France.

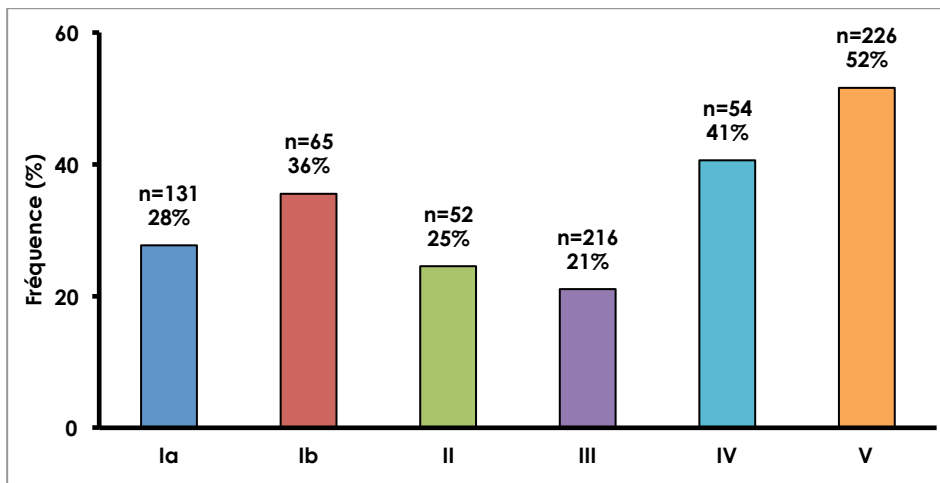
#### Macrolides

**L'incidence de la résistance aux macrolides** calculée à partir des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep en 2019 est **supérieure à 30%** (Fig. 38). Depuis 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 30,9% en 2019 ( $p < 0,005$ )**. Ce phénomène est en lien avec l'émergence de souches multirésistantes aux antibiotiques parmi les souches CC-17 de SC III (voir plus loin).

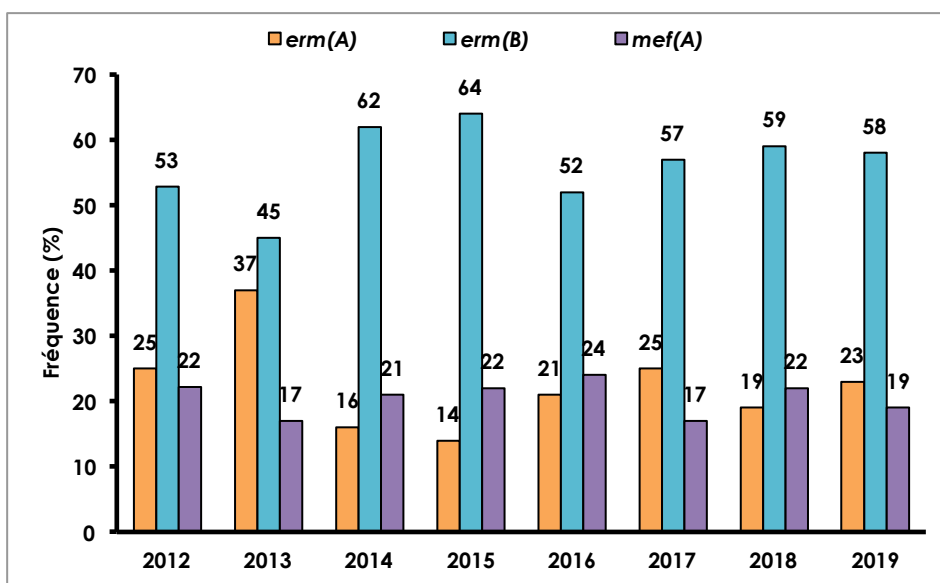


**Figure 38.** Evolution de la résistance aux macrolides des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte (II A) et chez l'enfant (II NN).

La résistance aux macrolides est répartie parmi tous les sérotypes capsulaires avec une fréquence plus importante pour les souches de SC V ( $p < 0,001$ ) (Fig. 39). La répartition des gènes de résistance aux macrolides entre 2012 et 2019 est représentée dans la figure 40. En 2019 comme les années précédentes, le principal déterminant qui rend compte pour près 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 2019.

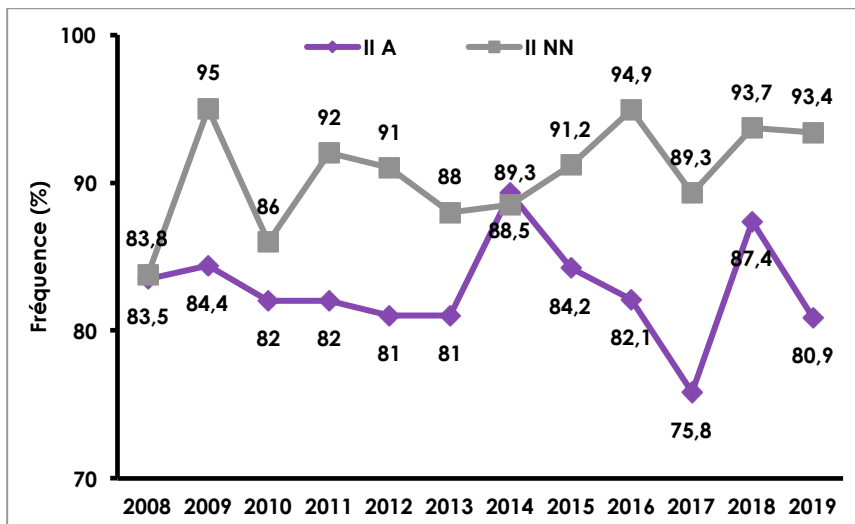


**Figure 40.** Distribution des gènes de résistance à l'érythromycine en fonction de l'année d'isolement chez les souches de SGB responsables d'infections invasives tout âge confondu.

En 2019, le phénotype  $MLS_B$  constitutif identifié chez 50% des souches (n=57), était lié à *erm(A)* pour 8 souches et à *erm(B)* pour 49 souches. Le support génétique de la résistance à l'érythromycine de type  $MLS_B$  inducible identifié chez 31% des souches (n=35), était pour 18 souches lié à *erm(A)*, pour 16 souches à *erm(B)* et pour une souche liée à *erm(T)*. Le phénotype M caractéristique du mécanisme d'efflux codé par le gène *mef(A)* a été identifié chez 19% des souches résistantes à l'érythromycine (n=21).

### Tétracyclines

L'incidence de la résistance aux tétracyclines chez les SGB reste très élevée, puisqu'elle concerne en 2019 93% des souches responsables d'infections invasives néonatales et 81% 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 80% 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).

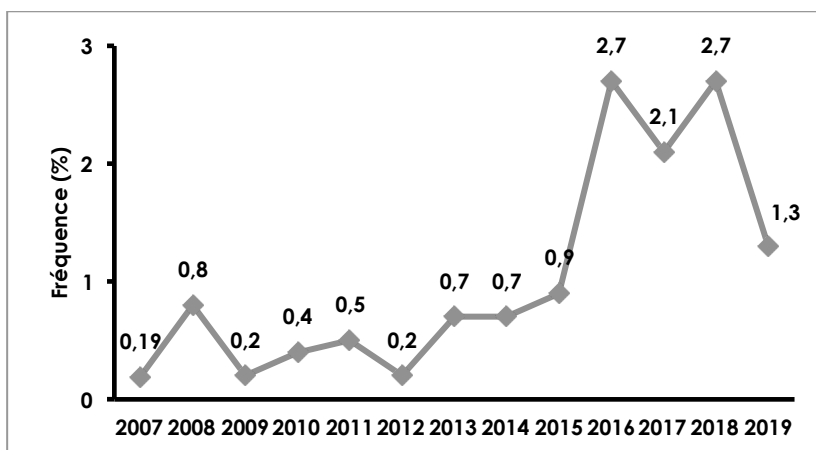
### Aminosides

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 2019, 8 souches hautement résistantes à la gentamicine dont 4 souches d'infections invasives et 4 souches de colonisation ont été expertisées par le CNR-Strep. Ces 8 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 1,3% en 2019 (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 1,3% en 2019 (n=5 sur 398) (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 5 souches de SGB présentant une CMI > 2 mg/L isolées en 2019, 2 d'entre elles présentaient une co-résistance aux macrolides et avec un haut niveau de résistance à la gentamicine.

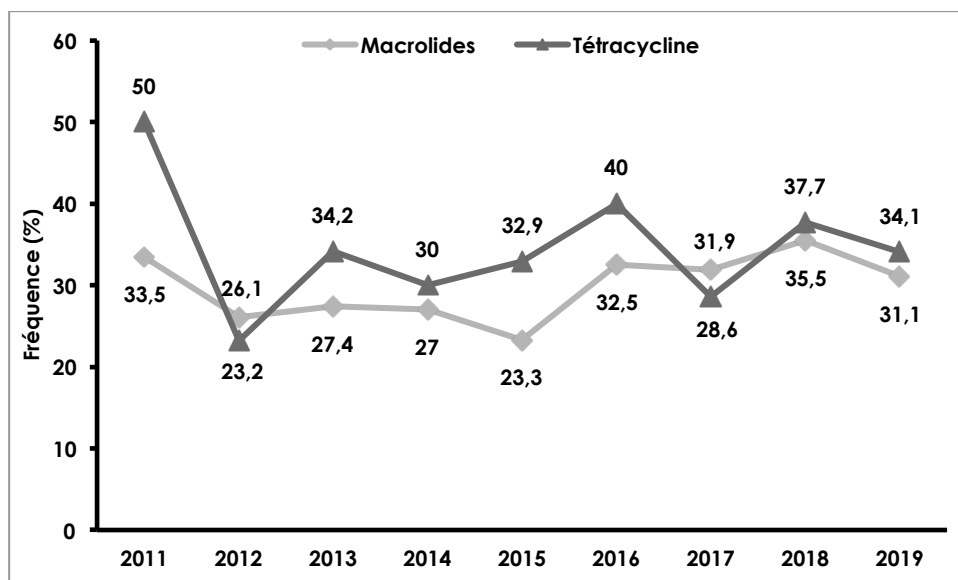


**Figure 42.** Evolution de la résistance aux FQs des souches de SGB entre 2007 et 2019.

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

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

Sur la période 2011-2019 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 31,1% en 2019 (Figure 43). Parmi les 52 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2019, les phénotypes de résistance observés étaient de type  $MLS_B$  constitutif pour 15 souches (28,8%),  $MLS_B$  inducible pour 34 souches (65,4%) et 3 souches (5,8%) présentait un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés a été la suivante *erm*(A) 69%, *erm*(B) 25% et *mef*(A) 6%. 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 52 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2019, 13 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 2019.

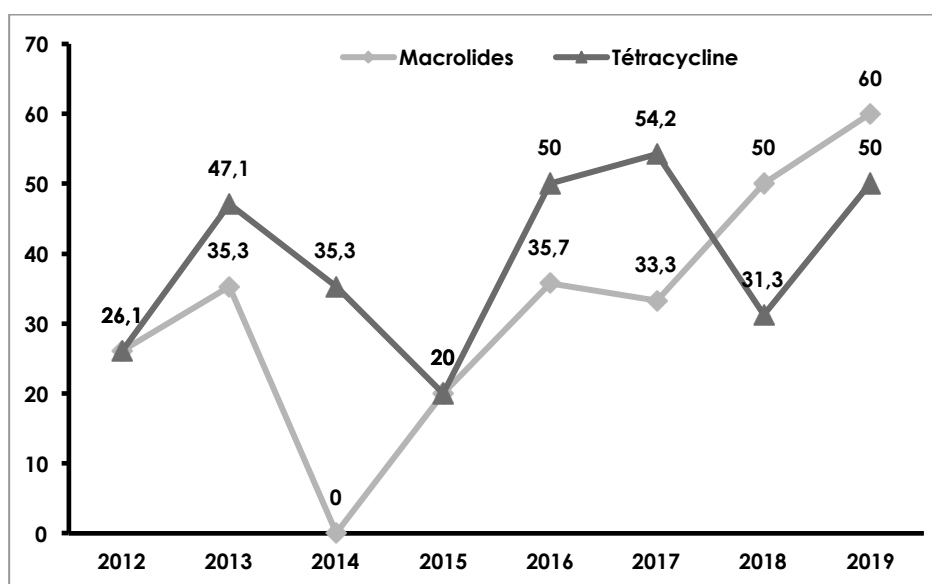
Sur la période 2011-2019 la fréquence de résistance à la tétracycline des souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* reste globalement stable, avec une valeur de 34,1% en 2019 (Figure 46). La résistance à la tétracycline a été observée chez 57 souches et 34 d'entre elles possèdent le gène de résistance *tet*(M) et une souche présente l'association *tet*(M) + *tet*(L). La recherche du déterminant génétique du support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 22 souches (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(K), *tet*(D), *tet*(S) et *tet*(T) négatifs). Parmi ces 57 souches de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* résistantes à la tétracycline expertisées par le CNR-Strep en 2019, 16 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 2012-2019, parmi les 132 souches de streptocoques du groupe *milleri* expertisées par le CNR-Strep, 5 souches présentent une diminution de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines. Ces 5 souches appartiennent à l'espèce *S. constellatus* pour 4 d'entre elles et la dernière à l'espèce *S. anginosus*. Pour chacune de ces 5 souches la détermination de la CMI aux  $\beta$ -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<sup>ème</sup> génération qui étaient impactées (CMI au céfotaxime à 1,5 mg/L pour 3 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 2 souches. De tels niveaux de sensibilités aux  $\beta$ -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 souches a été séquencé et est en cours d'analyse.

Sur la période 2011-2019 la fréquence de la résistance aux macrolides des souches de streptocoques du groupe *milleri* augmente pour atteindre 60% en 2019. (Figure 44). Parmi les 35 souches de streptocoques du groupe *milleri* résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep depuis 2012, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS<sub>B</sub> constitutif pour 34 souches (83%), MLS<sub>B</sub> inducible pour 4 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) 5%, *erm*(B) 76% et *mef*(A) 10%.



**Figure 44.** Evolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* entre 2012 et 2019.

La fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de streptocoques du groupe *milleri* est globalement stable sur la période 2012-2019 avec une valeur de 50% en 2019 (Figure 47). La résistance à la tétracycline a été observée chez 52 souches et 46 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 2012-2019, parmi les 253 souches de streptocoques du groupe *mitis* expertisées par le CNR-Strep, 113 souches présentent une diminution de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines. Il n'est toutefois pas possible de déterminer une incidence de cette diminution de sensibilité aux  $\beta$ -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 113 souches, 63 (56%) présentaient un haut niveau de résistance à la pénicilline G, à l'amoxicilline ainsi qu'aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Une co-résistance aux macrolides seuls a été mise en évidence pour 27 souches (24%) et une co-résistance aux macrolides et à la tétracycline pour 15 souches (13%).

Afin d'évaluer la part de ces souches de streptocoques du groupe *mitis* de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines parmi les souches invasives, une enquête ponctuelle va être proposée à nos correspondants qui seront sollicités fin 2020 afin de nous adresser l'ensemble de leurs souches invasives de streptocoques quelle que soit leur sensibilité aux  $\beta$ -lactamines sur une période d'un mois.

### **3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance**

Les modalités d'échanges entre le CNR et Santé publique France sont restées inchangées en 2019. Une réunion annuelle permettrait de faire le bilan de l'année écoulée et revoir les points d'amélioration.

#### **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 391 laboratoires, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU, 242 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (61,9%) et 106 LBM privés de ville (27,1%).

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 2019, 19 signalements ont été répertoriés par le CNR-Strep et ont fait l'objet d'interactions avec SPF ainsi qu'avec les ARS concernées quand nécessaire. Nous avons notamment participé à 3 réunions téléphoniques avec l'ARS dans le cadre d'une cellule d'aide à la décision suite à la survenue d'une infection invasive à SGA chez un praticien exerçant dans 3 établissements différents de la région Auvergne-Rhône-Alpes. D'autre part dans le « Flash-Info maladies infectieuses » numéro 30 de décembre 2019, une étude menée à partir des signalements d'infections à SGA associées aux soins déclarés à SPF entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 août 2019 a permis de souligner que pour 61,5% des épisodes signalés (N=234), les souches de SGA avaient été envoyées au CNR-Strep. Cette étude pointe également les limites des recommandations actuelles du HCSP (2006) et propose qu'une réflexion visant à réactualiser les recommandations en matière d'hygiène, de dépistage et de prophylaxie des contacts soit envisagée. Le CNR-Strep est très satisfait par ces conclusions et se tient prêt pour participer à ce groupe de travail.

#### **ORP Île de France Ouest**

En 2019, le départ à la retraite du Dr Josette Raymond responsable de l'ORP Île-de-France ouest et son remplacement par le Dr Céline Plainvert a conduit au transfert de cette activité au CNR-Strep. Ainsi, les 180 souches de pneumocoques adressées à l'ORP Île-de-France ouest en 2019 ont été prises en charge par les techniciens du CNR. Les retombées envisagées par l'absorption de cette activité sont la fidélisation de nos correspondants et le recrutement de nouveaux correspondants.

Par ailleurs un protocole d'étude multicentrique prospective des infections de prothèse articulaire à streptocoques dénommé « Pro-Strep » est en cours de préparation en collaboration avec les centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC) d'Île de France. Le protocole a été soumis au CPP.

#### **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, [https://www.chuliege.be/jcms/c2\\_17561198/fr/centre-national-de-referance-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil](https://www.chuliege.be/jcms/c2_17561198/fr/centre-national-de-referance-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil)), 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. Le CNR-Strep est également partenaire d'un contrat européen EDCTP « European Developing Countries Clinical Trials Partnership » porté par le groupe de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques de l'université St George de Londres.

### 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Afin de caractériser l'évolution des infections néonatales invasives à SGB en France et d'étudier la responsabilité du clone hypervirulent CC-17 et du sous-clone CC-17 multi-résistant aux antibiotiques (MDR) récemment décrit, caractérisé par le remplacement du locus codant le *pilus 1* par des éléments génétiques mobiles portant les déterminants de résistance *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3*, l'ensemble des souches invasives de SGB responsables d'infections néonatales entre 2007 et 2019 ont été analysées.

**Résultats** : Au total, 1262 infections néonatales invasives à SGB ont été analysées. Les infections précoces (0 à 6 jours de vie) et les infections tardives (7 à 89 jours de vie) représentaient respectivement 31% (n=394) et 69% (n=69%) des cas. La survenue d'une méningite était plus fréquente au cours des infections tardives (46 % versus 24 % dans les infections précoces,  $p < 0,0001$ ). Le clone CC-17 était responsable de 66% des infections, particulièrement prédominant au cours des infections tardives (74% versus 48% dans les infections précoces,  $p < 0,0001$ ). La prévalence du clone CC-17 est passée de 53 % (IC 95 % 40 %-65 %) en 2007 à 76 % (IC 95 % 68 %-82 %) en 2019 ( $p < 0,0001$ ). La résistance de haut niveau à l'amikacine et la résistance à l'érythromycine ont augmenté entre 2007 et 2019, passant respectivement de 0 % (95 % IC 0-7 %) à 18 % (95 % IC 12-26 %,  $p < 0,0001$ ) pour l'amikacine et de 22 % (95 % IC 13-34 %) à 30 % (95 % IC 23-38 %,  $p = 0,019$ ) pour l'érythromycine. En parallèle, la proportion de souches MDR appartenant au clone CC-17 hébergeant les gènes *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* est passée de 0 % (95 % IC 0-6 %) en 2007 à 14 % (95 % IC 9-21 %) en 2019 ( $p < 0,0001$ ). Le séquençage du génome entier de 8 de ces isolats a confirmé qu'ils appartenaient au sous-clone CC-17 MDR décrit au Canada, Portugal et en Chine.

Cette étude fait l'objet d'un article en cours de rédaction.

## 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 2019**, 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 en 2019 entre le CNR-Strep et nos interlocuteurs.

### Investigation des cas groupés à SGA

En 2019, 55 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 55 souches, l'expertise a été complétée par une comparaison des souches impliquées dans la suspicion de cas groupés.

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 2019. Depuis 2009, le nombre de cas groupés d'infections à SGA rapportés au CNR-Strep est globalement stable. Les épisodes de cas groupés pour lesquels les souches ont été expertisées par le CNR-Strep sont regroupés dans le Tableau VIII.

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 55 personnes (43 malades et 12 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal). Ces épisodes ont eu lieu dans 14 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 17 épisodes, incluant de 2 à 6 isolats chacun, ont concerné :

- 8 épisodes d'infections du post-partum, dont 5 avec transmission familiale et 5 avec transmission nosocomiale.
- 7 cas groupés nosocomiaux incluant
  - 4 cas groupés survenus dans un service de gériatrie
  - 2 cas groupés survenus dans un service de dermatologie
  - 1 cas groupés survenus dans un service de soins de suite et rééducation
- 2 cas groupés communautaires dont un cas survenu au sein d'une équipe de sport collectif.

Sur un total de 55 malades, 2 cas de SCTS ont été décrits ; chez un homme de 93 ans au cours d'une DHN et chez une femme de 33 ans au cours d'une infection intra-utérine qui a évolué défavorablement conduisant au décès. Un second décès a été rapporté chez un homme de 76 ans au décours d'une bactériémie isolée

Les isolats de SGA des 43 malades et 12 contacts liés aux épisodes survenus en 2019 appartiennent à 9 génotypes *emm* différents. Parmi les génotypes *emm* impliqués dans ces cas groupés, 6 appartiennent à l'un des 8 génotypes *emm* majoritaires en 2019. Le génotype *emm75* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 22% (n=12) de l'ensemble des isolats et appartenant à 5 des 17 cas groupés rapportés.

**Tableau VIII.** *Episodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2019.*

## 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 physiopathologie des infections à SGB (M2 Pasteur)
  - Cours physiopathologie de l'infection néonatale à SGB (M2 Master Biology, ENS Lyon)
  - 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
  - Quart d'heure santé Institut Pasteur
  - Cours Infections néonatales à SGB DES de biologie médicale
  - Cours Épidémiologie et diagnostic biologique des infections à SGB, DU Pathologies infectieuses de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né.
- **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 544 correspondants inscrits soit une augmentation de +8% en 2019 (502 en 2018).
- Dans un souci de traçabilité, les appels téléphoniques (>100 en 2019) sont répertoriés et les échanges par mail archivés (>300 en 2019).

### 5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- En 2019 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-Strep a été sollicité par l'académie nationale de pharmacie afin d'apporter son expertise au cours de la séance du 27 mars 2019 dédiée à des échanges avec le public et les patients sur les TRODS (Test Rapide d'Orientation Diagnostique).
- Le CNR reçoit régulièrement des souches de streptocoque pour expertise dans un cadre judiciaire ou médico-légal.

### 5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles

- Communiqué de presse de l'AP-HP du 8 avril 2019 « Des travaux montrent une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie des infections néonatales à Streptocoque du groupe B » (<https://aphp.fr/contenu/avancees-dans-la-comprehension-des-infections-neonatales-streptocoque-b>)
- Communiqué de presse de l'INRA, CNRS, Inserm, Université de Paris du 17 décembre 2019 « L'émergence de résistances aux antibiotiques compromet les traitements actuels, incitant à l'identification de nouvelles cibles d'agents antibactériens. » (<https://www.inrae.fr/actualites/quand-bacteries-sadaptent-nouveaux-antimicrobiens>)

- 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 «Bactéries et périnatalité» Unité INSERM U1016 localisée à l'Institut Cochin (Evaluation HCERES, récréation 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 2019

### • **Projet ColStrepto B (Financement AHPH, 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 en cours de finalisation et sera soumis pour publication avant fin 2020.
- 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 préparation).

### • **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 l'infection intra-utérine et le sepsis néonatal dans la RPM. Le bénéfice attendu sera la création d'un algorithme décisionnel pour la prévention des infections périnatales, permettant de réduire les déclenchements et antibiothérapies inutiles, avec un impact favorable sur les dépenses de santé et l'antibiorésistance. 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 sont collectés.

**Résultats préliminaires** : Le total des inclusions au 31 décembre 2019 s'élevait à 1769 réparties sur les 3 centres. La collection biologique en lien avec ces inclusions représente plus de 2200 prélèvements vaginaux dont les résultats de culture standard sont en cours d'analyse. En parallèle 475 prélèvements vaginaux ont été analysés par métagénomique afin d'étudier le microbiote vaginal associé à chaque cohorte. La corrélation des données microbiologiques avec les données issues des résultats de métagénomique sont en cours d'analyse.

• **Projet PREPARE (PREvention of invasive Group B *Streptococcus* disease in young infants: a PAthway for the evaluation and licensURE of an investigational maternal GBS vaccine)**

Ce projet appartient au programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne.

**Objectifs** : tester la séroconversion des échantillons sériques mis en biobanque dans le cadre des protocoles ColstreptoB et StreptB17 afin de participer à la mise au point d'un vaccin contre le SGB.

• **Etudes épidémiologiques ponctuelles**

En 2019, deux études épidémiologiques ont été réalisées dans le cadre de la caractérisation des souches de SGB.

La première étude s'est intéressée 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 7 ans, entre 2012 et 2018.

Ainsi nous avons pu mettre en évidence la forte proportion du clone hypervirulent CC-17 dans les infections du per-partum, probablement en lien avec sa responsabilité dans les infections néonatales. Ce travail a constitué le mémoire de DES de biologie d'une interne dans le service et a fait l'objet d'une présentation orale à la RICAI 2019.

La seconde étude portait sur les souches de SGB responsables de dermohypodermite. Le génotype capsulaire a été déterminé pour l'ensemble des souches de SGB responsables d'infections invasives chez l'adulte entre 2013 et 2018. Le multi-locus sequence typing (MLST) et la détermination du complexe clonal (CC) ont été effectués pour toutes les souches de DHN et pour un échantillonnage de souches d'érysipèle. Sur un total de 1040 cas d'infections invasives à SGB de l'adulte hors contexte de grossesse les infections de la peau et des tissus mous (IPTM) (112 cas, 10.8%, incluant 12 DHN) étaient la troisième présentation clinique après les bactériémies sans point d'appel (628 cas, 60.2%) et les infections ostéo-articulaires (137 cas, 13.1%). Le SC III était négativement corrélé aux IPTM (11% vs. 21% des infections hors IPTM,  $p < 0.05$ ) alors que le SC Ib était associé aux IPTM (17% vs. 11% des infections hors IPTM,  $p < 0.05$ ). Les 12 souches de DHN étaient majoritairement de SC Ib ( $n=4$ ) et la ( $n=3$ ) et de CC10 ( $n=5$ ). Le rôle de la bêta-hémolysine/pigment de SGB dans la physiopathologie de la DHN a été exploré par mesure du pouvoir hémolytique et du pigment orange des souches responsables d'IPTM en comparaison à des souches responsables de bactériémies sans foyer identifié. Le titre hémolytique et la pigmentation orange étaient plus intense chez les souches de DHN et d'érysipèle ( $p < 0.001$  et  $p < 0.05$ ), ainsi que chez les SGB du CC10 en comparaison aux autres CC ( $p < 0.01$ ). Le rôle de l'hémolysine/pigment et l'existence d'autres facteurs de virulence dans la physiopathologie des



IPTM à SGB seront explorés dans des modèles expérimentaux. Ce travail a fait l'objet d'une présentation affichée à la RICAI 2019.

### 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), N. El Helali (Bactériologie, Hôpital St Joseph, Paris), Maternités DHU Risques et grossesse (F. Goffinet ; L. Mandelbrot). Jean-Winoc Decousser (Bactériologie, Hôpital Henri Mondor, Paris).

**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 « bactéries et périnatalité » INSERM U1016 sont soulignés.

### Publications internationales 2019 :

- 1. 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 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.
- 2. Hays C, Touak G, Bouaboud A, Fouet A, Guignot J, Poyart C, Tazi A**. Perinatal hormones favor CC17 group B *Streptococcus* intestinal translocation through M cells and hypervirulence in neonates eLife. 2019; 8: e48772. Published online 2019 Nov 11. doi: 10.7554/eLife.48772
- 3. Rosinski-Chupin I, Sauvage E, Fouet A, Poyart C, Glaser P**. Conserved and specific features of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* transcriptional landscapes. BMC Genomics. 2019; 20: 236. Published online 2019 Mar 22. doi: 10.1186/s12864-019-5613-5
- 4. Vermeë Q, Cohen R, Hays C, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Thollot F, Corrad F, Poyart C, Levy C, Raymond J**. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media. BMC Infect Dis. 2019; 19: 44. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1186/s12879-018-3657-9
- 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. Published online 2018 Aug 27. doi: 10.1074/jbc.RA118.004134

## Communications nationales 2019 :

1. Hays C, Touak G, Bouaboud A, Fouet A, Guignot J, Poyart C, Tazi A. Perinatal hormones regulate CC17 group B *Streptococcus* intestinal translocation and hypervirulence. Paris, 16-17 déc. 2019 ; RICAI.
2. Plainvert C, De Saint Salvy-Tabet Y, Frigo A, Dmytruk N, Poyart C, Tazi A. Clinical and microbiological epidemiology of invasive Group B *Streptococcus* infections in women aged 18 to 50. Paris, 16-17 déc. 2019 ; RICAI.
3. Templé M, Touak G, Dmytruk N, Frigo A, Plainvert C, Poyart C, Tazi A. Caractérisation des souches de *Streptococcus agalactiae* responsables de dermohypodermite. Paris, 16-17 déc. 2019 ; RICAI.

## Communications internationales 2019 :

1. Plainvert C, El Alaoui F, Joubrel C, Anselem O, Frigo A, Ballon M, Raymond J, Ancel PY, Jarreau PH, Mandelbrot L, Goffinet F, Poyart C, Tazi A. Group B *Streptococcus* vaginal colonisation: a French prospective longitudinal study of 906 pregnant women from antenatal screening to 2 months after delivery. Amsterdam, Pays-Bas, 13-16 avril 2019 ; ECCMID.
2. Plainvert C, Loubinoux J, Fouet A, Dmytruk N, Frigo A, Collobert G, Touak G, Tazi A, Poyart C. Group A streptococcal invasive obstetrical and gynaecological infections: a 12-year survey by the French National Reference Centre for streptococci (2006-2017). Amsterdam, Pays-Bas, 13-16 avril 2019 ; ECCMID.
3. Plainvert C, Tazi A, Dmytruk N, Frigo A, Collobert G, Touak G, Poyart C, Loubinoux J. Review from the French national reference centre for streptococci: a 9-year survey of adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (2009-2017). Amsterdam, Pays-Bas, 13-16 avril 2019 ; ECCMID.

## Conférences sur invitations 2019 :

- C. Poyart : Group B *Streptococcus*: why did it emerge to be the major pathogen responsible for neonatal infection? Amsterdam, Pays-Bas, 13-16 avril 2019 ; ECCMID.

## 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.

## 8. Programme d'activité 2020-2021 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 391 laboratoires, dont 43 (11%) sont localisés dans des CHU, 242 (61,9%) dans des CH non universitaires ou des cliniques et 106 (27,1%) 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). Le CNR-Strep est également partenaire d'un contrat européen EDCTP « European Developing Countries Clinical Trials Partnership » porté par le groupe de recherche sur les maladies infectieuses pédiatriques de l'université St George de Londres. Le CNR-Strep a ainsi été sollicité pour collaborer à un essai clinique dans le cadre du programme européen EDCTP2 « 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).

##### 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 sont 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. Le CNR-Strep est d'ailleurs très satisfait que dans le « Flash-Info maladies infectieuses » numéro 30 de décembre 2019, une étude menée à partir des signalements d'infections à SGA associées aux soins déclarés à SPF pointe les limites des recommandations actuelles du HCSP (2006) et propose qu'une réflexion visant à réactualiser les recommandations en matière d'hygiène, de dépistage et de prophylaxie des contacts soit envisagée.

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 en 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**
  - Afin d'évaluer l'incidence des souches de streptocoques du groupe *mitis* de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines parmi les souches invasives, une enquête ponctuelle va être proposée à nos correspondants qui seront sollicités courant 2020 afin de nous adresser l'ensemble de leurs souches invasives de streptocoques quelle que soit leur sensibilité aux  $\beta$ -lactamines sur une période de un mois. Pour l'ensemble de ces souches l'identification sera confirmée et la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) aux  $\beta$ -lactamines sera réalisée.

- Les laboratoires disposent actuellement de techniques fiables, rapides permettant la détermination de la sensibilité des streptocoques aux antibiotiques. La détermination des 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.

- **Recherche translationnelle, projet PREPARE**

Poursuite du protocole PREPARE Inspire qui bénéficie d'un financement européen.

- **Mise en place du protocole «Pro-Strep »**

## 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.