



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2024

Année d'exercice 2023

CNR Streptocoques

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	AP-HP.Centre – Hôpital Cochin Université Paris Cité	Dr Asmaa TAZI Co-responsables: Dr Céline PLAINVERT Pr Claire POYART

TABLE DES MATIERES

Résumé analytique	4
Executive summary	5
1. Missions et organisation du CNR	6
Organigramme	6
Mission et Organisation	6
Démarche Qualité	6
2. Activités d'expertise	8
2.1 Evolution des techniques	8
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	10
2.4 Collections de matériel biologique	10
2.5 Activités d'expertises	12
2.6 Activités de séquençage	13
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	16
3. Activités de surveillance	17
3.1 Description du réseau de partenaires	17
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	18
3.2.1 Infections à <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptocoque du groupe A, SGA)	18
3.2.2 Infections à <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptocoque du groupe B, SGB)	26
3.2.3 Infections à <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (SDSE)	33
3.2.4 Autres streptocoques et espèces apparentées aux streptocoques	35
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	36
3.3.1 Définitions	36
3.3.2 SGA et sensibilité aux antibiotiques	37
3.3.3 SGB et sensibilité aux antibiotiques	40
3.3.4 SDSE et sensibilité aux antibiotiques	43
3.3.5 Autres streptocoques et espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques	44
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	49
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	50
4. Alertes	52
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	64
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	64
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	65
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	66

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	67
6.1 Activités de recherche en cours en 2023, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	67
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	74
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	77
8. Programme d'activité pour les années suivantes	78
8.1 Renforcement du réseau de partenaires	78
8.2 Activités d'expertise et techniques de typage	78
8.3 Travaux d'évaluation de techniques	79
8.4 Contribution à la surveillance et à l'alerte	79
8.5 Site internet et accréditation	80
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	81
1.1 Missions du CNR	81
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	81
1.3 Locaux et équipements	83
1.4 Collections de matériel biologique	85
1.5 Démarche qualité du laboratoire	86
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	88
2.1 Liste des techniques de référence	88
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR	89
3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)	Erreur !
	Signet non défini.
3.1 Permanence du CNR	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Autorisations MOT	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale	Erreur ! Signet non défini.
3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	Erreur ! Signet non défini.
3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France	Erreur ! Signet non défini.
3.6 Liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR	Erreur ! Signet non défini.
3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR	Erreur ! Signet non défini.

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Les streptocoques sont à l'origine de pathologies infectieuses fréquentes, souvent bénignes, mais parfois sévères. Les missions du CNR-Strep incluent la surveillance des infections invasives dues aux streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A et B de Lancefield, respectivement *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *Streptococcus agalactiae* (SGB), ainsi qu'aux autres espèces moins fréquentes incluant les streptocoques des groupes C et G (SGC, SGG) parmi lesquels sont classées des espèces humaines et animales.

L'année 2023 a été marquée par un rebond épidémique d'ampleur inédite des infections invasives à SGA en particulier pédiatriques qui avait débuté en novembre 2022 en France. Cette bouffée épidémique dont le pic a été atteint en janvier 2023 s'est prolongée tout le long de l'année et s'est traduite par une multiplication par 3 du recrutement des souches invasives de SGA et par une mobilisation du CNR pour la gestion de l'alerte en lien avec Santé publique France. L'expertise des cas a montré une expansion des génotypes *emm1* et *emm12* en particulier parmi les cas pédiatriques et l'émergence en France du clone épidémique M1_{UK} initialement décrit au Royaume-Uni. Plusieurs bulletins nationaux ont été rédigés par Santé publique France et le CNR entre janvier et mars 2023.

En parallèle, l'augmentation régulière depuis plus de 10 ans du recrutement des souches invasives des autres streptocoques bêta-hémolytiques s'est poursuivie en 2023, confortant les données d'incidence nationale. Concernant le SGB, alors que l'épidémiologie des infections néonatales et adultes reste globalement stable, l'année 2023 a confirmé l'émergence et l'expansion d'un clone de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine.

Au cours de l'année 2023, la surveillance épidémiologique visant à caractériser la part des génotypes émergents dans les infections invasives par séquençage complet des génomes des souches circulantes s'est renforcée avec une multiplication par près de 4 du nombre de génomes séquencés par rapport aux années précédentes. L'année a également été marquée par la mise en place d'une collaboration avec des laboratoires de santé animale pour la l'étude comparative des infections invasives humaines et animales à SGC et SGG et de leur résistance aux anti-infectieux.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Streptococci are a frequent cause of infectious diseases, often benign but sometimes severe. The missions of the French NRC include monitoring invasive infections caused by Lancefield groups A and B beta-hemolytic streptococci, *Streptococcus pyogenes* (GAS) and *Streptococcus agalactiae* (GBS) respectively, as well as other less frequent species including group C and G streptococci (GCS, GGS), which include both human and animal species.

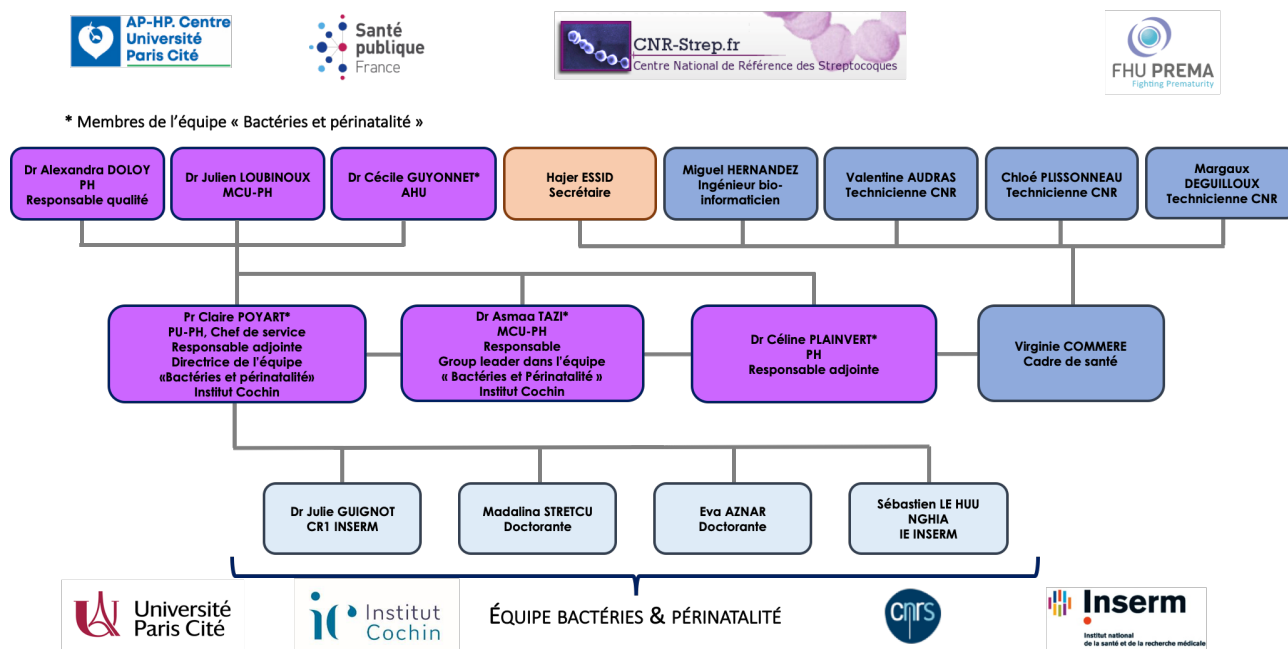
The year 2023 was marked by an epidemic upsurge of unprecedented scope in invasive GAS infections, particularly in children, which had begun in November 2022 in France. This epidemic, which peaked in January 2023, continued throughout the year, resulting in a 3-fold increase in the recruitment of invasive GAS strains, and the mobilization of the NRC to manage the alert in conjunction with Santé publique France. Case characterization showed an expansion of *emm1* and *emm12* genotypes, particularly among pediatric cases, and the emergence in France of the M1_{UK} epidemic clone initially described in the UK. Several national bulletins were issued by Santé publique France and the NRC between January and March 2023.

At the same time, the steady increase over the past 10 years in the recruitment of invasive strains of other beta-hemolytic streptococci continued in 2023, confirming national incidence data. With regard to GBS, while the epidemiology of neonatal and adult infections remained stable overall, 2023 confirmed the emergence and expansion of a capsular type IV clone highly resistant to gentamicin.

During 2023, epidemiological surveillance aimed at characterizing the proportion of emerging genotypes in invasive infections by whole genome sequencing of circulating isolates was stepped up, with the number of genomes sequenced increasing almost 4-fold compared with previous years. The year was also marked by the establishment of a collaboration with animal health laboratories for the comparative study of human and animal invasive infections due to GCS and GGS and their resistance to antibiotics.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



Apparaissent sur fond violet le personnel médical rattaché au service de Bactériologie, hôpital Cochin, APHP.CUP, sur fond bleu foncé le personnel paramédical (techniciens, ingénieur et cadre de santé) et sur fond bleu clair le personnel de l'équipe de recherche « Bactéries et Périnatalité », Institut Cochin, Paris.

L'organigramme du CNR des Streptocoques (CNR-Strep) n'a que peu évolué depuis le dépôt du dossier de candidature en 2022. En particulier, l'équipe médicale est restée inchangée, la Dr Asmaa Tazi étant responsable du CNR depuis 2023 et la Pr Claire Poyart (responsable du CNR jusqu'en 2022) et la Dr Céline Plainvert étant responsables adjointes.

Les principaux changements ont concerné l'équipe paramédicale avec :

- le recrutement d'un ingénieur bio-informaticien formalisé avec l'arrivée de Miguel Hernandez en février 2023 ;
- le départ de Yanis Merazga, technicien de laboratoire, en septembre 2023 ;
- le recrutement de deux techniciennes de laboratoire en octobre 2023 dont l'une, Chloé Plissonneau, en remplacement de Yanis Merazga, et l'autre, Margot Deguilloux, en renfort pour répondre à l'augmentation d'activité consécutive à la recrudescence d'infections invasives à streptocoques du groupe A (SGA) au cours de l'automne-hiver 2022-2023.

Mission et Organisation

Aucune évolution notable dans les missions et l'organisation du CNR n'est intervenue au cours de l'année 2023.

Démarche Qualité

Les éléments attestant de l'avancement de la démarche qualité du CNR-Strep sont fournis en annexe 1. Suite à l'audit COFRAC du 7 au 9 juin 2022, le CNR a été accrédité pour l'analyse « génotypage capsulaire de *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B, SGB) » et poursuit sa démarche vers l'accréditation. En 2023,

les dossiers de validation de méthode des analyses « détection des gènes de virulence de *Streptococcus pyogenes* (SGA) et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) » et « génotypage *emm* par PCR et séquençage » ont été rédigés pour une demande de dépôt au COFRAC en 2025.

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles au CNR est fournie en Annexe 2.
Seules les évolutions au cours de l'année 2023 sont présentées ici.

2.1 Evolution des techniques

En 2023, le CNR a renforcé l'utilisation du séquençage complet du génome (*Whole genome sequencing*, WGS) pour l'expertise des souches. Outre les analyses déjà réalisées en 2022, le CNR a mis en place les analyses suivantes, en interne et en sous-traitance (plateforme 1928, 1928 Diagnostics) :

- **SGA et SDSE** : typage *emm in silico*, toxinotypage et analyse des *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) des souches de cas groupés et des souches non typables par PCR spécifiques et séquençage ; **détection *in silico* du clone M1_{UK}** ;
- **SGB** : MLST typage et détection *in silico* des **variants alléliques de facteurs de virulence** (gènes codant pour les protéines de la famille Alp, les pili, les protéines HvgA et Srr2 spécifique du clone néonatal hypervirulent CC-17).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

En 2023, le CNR a contribué à l'évaluation des techniques suivantes :

- **TROD angine Streptatest® Biosynex**

Le CNR a été **sollicité fin décembre 2022 par l'ANSM** dans le cadre des investigations concernant l'utilisation du Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) Biosynex pour le diagnostic d'angine dans le cadre de la recrudescence d'infections à SGA. Début 2023, le CNR a testé plusieurs lots de ce dispositif avec une souche de SGA responsable d'une infection sévère qui aurait produit un résultat négatif en utilisation courante. Les résultats des tests ont montré que chacun des trois lots testés permettait de détecter la souche de SGA ainsi qu'une souche contrôle à des concentrations comprises entre 10⁶ et 10⁷ Unités Formant Colonie (UFC)/mL, seuils de détection conformes aux données publiées dans la littérature. Le CNR a conclu que dans les conditions testées au laboratoire, aucun dysfonctionnement du TROD commercialisé par Biosynex n'avait été mis en évidence.

- **Evaluation des performances de milieux chromogènes pour la détection de *S. pyogenes* et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis***

Le CNR a évalué les performances des **milieux chromogènes CHROMagar™ StrepA et CHROMagar™ StrepACG** pour la détection de souches de SGA et SDSE sur un échantillonnage de souches de la collection du CNR et de prélèvements biologiques.

Cette étude a été réalisée sur un total de 247 souches selon la répartition suivante : SGA n=49 (20%), SDSE n=54 (22%), autres streptocoques bêta-hémolytiques n=46 (19%), groupe *S. milleri* n=31 (13%), groupe *S. mitis* n=10 (4%), groupe *S. sanguinis* n=19 (8%), groupe *S. bovis* n=19 (8%), groupe *S. salivarius* n=8 (3%), *S. pneumoniae* n=4 (2%), *Rothia mucilaginosa* (n=5) et 1 souche de *E. faecalis* et *Gemella sanguinis*. La recherche de SGA sur la

gélose CHROMagar™ StrepA présentait les performances suivantes : sensibilité 91,8%, spécificité 99,5%, valeur prédictive négative (VPN) 98,0% et valeur prédictive positive (VPP) 97,8%.

La recherche de SDSE sur la gélose CHROMagar™ StrepACG présentait les performances suivantes : sensibilité 100,0%, spécificité 88,5%, VPN 100% et VPP 77,1%. Au total, la recherche de SGA et SDSE sur la gélose CHROMagar™ StrepACG présentait les performances suivantes : sensibilité 91,3%, spécificité 87,8%, VPN 93,1% et VPP 84,7%.

Enfin, 40 échantillons biologiques ont été étudiés selon la répartition suivante : prélèvements vaginaux n=34 (85%), cutanés n= 5 (13%), pharyngé n=1 (2%). Au total 2/40 prélèvements (5%) présentaient une culture avec la gélose CHROMagar™ StrepA qui se sont révélés être de faux positifs et 4/40 prélèvements (10%) présentaient une culture avec la gélose CHROMagar™ StrepACG également tous faux positifs.

L'étude a montré que les souches de *R. mucilaginosa* pouvaient présenter la même apparence sur les deux milieux que les souches de SGA. Ces résultats ont amené le fabricant à élaborer une nouvelle formulation plus spécifique.

Ainsi, l'utilisation des géloses chromogènes CHROMagar™ StrepA et CHROMagar™ StrepACG présentent des performances très satisfaisantes pour la détection des SGA et SDSE. Ces performances doivent toutefois être confirmées par l'évaluation en routine sur un plus grand nombre d'échantillons biologiques.

Ces travaux ont été présentés en 2023 en congrès national (RICAI, Paris).

- **Evaluation des performances analytiques de deux techniques moléculaires de dépistage vaginal intrapartum de *S. agalactiae***

Le CNR a évalué les performances analytiques des tests Ampliflash® GBS (Biosynex) et PlusLife GBS® qui utilisent la méthode LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) pour le dépistage rapide de la colonisation vaginale par le SGB.

Cette étude a été réalisée sur des prélèvements cervico-vaginaux pour dépistage de colonisation à SGB, réalisés sur eSwab, conservés à -80°C jusqu'à réalisation des tests en parallèle de la culture effectuée sur milieu Granada (bioMérieux).

Au total, 317 patientes ont été incluses. Le taux de colonisation par le SGB était de 30% (95/317). Un résultat a été obtenu avec les tests Ampliflash® et PlusLife® dans respectivement 100% (315/315) et 96% (287/298) des cas. Les tests moléculaires étaient concordants avec la culture avec enrichissement dans 95,6% (301/315) des cas pour Ampliflash® GBS et 92,7% (266/287) des cas pour PlusLife® GBS.

Les performances analytiques comparées à la culture avec enrichissement étaient, pour le test Ampliflash® : sensibilité (Se) 87,1%, spécificité (Sp) 99,1%, VPP 97,6%, VPN 94,8% ; pour le test PlusLife® : Se 97,6%, Sp 90,6%, VPP 81,4%, VPN 98,9%. Les performances par rapport à la culture sans enrichissement étaient légèrement supérieures en termes de Se et VPN pour le test Ampliflash® (88,0% et 95,3%, respectivement), inchangées pour le test PlusLife®. Le temps médian d'obtention du résultat pour les échantillons positifs était de 12 min (étendue 6 - 27 min) et 13 min (étendue 11 – 25 min) pour les tests Ampliflash® et PlusLife® respectivement. Les faux négatifs observés avec le test Ampliflash® GBS étaient associés à une faible charge bactérienne.

Ainsi, les tests Ampliflash® GBS et PlusLife® GBS sont des tests rapides avec de bonnes performances analytiques. Les performances auraient probablement été améliorées par l'utilisation des écouvillons recommandés par les fabricants.

Ces travaux sont en cours de publication (article en révision dans *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*) et ont été **présentés en 2023 en congrès national (RICAI, Paris).**

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Sans objet.

2.4 Collections de matériel biologique

L'organisation, les conditions de stockage et de mise à disposition des collections de matériel biologique du CNR figurent dans l'annexe 1.

- **Collection biologique du CNR-Strep**

Le CNR réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. En 2023, 4 675 souches ont été reçues par le CNR-Strep dont 51 (1,1%) n'ont pu être analysées en raison d'une subculture stérile ou très largement contaminée. Au total, ce sont donc **4 624 souches de streptocoques qui ont été collectées en 2023**, portant l'ensemble de la collection générée entre avril 2006 et décembre 2023 à un total de 26 909 isolats cliniques (SGA = 16 209, 60% ; SGB = 6 162, 23% ; SGC/G = 2 143, 8% ; autres streptocoques = 2 395, 9% ; Fig. 1).

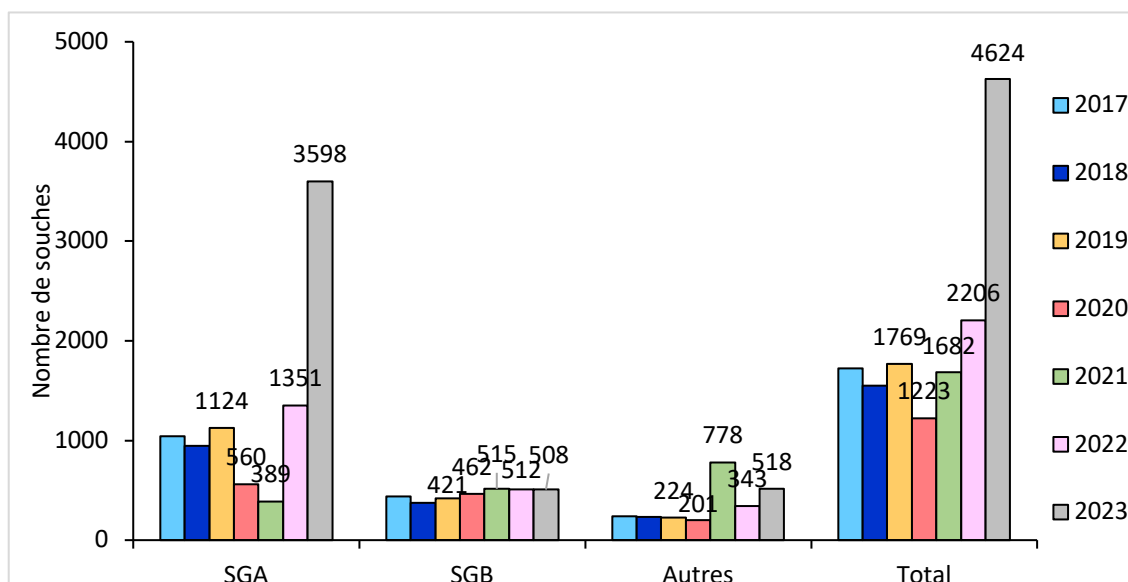


Figure 1. Évolution entre 2017-2023 du nombre de souches reçues par le CNR-Strep en fonction des espèces.

Le nombre de souches reçues par le CNR-Strep est en constante augmentation à l'exception des années 2020 et 2021, marquées par la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 et les mesures barrières inhérentes. **Le pic observé en 2022 pour les SGA, en lien avec la recrudescence des infections invasives à SGA observée dès l'automne 2022, s'est confirmé en 2023.** Ainsi, une **augmentation de 110% du nombre de souches expertisées par le CNR en 2023** a été observée par rapport à l'année 2022. Le pic observé en 2021 pour les espèces de streptocoques non SGA non SGB est en lien avec l'enquête ponctuelle pour la surveillance des infections invasives à streptocoques alpha ou non hémolytiques réalisée sur une période de 2 mois afin d'en étudier la sensibilité aux antibiotiques.

La répartition des isolats expertisés en 2023 selon leur origine géographique est présentée Figure 2. Globalement, la répartition est approximativement proportionnelle à la densité de population des différentes régions.

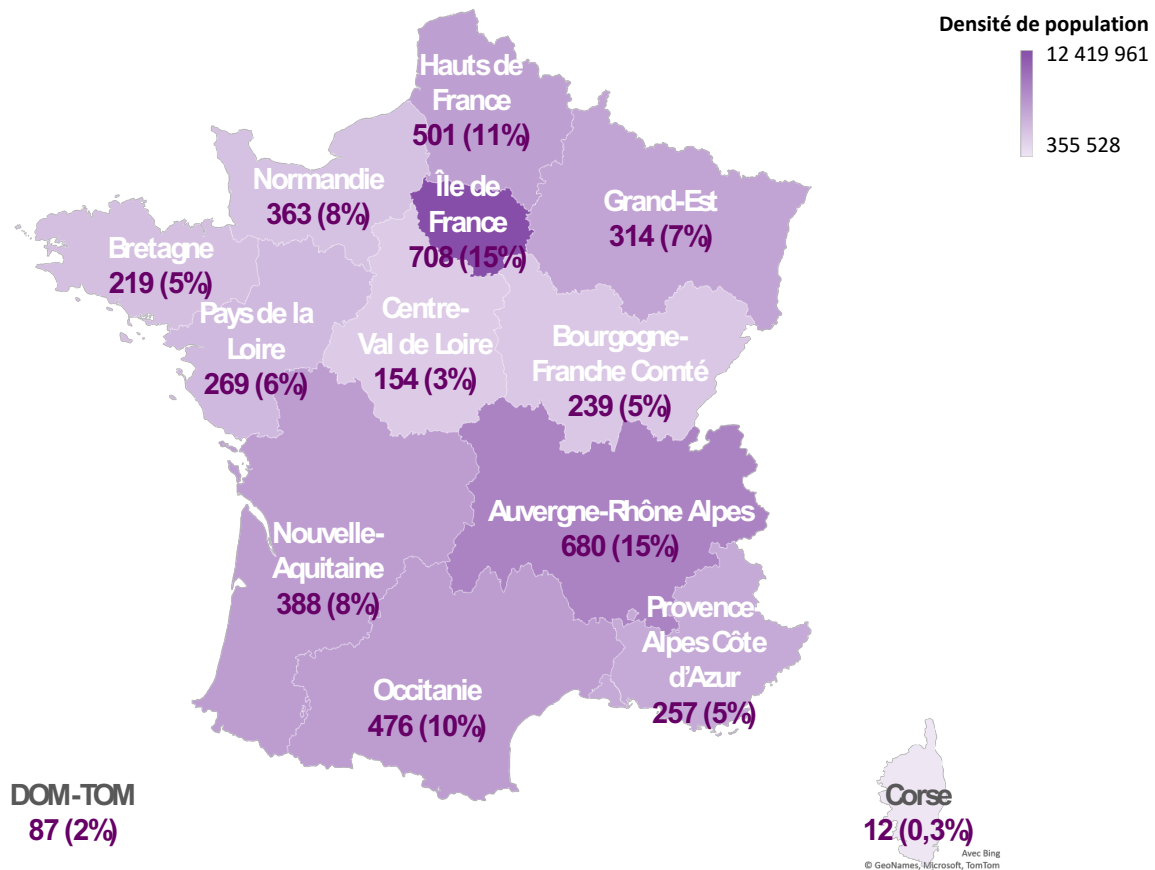


Figure 2. Répartition des 4 624 souches de streptocoques expertisées par le CNR-Strep en 2023 par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2024).

En 2023, le CNR a également reçu **19 prélèvements biologiques ou extraits d'ADN** dont la culture était stérile à des fins de recherche spécifique d'ADN de streptocoques par PCR.

- **Collection de l'équipe « Bactéries et périnatalité », Institut Cochin (Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR8104)**

L'équipe de recherche adossée au CNR-Strep à l'Institut Cochin possède toutes les souches types nécessaires à son activité (streptocoques et bactéries apparentées). Ces souches sont incluses dans le soucier commun qui comprend également de nombreux mutants de streptocoques construits par le laboratoire ou obtenus de collègues. Ces mutants sont utilisés pour des études de virulence ou de sensibilité aux antibiotiques. Notre soucier contient plus de 3 000 entrées accessibles par recherche indépendante dans une base de données «Filemaker Pro11» sauvegardée sur 2 disques durs et en ligne, dans un espace dédié du cahier de laboratoire électronique de l'Inserm (cle.inserm.fr).

- **Échantillons distribués en 2023**

- ⊞ Le CNR a été sollicité par la société CHROMagar™ pour l'envoi de souches de contrôle (n=18) dans le cadre de l'évaluation de leurs milieux chromogéniques de détection spécifique des SGA et SDSE.
- ⊞ Le CNR, à l'occasion de sa collaboration au 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 ; financement EDCTP2 Union Européenne, porteuse K. Le Doare, Saint George University of London) a adressé 1 208 sera collectés au cours des protocoles ColStreptob et StrepB17 (602

sera de femme enceinte et 606 sera de sang de cordon).

- ⊞ Dans le cadre du protocole **INSPIRE** (Innovative Strategies for Perinatal Infectious Risk Reduction ; financement BPI PSPC, porteur BforCure) dont l'objectif est le développement à partir d'échantillons vaginaux d'un test de diagnostic rapide au lit de la patiente pour la détection des pathogènes, facteurs de virulence et gènes de résistance, le CNR a transmis une partie des prélèvements vaginaux collectés *i)* à la plateforme Bio'OMICS de l'Institut Pasteur pour l'identification par métagénomique des microorganismes associés à l'infection néonatale, à la rupture prématurée des membranes et à la prématurité et *ii)* à l'équipe « Des gamètes à la naissance » de l'Institut Cochin pour l'identification des biomarqueurs de réponse inflammatoire locale maternelle.

2.5 Activités d'expertises

Le nombre de souches et de prélèvements expertisés par le CNR en 2023, leur provenance et le type de caractérisation réalisée selon l'espèce (SGA, SGB, SDSE et autres espèces) sont résumés Tableau I.

Tableau I. Souches et prélèvements expertisés par le CNR-Strep en 2023.

	SGA	SGB	SDSE	Autres espèces
Souches, provenance	3 629	514	384	148
CHU	1 501 (41,4%)	285 (55,4%)	176 (45,8%)	57 (38,5%)
CH	1 791 (49,4%)	215 (41,8%)	195 (50,8%)	56 (37,8%)
LABM privés	337 (9,3%)	14 (2,7%)	13 (3,4%)	35 (23,6%)
Prélèvements natifs, provenance	14	5	-	-
CHU	7 (50%)	2	-	-
CH	6 (42,9%)	3	-	-
LABM privés	1 (7,1%)	-	-	-
Caractérisation (sur souches)				
Identification MALDI-tof (base CNR-Strep)	3 629	514	384	148
Antibiogramme ^a	2 332	509	379	141
Identification moléculaire (séquençage du gène <i>sodA</i>)	-	-	-	13
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques	634	461	237	122
Génotypage <i>emm</i> ^b	3 543	-	378	-
Génotypage capsulaire	-	506	-	-
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent ^b	3 543	506	378	-
WGS	493	93	36	7
Recherche du clone M1 _{UK}	493	-	-	-
Caractérisation (sur prélèvements)				
Détection moléculaire par PCR spécifique	14	5	-	-
Détection moléculaire par PCR <i>sodA</i>	-	-	-	-
Délai moyen de restitution	Cf Figure 3			

^a la détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur toutes les souches de SGA à l'exception de celles annoncées sensibles aux anti-streptococciques par les correspondants.

^b la détermination du génotype *emm* et la détection des gènes de virulence ont été réalisées sur toutes les souches de SGA à l'exception de certaines souches considérées non invasives et non impliquées dans un cas groupé.

Le CNR a reçu 8 souches provenant de l'étranger (Suisse, Monaco et Luxembourg) pour expertise en 2023.

L'expansion considérable du recrutement des souches de streptocoques par le CNR-Strep en 2023 a eu pour conséquence de rallonger le délai de restitution des résultats d'expertise. Le retard accumulé en début d'année 2023 a atteint son maximum au 2^{ème} trimestre et n'a cessé de diminuer ensuite. Il faut toutefois rappeler que les souches indiquées comme impliquées dans un cas groupé ont systématiquement été expertisées en priorité.

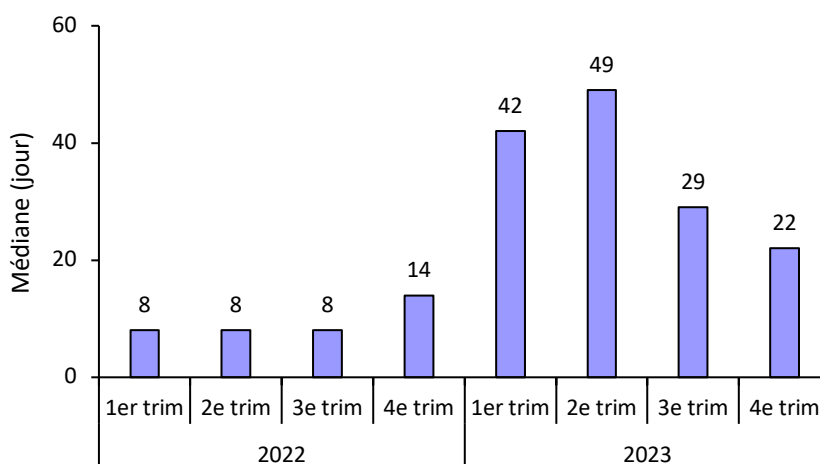


Figure 3. Délai médian de restitution des résultats d'expertise du CNR-Strep (2022-2023).

2.6 Activités de séquençage

Ne sont mentionnées ici que les activités relatives au séquençage complet du génome (toutes les souches de SGA et SDSE sont en effet soumises à séquençage Sanger de la partie variable du gène *emm* après amplification de celle-ci par PCR, soit un total de 3 924 séquences *emm* pour l'année 2023 auxquelles s'ajoutent 13 séquençages du gène *sodA* pour l'identification de streptocoques non bêta-hémolytiques, également désignés streptocoques *viridans*).

En 2023, le CNR a eu recours au **séquençage complet du génome pour un total de 629 souches** de streptocoques, incluant 493 souches de SGA, 93 souches de SGB, 36 souches de SDSE et 7 souches de streptocoques non bêta-hémolytiques sur un total de 4 624 souches reçues, soit 13,6%. L'ascension de l'activité de séquençage initiée en 2022 se poursuit, avec une **augmentation de 270% de cette activité en 2023** par rapport à l'année 2022 (Figure 4).

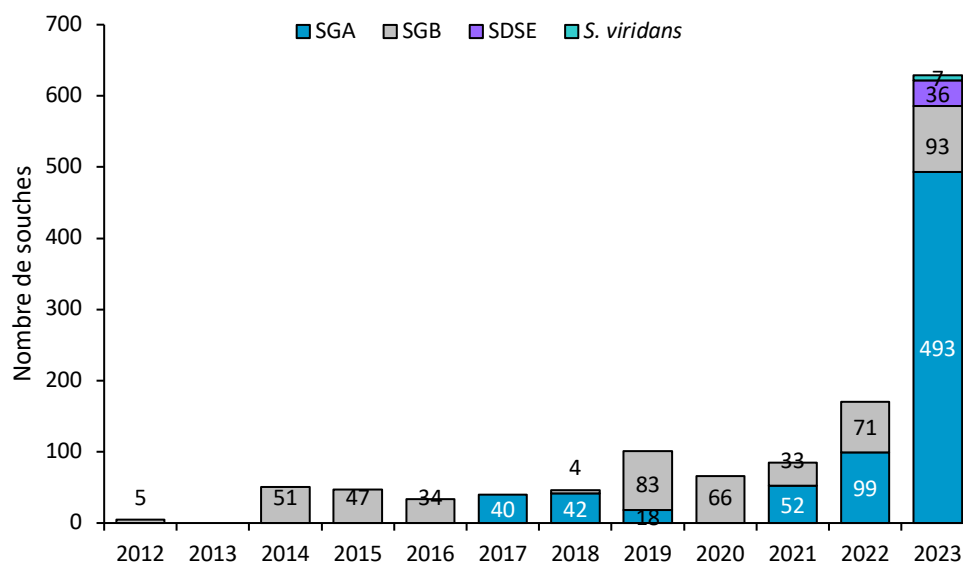


Figure 4. Nombre annuel de séquençages complets de génomes réalisés par le CNR-Strep (2012-2023).

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Accès interne pour le séquençage Sanger : Service de Médecine Génomique, Hôpital Cochin Accès externe pour le séquençage NGS : plateforme P2M, Institut Pasteur Paris Accès interne : séquenceur Sanger 3500 DX XL ; Accès externe : séquenceur Illumina

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Accès externe, plateforme P2M, et interne, plateforme Genom'IC, Institut Cochin Outil commercial (plateforme 1928), outils maison et outils open source : Galaxy, CGE Phylogeny

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

NON

Si NON, est-ce prévu ? A quelle échéance ?

*** OUI**

Investigations d'épidémies et surveillance épidémiologique.

Pour le SGA :

- investigation des cas groupés;
- surveillance des infections invasives et du clone pandémique M1_{UK} en particulier au cours de la recrudescence des infections pédiatriques observée à partir de novembre 2022.

Pour le SGB :

- investigation des infections néonatales récidivantes ;
- surveillance des infections invasives néonatales et adultes.

Pour le SDSE :

- surveillance des infections invasives.

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

En 2023, les analyses bio-informatiques incluaient MLST *in silico*, *core genome* MLST (cgMLST), détection des gènes de superantigènes et du génotype *emm* pour les SGA et SDSE, identification du clone de SGA M1_{UK}, prédiction *in silico* du type capsulaire pour les SGB, résistome, virulome, analyse phylogénétique et analyse de SNPs.

Ces analyses sont réalisées :

- en première ligne pour identification du clone M1_{UK}, typage MLST, virulome de SGB et analyse phylogénétique notamment au cours des investigations des cas groupés d'infection à SGA ;
- en complément des techniques habituelles de typage utilisées par le CNR lorsque celles-ci sont mises en défaut, en particulier pour le typage capsulaire des SGB ou la recherche de gènes de résistance aux antibiotiques (toutes deux réalisées par PCR multiplexe).

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

151

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

476

Modalités de sélection des souches :

- Systématique pour les souches de SGA de même type *emm* dans le cadre d'investigations de cas groupés, pour les souches de SGB responsables d'infections néonatales récidivantes et de cas groupés en soins intensifs néonatales, pour les souches présentant des phénotypes ou génotypes inhabituels de résistance aux antibiotiques.
- Echantillonnage dans les autres cas, représentatif des principales manifestations cliniques et des génotypes circulants tels qu'identifiés par les techniques conventionnelles mises en œuvre.

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences: génômes assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Dans les bases de données fermées : Les séquences brutes sont conservées par la plateforme P2M de l'Institut Pasteur et par le CNR. Certaines séquences ont de plus été déposées dans l'espace dédié au CNR-Strep de la plateforme 1928.

Dans des bases de données publiques : les séquences brutes de génômes associées à des publications sont déposées dans NCBI, avec métadonnées.

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Le CNR est amené à recevoir les séquences produites par ses correspondants et à les analyser à la demande. Réciproquement, le CNR peut partager les séquences produites avec ses correspondants pour des projets ponctuels. En 2023, aucune séquence produite par le CNR n'a été partagée directement avec d'autres laboratoires et 4 séquences produites par un laboratoire correspondant ont été analysées par le CNR (CHU de Lyon et CHU de Rouen).

3. Activités de surveillance

FAITS MARQUANTS 2023

<ul style="list-style-type: none">◇ SGA<ul style="list-style-type: none">◇ La résurgence des infections à SGA observée depuis l'automne 2022 s'est poursuivie jusqu'en décembre 2023◇ Augmentation de la représentativité du recrutement du CNR-Strep◇ Augmentation de la fréquence des génotypes <i>emm1</i> et <i>emm12</i> qui représentent près de 40% des cas adultes et 60% des cas pédiatriques◇ La résistance à l'érythromycine atteint 7% des souches invasives
<ul style="list-style-type: none">◇ SGB<ul style="list-style-type: none">◇ Recrutement stable pour les infections néonatales, en augmentation pour les infections de l'adulte◇ Prédominance des infections tardives (75%) et du clone CC-17 (74%) dans les infections néonatales◇ Augmentation de la prévalence du clone CC-17 multi-résistant ayant émergé en 2012 (17% des infections néonatales)◇ Expansion d'un clone CC-17 de type capsulaire IV hautement résistant à la gentamicine (4% des infections néonatales)
<ul style="list-style-type: none">◇ SDSE<ul style="list-style-type: none">◇ Augmentation régulière du recrutement, multiplié par 3 en 6 ans◇ Expansion et diffusion du génotype STG62647 (1/4 des cas en 2023)

3.1 Description du réseau de partenaires

Les activités de surveillance du CNR-Strep reposent sur un réseau de laboratoires de biologie médicale afin de collecter le maximum de souches de streptocoques dans un souci de représentativité de la surveillance épidémiologique. Ce réseau est constitué de **410 laboratoires**, incluant tous les laboratoires de bactériologie de l'ensemble des CHU (11%), 243 laboratoires de CH non universitaires ou cliniques (60%) et 121 LBM privés de ville (29%). Ce réseau est réparti sur l'ensemble du territoire ainsi que parmi les territoires ultra-marins qui représentent 4% des correspondants (Fig. 5). Ces territoires ultra-marins incluent l'île de La Réunion, les Antilles françaises (Guadeloupe, Martinique, Saint Martin), la Guyane, Mayotte, la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie Française. Le recrutement du CNR-Strep est assuré par un réseau comprenant un **minimum de 15 laboratoires dans chaque région** (sauf Corse n=5). La couverture régionale est ainsi assurée par un nombre médian de 3 laboratoires dans chacun des départements (exceptés le Gers et la Haute-Marne). L'ensemble de ces laboratoires contribue à la bonne couverture du territoire national. Parmi ces 410 laboratoires correspondants, 326 (80%) sont inscrits sur le site internet du CNR-Strep.

Enfin, le CNR-Strep répond également aux demandes d'expertise des souches de streptocoques adressées par 3 laboratoires localisés à l'étranger, à Genève, Monaco et au Luxembourg.

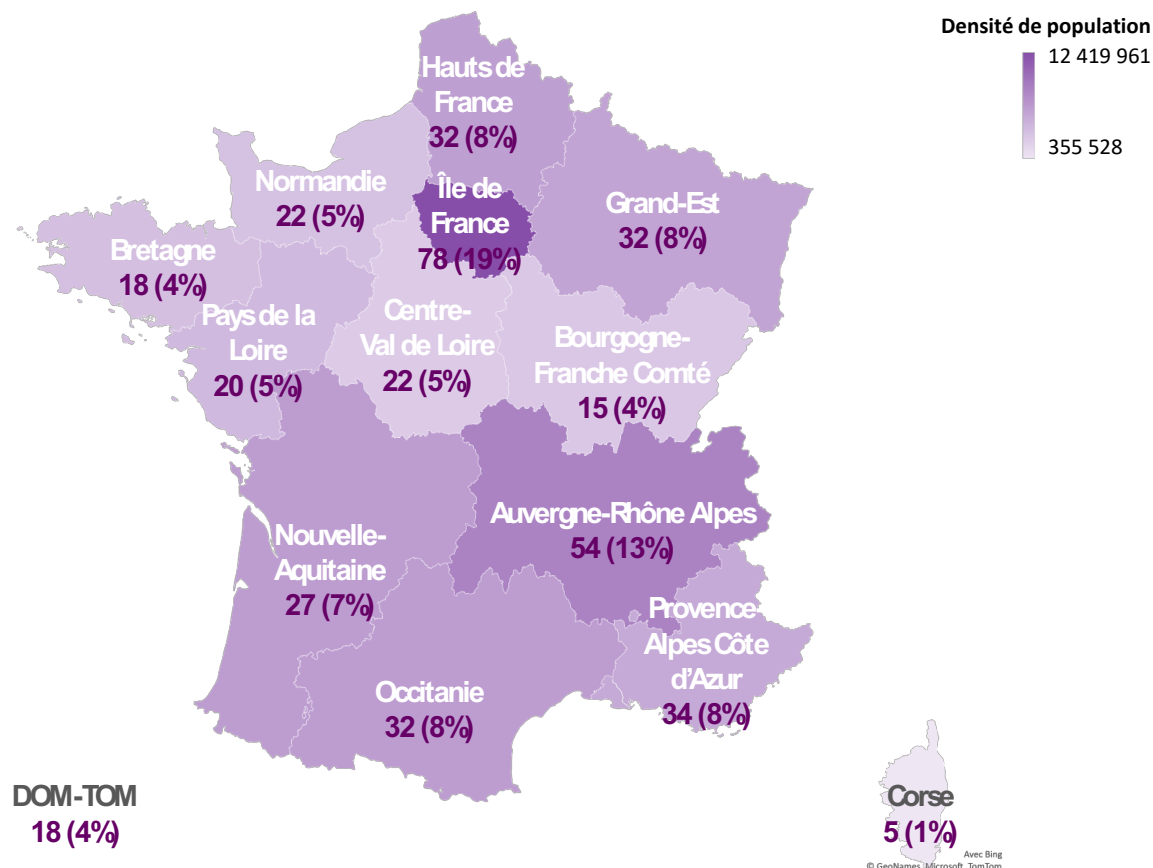


Figure 5. Répartition des 410 laboratoires correspondants du CNR-Strep par rapport à la population des régions en France (INSEE 1^{er} janvier 2024).

Les laboratoires français participant au réseau du CNR-Strep sont invités à adresser toutes les souches de streptocoques responsables d'infections invasives.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Infections à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A, SGA)

Alors que le recrutement des souches invasives de SGA reçues par le CNR-Strep avait été divisé par deux pendant la période 2020-2021 en lien avec les mesures barrières inhérentes à la pandémie de Covid-19, le second semestre 2022 a été marqué par une **recrudescence majeure de ces infections invasives et ceci particulièrement chez les enfants** (Fig. 6 et 7). Les données du CNR, confirmées par les données du réseau national EPIBAC ainsi que par les autorités sanitaires de différents pays européens ont conduit la DGS à émettre **le 6 décembre 2022 une alerte sanitaire relative à la recrudescence des infections invasives à SGA**. Cette alerte invitait également l'ensemble des laboratoires à envoyer leurs souches invasives de SGA au CNR afin d'identifier un éventuel clone épidémique.

L'alerte de la DGS associée à la confirmation en 2023 de l'augmentation des infections à SGA ont eu pour conséquence un recrutement de souches de SGA exceptionnel pour le CNR-Strep, renforçant ainsi notre représentativité qui atteignait près de 80% des cas invasifs pédiatriques et 45% des cas invasifs survenus chez l'adulte au regard des données recueillies par le réseau EPIBAC (Fig. 6).

Ainsi en 2023, après dédoublement, **3 174 cas d'infections invasives à SGA ont été expertisées par le CNR-Strep incluant 614 cas pédiatriques (19,3%) et 2 560 cas adultes (80,7%), représentant environ 3 fois l'effectif de 2022.** Les données EPIBAC pour l'année 2023 permettront de confirmer cette très forte représentativité. Le pic de cette recrudescence d'infections à SGA a été atteint au premier trimestre 2023 et a été suivi par une décroissance lente observée à la fois pour les cas pédiatriques et ceux de l'adulte (Fig. 6).

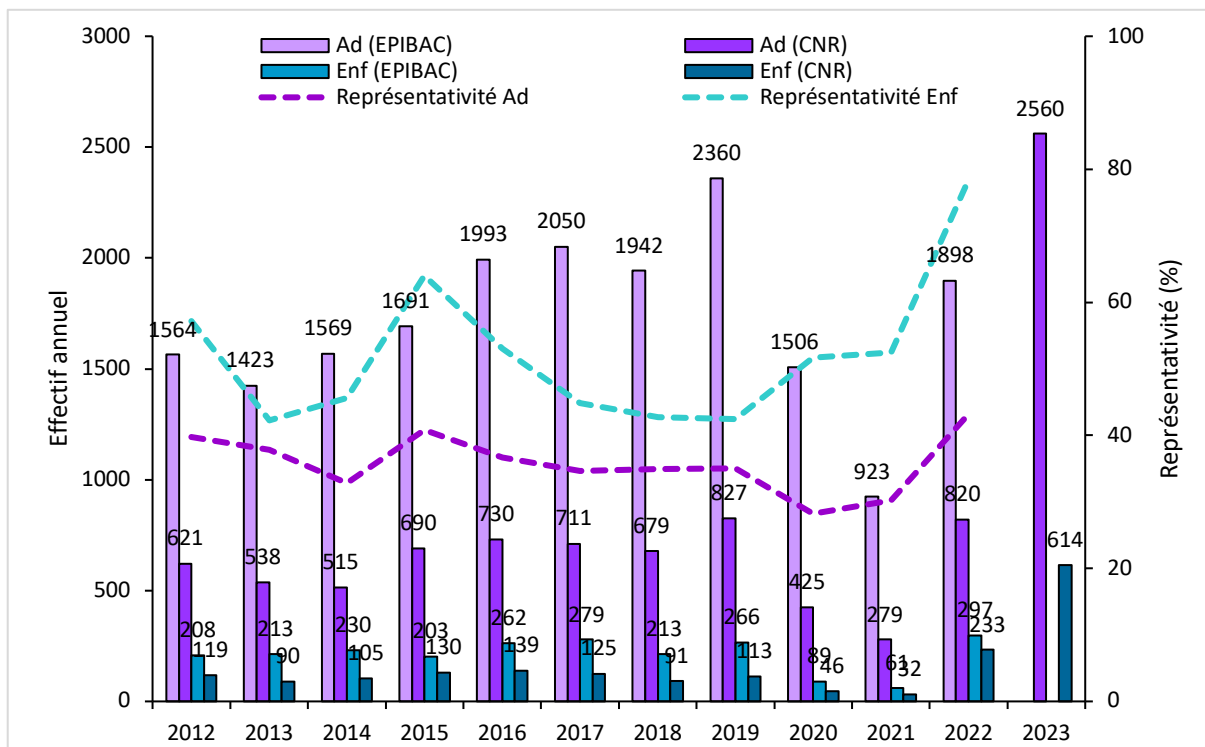


Figure 6. Recrutement annuel des souches invasives de SGA par le CNR-Strep comparativement aux données EPIBAC (2012-2023). Ad : adulte ; Enf : enfant.

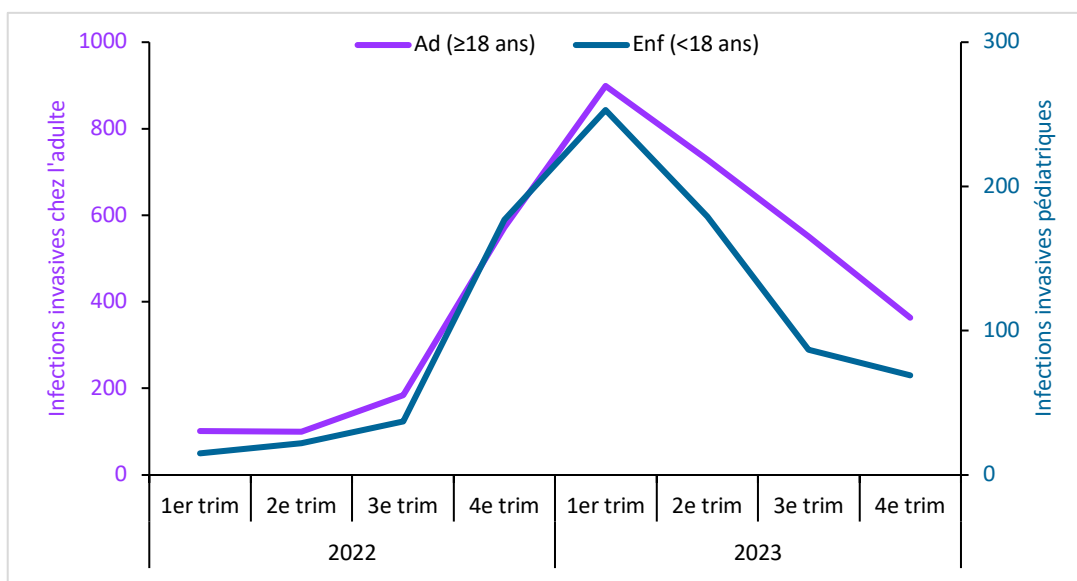


Figure 7. Répartition trimestrielle des souches invasives de SGA reçues au CNR-Strep (2022-2023). Ad : adulte ; Enf : enfant.

En 2023, ce sont les laboratoires situés en Auvergne-Rhône-Alpes suivis par ceux localisés en Île-de-France qui ont été les plus importants pourvoyeurs de souches (N=491/3174 et N=440/3174, soit 15% et 14% respectivement). Toutefois, la recrudescence des infections invasives à SGA a concerné l'ensemble du territoire.

La nature des prélèvements biologiques dont ont été isolées les souches invasives de SGA en 2023 est dans la très grande majorité des cas constituée par les hémocultures (67% ; n=2 138) et par les prélèvements de la peau et des tissus mous (n=291 ; 9%).

La distribution par tranches d'âge des souches invasives reçues en 2023 est marquée, comme en 2022, par une proportion inhabituellement élevée (19%) des cas pédiatriques (Fig. 8). Les infections invasives à SGA normalement rares avant 18 ans sont plus fréquentes à partir de 65 ans. Les résultats d'expertise de ces souches sont détaillés dans les sections suivantes.

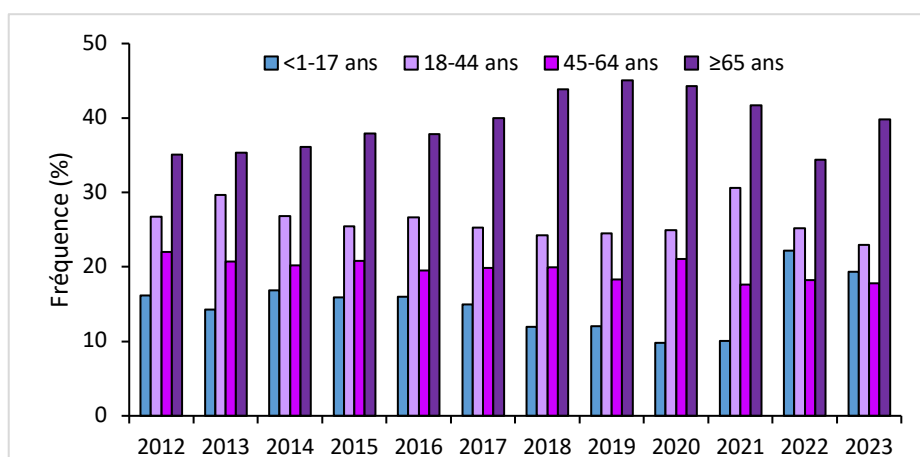


Figure 8. Répartition par tranches d'âge des cas d'infections invasives de SGA expertisés par le CNR-Strep (2012-2023).

A. SGA et infections invasives de l'adulte

En 2023, après dédoublement, 2 560 cas d'infections invasives à SGA chez d'adulte (≥ 18 ans) ont été expertisés. Le détail des manifestations cliniques relatives à ces infections invasives à SGA est présenté sur la Figure 9.

Diversité des manifestations cliniques

Les **infections de la peau et des tissus mous (IPTM)** sont les plus fréquentes des infections invasives à SGA de l'adulte représentant 39% des cas en 2023 (n=1 007). Parmi ces IPTM, les érysipèles représentaient 35% des cas (n=352) et les dermohypodermes nécrosantes (DHN) représentaient 33% (n=332). Les bactériémies sans foyer infectieux identifié représentaient 23% des cas (n=578). L'année 2023 se singularise comme en 2022 par un taux élevé d'**infections pleuropulmonaires** atteignant 10,9% des cas (n=279). Un contexte de surinfection virale a été rapporté pour 22 patients (7,9%) dont l'âge s'échelonnait entre 25 et 98 ans, impliquant les virus de la grippe ou de la Covid-19. Les cas d'infections ostéo-articulaires représentaient 10,7% des cas (n=273). Les cas d'infections gynéco-obstétricales ne représentaient quant à eux que 9,3% (n=238) contre 11 à 15% selon les années entre 2012 et 2022.

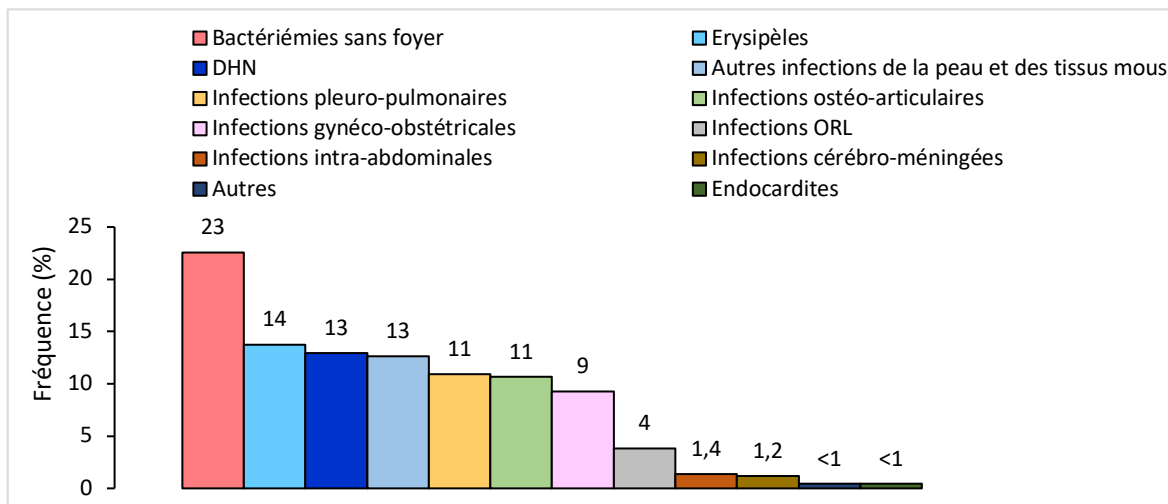


Figure 9. Fréquence des manifestations cliniques invasives à SGA chez l'adulte en 2023. DHN : dermohypodermite nécrosante.

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. En 2023, parmi les 238 infections gynéco-obstétricales rapportées au CNR-Strep, 147 étaient survenues dans un contexte de grossesse dans un délai d'une valeur médiane de 4 jours post accouchement. Ces 147 cas incluaient notamment 88 endométrites, 29 bactériémies, 10 infections intra-utérines, 4 infections génitales hautes et 3 péritonites pelviennes. En dehors de ces cas survenus dans un contexte de grossesse, les autres infections gynéco-obstétricales (n=91) comprenaient entre autres 20 endométrites survenues en dehors de tout contexte obstétrical, 19 infections liées à un dispositif intra-utérin, 17 infections génitales hautes, 17 péritonites pelviennes et 12 bactériémies à porte d'entrée génitale.

Enfin, les infections intra-abdominales, ORL, cérébro-méningées, les endocardites et les infections autres surviennent beaucoup plus rarement et représentaient au maximum 4% des infections invasives à SGA de l'adulte rapportées au CNR-Strep en 2023. Ainsi ces infections invasives rares incluaient 39 infections ORL (3,8%), 35 infections intra-abdominales (1,4%), 30 infections cérébro-méningées (1,2%) et 11 endocardites (0,4%). Les 11 infections autres incluaient 7 infections urinaires, 1 endophtalmie, 1 péricardite, 1 myocardite et 1 aortite.

Manifestations cliniques par tranches d'âge

Les différents types de manifestations cliniques rapportées au CNR-Strep en 2023 présentaient les mêmes particularités que celles décrites en 2022. Ainsi, les bactériémies sans foyer identifié et les IPTM restaient prédominantes chez les patients de plus de 65 ans ($p < 0,0001$). De la même façon, les DHN et les infections ostéo-articulaires étaient toujours surreprésentées chez les patients de sexe masculin en 2023 (respectivement 14,9% *versus* 10,9% ($p < 0,05$) et 14,9% *versus* 6,0% ($p < 0,0001$) alors que les infections gynéco-obstétricales représentaient toujours la plus fréquente des manifestations cliniques des infections invasives à SGA chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans (n=215/436; 49,3% ; $p < 0,0001$). Enfin, les cas d'érysipèles restaient en 2023 surreprésentés chez les patients de plus de 65 ans, très probablement en lien avec des troubles vasculaires.

Syndrome de choc toxique

Un syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) a été identifié chez 500 patients en 2023, soit **19,5% des infections invasives**. Certaines manifestations cliniques telles les DHN et les infections pleuropulmonaires sont particulièrement surreprésentées parmi les cas de SCTS ($p < 0,0001$).

Cette fréquence de survenue des SCTS est significativement plus élevée que celle rapportée en 2022 ($p < 0,05$). Les raisons de cette augmentation seront évoquées plus loin dans ce document.

La survenue d'un **décès au décours d'un SCTS est particulièrement fréquente et atteignait 29,4% en 2023**. Ces données soulignent l'association très forte entre décès et SCTS ($p < 0,0001$). En 2023, comme précédemment, les taux de mortalité les plus élevés concernaient les infections pleuropulmonaires. En 2023, 260 décès intra-hospitaliers ont été signalés lors de l'envoi de la souche, soit dans 10,2% des cas (stable par rapport à 2022).

Souches issues de colonisation ou d'infections non invasives

En complément de ces 2 560 isolats de SGA responsables d'infections invasives chez d'adulte, 169 isolats provenant d'infection non invasive ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep en 2023. Ces souches ont été caractérisées sur demande des correspondants du CNR-Strep dans le cadre d'une comparaison de souches impliquées dans un cas groupé. Ce faible pourcentage de souches non invasives est cohérent avec la politique de recrutement du CNR dans laquelle seules les souches invasives sont demandées.

B. SGA et infections invasives pédiatriques

En 2023, après dédoublement, 614 cas d'infections invasives pédiatriques (< 18 ans) à SGA ont été expertisés par le CNR-Strep soit plus du double de l'effectif de 2019 (Fig. 6). **La répartition trimestrielle des cas d'infections invasives pédiatriques rapportés au CNR souligne la soudaineté de l'épidémie observée à partir du dernier trimestre 2022** (Fig. 7).

Le détail des manifestations cliniques relatives à ces cas d'infections invasives pédiatriques à SGA est présenté sur la Figure 10.

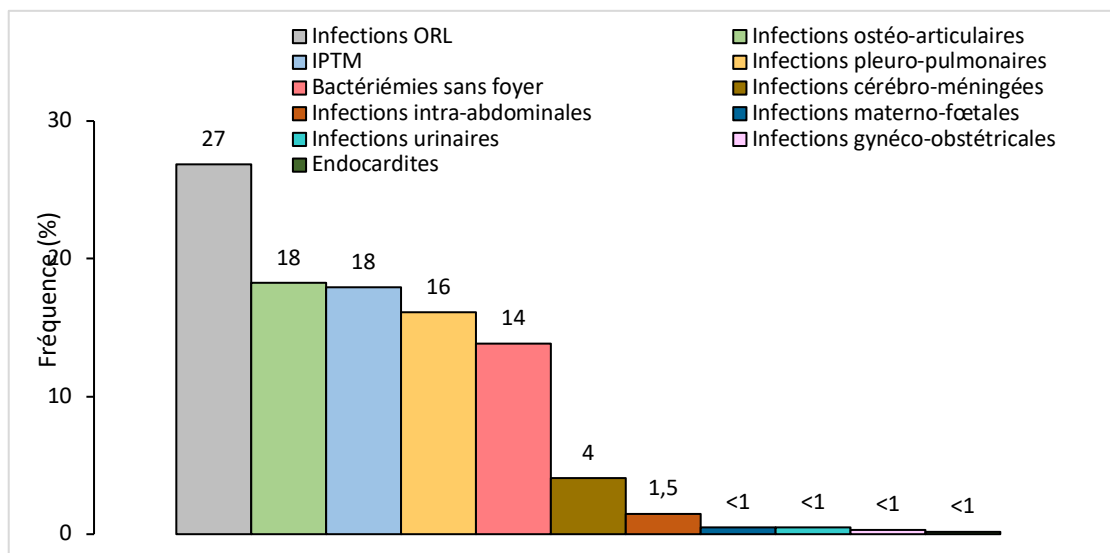


Figure 10. Fréquence des infections invasives pédiatriques à SGA expertisées par le CNR-Strep en 2023. IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

L'année 2023 se singularise par la fréquence des infections ORL (26,9% ; n=165) et ostéo-articulaires (18,2% ; n=112) incluant 84 cas d'arthrites et 23 ostéomyélites. Alors que le dernier trimestre 2022 se caractérisait par une fréquence élevée des infections pleuropulmonaires qui atteignait 27%, celles-ci ne

représentent plus que 16,1% (n=99) en 2023. Ces 99 cas étaient accompagnés d'une pleurésie dans 62% des cas et un contexte d'infection virale était rapporté pour 17 d'entre elles. La fréquence des infections cérébro-méningées atteignait 4% en 2023 (n=25). Ces infections compliquaient une infection primitive ORL pour 17 d'entre elles. Comme les années précédentes, les infections intra-abdominales, gynéco-obstétricales et néonatales, les infections urinaires et les endocardites étaient beaucoup plus rares, représentant < 2% des cas en 2023.

Un SCTS a été identifié chez 57 patients (9,3%) dont 9 cas (15,8%) ont évolué défavorablement et sont décédés. Parmi les 614 infections invasives pédiatriques à SGA décrites par le CNR-Strep en 2023, 28 décès (4,6%) ont été signalés. Ces chiffres sont comparables aux données décrites pour l'année 2022.

En 2023, comme les années précédentes, les infections invasives pédiatriques survenaient majoritairement chez les enfants entre 1 et 4 ans (58,3% ; n=358) et dans 60,7% des cas chez des enfants de sexe masculin (n=373). Les tranches d'âges 10-14 et 15-17 ne représentaient respectivement que 10,4% (n=64) et 3,4% (n=21) des cas.

En complément de ces 614 isolats de SGA responsables d'infections invasives, 130 isolats provenant d'infection non invasive ou de colonisation ont été analysés par le CNR-Strep sur demande des correspondants. Les résultats présentés dans la section suivante ne concernent que les isolats dé-doublonnés responsables d'infections invasives.

C. Caractéristiques moléculaires des souches de SGA

Caractéristiques moléculaires : génotype emm

En 2023, 89 génotypes *emm* différents ont été identifiés parmi les souches invasives adultes et pédiatriques de SGA expertisées par le CNR. La répartition des 10 génotypes *emm* les plus fréquents dans les infections invasives à SGA depuis 2012 est détaillée dans la Figure 11.

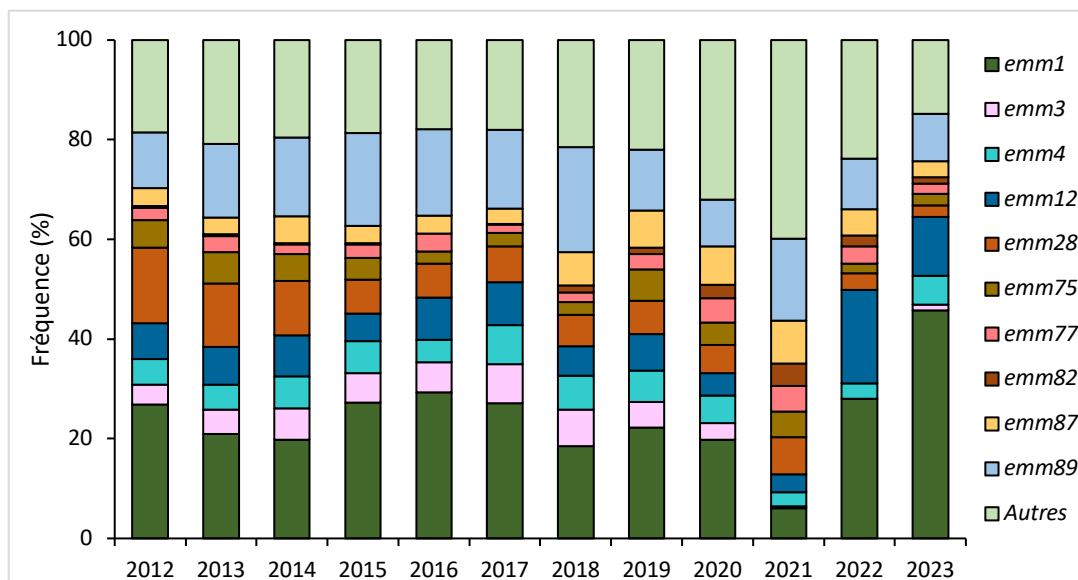


Figure 11. Fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives à SGA, tous âges confondus (2012-2023).

Entre 2012 et 2023, la fréquence annuelle des différents génotypes *emm* est variable. Néanmoins une certaine continuité est observée sur la période 2012-2017, caractérisée par une prédominance des génotypes *emm1* (majoritaire), *emm28* et *emm89*, ce dernier progressant au dépend du génotype *emm28*. Ainsi, chaque année entre 2012 et 2017, ces 3 génotypes représentaient plus de 50% des souches. A partir de 2018 cette relative stabilité a

été bouleversée notamment car la proportion annuelle des 3 génotypes *emm1*, *emm28* et *emm89* n'a cessé de diminuer pour n'atteindre que 29% en 2021. Ce phénomène s'est accompagné de l'expansion d'autres génotypes *emm*, en particulier *emm87* et *emm82*, ainsi que par la progression des génotypes « autres » plus confidentiels. A noter que **le génotype *emm1* ne représentait que 5% des souches invasives en 2021**. Dans ce contexte l'année 2022 s'est distinguée par la résurgence des souches de génotype *emm1* qui atteignaient 22% et l'émergence du génotype *emm12* dont la fréquence a été multipliée par trois. Ce phénomène s'est renforcé en **2023 pour les souches de génotype *emm1* dont la fréquence atteignait 46% et pour celles de génotype *emm12* stabilisée à 12%**. Il est à noter que 36 souches (1,1%) de génotypes *emm3*, associées comme celles de génotype *emm1* au SCTS, ont été identifiées en 2023 contre aucune au cours des deux années précédentes.

Distribution des génotypes emm parmi les souches d'infections invasives adultes et pédiatriques

En 2023 et comme les années précédentes, la **fréquence des génotypes *emm1* au sein des infections pédiatriques est supérieure à celle observée chez l'adulte** contrairement au génotype *emm89* dont la fréquence au sein des infections pédiatriques reste inférieure à celle observée chez l'adulte (Fig. 12). Contrairement aux années précédentes, la surreprésentation du génotype *emm12* parmi les souches pédiatriques, n'a pas été observée en 2023.

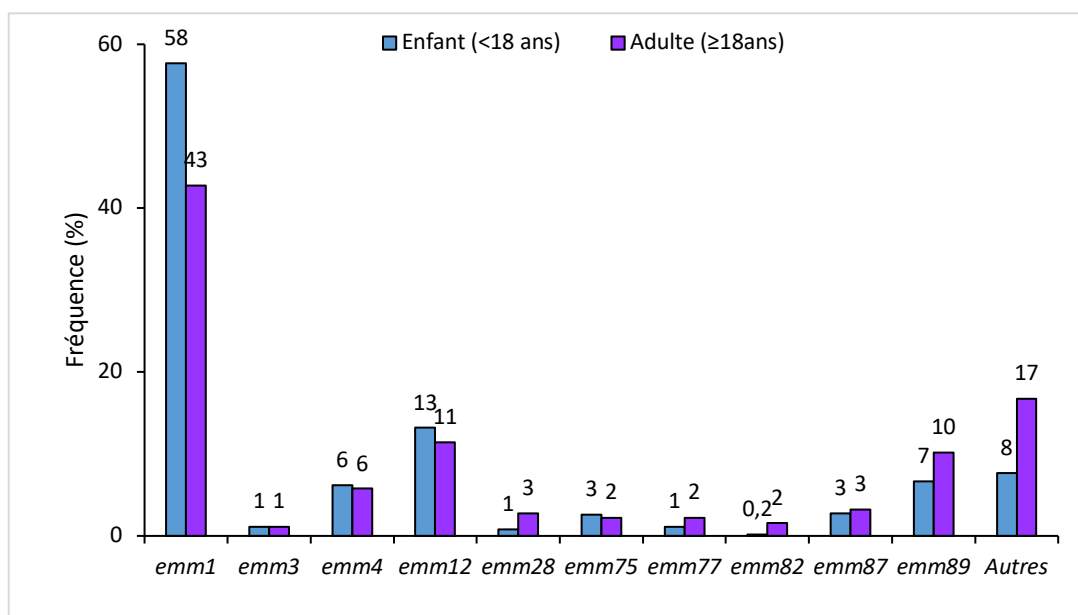


Figure 12. Comparaison adulte/enfant de la fréquence des principaux génotypes emm responsables d'infections invasives en 2023.

Fréquence du clone M1_{UK}

Le séquençage du génome complet de 576 souches invasives expertisées entre 2022 et 2023, incluant 244 souches de génotype *emm1*, a permis de mettre en évidence que 52% d'entre elles (n=126/244) appartenaient au clone M1_{UK} décrit depuis 2016 au Royaume-Uni (Lynskey et al. Lancet Infect Dis, 2019). Ce variant M1_{UK} diffère du clone M1_{global} par 27 SNPs et se caractérise par une surexpression de la toxine érythrogyène SpeA. Ce clone était majoritaire parmi les souches de génotype *emm1* isolées entre décembre 2022 et mars 2023 (Fig. 13). Au niveau mondial les données épidémiologiques décrivent un remplacement de la population M1_{global} par le variant M1_{UK} (Davies et al. Nature Commun, 2023, Zhi et al. Emerg infect Dis, 2023).

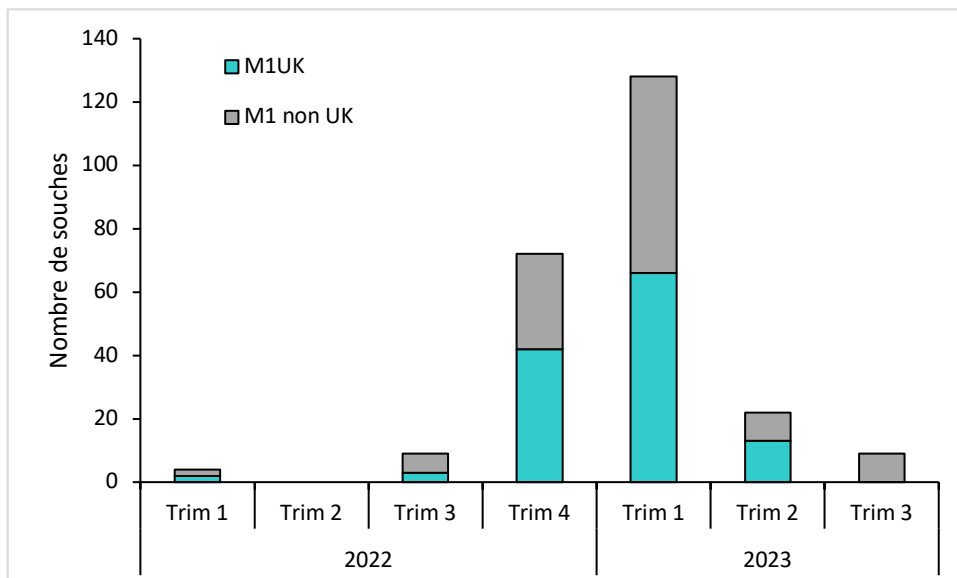


Figure 13. Détection du clone M1_{UK} parmi les souches de génotype emm1 en 2022 et 2023.

Caractéristiques moléculaires: profils toxiques et superantigènes streptococciques

La fréquence des gènes *speA*, *speC*, *ssa* et *smeZ* codant les toxines ou superantigènes streptococciques parmi les principaux génotypes *emm* identifiés en 2023 est présentée Figure 14.

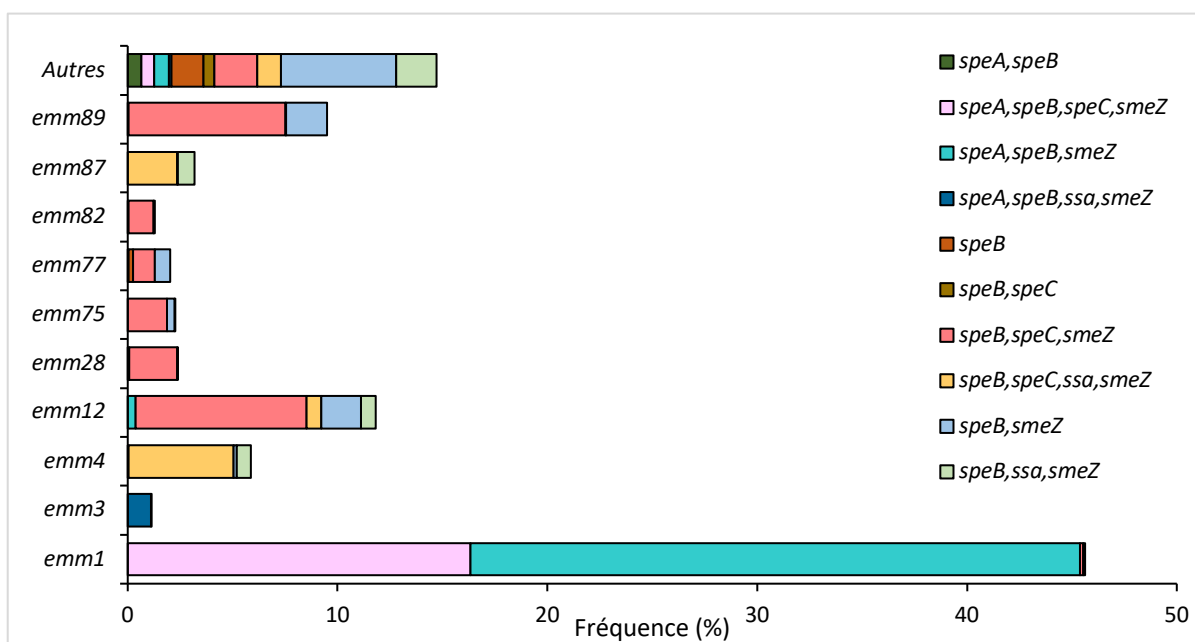


Figure 14. Fréquence des gènes de toxines ou superantigènes parmi les principaux génotypes emm de SGA responsables d'infections invasives en 2023.

Le gène chromosomique *speB*, codant la cystéine protéase a été détecté parmi les 3 168 souches expertisées en 2023. Le gène *speA*, localisé sur un prophage a été détecté chez 1 561 souches (24,9%), en particulier de génotype *emm1* (n=1 437 ; 99,4% ; p<0,0001). Le gène *speC* a été retrouvé parmi les 9 génotypes *emm* les plus fréquents et notamment dans plus de 80% des souches de génotype *emm4*, *emm12*, *emm28*, *emm75* et *emm82*. Le gène *ssa* n'a été détecté que parmi les génotypes *emm3*, *emm4*, *emm12*, *emm82* et *emm87*. Ainsi, les souches

porteuses du gène *ssa* représentent plus de 96% des souches de génotypes *emm4* et *emm87* ($p < 0,0001$). Le gène *sic* a été détecté parmi 1 441 souches de génotype *emm1* expertisées (99,7%).

La corrélation observée entre les gènes codant les superantigènes et les génotypes *emm* en 2023 est similaire à celle observée depuis 2012.

Génotypes *emm* et manifestations cliniques

En 2023 comme les années précédentes, les **souches de génotype *emm1* étaient associées dans 23% des cas à un SCTS**, de manière significativement supérieure aux autres génotypes *emm* ($p < 0,0001$). A titre de comparaison, la survenue d'un SCTS était rapportée dans 16% des cas associés à une souche de génotype *emm12*. **Le taux plus élevé de survenue de SCTS en 2023 serait ainsi corrélé à l'augmentation de la fréquence des souches *emm1*.**

La fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types de manifestations cliniques invasives en 2023 est présentée Figure 15. Les principaux génotypes *emm* sont représentés parmi chaque type de manifestation clinique. Les infections pleuropulmonaires étaient notamment principalement provoquées par des souches de génotype *emm1* ($n=237/375$; 63,2%). Les souches responsables des cas de DHN appartenait par ordre de fréquence aux génotypes *emm1* (53,5%) et *emm12* (12,6%). Le génotype *emm12* était responsable de 7 à 15% de chaque type de manifestation clinique.

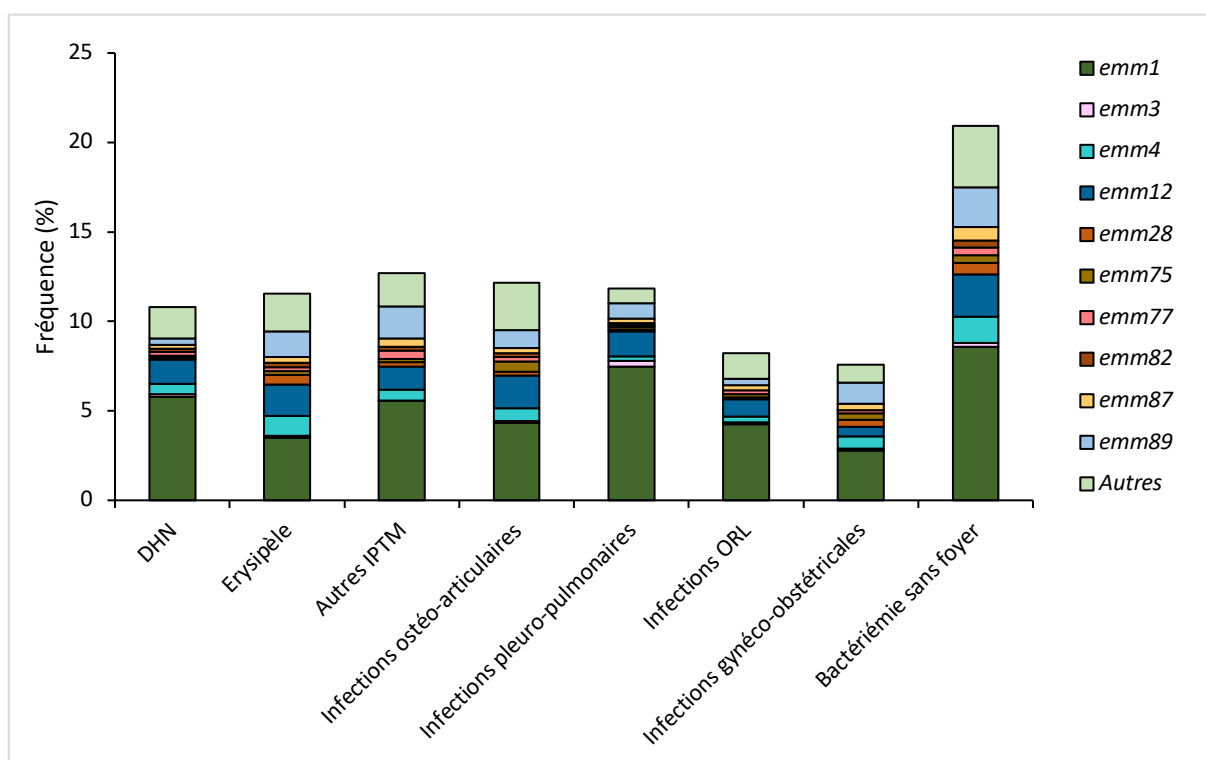


Figure 15. Fréquence des principaux génotypes *emm* parmi les différents types d'infections invasives à SGA en 2023. DHN : dermohypodermite nécrosante ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

3.2.2. Infections à *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B, SGB)

Au cours de l'année 2023, 509 souches de SGB ont été expertisées, auxquelles s'ajoutent 6 prélèvements primaires (5 liquides cérébrospinaux et 1 prélèvement de sang total) négatifs en culture et adressés au CNR à visée diagnostique. L'effectif de souches adressées au CNR était stable par rapport à l'année précédente.

Pour une analyse épidémiologique pertinente, nous avons dé-doublonné les souches : dans les résultats exposés, un cas est représenté par une souche soit un total de 499 cas. Seules les souches responsables d'infections invasives, i.e. souches isolées de sites normalement stériles (hémocultures, liquides cérébrospinaux, liquides issus de ponctions pleurales, articulaires, pus profonds, etc.) ont été considérées dans l'analyse des résultats décrits dans ce rapport, soit un total de 481 cas. Nous avons individualisé deux catégories de patients, i) les nouveau-nés et nourrissons < 1 an et ii) les adultes ≥ 18 ans. Deux infections invasives pédiatriques chez des patients de 6 et 16 ans ont été rapportées au CNR en 2023. Il s'agissait d'une bactériémie sans foyer identifié et d'une infection de la peau et des tissus mous.

A. SGB et infections néonatales invasives

En 2023, 119 épisodes d'infections néonatales (IIN) invasives certaines ont été analysés, en légère baisse par rapport à l'année 2022 (Fig. 16). Compte-tenu de l'incidence moyenne annuelle des bactériémies et méningites à SGB chez les enfants de moins de 1 an en France, estimée par le réseau national EPIBAC à 58,7/100 000 habitants en 2022, le CNR-Strep a collecté et expertisé 34% des souches d'infections néonatales invasives certaines en France en 2022.

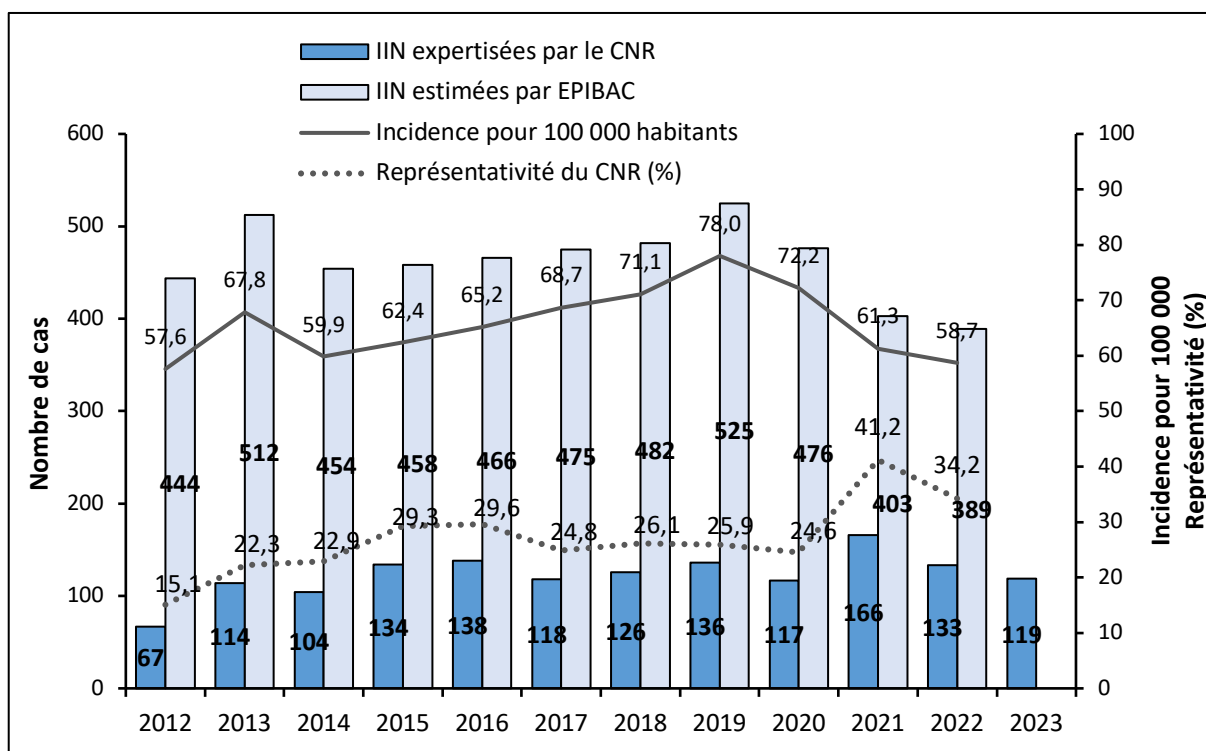


Figure 16. Nombre de cas d'infections invasives néonatales (IIN) expertisées par le CNR-Strep entre 2012 et 2023 et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2022).

La répartition entre les souches responsables d'infections précoces (nouveau-né <7 jours) et d'infections tardives (nouveau-né ≥ 7 jours) au cours des années 2012-2023 est présentée dans la Figure 17. En 2023, les infections précoces et tardives représentaient respectivement 25% et 75% des cas expertisés par le CNR.

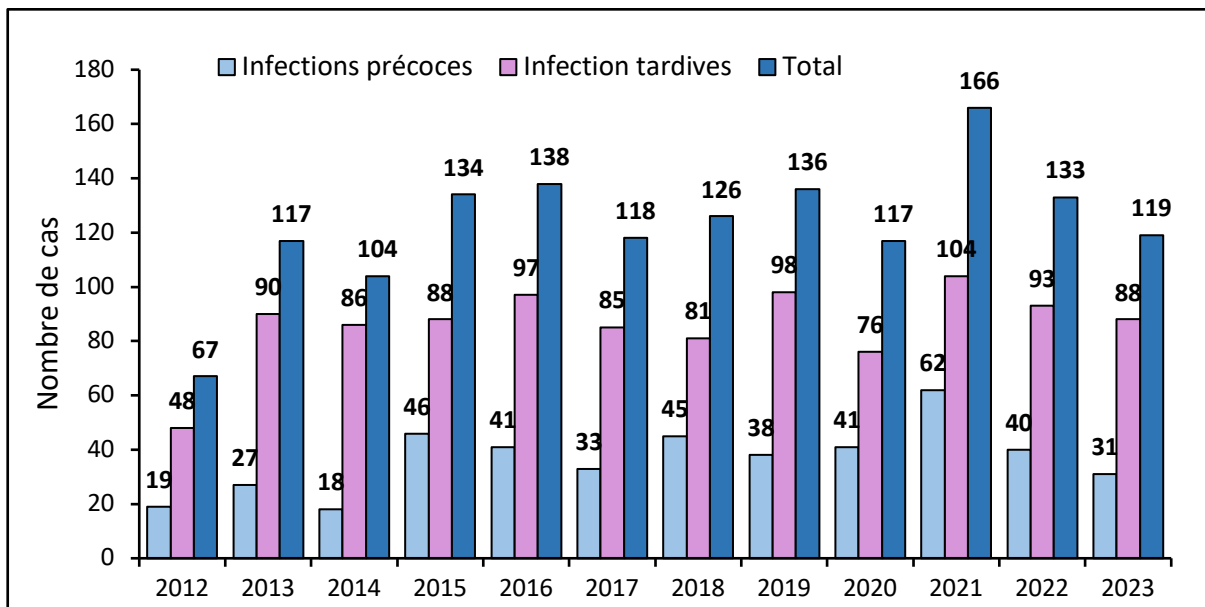


Figure 17. Nombre de cas d'infections invasives néonatales à SGB expertisés par le CNR-Strep en fonction du type d'infection (2012-2023).

Parmi les 119 cas d'infections néonatales rapportés, 5 étaient des infections néonatales récidivantes et 4 des cas groupés survenus chacun chez deux enfants hospitalisés en réanimation néonatale, l'un à 11 jours d'intervalle et l'autre chez des jumeaux à 7 jours d'intervalle.

Infections néonatales précoces à SGB

En 2023, les principales manifestations cliniques des 31 cas d'infection précoce à SGB étaient des bactériémies sans méningite associée (n=27, 87%). Les autres manifestations cliniques étaient des bactériémies avec méningite associée (n=2), un cas d'infection ostéo-articulaire et un cas d'infection pulmonaire (Fig. 18).

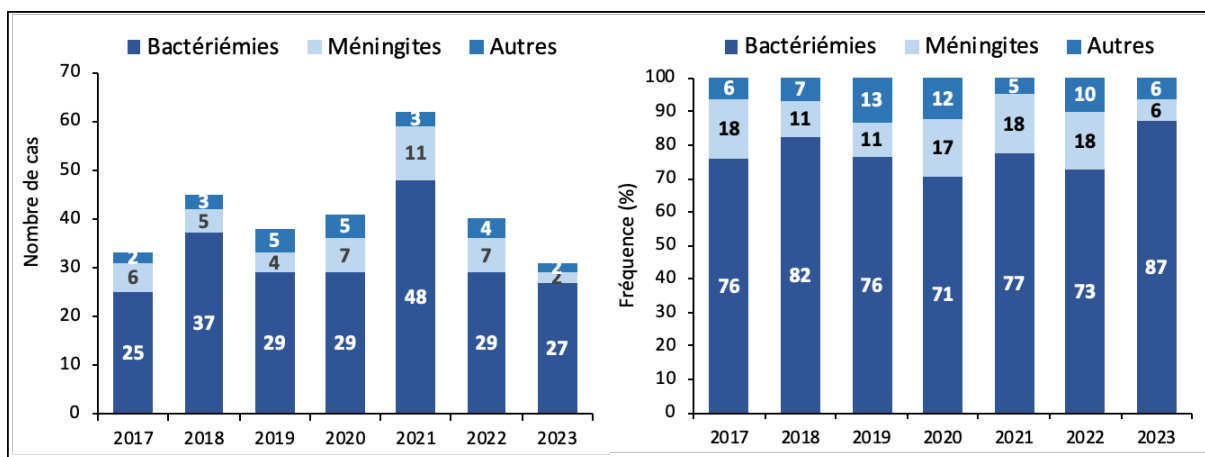


Figure 18. Manifestations cliniques des infections néonatales invasives précoces à SGB rapportées au CNR entre 2017 et 2023.

Infections néonatales tardives à SGB

En 2023, les principales manifestations cliniques des 88 cas d'infection tardive à SGB étaient des méningites (n=42, 48%) suivies par des bactériémies sans méningite associée (n=40, 45%). Les autres manifestations cliniques étaient des arthrites septiques (n=5), un cas de dermohypodermite nécrosante et un cas d'infection pulmonaire

(Fig. 19).

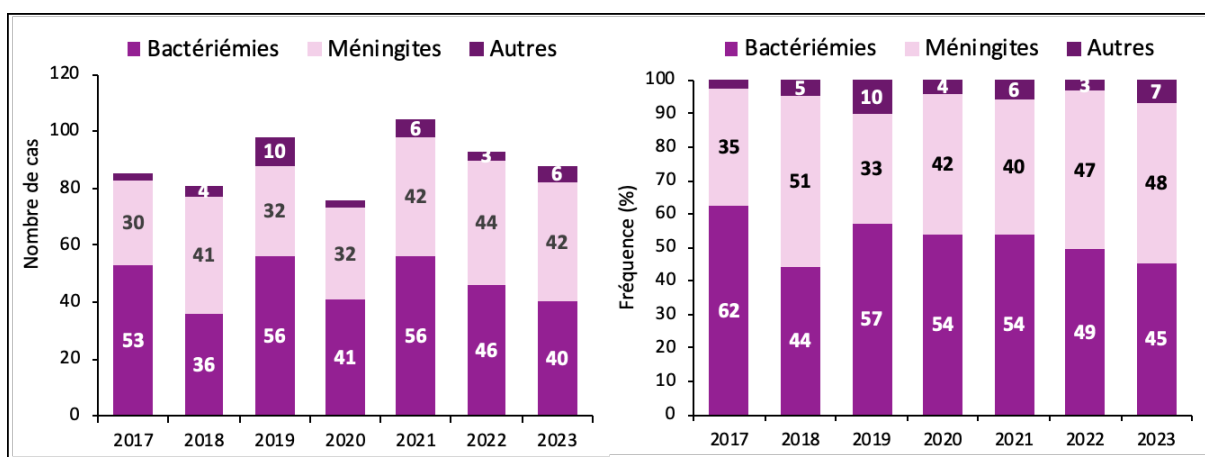


Figure 19. Manifestations cliniques des infections néonatales invasives tardives à SGB rapportées au CNR entre 2017 et 2023.

Typage moléculaire : génotypes capsulaires

En 2023, comme les années précédentes, les SGB responsables des infections néonatales précoces étaient pour près de la moitié de type capsulaire III (n=14, 45%, Fig. 20). Les infections tardives étaient dans 80% des cas dues à des SGB de type capsulaire III (n=70). Près de 90% des cas de méningite étaient dus à des SGB de type capsulaire III (n=38/44, 86%).

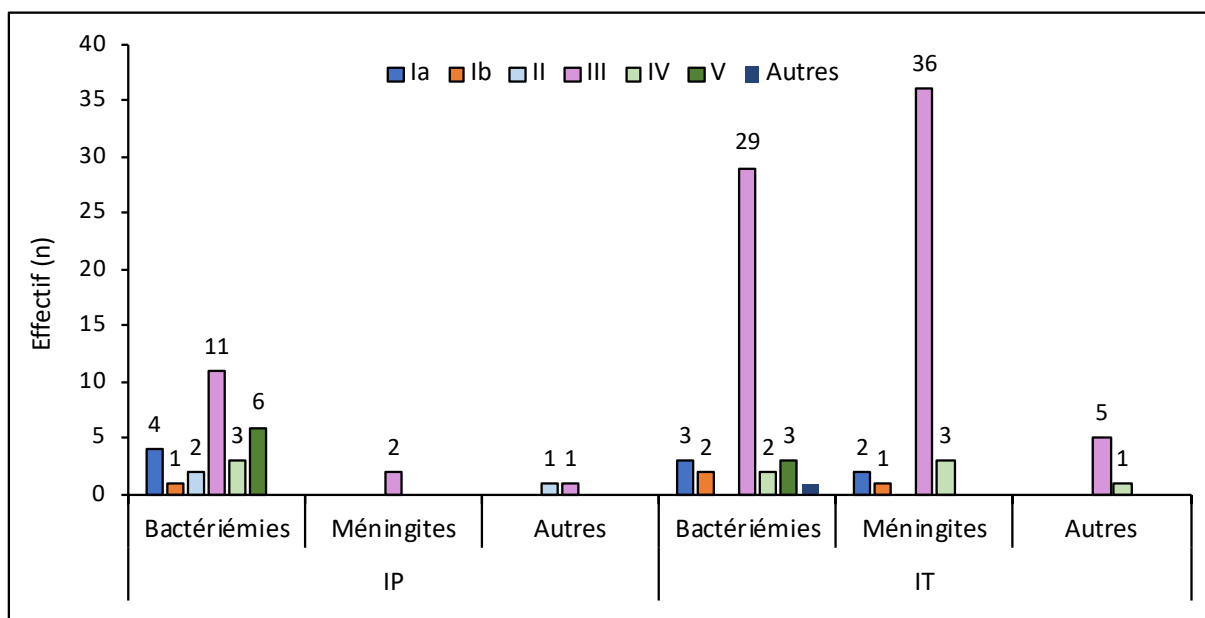


Figure 20. Distribution des types capsulaires de SGB responsables d'infections invasives néonatales en fonction de la symptomatologie clinique en 2023. IP : infection précoce ; IT : infection tardive.

Typage moléculaire : complexe clonal hypervirulent CC-17

En 2023, comme les années précédentes, la quasi-totalité des souches de type capsulaire III responsables d'infections néonatales appartenaient au complexe clonal hypervirulent CC-17 (n=83/84, 99%). De plus, parmi les

9 souches de type capsulaire IV responsables d'infections néonatales, 5 étaient également du CC-17. Au total, 42% des infections précoces, **85% des infections tardives et 93% des méningites étaient dues à des SGB CC-17** (Fig. 21).

Les 5 infections néonatales récidivantes et 1 cas groupé étaient dus à des souches du CC-17, l'autre cas groupé étant dû à des souches de génotype capsulaire la du CC-23.

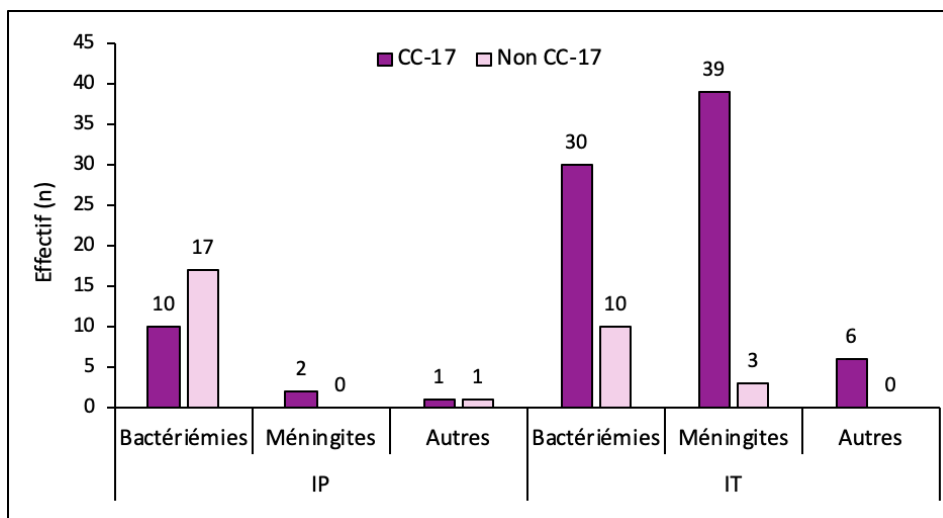


Figure 21. Distribution des SGB CC-17 et non CC-17 responsables d'infections invasives néonatales en fonction de la symptomatologie clinique en 2023. IP : infection précoce ; IT : infection tardive.

B. SGB et infections invasives de l'adulte

En 2023, le CNR a reçu pour expertise 355 souches dé-doublonnées responsables d'infections invasives de l'adulte et deux LCS négatifs en culture et positifs à SGB par détection moléculaire. **Le nombre de souches expertisées par le CNR dans le cadre d'infections invasives de l'adulte est en constante augmentation ($p < 0.001$)**. Ces données sont superposables à celles du réseau EPIBAC qui rapporte un nombre estimé de bactériémies et méningites à SGB sur le territoire national en augmentation régulière depuis plus de 10 ans (Fig 22).

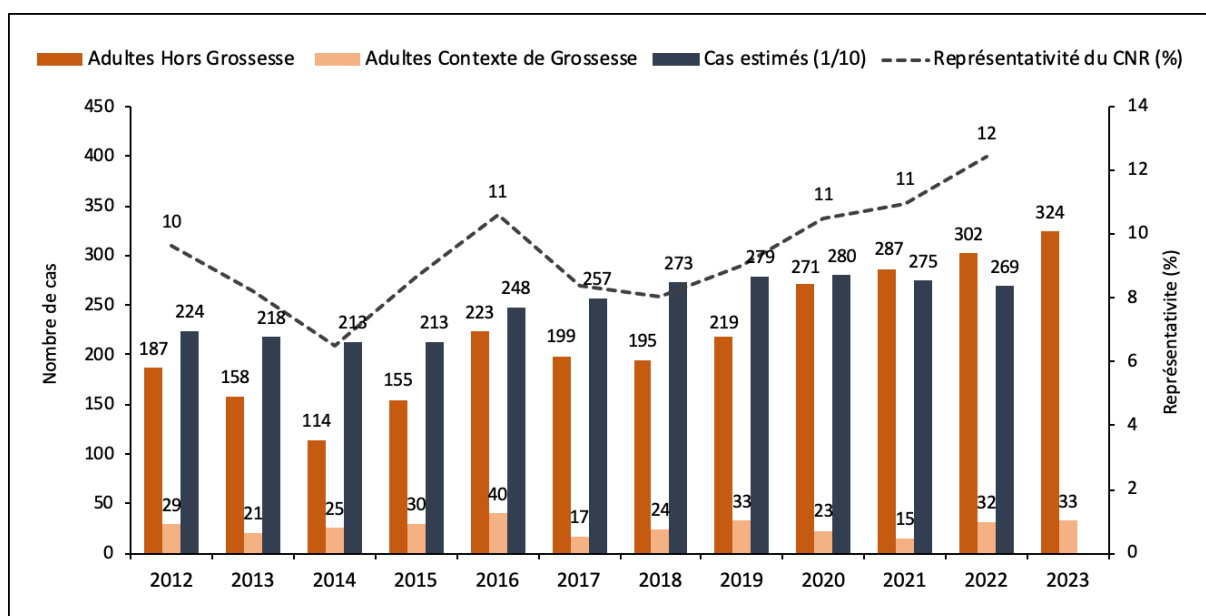


Figure 22. Nombre de cas d'infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR-Strep entre 2012 et 2023 et représentativité nationale au regard des données EPIBAC (2012-2022).

La quasi-totalité des souches expertisées par le CNR correspondait à des cas d'infection hors contexte de grossesse (91%) et la majorité était survenue chez des adultes âgés de plus de 65 ans (n=208, 58%).

Manifestations cliniques, infections hors contexte de grossesse

En 2023, comme les années précédentes, les infections invasives à SGB survenaient principalement chez des patients de plus de 65 ans (n=210, 64,8%) et étaient plus fréquentes chez les patients de sexe masculin (Fig. 23). Le sexe ratio H/F tous âges confondus était de 1,5 (195/129). Les principales manifestations tous âges confondus étaient des bactériémies sans foyer identifié (n=195, 60,2%), des infections ostéo-articulaires (n=53, 16,4%), des infections de la peau et des tissus mous (n=20, 6,2%), des endocardites (n=14, 4,3%), des méningites et infections génito-urinaires (n=13, 4,0%) et des infections pulmonaires (n=12, 3,7%).

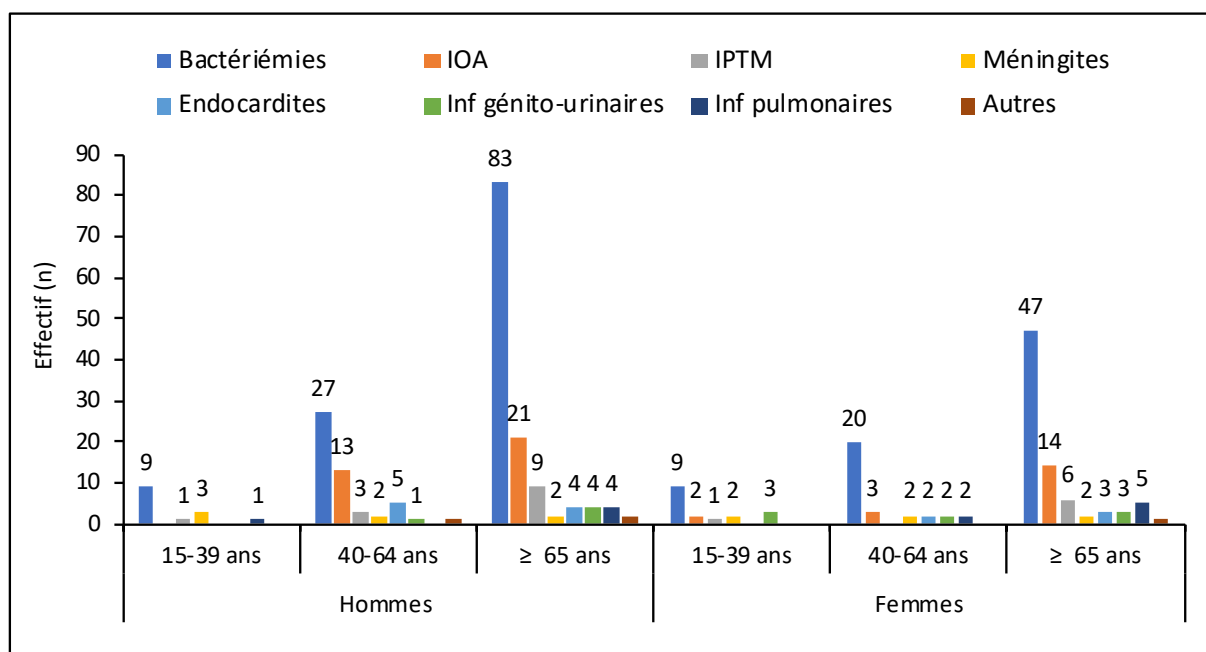


Figure 23. Manifestations cliniques des infections invasives à SGB de l'adulte rapportées au CNR en 2023 en fonction de l'âge et du sexe. IOA : infections ostéo-articulaires ; IPTM : infections de la peau et des tissus mous ; Inf : infections.

Typage moléculaire, infections hors contexte de grossesse

En 2023, comme les années précédentes, la distribution des génotypes capsulaires responsables d'infections invasives de l'adulte était relativement homogène, les génotypes Ia, Ib, II, III, IV et V représentant près de 95% des souches et chacun 12 à 18% du total (Fig. 24 et 25).

Le CC-17 représentait 15% des souches responsables d'infections de l'adulte (71% des souches de type III et 20% des souches de type IV).

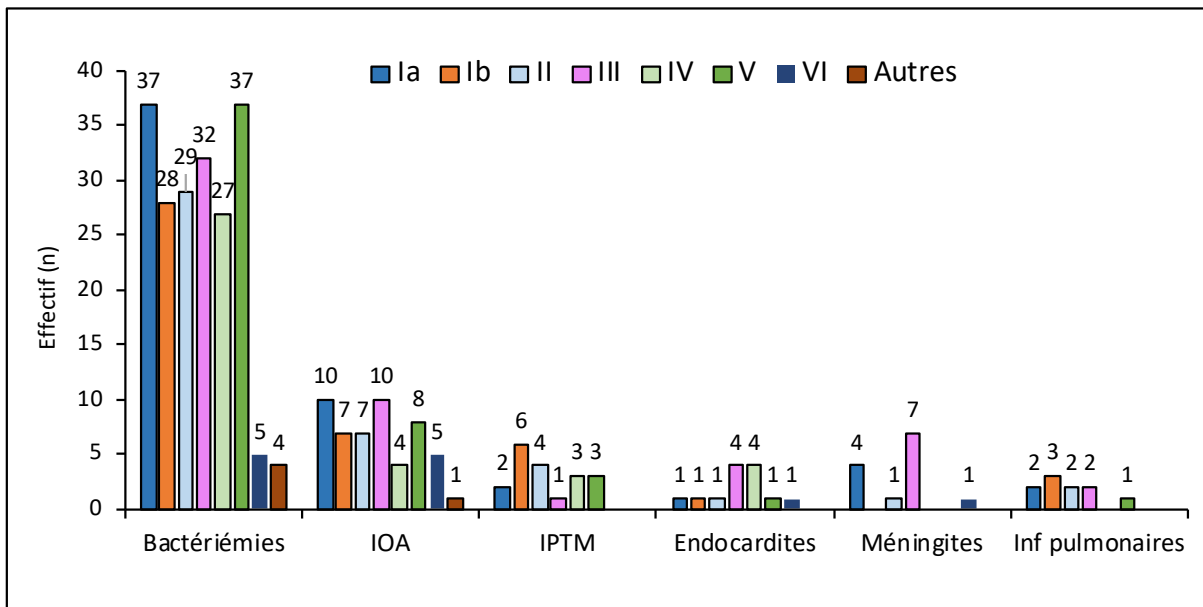


Figure 24. Génotypes capsulaires de SGB responsables des infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR en 2023 en fonction des manifestations cliniques.

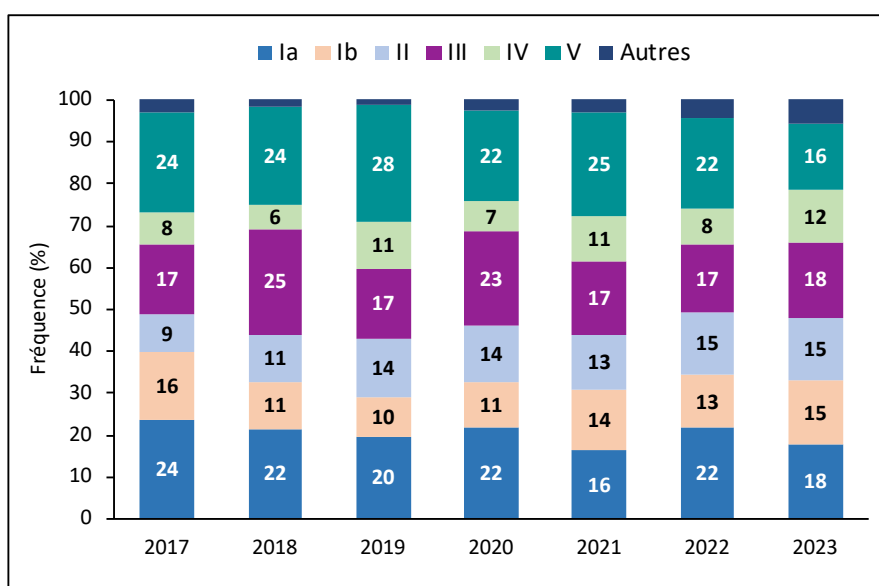


Figure 25. Distribution des génotypes capsulaires de SGB responsables des infections invasives de l'adulte expertisées par le CNR entre 2017 et 2023.

Infections au cours de la grossesse

En 2023, 33 souches de SGB associées à des infections invasives de l'adulte dans un contexte de grossesse ont été adressées au CNR. Les manifestations cliniques associées étaient des infections intra-utérines (n=23) et des bactériémies (n=10). La distribution des génotypes capsulaires était similaire à celle des infections de l'adulte hors contexte de grossesse. Les souches du CC-17 représentaient 24% du total (n=8), soit légèrement surreprésentées par rapport aux infections hors contexte de grossesse, en accord avec nos données précédentes (Plainvert et al. J Infect Dis 2022).

3.2.3. Infections à *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)

L'espèce *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) appartenant au groupe des streptocoques bêta-hémolytiques représente la 3^{ème} espèce commensale responsable d'infections invasives humaines. Depuis 2017, 961 isolats non redondants de SDSE responsables d'infections invasives ont été reçus par le CNR-Strep auxquels viennent s'ajouter les 361 isolats reçus en 2023 (Fig. 26). Le recrutement des souches invasives de SDSE par le CNR-Strep ne cesse d'augmenter chaque année. Ainsi, contrairement à ce qui a été observé pour le SGA, l'épidémiologie des infections invasives à SDSE n'a pas été modifiée durant les années 2020-2021 marquées par la pandémie de Covid-19. Les données épidémiologiques décrites dans d'autres pays européens soulignent la part croissante de l'espèce SDSE dans les infections invasives à streptocoques (Rantala *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014., Oppegaard *et al.* Emerg Infect Dis. 2023, Itzek *et al.* Pathogens. 2023).

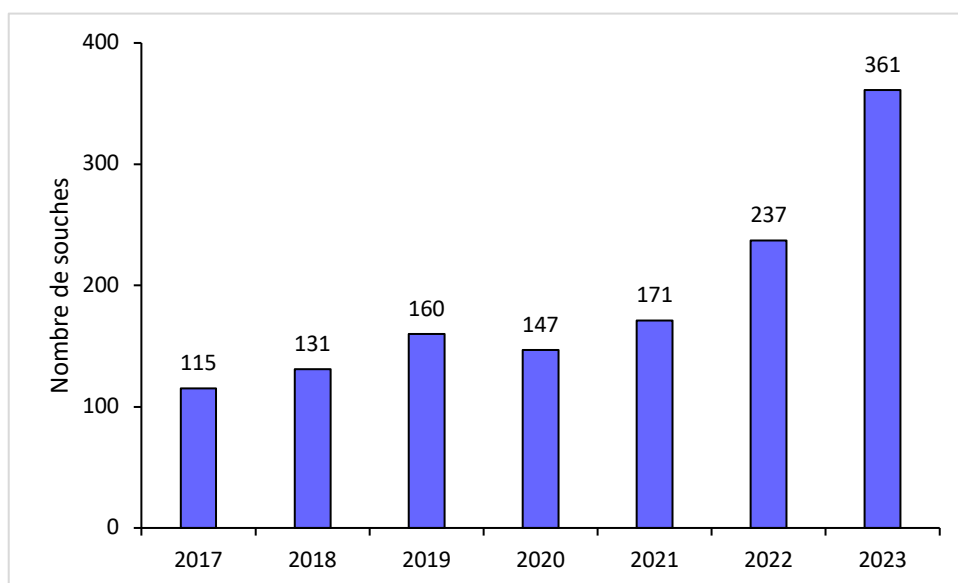


Figure 26. Recrutement des souches invasives de SDSE par le CNR-Strep (2017-2023).

Origine des prélèvements et manifestations cliniques

En 2023 comme les années précédentes, la très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (n=278 ; 77%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements ostéo-articulaires (n=48 ; 13%) et de la peau et des tissus mous (n=21 ; 6%).

Les caractéristiques cliniques des cas d'infections invasives à SDSE sont détaillées ci-dessous (Fig. 27). En 2023, comme depuis 2017, ce sont les IPTM qui prédominaient (n=136 ; 38), suivies par les bactériémies sans foyer identifié (n=105 ; 29) et les infections ostéo-articulaires (n=66 ; 18%). Les infections gynéco-obstétricales (n=3) ne représentaient que 1,8% des infections invasives à SDSE.

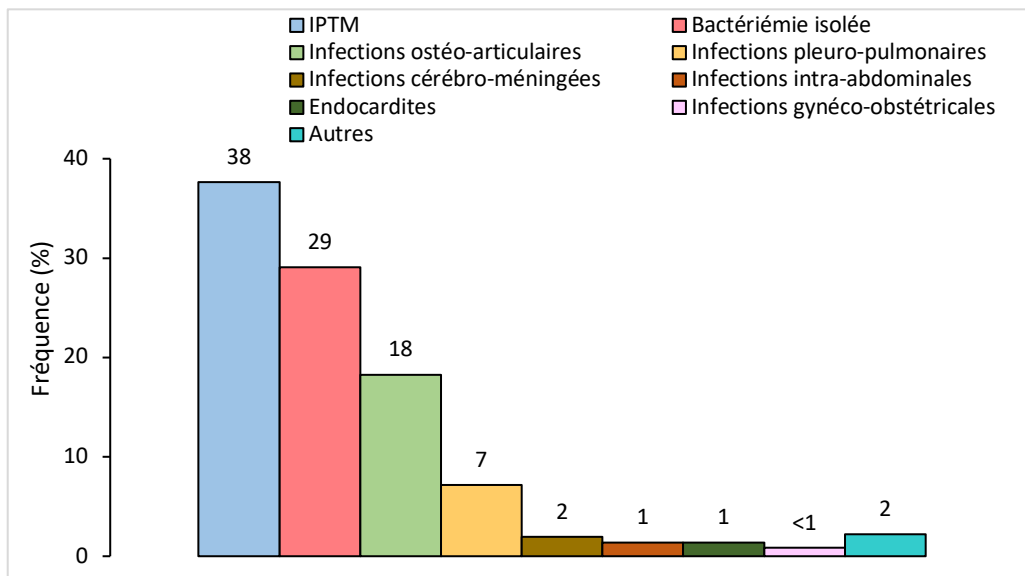


Figure 27. Manifestations cliniques des infections invasives à SDSE expertisées par le CNR-Strep en 2023. IPTM : infections de la peau et des tissus mous.

En 2023 comme les années précédentes, la survenue des infections invasives à SDSE est très variable selon les tranches d'âges considérées, très peu fréquentes chez les enfants et particulièrement plus fréquentes à partir de 65 ans. L'âge médian des patients s'élève à 76 ans et le ratio homme/femme est de 1,9.

Caractéristiques phénotypiques et moléculaires

L'espèce SDSE comprend des souches humaines appartenant aux groupes de Lancefield C ou G et plus rarement 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.

La fréquence des sérogroupes identifiés en 2023 place le séro groupe G en tête avec 65% des isolats ; le séro groupe C représente 31% des isolats et le séro groupe A 4%.

Comme pour le SGA, le typage du gène *emm* codant la protéine M a été réalisé. Une cinquantaine de génotypes *emm* différents ont été identifiés depuis 2017 (Fig. 28). En 2023, les quatre génotypes *emm* dominants étaient stG62647, stG245, stG485 et stC74A, représentant respectivement 25% et chacun 11% de l'ensemble des souches expertisées en 2023. Ces données sont en accord avec Oppegaard *et al.* (Sci Rep. 2017, PMID : 28790435) qui rapporte l'émergence du génotype stG62647 responsable d'infections sévères chez l'adulte.

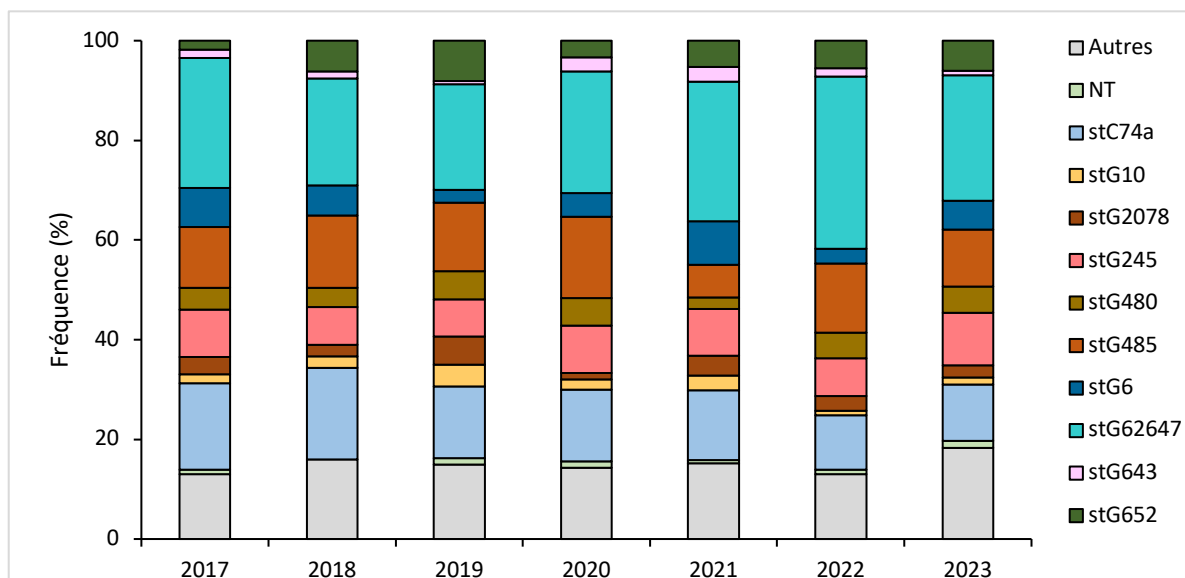


Figure 28. Fréquence des principaux génotypes emm des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2017-2023). NT :non typables.

Le gène de toxine ou superantigène *spegg* a été détecté parmi 212 souches de SDSE (59%) et notamment 98,9% des souches de génotype stG62647. Les autres génotypes *emm* prédominants, stG245, stG485 et stC74A, possédaient le gène *spegg* dans respectivement 26,3%, 53,7% et 34,1% des cas. Toutefois, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre un génotype particulier ou la présence de *spegg* et la sévérité des manifestations cliniques rapportées.

3.2.4. Autres streptocoques et espèces apparentées aux streptocoques

En 2023, le CNR-Strep a reçu pour expertise 133 souches de streptocoques d'espèces autres que *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ou *S. pyogenes* ainsi que des souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques. La nature de la demande des correspondants en lien avec ces souches était soit la confirmation de l'espèce soit la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques notamment des bêta-lactamines (souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération). Le détail de ces 133 souches parmi les différentes espèces de streptocoques est énuméré ci-dessous.

Parmi ces souches sont incluses 14 souches de streptocoques commensales ou pathogènes chez les animaux responsables de zoonoses. Ces infections surviennent le plus souvent à la suite d'un contact contaminant avec l'animal source de l'infection. En 2023, il s'agissait des espèces de streptocoques bêta-hémolytiques suivantes : *S. canis* (groupe G ; n=7), *S. equi* subsp. *zoepidemicus* (groupe C ; n=4) et *S. suis* (n=3).

Le nombre de souches de streptocoques *viridans* caractérisés par une absence d'hémolyse ou une hémolyse de type alpha sur gélose au sang frais, s'élevait à 109 et regroupait les espèces listées dans le Tableau II.

Enfin, 10 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques ont été expertisées, celles-ci appartenaient aux genres *Gemella* (n=4), *Granulicatella* (n=2), *Abiotrophia* (n=1), *Aerococcus* (n=1), *Lactococcus* (n=1) et *Pediococcus* (n=1).

Tableau II. Distribution des 109 souches de streptocoques *viridans* expertisées par le CNR-Strep en 2023 parmi les différents groupes de streptocoques.

Gr. <i>anginosus</i> (n=32)	Gr. <i>mitis</i> (n=30)	Gr. <i>mutans</i> (n=1)	Gr. <i>bovislequinus</i> (n=25)	Gr. <i>sanguinis</i> (n=17)	Gr. <i>salivarius</i> (n=4)
<i>S. anginosus</i>	<i>S. australis</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. gordonii</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>S. constellatus</i>	<i>S. cristatus</i>		<i>S. infantarius</i>	<i>S. parasanguinis</i>	<i>S. vestibularis</i>
<i>S. intermedius</i>	<i>S. massiliensis</i>		<i>S. pasteurianus</i>	<i>S. sanguinis</i>	
	<i>S. mitis</i>				
	<i>S. oralis</i>				
	<i>S. peroris</i>				
	<i>S. pneumoniae</i>				

La très grande majorité des souches a été isolée par hémoculture (n=94 ; 71%) et dans une moindre mesure à partir de prélèvements ostéo-articulaires (n=9 ; 7%) et pleuropulmonaires (n=7 ; 5%).

Ces 133 souches de streptocoques et espèces apparentées avaient été isolées pour 9 d'entre elles (7%) dans le cadre d'infections pédiatriques. S'agissant des 124 souches isolées chez l'adulte, 46 souches (37%) avaient été isolées chez des femmes dont l'âge médian s'élevait à 74 ans et 78 souches (63%) provenaient de patients masculins avec un âge médian de 74 ans.

L'effectif de souches reçues étant insuffisant pour une surveillance épidémiologique des souches responsables d'infections invasives et de leur sensibilité aux antibiotiques, le CNR-Strep a prévu de solliciter ses correspondants au printemps 2024 pour une enquête ponctuelle dans la continuité de celle déjà réalisée avec succès en 2021 (Plainvert *et al.* Microbiol Spectrum 2023). Cette enquête consistera en l'envoi systématique par les correspondants du CNR de toutes les souches invasives de streptocoques *viridans* isolées sur une période 2 mois.

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

3.3.1 Définitions

La détermination de la sensibilité 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/EUCAST, à l'exception des souches de SGA pour lesquelles l'antibiogramme des souches annoncées sensibles n'est pas contrôlé. Pour les souches de SGA, l'antibiogramme peut également être réalisé par technique automatisée de microdilution en milieu liquide (automate Vitek® 2, bioMérieux, carte AST-ST03). La souche contrôle utilisée recommandée par le CA-SFM est la souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 testée toutes les 2 semaines par diffusion et en milieu liquide. En 2023 le référentiel en vigueur dans le laboratoire était le CA-SFM/EUCAST 2022_V1.0 pour l'ensemble des molécules testées (bêta-lactamines, gentamicine, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, vancomycine, teicoplanine, linézolide, rifampicine et lévofloxacine), à l'exception de l'amikacine dont l'interprétation se réfère au référentiel CA-SFM 2013 (<http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2013vjuin.pdf>).

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été complétée pour chaque souche de streptocoque non bêta-hémolytique ou d'espèce apparentée par la détermination de la CMI en milieu gélosé aux bêta-lactamines suivantes: pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone. Devant chaque souche de streptocoque résistante à l'érythromycine et sensible à la lincomycine, le caractère inductible de cette résistance a été recherché par la mise en évidence d'une image d'antagonisme par technique de diffusion (DD-test). La sensibilité réduite aux fluoroquinolones (FQ) a été systématiquement dépistée à l'aide d'un disque de norfloxacine et confirmée par la mesure des CMI de la lévofloxacine et de la moxifloxacine à l'aide de la méthode E-test. La résistance aux FQ a été retenue lorsque la CMI de la lévofloxacine était >2 mg/L. Les souches étaient interprétées de sensibilité diminuée aux FQ lorsque la CMI de la lévofloxacine était ≤ 2 mg/L et que le diamètre d'inhibition de la norfloxacine était inférieur à 12 mm.

Devant la mise en évidence de phénotypes de résistance aux macrolides, à la tétracycline et aux aminoglycosides les déterminants génétiques support de la résistance étaient recherchés par PCR multiplexe et par WGS lorsque les techniques de PCR conventionnelles étaient mises en défaut.

3.3.2 SGA et sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches de SGA expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restaient sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime) et aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine). Alors que pour la première fois depuis 2012, une souche de SGA de génotype *emm44* présentant un haut niveau de résistance à la gentamicine avait été isolée en 2022, deux autres souches du même phénotype ont été isolées en 2023. Ce phénotype, confirmé par la détection de l'enzyme bi-fonctionnelle *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*, reste exceptionnel. Ces deux souches vont faire l'objet d'un séquençage complet de leur génome à des fins de comparaison avec la souche isolée en 2022. En effet, toutes trois, d'origine communautaire, ont été isolées sur une période de 6 mois et proviennent d'un même CHU. La résistance aux FQ (CMI de la lévofloxacine >2 mg/L) ne concernait que 15 souches en 2023, soit 0,5% de l'ensemble des souches de SGA analysées. Elle concernait 13 génotypes *emm* différents.

Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

L'évolution de la fréquence de la résistance aux MLS des souches invasives de SGA est présentée Figure 29. Concernant les souches pédiatriques, le taux de résistance à l'érythromycine, stable et très faible ($< 3\%$) jusqu'en 2019, avait augmenté pour atteindre 9,7% en 2021 ($n=3/31$). Ce taux est revenu aux fréquences habituellement observées en 2023 (2,9%). Les souches invasives de l'adulte présentaient un taux de résistance aux MLS également faible autour de 4% jusqu'en 2018 ; celui-ci a par la suite progressivement atteint 10,4% en 2021 et s'est stabilisé à 7,6% en 2023. On note donc en 2023 par rapport à 2022, une **stabilisation du niveau de résistance à l'érythromycine des souches pédiatriques (autour de 3%) et une diminution à 7,6% pour les souches de l'adulte**. Ces évolutions sont le reflet des clones circulants parmi les populations adultes et pédiatriques qui présentent une grande hétérogénéité dans leurs taux de résistance aux MLS. Ainsi les génotypes *emm1* et *emm3*, les plus fréquemment retrouvés lors des SCTS, ne présentaient une résistance aux MLS que dans respectivement 0,8% et 0% des cas en 2023. Au contraire les génotypes *emm77* et *emm82* étaient associés à un taux de résistance au MLS s'élevant à 79,7% et 17,2% en 2023.

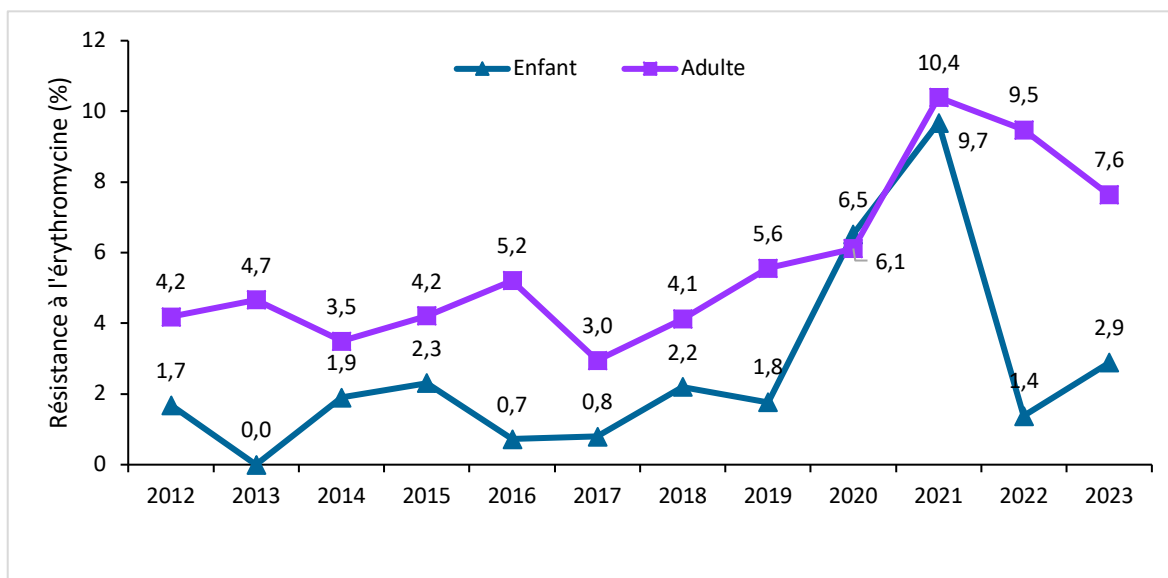


Figure 29. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches invasives de SGA expertisées par le CNR (2012-2023).

Parmi les 141 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2023, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 38 souches (27,0%), MLS_B inducible pour 85 souches (60,3%) et 18 souches (12,8%) présentaient un phénotype M. La caractérisation des déterminants génétiques de la résistance aux macrolides et apparentés est présentée Figure 30. Le gène *mef(A)* codant pour un système d'efflux spécifique des macrolides à 14 et 15 atomes de carbone a été identifié chez les 18 souches présentant le phénotype M. Le phénotype MLS_B inducible (n=85) était lié à la présence du gène *erm(A)* pour 44 souches (52%), *erm(B)* pour 32 souches (38%) et *erm(T)* pour 8 souches (9%) ; le phénotype MLS_B constitutif identifié chez 38 souches, était lié à *erm(B)* pour 30 souches (79%) et *erm(A)* pour 8 souches (21%). Pour une seule souche de SGA, le déterminant génétique en lien avec la résistance à l'érythromycine n'a pas pu être mis en évidence. Cette souche a été séquencée, l'analyse de son génome est en cours.

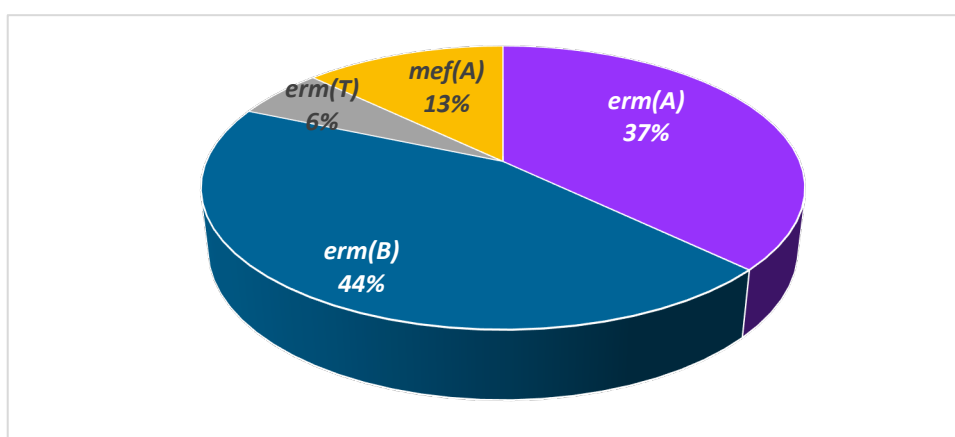


Figure 30. Fréquence des gènes de résistance chez les 141 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR en 2023.

Parmi les 141 souches invasives de SGA résistantes aux MLS expertisées par le CNR-Strep en 2023, 31 génotypes *erm* différents ont été identifiés (Fig. 31). Sur la période 2012-2023, le génotype *erm77* est prédominant chaque année à l'exception de 2012, représentant 33% des souches résistantes en 2023. La diminution de la fréquence

de la résistance à l'érythromycine observée chez les souches pédiatriques en 2022 était à mettre en rapport avec la recrudescence des souches de génotypes *emm1* et *emm12* pour lesquelles la résistance aux MLS est rare (< 2%). Les souches de génotype *emm77*, les plus fréquentes parmi les souches résistantes aux MLS en 2023 (n=47), étaient porteuses du gène *erm(A)* pour 36 d'entre elles (77%) et présentaient toutes une co-résistance à la tétracycline à l'exception de 2 souches.

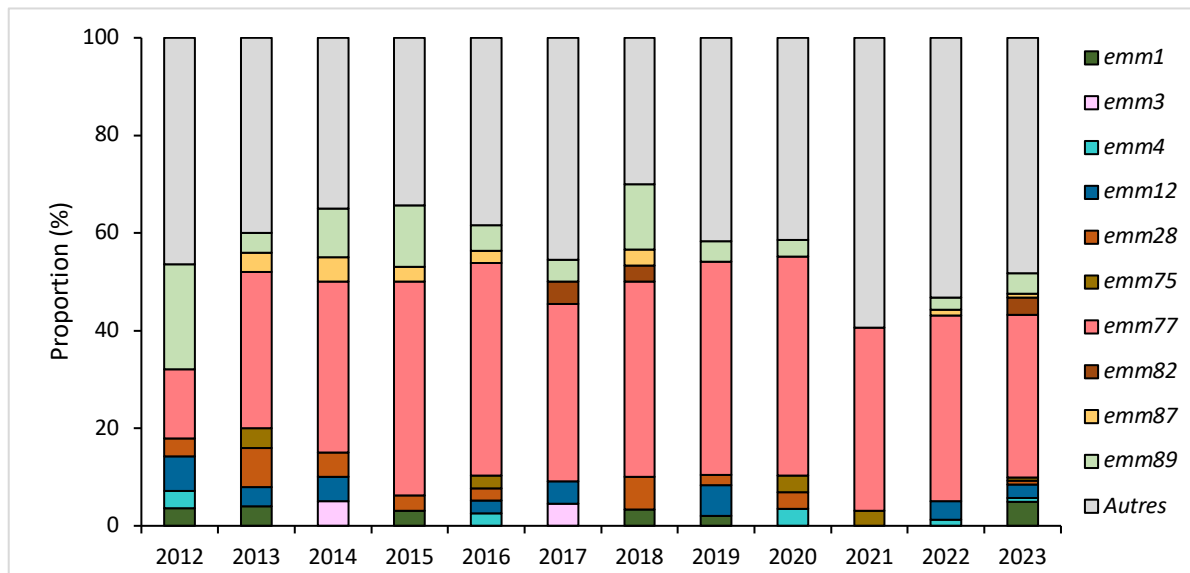


Figure 31. Proportion des principaux génotypes emm parmi les souches invasives de SGA résistantes à l'érythromycine (2012-2023).

L'évolution de la résistance aux MLS est un marqueur épidémiologique important dont la surveillance attentive au cours des années à venir sera fondamentale. L'émergence d'un clone résistant ou la diffusion d'un élément génétique support de cette résistance aux MLS et en particulier à la clindamycine, anti-infectieux majeur pour le traitement des syndromes toxiques, devra faire l'objet d'une surveillance attentive.

Tétracycline

L'évolution de la fréquence de la résistance à la tétracycline des souches invasives de SGA est présentée Figure 32. **En 2023, 20,9% des souches de SGA isolées chez l'adulte et 9,2% des souches pédiatriques étaient résistantes à la tétracycline.** Exception faite de l'année 2021 caractérisée par un nombre très réduit de souches de SGA expertisées par le CNR-Strep, l'évolution de la résistance à la tétracycline des souches pédiatriques est globalement stable, autour de 9%, contrairement à celle des souches de SGA isolées chez l'adulte qui a tendance à augmenter depuis 2012.

Les gènes de résistance à la tétracycline ont été recherchés chez les 390 souches de SGA résistantes. Leur répartition était la suivante: 305 souches étaient porteuses du gène *tet(M)*, 45 souches possédaient le gène *tet(O)*, 2 souches possédaient le gène *tet(L)*, 2 autres souches possédaient le gène *tet(T)* et une souche possédait le gène *tet(S)*. Des associations de gènes de résistance à la tétracycline ont été retrouvées chez 35 souches qui avaient à la fois les gènes *tet(M)* et *tet(L)* (Fig. 33). Les 390 souches résistantes à la tétracycline regroupaient 67 génotypes *emm* différents parmi lesquels le génotype *emm 77* représentait 13,8% (n=54) des souches. Les génotypes *emm1* et *emm12*, les plus fréquemment identifiés en 2023, présentaient une résistance à la tétracycline dans respectivement 0,5% et 2,2% des cas, contrairement aux génotypes *emm77* et *emm82* associés à un taux de résistance à la tétracycline s'élevant à 91,5% et 17,2%.

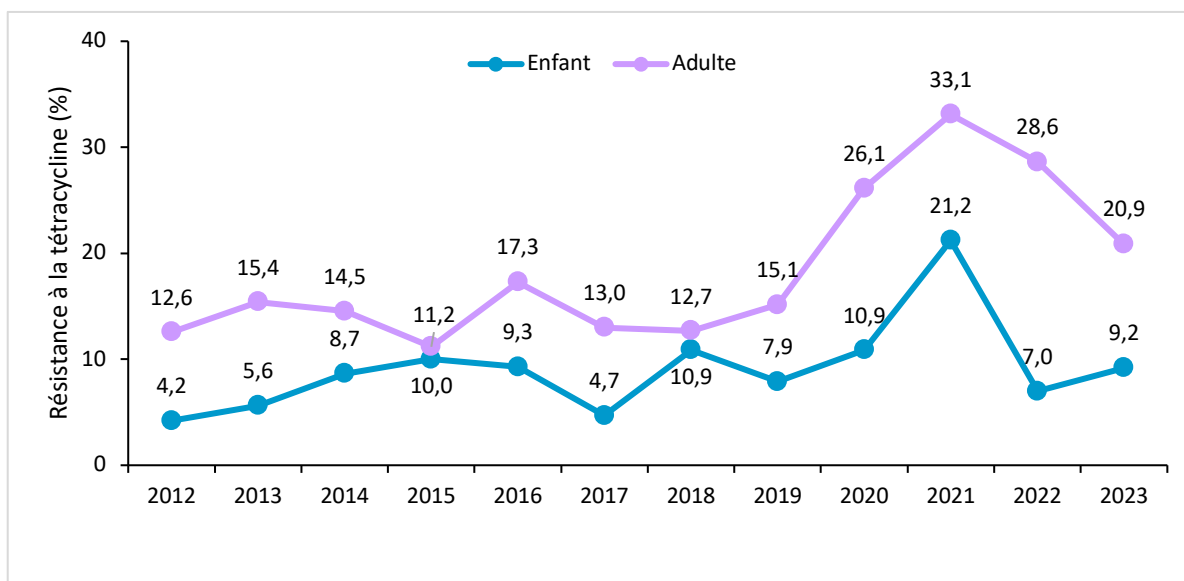


Figure 32. Évolution de la résistance à la tétracycline des souches invasives de SGA expertisées par le CNR (2012-2023).

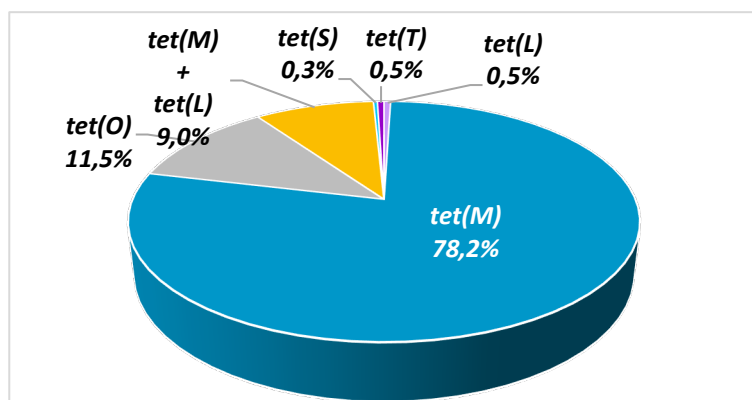


Figure 33. Fréquence des gènes de résistance chez les 390 souches invasives de SGA résistantes à la tétracycline en 2023.

Parmi les 390 souches de SGA résistantes à la tétracycline, 125 (32,1%) présentait une résistance associée à l'érythromycine et à la clindamycine dont le support génétique était *erm(A)* pour 49 souches et *erm(B)* pour 55 souches. Quinze souches présentaient une résistance à la tétracycline associée à l'érythromycine seule via le déterminant génétique *mef(A)*.

Le niveau de résistance aux MLS et à la tétracycline chez les souches de SGA isolées en 2023 reste bas pour les souches les plus fréquentes de génotype *emm1* et *emm12*. En revanche les souches de génotype *emm77* constituent un clone présentant une co-résistance aux MLS et à la tétracycline. Ce clone fait l'objet d'une surveillance attentive.

3.3.3 SGB et sensibilité aux antibiotiques

Bêta-lactamines, glycopeptides, linézolide

À ce jour aucune modification de sensibilité aux bêta-lactamines n'a été détectée chez les SGB en France. Par ailleurs, aucune souche résistante aux glycopeptides ou au linézolide n'a été rapportée au CNR.

Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

La résistance aux MLS des souches invasives de SGB expertisées par le CNR-Strep était de 31,3% en 2023 (Fig. 34). La résistance aux MLS est stable chez l'adulte. L'augmentation de la résistance aux macrolides observée pour les souches invasives néonatales entre 2007 et 2019 (Plainvert *et al.* Emerg Infect Dis. 2020) semble s'être stabilisée et atteignait 31,9% en 2023. Ce phénomène est en lien avec la prépondérance des souches du CC-17 et l'émergence d'un sous-type multirésistant aux antibiotiques parmi les souches néonatales (cf. infra).

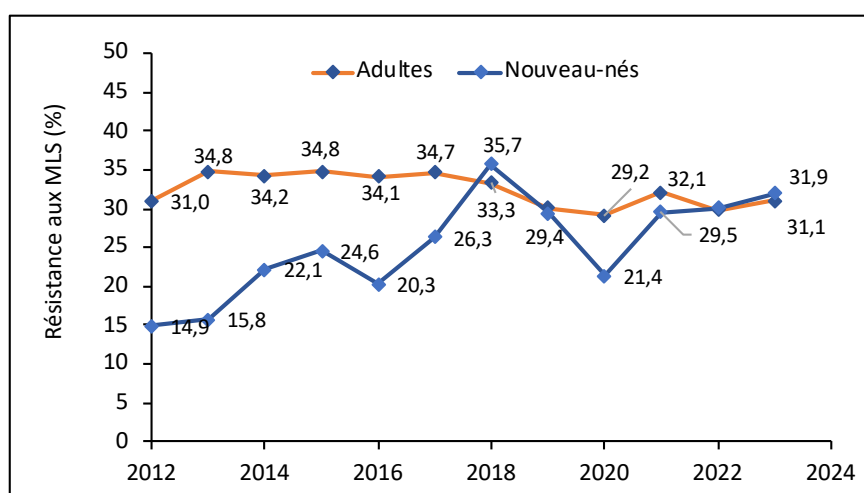


Figure 34. Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches de SGB responsables d'infections invasives entre 2012 et 2023.

Le taux de résistance aux MLS était important pour tous les types capsulaires, allant de 20% pour le type IV à 41% pour le type Ib en 2023. Les phénotypes des 148 souches de SGB responsables d'infection invasive tous âges confondus et résistantes aux MLS en 2023 se répartissaient comme suit : MLS_B constitutif 40,5% (n=60), MLS_B inducible 40,5% (n=60), M 18,3% (n=27) et LS_A 0,7% (n=1, souche de type IV isolée d'une hémoculture dans un contexte de pyélonéphrite). Cette répartition était similaire aux années précédentes.

Un déterminant génétique de résistance aux MLS a été identifié pour toutes les souches. Le gène *mef(A)* qui confère une résistance isolée aux macrolides à 14 et 15 atomes de carbone a été identifié chez toutes les souches de phénotype M. Le phénotype MLS_B constitutif était lié aux déterminants *erm(A)* et *erm(B)* dans 17% (n=10) et 83% (n=51) des cas respectivement. Le phénotype MLS_B inducible était lié aux déterminants *erm(A)* et *erm(B)* dans 38% (n=23) et 62% (n=37) des cas respectivement. La souche de phénotype LS_A portait les déterminants génétiques *Inu(B)* et *Isa(E)*.

Tétracyclines

La résistance aux tétracyclines chez les SGB reste stable à un niveau très élevé. Elle concernait 85% des souches responsables d'infections invasives en 2023, légèrement plus élevée parmi les souches d'infections néonatales par rapport aux souches adultes (Fig. 35). Le taux de résistance aux tétracyclines était important pour tous les types capsulaires, allant de 73,2% pour le type IV à 92,7% pour le type III.

En 2023, comme les années précédentes, la résistance aux tétracyclines était très largement due au seul déterminant *tet(M)* pour 84,1% des souches (338/402). Le déterminant *tet(O)* a été identifié chez 14,7% des souches (n=59) alors que les combinaisons des déterminants *tet(M)* + *tet(L)* et *tet(M)* + *tet(S)* ont été identifiées respectivement chez 4 et 1 souches. La fréquence du déterminant *tet(O)* parmi les souches résistantes aux

tétracyclines est en constante augmentation depuis 10 ans. En 2023, comme les années précédentes, sa fréquence parmi les souches invasives néonatales était plus élevée que parmi les souches isolées chez l'adulte (24,3% vs. 11,0%, $p < 0,001$), en lien avec l'expansion du sous-clone CC-17 multi-résistant hébergeant les déterminants *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* précédemment décrit (Plainvert *et al.* Emerg Infect Dis. 2020). Celui-ci représentait 16,8% des souches d'infection néonatale invasive en 2023 (23/119), en augmentation par rapport à l'année 2022 où il représentait 11% des cas (14/133, $p=0.049$).

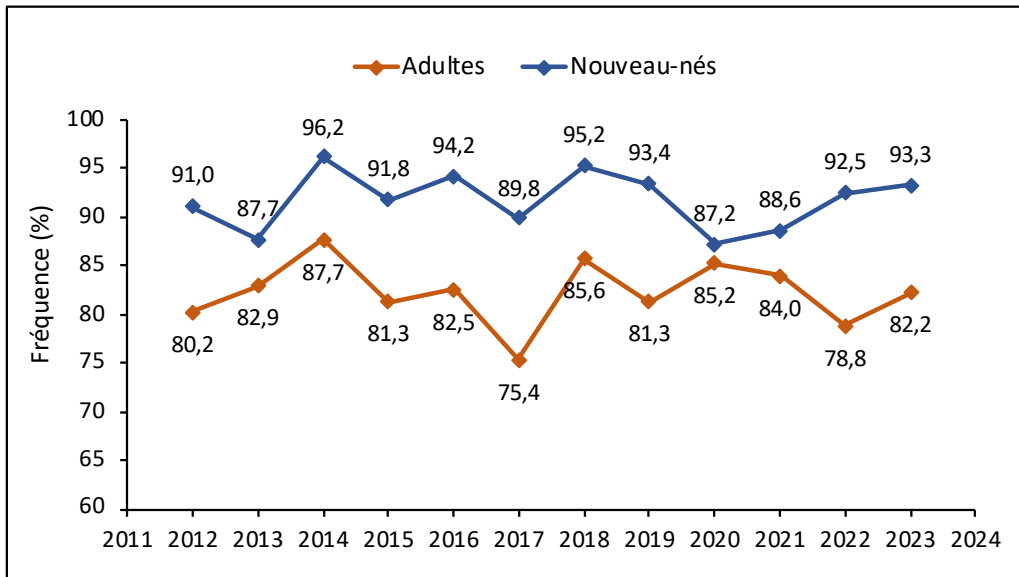


Figure 35. Évolution de la résistance aux tétracyclines des souches de SGB responsables d'infections invasives entre 2012 et 2023.

Aminosides

La résistance à haut niveau parmi les souches responsables d'infections invasives aux deux molécules testées par le CNR, amikacine selon les recommandations du CA-SFM 2013, et gentamicine, selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST 2022, est représentée Figure 36. Toutes les souches isolément résistantes à haut niveau à l'amikacine portaient le déterminant génétique *aphA-3* et toutes celles résistantes à haut niveau à l'amikacine et à la gentamicine portaient le déterminant *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia*.

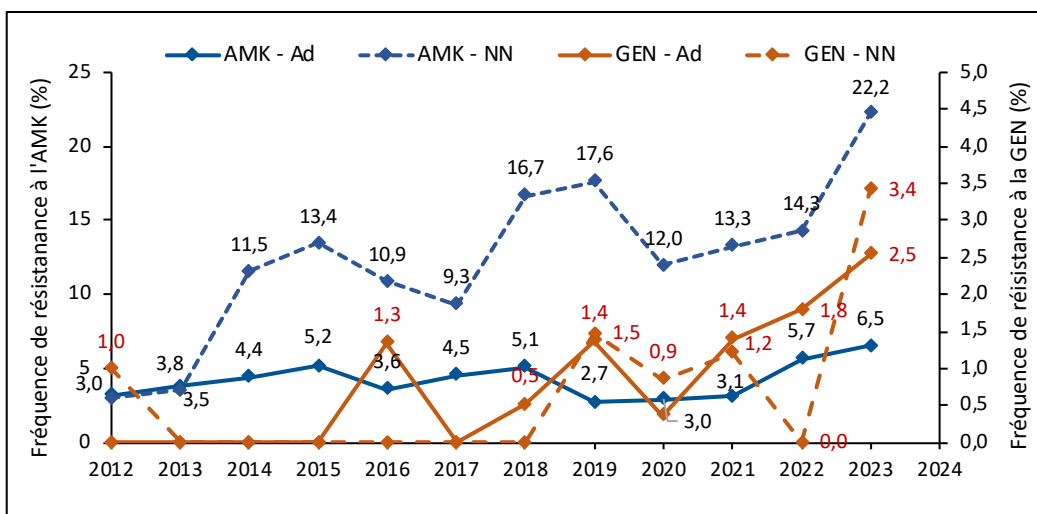


Figure 36. Évolution de la résistance à l'amikacine (AMK) et à la gentamicine (GEN) des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte (Ad) et du nouveau-né (NN) expertisées par le CNR entre 2012 et 2023.

Alors que la fréquence de résistance à haut niveau à l'amikacine parmi les souches de SGB isolées chez l'adulte est restée relativement stable et <10%, elle a été multipliée par 5 parmi les souches isolées chez le nouveau-né au cours des 10 dernières années et concernait 22,2% des isolats en 2023. Cette augmentation est en lien avec l'expansion du clone CC-17 multirésistant portant les déterminants génétiques *tet(O)*, *erm(B)* et *aphA-3* évoqué plus haut.

Par ailleurs, la **résistance de haut niveau à la gentamicine était également en augmentation** et concernait 2,8% des isolats invasifs en 2023. Ce phénomène est lié à l'**expansion d'un sous-clone du CC-17 de type capsulaire IV** décrit depuis 2019 qui représentait **4,2% des souches responsables d'infection néonatale** invasive en 2023 (5/119) contre 0 en 2022 ($p=0,02$).

Fluoroquinolones

La surveillance de la sensibilité aux fluoroquinolones initiée en 2015 a été poursuivie. L'augmentation de la résistance particulièrement notable entre 2019 et 2021 semble s'être stabilisée en 2023 (Fig. 37). Chez le nouveau-né, la fréquence de la résistance est stable depuis 2016, autour de 2%. Les souches de SGB résistantes aux fluoroquinolones sont réparties parmi tous les types capsulaires, en faveur de l'émergence de mutations indépendantes plutôt que d'une expansion clonale.

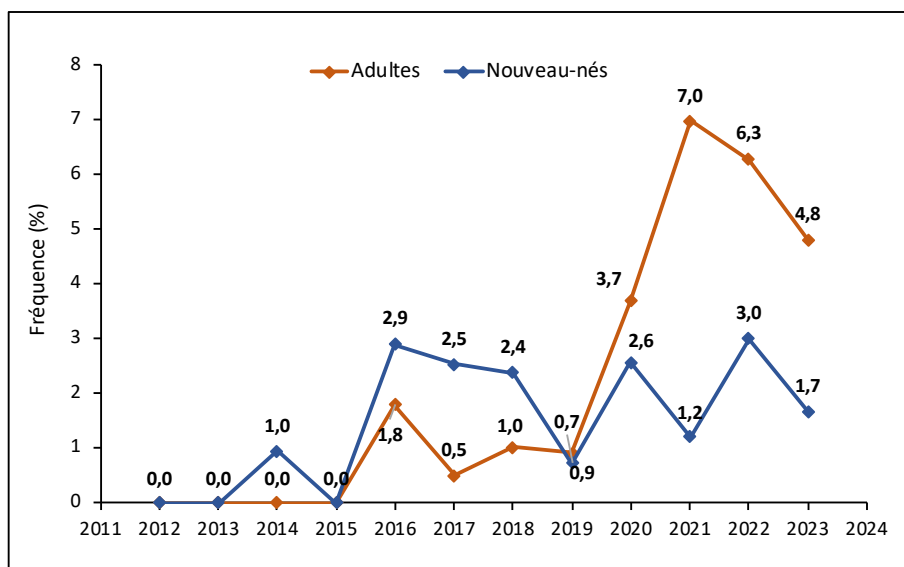


Figure 37. Évolution de la résistance aux fluoroquinolones des souches de SGB responsables d'infections invasives de l'adulte et du nouveau-né expertisées par le CNR entre 2012 et 2023.

3.3.4 SDSE et sensibilité aux antibiotiques

Toutes les souches de SDSE expertisées par le CNR-Strep depuis 2012 restent sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) et aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine.

L'évolution entre 2012 et 2023 de la fréquence de la résistance aux MLS et à la tétracycline des souches invasives de SDSE est présentée Figure 38.

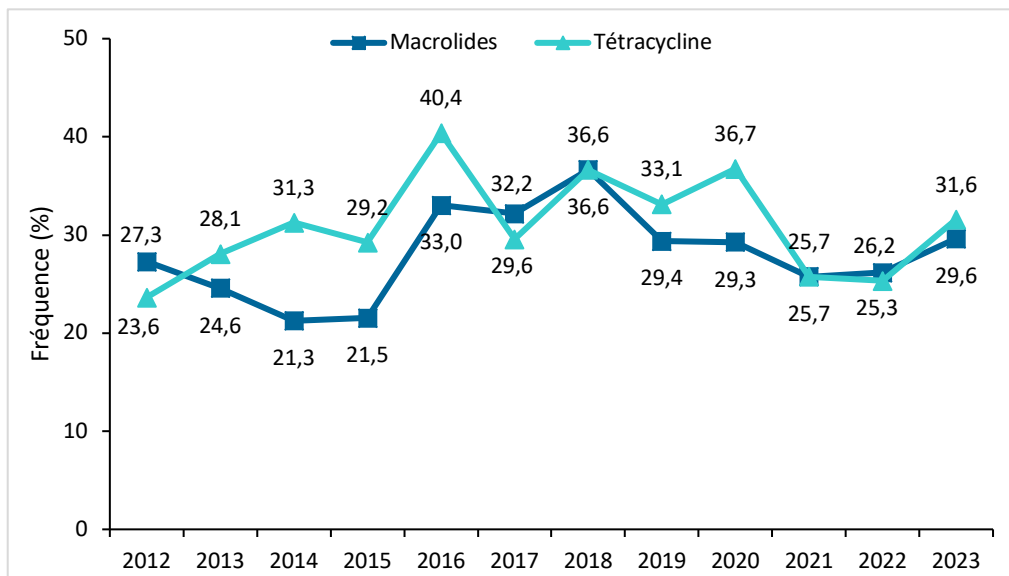


Figure 38. Évolution de la résistance aux macrolides et à la tétracycline des souches invasives de SDSE expertisées par le CNR-Strep (2012-2023).

Le taux de résistance aux MLS est resté globalement stable sur la période considérée avec une valeur de 29,6% en 2023. Parmi les 107 souches de SDSE résistantes aux macrolides expertisées par le CNR-Strep en 2023, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS_B constitutif pour 43 souches (40,2%), MLS_B inducible pour 60 souches (56,1%) et 4 souches (3,7%) présentaient un phénotype M. La répartition des gènes de résistance aux macrolides et apparentés parmi ces 107 souches était la suivante : *erm*(A) 47%, *erm*(B) 48%, *erm*(T) 2% et *mef*(A) 4%. Parmi les 107 souches de SDSE résistantes aux macrolides, 25 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

Sur la période 2012-2023, la fréquence de la résistance à la tétracycline des souches de SDSE est restée globalement stable avec une valeur de 31,6% en 2023. La résistance à la tétracycline a été observée chez 114 souches parmi lesquelles 83 (73%) possédaient le gène de résistance *tet*(M), 5 (4%) le gène *tet*(S), 4 (3%) le gène *tet*(O) et 1 (0,9%) le gène *tet*(L). La recherche du déterminant génétique support de la résistance à la tétracycline s'est révélée négative pour 21 souches (12%) (*tet*(M), *tet*(O), *tet*(L), *tet*(S), *tet*(T), *tet*(K) négatifs) qui étaient réparties parmi 20 génotypes *emm* différents. Ces 21 souches ont fait l'objet d'un séquençage complet de génome dans le but d'identifier le support génétique de la résistance à la tétracycline. Parmi les 114 souches de SDSE résistantes à la tétracycline, 23 génotypes *emm* différents ont été identifiés.

L'épidémiologie des infections à SDSE en France entre 2009 et 2022 a été présentée au cours du congrès de la SFM en 2023. L'article relatif à cette présentation et aux données actualisées depuis est en cours de rédaction.

3.3.5 Autres streptocoques et espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

Compte tenu des faibles effectifs détaillés en amont, seule la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques *viridans* et celle des espèces apparentées seront développées dans cet item. Néanmoins on peut souligner que les 14 souches de streptocoques bêta-hémolytiques d'origine animale expertisées par le CNR-Strep en 2023 restaient sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone), aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine.

A. Streptocoques *viridans* et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 109 souches de streptocoques *viridans* reçues par le CNR-Strep en 2023. Toutefois, comme évoqué en préambule, le recrutement de ces souches est marqué par un certain biais notamment lorsque le motif d'envoi de la souche est la confirmation du phénotype de résistance aux antibiotiques. Aussi, les phénotypes observés en 2023, contrairement à ceux observés en 2021 sur un échantillon de 522 souches invasives de streptocoques *viridans*, ne sont pas considérés représentatifs et les tendances évolutives ne seront pas analysées.

Sur chacune des souches ont été réalisés un antibiogramme en diffusion et la détermination des CMI de la pénicilline G (PEN), amoxicilline (AMX), céfotaxime (CTX) et ceftriaxone (CRO) par test en gradient (bandelettes E-test).

Bêta-lactamines

La synthèse des sensibilités aux bêta-lactamines des différents groupes de streptocoques *viridans* pour l'année 2023 est présentée Tableau III. Toutes les souches de streptocoques appartenant aux groupes *bovis/equinus* et *anginosus*, à l'exception d'une souche de *S. anginosus* et d'une autre de *S. constellatus*, avaient des CMI inférieures ou égales à 0,25 mg/L pour la pénicilline G et inférieures à 0,5 mg/L pour l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone. Ces souches, hormis les deux exceptions, étaient catégorisées sensible à toutes les bêta-lactamines testées. On peut néanmoins souligner que dans le traitement de l'endocardite à streptocoque, la valeur critique de la CMI retenue pour la pénicilline G est de 0,125 mg/L et que 3 souches appartenant au groupe *anginosus* (2 *S. anginosus* et 1 *S. constellatus*) présentaient une CMI à la pénicilline G de 0,25 mg/L. Les deux souches du groupe *anginosus* catégorisées non sensibles aux bêta-lactamines, présentaient, pour l'une une CMI à 0,75 mg/L pour l'amoxicilline et pour l'autre des CMI au céfotaxime et à la ceftriaxone de respectivement 0,75 et 1,5 mg/L ; toutes deux souches avaient une CMI à la pénicilline G de 0,25 mg/L. Le séquençage complet du génome de ces deux souches à la recherche de mutations des gènes codant pour les PLP est en cours d'analyse.

S'agissant des souches de streptocoques appartenant aux groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis*, une CMI > 0,25 mg/L pour la pénicilline G a été retrouvée pour respectivement 16/30 (53,3%), 1/4 et 10/17 (58,8%) souches. En considérant la valeur critique de la CMI pour la pénicilline G du traitement de l'endocardite, le nombre de souches présentant une CMI > 0,125 mg/L s'élevait à 20 pour le groupe *mitis* (66,7%), 2 pour le groupe *salivarius* et 17 (100%) pour le groupe *sanguinis*. Ces trois groupes de streptocoques présentaient également des niveaux de CMI élevées pour les aminopénicillines et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Ainsi en tenant compte de l'ensemble des molécules testées, 29 souches présentaient une CMI de valeur intermédiaire ou résistante à au moins une molécule, soit 57% des souches appartenant au groupe *mitis*, 50% des souches du groupe *salivarius* et 59% des souches du groupe *sanguinis*.

Tableau III. Synthèse de la sensibilité aux bêta-lactamines déterminée en milieu gélosé pour les 109 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2023.

	S (PG + AMX + CTX + CRO)	I + R (PG +/- AMX +/- CTX +/- CRO)
<i>S. anginosus</i> (n=32)	30 (94%)	2 (6%)
<i>S. bovis</i> (n=25)	25 (100%)	0
<i>S. mutans</i> (n=1)	1 (100%)	0
<i>S. mitis</i> (n=30)	13 (43%)	17 (57%)
<i>S. salivarius</i> (n=4)	2 (50%)	2 (50%)
<i>S. sanguinis</i> (n=17)	10 (59%)	7 (41%)

S : sensible; I : intermédiaire; R : résistant.

Concentrations critiques en mg/L (CA-SFM/EUCAST 2022): pénicilline G : 0,25 - 2 ; amoxicilline 0,5 - 2 ; céfotaxime 0,5 ; ceftriaxone 0,5.

Macrolides et apparentés

L'étude de la résistance aux macrolides et apparentés des 109 souches selon les différents groupes de streptocoques est présentée ci-dessous (Fig. 39 et 40). Au total 59 souches (54,1%) ont été identifiées comme présentant une résistance aux MLS. La fréquence de résistance est supérieure à 37% pour tous les groupes. Elle atteint près de 76% pour les streptocoques du groupe *sanguinis*.

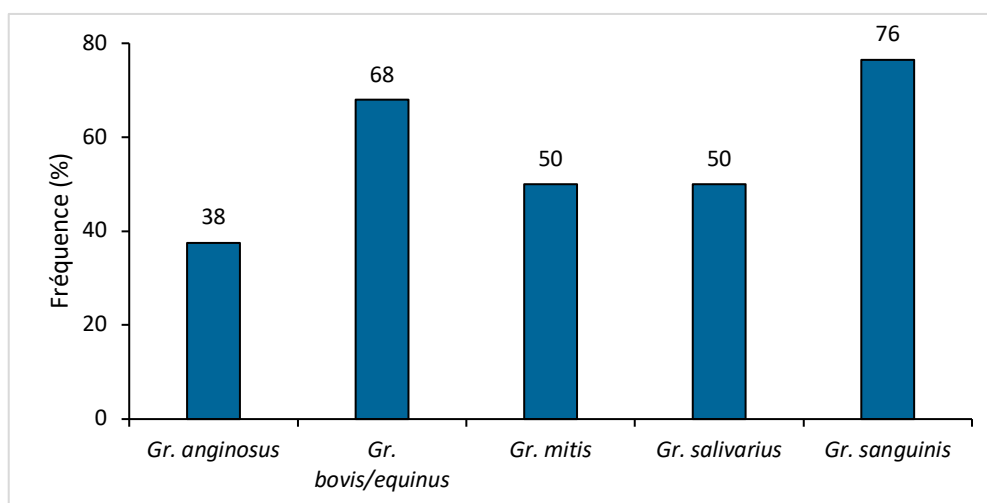


Figure 39. Fréquence de la résistance aux macrolides et apparentés parmi les 109 souches de streptocoques *viridans* expertisées en 2023.

Les phénotypes associés à la résistance aux MLS étaient variables selon les groupes (Fig. 40). Les streptocoques des groupes *mitis*, *salivarius* et *sanguinis* présentaient dans la majorité des cas une résistance de phénotype M alors que les streptocoques du groupe *anginosus* et *bovis/equinus* présentaient majoritairement un phénotype MLS_B constitutif. Les gènes de résistance identifiés étaient en accord avec les phénotypes observés : le phénotype M était associé à la présence du gène *mef(A)*; le phénotype MLS_B était associé à la présence des gènes *erm(A)* (17%) ou *erm(B)* ; les phénotype L et LS_A étaient liés aux déterminants *Inu(A)*, *Isa(A)*, à l'association *Isa(A)* et *Isa(C)* et à l'association *Isa(E)* et *Inu(A)*.

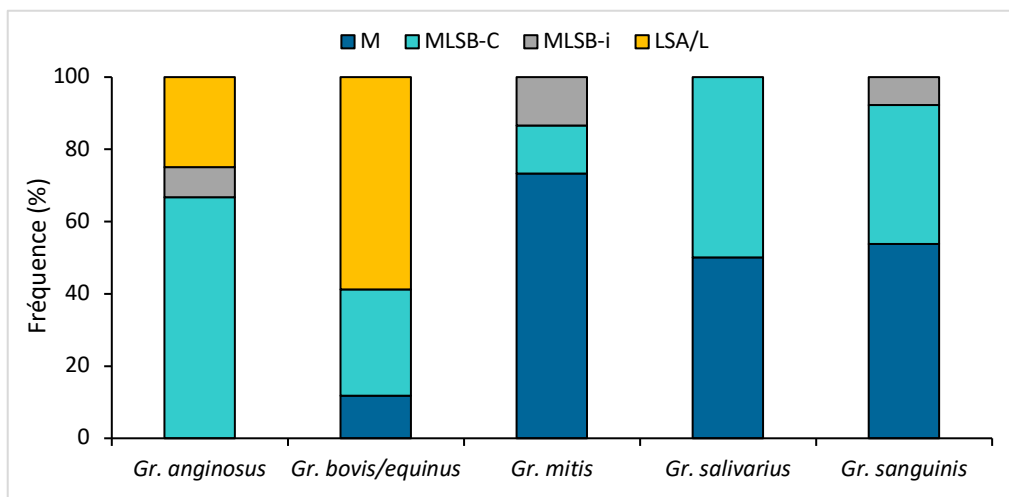


Figure 40. Fréquence des phénotypes de résistance parmi les 59 souches de streptocoques viridans résistantes aux macrolides (M), lincosamides (L) et streptogramines A (SA) et B (SB). MLSB-c : phénotype MLS_B constitutif ; MLSB-i : phénotype MLS_B inducible.

Tétracyclines

La fréquence de la résistance aux tétracyclines des 109 souches étudiées en 2023 est présentée ci-dessous (Fig. 41 et 42). Un total de 41 souches résistantes aux tétracyclines a été identifié soit 38%. La fréquence de ces souches résistantes parmi les différents groupes de streptocoques était variable, allant de 0% pour le groupe *salivarius* à 64% pour le groupe *bovis/equinus*.

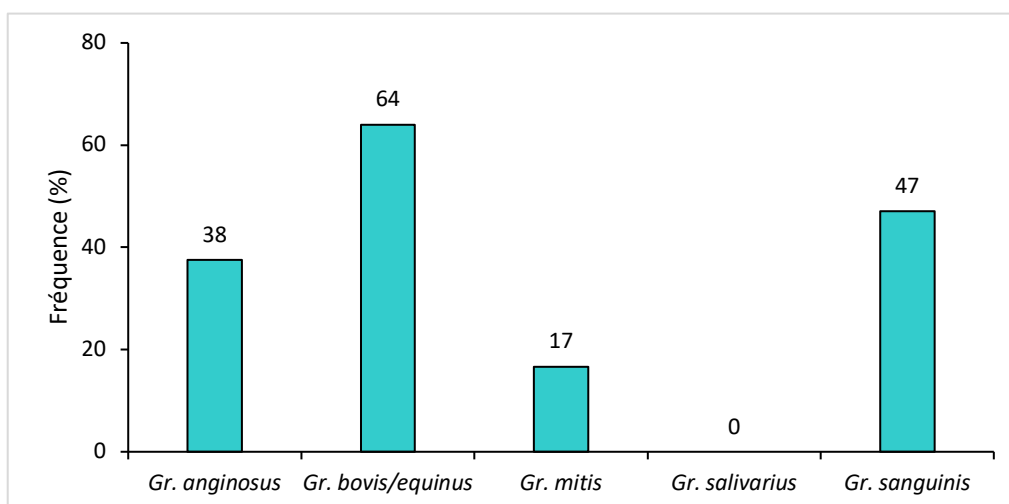


Figure 41. Fréquence de la résistance aux tétracyclines parmi les 109 souches de streptocoques viridans expertisées en 2023.

Les déterminants génétiques de la résistance aux tétracyclines étaient variables selon les groupes (Fig. 42). La résistance aux tétracyclines était associée au gène *tet(M)* dans la grande majorité des souches appartenant aux groupes *mitis*, *anginosus* et *sanguinis*. Au contraire, le déterminant *tet(O)* n'a été identifié que dans les groupes *anginosus*, *bovis/equinus* et *sanguinis*.

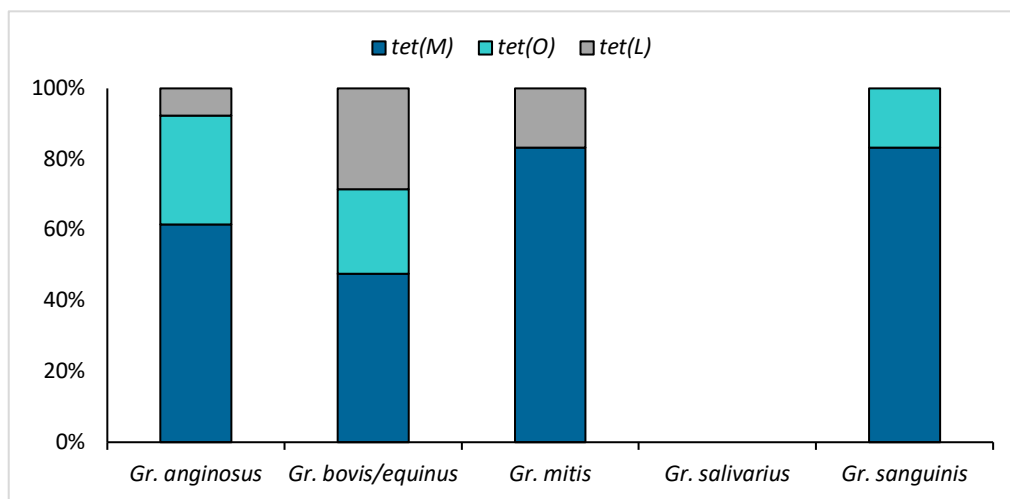


Figure 42. Fréquence des déterminants génétiques supports de la résistance aux tétracyclines parmi les 41 souches de streptocoques viridans expertisées en 2023.

Autres antibiotiques

Toutes les souches (n=109) étaient sensibles à la vancomycine et présentaient un bas niveau de résistance à la gentamicine. La résistance à la moxifloxacine (CMI > 0,5 mg/L) concernait 1,8% des souches (n=2).

B. Espèces apparentées aux streptocoques et sensibilité aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 14 souches d'espèces bactériennes apparentées aux streptocoques reçues par le CNR-Strep en 2023. L'interprétation des CMI aux bêta-lactamines a été réalisée selon les critères PK/PD du CA-SFM/EUCAST. Concernant les autres classes d'antibiotiques (MLS et tétracyclines), les phénotypes ont été interprétés selon les valeurs de référence des espèces de streptocoques « autres » (non bêta-hémolytiques, non pneumocoque).

Les 4 souches de *Gemella* (*G. haemolysans* (n=3), *G. sanguinis* (n=1)) présentaient des valeurs de CMI aux bêta-lactamines sensibles associées à un phénotype sauvage aux MLS et à la tétracycline.

Les 2 souches de *Granulicatella* (*G. elegans* (n=1), *G. adiacens* (n=1)) présentaient des valeurs de CMI aux bêta-lactamines sensibles associées à un phénotype M de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *mef(A)* pour l'une d'entre elle et à un phénotype L de résistance aux MLS pour l'autre.

La souche d'*Aerococcus sanguinicola* et celle d'*Abiotrophia defectiva* présentaient des valeurs de CMI aux bêta-lactamines sensibles associées à un phénotype L de résistance aux MLS pour l'*Abiotrophia*.

La souche de *Lactococcus garvieae* présentait une valeur de CMI à la pénicilline G entre 0,25 et 2 mg/L donc catégorisée « sensible à forte dose » avec toutefois une valeur de CMI à l'amoxicilline (CMI < 2 mg/L) et aux céphalosporines de 3^{ème} génération (< 1 mg/L) qui restaient sensibles. Cette souche présentait également un phénotype LS_A de résistance aux MLS en lien avec la présence du gène *lsa(A)* associé à une résistance à la tétracycline en lien avec la présence des gène *tet(M)*.

La souche de *Pediococcus acidilactici* présentait des valeurs de CMI à l'amoxicilline et aux céphalosporines de 3^{ème} génération > 2 mg/L donc résistantes mais présentait une valeur de CMI à la pénicilline G entre 0,25 et 2 mg/L donc catégorisées « sensible à forte dose ».

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Interface avec Santé publique France

Le CNR-Strep interagit avec SpF et le réseau EPIBAC pour la surveillance des bactériémies et méningites à SGA et SGB et se base sur ce réseau pour l'estimation de la représentativité des cas qui lui sont rapportés et des souches expertisées chaque année. Le CNR alerte régulièrement SpF en cas de suspicion de cas groupés, notamment lors de l'identification de cas rapprochés dans le temps et l'espace d'infections invasives dues à des souches de géotypes identiques. Réciproquement, SpF alerte le CNR en cas de messages d'alerte émanant d'autres sources en particulier européennes. Le **rebond épidémique massif d'infections invasives à SGA observé entre fin 2022 et le printemps 2023 a conduit à de nombreuses interactions avec SpF** :

- Au total ce sont **4 bilans nationaux qui ont été rédigés par le CNR les 30 novembre, 18 décembre, 29 décembre 2022, 25 janvier 2023 et 26 mars 2023 pour SpF**, bilans utilisés pour la rédaction des bulletins nationaux mis en ligne sur le site internet de SpF les 8 et 20 décembre 2022, 1^{er} janvier 2023, 29 janvier 2023 et 13 avril 2023.
- Le CNR a transmis, après avoir croisé ses données avec celles de SpF dans le cadre de l'étude menée conjointement par SpF et le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), les résultats d'expertises des souches pédiatriques de SGA isolées chez des enfants hospitalisés en réanimation.

D'autre part le CNR est régulièrement en contact avec le Dr Berger-Carbonne, responsable de l'**unité « Infections associées aux soins et Résistance aux Antibiotiques »** afin de croiser les données microbiologiques du CNR-Strep avec celles de SpF concernant les cas groupés et les cas nosocomiaux. L'analyse globale de ces cas groupés est en cours et fera l'objet d'un article en collaboration avec SpF.

Autres réseaux de surveillance nationaux

Le CNR interagit avec l'**Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI)**, garantissant le recrutement de correspondants.

Le CNR-Strep interagit avec les **Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)** par son implication dans l'ORP Île-de-France Ouest. Depuis 2020, les 600 souches de pneumocoques adressées à l'ORP Île-de-France Ouest 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.

Réseaux 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_17561185/fr/centre-national-de-referance-cnr-nrc-s-agalactiae-gbs/accueil) et le **CNR de Serbie** (N. Opavski).

Dans le cadre de l'alerte relative à la recrudescence des infections invasives à SGA, le CNR-Strep a participé en **2023 à l'enquête européenne réalisée par l'EU Health Task Force (EUHTF) iGAS** coordonnée par l'ECDC et impliquant plus de 10 pays européens afin d'identifier les facteurs de risque d'infection invasive pédiatrique et de morbi-mortalité.

Collaborations médicales et scientifiques

Nationales : L. Aymeric (Université d'Angers), S. Bonacorsi (CNR E. coli), V. Cattoir (CNR Antibiotique Entérocoques), C. Charlier (APHP), B. Chassaing (I. Cochin), R. Cohen (réseau Activ), X. Duval (AEPEI, réseau COMBACTE méningite), S. Dramsi (I. Pasteur), A. Firon (I. Pasteur), P. Glaser (I. Pasteur), A. Grassart (I. Pasteur Lille), A. Gruss (INRAe), S. Kennedy (I. Pasteur), P. Lanotte (CHU de Tours), M-F. Lartigues (CHU de Tours), C. Lévy (CHIC Créteil), A. Le Monnier (Hôpital St Joseph, Paris), C. Méhats (I. Cochin), M.C. Ploy (réseau des ORP ; CHU de Limoges), C. Robbe-Masselot (U. Lille), C. Rodriguez (APHP), P. Sikias (Observatoire INBP, Ile-de-France), P. Trieu-Cuot (I. Pasteur), F. Vandenesch (CNR Staphylocoques), E. Varon (CNR Pneumocoques), Maternités FHU PREMA (F. Goffinet, V. Tsatsaris, L. Mandelbrot).

Internationales : A. Berardi (Modena, Italie), MW. Bijlsma (Amsterdam, Pays-Bas), A. Carmo (Porto, Portugal), P. Heath (London, UK), G. Kahlmeter (EUCAST, Suède), P. Kovarik (Vienne, Autriche), K. Le Doare (London, UK), E. Matuschek (EUCAST, Suède), P. Melin (CNR Strepto B, Liège, Belgique), A. Norrby-Teglünd (Stockholm, Suède), N. Opavski (CNR-Streptocoques, Belgrade, Serbie).

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En 2023, le CNR-Strep s'est impliqué principalement dans trois études ponctuelles concourant à la surveillance listées ci-dessous :

1. Étude ISAI : Observatoire national des infections invasives à Streptocoque du groupe A chez les enfants

Contexte : La recrudescence d'infections invasives pédiatriques à SGA fin 2022 a conduit plusieurs associations et sociétés savantes à collaborer pour la réalisation d'une étude observationnelle permettant de mieux caractériser cette bouffée épidémique. L'étude ISAI (*Invasive Group A Streptococcal Infections*), coordonnée par le Dr Corinne Levy et initiée en décembre 2022, implique le GPIP (Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques), ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne), le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), SpF et le CNR.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le nombre de cas et de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections invasives sévères à SGA. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'infection grave, les signes prédictifs de cas graves, la description des complications et de l'évolution à court terme, la caractérisation des souches et de leurs facteurs de virulence.

Méthodes : Tous les enfants de moins de 18 ans ayant une infection invasive à SGA hospitalisés dans l'un des services participants sont éligibles à l'inclusion. Les informations cliniques sont collectées dans un eCRF et les souches envoyées au CNR sont caractérisées selon les procédures habituelles au CNR. L'identification de l'appartenance au clone épidémique mondial M1_{UK} est également réalisée par séquençage complet du génome d'un échantillon représentatif des souches reçues.

Résultats préliminaires : Le bilan d'une surveillance active Santé publique France – GFRUP a identifié, entre le 1er septembre 2022 et le 26 mars 2023, plus de 150 cas. Deux tiers de ces cas présentaient des infections respiratoires (pneumopathies ou pleuro-pneumopathies) associées ou non à un syndrome de choc toxique streptococcique. Pour plus de la moitié des enfants, une infection virale (grippe et bronchiolite à VRS en particulier) était rapportée dans les quelques jours précédant l'infection à SGA. Ces données publiées dans le point épidémiologique de SpF en date du 13/04/2023 seront à corrélées aux données microbiologiques du CNR.

2. Enquête européenne des infections invasives pédiatriques à *Streptocoque* du groupe A

Contexte : Ce projet fait suite à une augmentation inhabituelle des cas invasives pédiatriques à SGA au cours de la saison 2022-2023 dans plusieurs pays de l'UE (dont le Danemark, la Finlande, la France, l'Irlande et les Pays-Bas). Cette augmentation a également été associée à des décès chez les jeunes enfants et les personnes âgées. L'ECDC a reçu une proposition de l'Irlande visant à regrouper les données sur les cas graves dans les pays de l'UE afin d'identifier les facteurs de risque de forme grave d'infection invasive à SGA (les cas d'un seul pays n'étant pas suffisants pour obtenir des résultats significatifs).

Objectifs : L'objectif de cette étude européenne est d'identifier les facteurs de risque d'infection invasive sévère à SGA chez les enfants de 0 à 16 ans, en particulier les co-infections avec d'autres pathogènes ou d'autres conditions sous-jacentes. Les objectifs secondaires visent à élaborer des messages de prévention et à évaluer la capacité de surveillance relatives aux infections à SGA au sein de l'UE et à proposer des recommandations pour une surveillance à plus long terme.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'infections invasives pédiatriques à SGA survenues entre le 1er septembre 2022 et le 30 juin 2023. Tous les enfants âgés de 0 à 16 ans ayant une infection invasive à SGA hospitalisés dans l'un des pays participants étaient éligibles à l'inclusion. Les données cliniques et microbiologiques ont été saisies par les différents centres participants dans la base de donnée RedCap pour analyse.

Résultats préliminaires : Au total 567 inclusions ont été réalisées par le CNR pour la France. L'analyse statistique conduite par l'EU Health Task Force (EUHTF) iGAS est en cours.

3. Enquête EndoStrepSurvey : enquête de pratiques sur la prise en charge clinico-microbiologique des endocardites à streptocoques viridans

Contexte : Les streptocoques "*viridans*" représentent 15 à 20% des agents d'endocardites infectieuses (EI). Les recommandations pour leur prise en charge thérapeutique sont basées sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline G contre la souche causale. Ainsi, chez les patients sans prothèse valvulaire, le traitement recommandé d'une EI à streptocoque sensible repose sur une bêta-lactamine (pénicilline G, amoxicilline ou ceftriaxone) en monothérapie pendant 4 semaines ou en association avec un aminoglycoside pendant 2 semaines. Lorsque la CMI de la pénicilline G est $> 0,125$ mg/L mais ≤ 2 mg/L, le traitement recommandé est une bithérapie initiale associant une bêta-lactamine à la gentamicine pendant 2 semaines, suivie d'une monothérapie à base de bêta-lactamine pendant 2 semaines supplémentaires.

Objectifs : Ces recommandations ont un bon niveau de preuve mais ne précisent pas les critères de choix de la bêta-lactamine à utiliser, en particulier si les CMI de molécules autres que la pénicilline G doivent être prises en compte. L'objectif de cette enquête de pratique est de caractériser la gestion clinique et microbiologique en routine des EI streptococciques afin de répondre à deux questions principales : *i)* quelles sont les bêta-lactamines dont l'activité est mesurée par les différents laboratoires ? et *ii)* quelles molécules sont utilisées pour le traitement ?

Méthodes : Pour répondre à ces questions, une enquête de pratique a été élaborée avec un groupe de travail de l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'EI (AEPEI) et de l'*European Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis* (ESGBIES) de l'ESCMID. Cette enquête destinée aux différents spécialistes impliqués dans la prise en charge médicale de l'EI a été diffusée à l'échelle internationale par le réseau de l'ESGBIES et de l'*International Society of Cardiovascular Infectious Diseases* (ISCVI) entre décembre 2022 et septembre 2023.

Perspectives : Les résultats de l'enquête sont en cours d'analyse et donneront lieu à une publication soumise en 2024. Ils permettront d'ouvrir des pistes pour l'harmonisation des pratiques à l'échelle internationales et de mieux définir les recommandations de prise en charge.

4. Alertes

1. Cas ayant fait l'objet de signalements

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. **En 2023, 71 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.

2. Recrudescence des infections invasives à SGA en 2022-2023

La mobilisation du CNR consécutive à la recrudescence des infections invasives à SGA depuis novembre 2022 s'est poursuivie en 2023. La recrudescence d'infections invasives notamment pédiatriques signalée par plusieurs messages d'alerte émanant des pédiatres, des correspondants du CNR-Strep, des ARS et des autorités sanitaires de plusieurs pays européens avait fait l'objet en 2022 de la **participation du CNR à la rédaction de l'alerte nationale émise par la DGS** et de la rédaction avec SpF de 3 bilans nationaux entre novembre et décembre. **Deux bilans nationaux supplémentaires ont été fournis à SpF les 25 janvier 2023 et 26 mars 2023**, bilans utilisés pour la rédaction des bulletins nationaux mis en ligne sur le site internet de SpF les 29 janvier 2023 et 13 avril 2023.

Le CNR a également transmis après avoir croisé ses données avec celles de SpF dans le cadre de l'étude menée conjointement par SpF et le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques) les résultats d'expertise des souches pédiatriques de SGA isolées chez des enfants hospitalisés en réanimation. Le pic de cette situation épidémique, accompagnée d'une augmentation du nombre de cas de scarlatine, a été atteint entre décembre 2022 et janvier 2023 et s'est poursuivi par une lente décroissance tout au long de l'année 2023 (Fig. 43). Toutefois, **le nombre de cas rapportés au CNR en 2023 est resté très supérieur à la situation habituelle des infections invasives à SGA.**

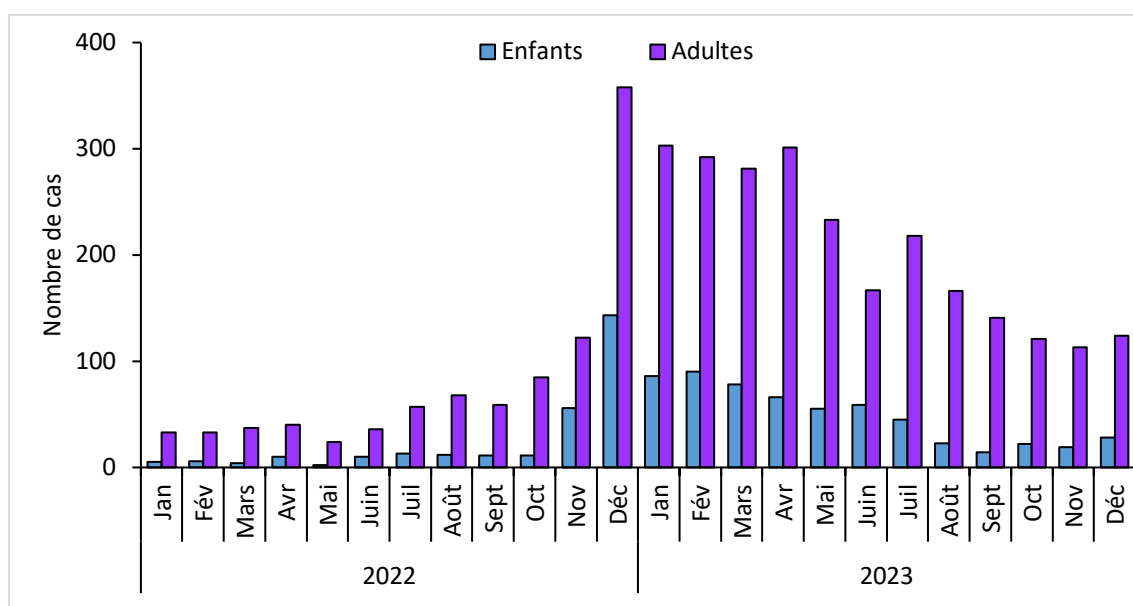


Figure 43. Nombre de cas d'infections invasives à SGA rapportées au CNR-Strep entre janvier 2022 et décembre 2023.

L'expertise de ces souches de SGA détaillées dans la partie 3.2.1 a permis de mettre en évidence l'absence d'un unique et même clone responsable de cette recrudescence des infections invasives à SGA mais **l'expansion de deux génotypes, *emm1* et *emm12***, de façon plus marquée pour les cas pédiatriques que pour les cas adultes. L'expansion du génotype *emm1* a été attribuée pour partie à **l'expansion d'un sous-clone particulier désigné M1_{UK}**, dont la virulence ou l'épidémiogénicité accrue, associée à une forte épidémie d'infections virales (grippe et VRS) qui constituent des facteurs de risque de surinfection pulmonaire à SGA et à une possible dette immunitaire liée aux mesures barrières en vigueur pendant les années 2020 et 2021 de pandémie de Covid-19 sont les hypothèses actuellement admises pour justifier ce **phénomène épidémique d'ampleur inédite en France**.

3. Investigation des cas groupés d'infections à SGA

En 2023 comme depuis 2012, 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. Depuis 2012, le CNR-Strep analyse en moyenne 20 épisodes de cas groupés d'infection ou de colonisation par SGA chaque année. **En 2023, 151 souches de SGA correspondant à 49 épisodes ont été adressées au CNR-Strep dans le cadre d'une suspicion de cas groupés d'infections communautaires ou nosocomiales.** Ceux-ci ont fait l'objet d'investigations dans l'entourage familial ou en milieu hospitalier du fait de la possibilité d'une origine nosocomiale, notamment lors de la survenue de plusieurs cas en quelques semaines dans un même site géographique. Les détails des épisodes survenus en 2023 sont présentés Tableau IV

Les 49 cas groupés ont concerné 150 personnes (119 malades et 31 contacts porteurs de SGA au niveau pharyngé ou vaginal) ainsi qu'un prélèvement de l'environnement réalisé dans le cadre d'une infection du site opératoire et dont la mise en culture a permis de mettre en évidence des colonies de SGA. Ces épisodes ont eu lieu dans 44 agglomérations métropolitaines distinctes.

Les 49 épisodes, incluant de 2 à 9 isolats chacun, ont concerné :

- 22 épisodes d'infections du post-partum dont 4 avec transmission nosocomiale ;

- 16 cas groupés nosocomiaux incluant

- 5 cas groupés survenus dans un service de gériatrie ;
- 6 cas groupés survenus dans un service de médecine ;
- 5 cas groupés survenus dans un service de chirurgie ;

- 23 cas groupés communautaires dont 3 avec transmission intrafamiliale ainsi que 3 cas pour lesquels aucun lien épidémiologique n'a pu être établi entre les patients concernés. Ces cas groupés avaient été adressés au CNR dans le cadre d'une augmentation très locale des cas d'infections à SGA.

Sur un total de 119 malades, 12 décès ont été rapportés dont l'un chez un enfant de 6 ans.

Les 151 isolats de SGA liés aux cas groupés survenus en 2023 appartenaient à 18 génotypes *emm* différents incluant les 9 génotypes *emm* majoritaires en 2023. Le génotype *emm1* est le plus fréquent parmi ces cas groupés regroupant 44% (n=66) de l'ensemble des isolats, en accord avec l'expansion de ce génotype en 2023. Ces cas groupés ont également été expertisés par WGS et cgMLST. L'ensemble des données d'expertise du CNR-Strep ont permis de mettre en évidence une transmission communautaire ou hospitalière pour 25 des 49 épisodes de cas groupés annoncés. Les résultats d'expertise sont présentés Tableau IV.

Tableau IV. Épisodes de cas groupés d'infections à SGA analysés en 2023.

Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°1 Index	F	31	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	Souches différentes
Malade n°2	F	31	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	65142	
N°2 Index	F	26	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm12.0</i>	59093	Souches différentes
Malade n°2	F	36	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	
N°3 Index	F	31	Vaginal	Infection intra-utérine	<i>emm1.0</i>	65142	Infection materno-foetale
Malade n°2	M	<1 jour	Cutané	Conjonctivite	<i>emm1.0</i>	65142	
Malade n°3	F	38	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	65142	Post-partum, transmission intra-hospitalière
Malade n°4	F	38	Liquide amniotique	Infection intra-utérine	<i>emm1.0</i>	65142	
Contact	F	36	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	5217	Souche différente
N°4 Index	F	28	Vaginal	Infection intra-utérine	<i>emm1.0</i>	61446	Infection materno-foetale
Malade n°2	M	<1 jour	Liquide pleural	Pleurésie	<i>emm1.0</i>	61446	
N°5 Index	M	47	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	12255	Communautaire, transmission intrafamiliale
Malade n°2	F	62	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	12255	
N°6 Index	M	1	Liquide cérébrospinal	Méningite	<i>emm1.0</i>	48344	Souches différentes
Contact	M	35	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	6719	
Malade n°2	F	41	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	En cours d'analyse	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°7	Index	F	30	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm1.3</i>	63515	Souches différentes
	Malade n°2	F	43	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm12.0</i>	59093	
	Malade n°3	F	35	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm12.0</i>	13876	
	Contact	F	31	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm77.0</i>	64548	
N°8	Index	F	37	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	13546	Souches différentes
	Malade n°2	F	38	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	
	Malade n°3	F	35	Urines	Infection urinaire post-partum	<i>emm1.3</i>	63515	
	Malade n°4	F	36	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm4.19</i>	13750	
N°9	Index	M	59	Aspiration trachéale	Pleurésie	<i>emm1.0</i>	61446	Communautaire sans lien épidémiologique
	Malade n°2	F	27	Aspiration trachéale	Pneumopathie	<i>emm1.0</i>	61446	
	Malade n°3	F	74	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	61446	
	Malade n°4	F	83	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm4.0</i>	63398	
N°10	Index	F	36	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.19</i>	13750	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	37	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm4.19</i>	13750	
N°11	Index	F	24	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	28	Urines	Infection urinaire post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°12	Index	F	90	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm12.0</i>	59093	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	75	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm12.0</i>	59093	
N°13	Index	M	50	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	12777	Souches différentes
	Malade n°2	M	38	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	8099	
	Malade n°3	M	44	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm12.0</i>	59093	
	Malade n°4	M	87	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°5	F	37	Hémoculture	Angine	<i>emm1.0</i>	65142	
	Malade n°6	M	48	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.3</i>	63515	
N°14	Index	F	77	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm12.0</i>	33917	Souches différentes
	Malade n°2	F	66	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	8099	
N°15	Index	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm12.37</i>	8088	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Malade n°2	M	2	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.37</i>	8088	
	Malade n°3	M	18 jours	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.37</i>	8088	
	Malade n°4	M	40	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.37</i>	8088	
N°16	Index	F	30	Lavage broncho-alvéolaire	Pneumopathie	<i>emm1.0</i>	65142	Souches différentes
	Malade n°2	M	49	Liquide pleural	Pleuropneumopathie	<i>emm1.3</i>	63515	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°17	Index	F	63	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	61446	Souche différente
	Malade n°2	M	79	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.3</i>	63515	
	Malade n°3	M	75	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.3</i>	63515	Communautaire sans lien épidémiologique
N°18	Index	F	36	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm75.0</i>	8076	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Contact	F	27	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm75.0</i>	8076	
	Malade n°2	F	36	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	13546	Souche différente
N°19	Index	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	Souches différentes
	Contact	F	Non précise	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.0</i>	12528	
N°20	Index	F	72	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	65142	Communautaire sans lien épidémiologique
	Malade n°2	M	67	Liquide cérébrospinal	Méningite	<i>emm1.0</i>	65142	
	Malade n°3	M	42	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm1.0</i>	65142	
	Malade n°4	M	45	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	61446	Souche différente
N°21	Index	M	50	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm103.0</i>	66531	Souches différentes
	Malade n°2	M	75	Cheville	Ostéite	<i>emm1.0</i>	61446	
N°22	Index	F	20	Hémoculture	Bactériémie post-partum	<i>emm106.0</i>	12838	Souches différentes
	Malade n°2	F	70	Pus sein	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm12.0</i>	12360	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°23	Index	M	13	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.37</i>	8088	
	Malade n°2	F	11	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.37</i>	8088	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	M	34	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.37</i>	8088	
	Malade n°4	M	6	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.37</i>	4904	
	Malade n°5	F	9	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.19</i>	13876	
	Malade n°6	F	9	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.37</i>	12561	
	Malade n°7	F	3	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm12.0</i>	59093	Souches différentes
	Malade n°8	F	5	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°9	F	8	Expectoration	Colonisation pulmonaire	<i>emm89.0</i>	12733	
N°24	Index	F	26	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm89.0</i>	12733	Souches différentes
	Malade n°2	M	21	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm4.19</i>	13750	
	Malade n°3	M	60	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°4	M	66	Hémoculture	Arthrite septique	<i>emm1.0</i>	5217	Communautaire sans lien épidémiologique
	Malade n°5	M	36	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°6	M	71	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.3</i>	63515	
	Malade n°7	F	83	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm1.0</i>	61446	Souches différentes

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°25Index		F	29	Vaginal	Endométrite	<i>emm12.0</i>	66684	Souches différentes
	Malade n°2	F	33	Hémoculture	Bactériémie post-partum	<i>emm12.0</i>	46696	
N°26Index		F	85	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm82.0</i>	32323	Communautaire, transmission intrafamiliale
	Malade n°2	M	89	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm82.0</i>	32323	
N°27Index		F	37	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm87.0</i>	8279	Infection materno-foetale
	Malade n°2	M	<1 jour	Cutané	Colonisation cutanée	<i>emm87.0</i>	8279	
	Malade n°3	F	31	Pharyngé	Angine	<i>emm87.0</i>	8279	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Malade n°4	F	49	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	8099	
	Malade n°5	F	35	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm28.0</i>	13792	
N°28Index		F	27	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm4.19</i>	13750	Souches différentes
	Malade n°2	M	53	Hémoculture	Arthrite septique	<i>emm75.0</i>	53028	
	Malade n°3	M	33	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°4	M	36	Cutané	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm11.0</i>	55393	
N°29Index		F	79	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm25.1</i>	33240	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	F	96	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm25.1</i>	33240	
	Malade n°3	F	93	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm25.1</i>	33240	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°30	Index	F	93	Hémoculture	Pneumopathie	<i>emm112.5</i>	33493	
	Malade n°2	M	86	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm112.5</i>	33493	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	F	88	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm112.5</i>	33493	
N°31	Index	M	62	Ostéo-articulaire	Infection sur prothèse de hanche	<i>emm22.0</i>	48411	
	Malade n°2	F	62	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm1.0</i>	12777	Souches différentes
	Malade n°3	F	87	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm75.0</i>	8076	
N°32	Index	F	62	Cutané	Erysipèle	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°2	F	35	Vaginal	infection génitale haute	<i>emm11.0</i>	46759	Souches différentes
N°33	Index	M	3	Ostéo-articulaire	Ostéomyélite	<i>emm75.0</i>	65173	
	Malade n°2	M	9	Ostéo-articulaire	Ostéomyélite	<i>emm75.0</i>	65173	Communautaire, transmission intrafamiliale
N°34	Index	F	33	Hémoculture	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	61446	
	Malade n°2	F	28	Cutané	Désunion de cicatrice de césarienne	<i>emm75.0</i>	8076	
	Malade n°3	F	34	Prélèvement vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	65142	Souches différentes
	Malade n°4	M	3	Cutané	Infection du site opératoire	<i>emm1.0</i>	12255	
	Malade n°5	F	31	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12733	
N°35	Index	F	77	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm28.0</i>	13792	
	Malade n°2	F	96	Cutané	Surinfection cutanée	<i>emm28.0</i>	13792	Transmission intra-hospitalière

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°36	Index	F	35	Hémoculture	Bactériémie post-partum	<i>emm1.0</i>	En cours d'analyse	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Contact	M	34	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm1.0</i>	61446	
N°37	Index	M	55	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm111.2</i>	47981	Souches différentes
	Malade n°2	F	25	Cutané	Panaris	<i>emm77.0</i>	58089	
	Contact	F	28	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.0</i>	66864	
N°38	Index	F	33	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm28.0</i>	12157	Souche différente
	Malade n°2	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm1.0</i>	5217	Post-partum, transmission intra-hospitalière
	Malade n°3	F	22	Pharyngé	Angine	<i>emm1.0</i>	5217	
N°39	Index	M	36	Suppuration profonde	Erysipèle	<i>emm1.0</i>	65142	Souches différentes
	Malade n°2	F	82	Hémoculture	Erysipèle	<i>emm12.40</i>	66864	
	Malade n°3	F	69	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm1.0</i>	5217	
	Malade n°4	M	75	Hémoculture	Bactériémie à porte d'entrée cutanée	<i>emm1.0</i>	61446	
N°40	Index	F	77	Hémoculture	Dermohypodermite nécrosante	<i>emm1.0</i>	61446	Transmission intra-hospitalière
	Contact	F	71	Urines	Portage urogénital	<i>emm1.0</i>	61446	
N°41	Index	F	27	Vaginal	Infection post-partum	<i>emm1.0</i>	58150	Souches différentes
	Malade n°2	F	35	Vaginal	Endométrite à J8 post-partum	<i>emm1.0</i>	61446	

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°42	Index	F	32	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	12087	
	Contact	M	35	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	12087	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Contact	M	6	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	12087	
	Contact	F	26	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	12733	Souche différente
N°43	Index	F	27	Ostéo-articulaire	Infection du site opératoire	<i>emm1.0</i>	en cours d'analyse	
	Environnement	Non applicable		Surface bloc opératoire -		<i>emm1.0</i>	en cours d'analyse	
N°44	Index	F	34	Vaginal	Endométrite post-partum	<i>emm89.0</i>	en cours d'analyse	
	Contact	M	7	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	12733	Post-partum, transmission intrafamiliale
	Contact	M	5	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm89.0</i>	12733	
	Contact	M	34	Pharyngé	Portage pharyngé	<i>emm12.0</i>	Non réalisé	Souche différente
N°45	Index	F	41	Hémoculture	Bactériémie post-partum	<i>emm75.0</i>	Non réalisé	
	Contact	F	35	Collection abdominale	Abcès de paroi post césarienne	<i>emm25.0</i>	Non réalisé	Souches différentes
N°46	Index	M	60	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm78.3</i>	en cours d'analyse	
	Contact	F	72	Liquide articulaire	Arthrite septique	<i>emm78.3</i>	13629	Transmission intra-hospitalière
N°47	Index	F	24	Lochies	Infection post-partum	<i>emm83.3</i>	Non réalisé	
	Malade n°2	F	35	Cutané	Infection du site opératoire	<i>emm89.0</i>	Non réalisé	Souches différentes

N°	Cas	Sexe	Age	Prélèvement	Diagnostic	Génotype <i>emm</i>	cgMLST (CGE Phylogeny)	Conclusion
N°48	Index	F	5	ORL	Mastôidite	<i>emm1.0</i>	en cours d'analyse	Transmission intra-hospitalière
	Malade n°2	M	6	Hémoculture	Bactériémie	<i>emm1.0</i>	en cours d'analyse	
N°49	Index	F	41	Vaginal	Endométrite post hystérectomie	<i>emm87.0</i>	Non réalisé	Souches différentes
	Malade n°2	F	44	Vaginal	Infection génitale	<i>emm1.0</i>	Non réalisé	
	Contact	F	29	Vaginal	Portage vaginal	<i>emm4.0</i>	Non réalisé	
	Contact n°2	F	28	Vaginal	Portage vaginal	<i>emm1.25</i>	Non réalisé	

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

A. Activités de formation et de mise à disposition de l'information

Les membres du CNR-Strep participent à la formation des cliniciens, des biologistes et d'autres professionnels de santé par le biais d'interventions dans des formations diplômantes, des congrès et des séminaires. Les données de surveillance et les productions du CNR sont régulièrement communiquées en congrès (cf. paragraphe 6.2).

Depuis 2012, sur le 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 d'expertise téléchargeables, les résultats en ligne grâce à un accès nominatif 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 328 laboratoires inscrits, soit 80% de l'ensemble de nos correspondants. La refonte complète de notre site internet a été initiée en juin 2023, sa mise en production est attendue au printemps 2024.

Activités de formations spécifiques à l'année 2023

- Rédaction du chapitre « Streptocoques » pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, collection Biologie médicale.
- Rédaction du chapitre « Infections à streptocoques (hors pneumocoque) » pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, collection Maladies Infectieuses, en cours de révision.
- Rédaction de l'article « Infections invasives à Streptocoque du groupe A chez l'enfant » pour le Journal de Pédiatrie, soumis.
- Webinaire « Infections invasives à *Streptococcus pyogenes*, actualités du CNR-Strep », Société Française de Microbiologie, mars 2023
- Présentation « Physiopathologie et prévention des infections néonatales à *Streptococcus agalactiae* en 2023 », Journée Normande de Microbiologie Clinique, Deauville, mai 2023
- Séminaire « Recrudescence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes* en 2022, épidémiologie en France et dans le monde », service de Bactériologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, juin 2023
- Présentation « Infections bactériennes émergentes en réanimation néonatale », Journée de la Prématurité, FHU PREMA, Paris, novembre 2023

B. Encadrements d'étudiants

Du fait de son intégration dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin et de l'implication de plusieurs membres dans l'équipe de recherche « Bactéries et périnatalité » à l'Institut Cochin, le CNR-Strep a l'opportunité de former et d'encadrer des étudiants en Master 1, Master 2 et des internes du DES de biologie médicale pour des travaux de recherche en lien avec l'activité du CNR. Ces travaux font régulièrement l'objet de mémoires ou de thèses d'exercice

de médecine ou de pharmacie.

En 2023, les membres de l'équipe du CNR ont accueilli au sein de l'équipe de recherche une étudiante en Master 2 pour un stage de 6 mois et une étudiante en BTS Biotechnologies pour un stage de 8 semaines.

En 2023, le CNR a accueilli trois étudiants stagiaires, 2 étudiantes en école d'ingénieur (Ecole de Biologie Industrielle) pour un stage de 8 semaines et un étudiant en BTS Analyses de Biologie Médicale pour un stage de 6 semaines. Le CNR a également encadré une étudiante du DES de Biologie Médicale pour des travaux de recherche qui ont mené à une publication (en révision), un poster présenté en 2023 au congrès de la SFM et deux posters présentés en 2023 à la RICAI.

C. Activités de conseil

Outre les informations disponibles sur le site internet, un biologiste du CNR est joignable par téléphone ou par courriel, adresse générique et nominative, pour répondre à des demandes spécifiques (questions thérapeutiques, prévention, etc.). Dans un souci de traçabilité, les échanges par mail sont archivés. En 2023, le CNR a répondu à plus de 30 demandes de conseils par mail. L'activité de conseil téléphonique représente quant à elle une dizaine d'appels par semaine et a fortement augmenté lors de la recrudescence des infections invasives à SGA s'élevant entre 5 à 10 appels par jour en décembre 2022 et janvier 2023. Les réponses aux appels téléphoniques 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.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Le CNR se tient à la disposition de SpF, des ARS et des CPIas pour toute demande émanant de leur part. En 2023 comme tout au long des 2 mandatures précédentes, un courrier a été adressé avec le compte-rendu complet d'expertise de chaque souche, qu'il s'agisse de demandes en lien avec des cas groupés ou de demandes en lien avec des présentations cliniques particulières par leur sévérité notamment. En complément, les résultats intermédiaires sont transmis par courriel et discutés par téléphone.

Fin 2022, la recrudescence des infections invasives notamment pédiatriques à SGA a conduit à une intensification des échanges avec SpF et les ARS, ainsi qu'à de nombreux échanges avec la Direction Générale de la Santé. Ainsi, entre fin novembre 2022 et fin janvier 2023, des échanges téléphoniques pluri-hebdomadaires et plus de 200 échanges de courriel ont eu lieu entre SpF et le CNR. Ces échanges portaient notamment sur l'actualisation des données rapportées au CNR, sur la surveillance de l'épidémie sur le plan national et sur la mise en place d'une surveillance des infections pédiatriques sévères en lien avec le Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP). Deux points de situation ont été mis en ligne sur le site de SpF en 2022 et trois points de situation supplémentaires ont été mis en ligne en 2023 en date du 1^{er} et 29 janvier et du 13 avril 2023.

En outre, le CNR reçoit régulièrement des souches de streptocoque pour expertise dans un cadre judiciaire ou médico-légal.

Le CNR a été sollicité par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) pour la participation au groupe de travail concernant les recommandations relatives à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas d'infection invasive ainsi que de cas groupés d'infection non invasive à SGA. Cet avis produit le 07 juillet 2023 a été publié le 20 septembre 2023.

Le CNR a été sollicité par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la participation au groupe de travail concernant les recommandations relatives à la prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite infectieuse.

Le CNR a été invité par le coordinateur du programme de lutte contre le rhumatisme articulaire aigu (RAA) de l'agence sanitaire et sociale de la Nouvelle-Calédonie à la rédaction des recommandations de bonnes pratiques en matière de dépistage de l'angine à SGA en contexte endémique de RAA. Ces recommandations varient grandement entre la France métropolitaine, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, du fait de contextes sociologiques, épidémiologiques et d'antibiorésistance très différents, et la situation particulière de la Nouvelle-Calédonie ne permet pas la transposition de ces recommandations pour sa population. En effet 50% de population océanienne est à risque très élevé de RAA et la prévalence de la cardiopathie rhumatismale chronique (CRC) s'élève à 1% chez les élèves de CM1 bénéficiant d'un dépistage systématique annuel, contre 0,16% de prévalence en population générale dans les pays en voie de développement. Cette situation épidémiologique particulière a conduit à un projet d'enquête sur la prévalence de l'angine streptococcique en Nouvelle-Calédonie prévue en 2024 et à laquelle le CNR-Strep sera associé.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

Conseil et expertise auprès des sociétés savantes

Le CNR est régulièrement sollicité par des associations et sociétés savantes dans le cadre d'expertise, de conseil et de mise en place de recommandations. Ces sociétés savantes incluent notamment l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI), l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), la Société Française de Microbiologie (SFM) et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

Conseil et expertise auprès du grand public

Le CNR est régulièrement impliqué dans la communication auprès des médias et du grand public.

En 2023, le CNR a participé à l'événement annuel organisé à l'Institut Cochin dans le cadre de la Fête de la Science, par l'animation d'un atelier ouvert au grand public. A. Tazi a également participé au forum des métiers du collège G. Duhamel, Paris 15^{ème} arrondissement.

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

Plusieurs membres du CNR sont affiliés à l'équipe de recherche « Bactéries et Périnatalité » à l'Institut Cochin (Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR8104), équipe co-dirigée par Claire Poyart et Agnès Fouet (DR CNRS) jusqu'en septembre 2023 puis par Claire Poyart seule. Les principaux objectifs des travaux de recherche en lien avec le CNR-Strep visent à définir les bases moléculaires et à élucider les facteurs ainsi que les interactions hôte-pathogène impliqués dans la pathogenèse des infections à SGA et à SGB dans le contexte de la périnatalité en particulier. Ces thématiques sont exposées dans le dossier de candidature du CNR / rapport d'activité 2017-2021.

Les activités de recherche en cours en 2023 ainsi que les publications parues en 2023 sont détaillées ci-dessous.

6.1 Activités de recherche en cours en 2023, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

A. *Streptocoque du groupe A*

1. *Étude ISAI : Observatoire national des infections invasives pédiatriques à Streptocoque du groupe A*

Contexte : La recrudescence d'infections invasives pédiatriques à SGA fin 2022 a conduit plusieurs associations et sociétés savantes à collaborer pour la réalisation d'une étude observationnelle permettant de mieux caractériser cette bouffée épidémique. L'étude ISAI (*Invasive Group A Streptococcal Infections*), coordonnée par le Dr Corinne Levy et initiée en décembre 2022, implique le GPIP (Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques), ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne), le GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques), SpF et le CNR.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le nombre de cas et de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques des cas d'infections invasives sévères à SGA. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'infection grave, les signes prédictifs de cas graves, la description des complications et de l'évolution à court terme, la caractérisation des souches et de leurs facteurs de virulence.

Méthodes : Tous les enfants de moins de 18 ans ayant une infection invasive à SGA hospitalisés dans l'un des services participants sont éligibles à l'inclusion. Les informations cliniques sont collectées dans un eCRF et les souches envoyées au CNR sont caractérisées selon les procédures habituelles au CNR. L'identification de l'appartenance au clone épidémique mondial M1_{UK} est également réalisée par séquençage complet du génome d'un échantillon représentatif des souches reçues.

Résultats préliminaires : Le bilan d'une surveillance active SpF – GFRUP a identifié, entre le 1er septembre 2022 et le 26 mars 2023, plus de 150 cas. Deux tiers de ces cas présentaient des infections respiratoires (pneumopathies ou pleuro-pneumopathies) associées ou non à un syndrome de choc toxique streptococcique. Pour plus de la moitié des enfants, une infection virale (grippe et bronchiolite à VRS en particulier) était rapportée dans les quelques jours précédant l'infection à SGA. Ces données publiées dans le point épidémiologique de SpF en date du 13/04/2023, en cours de consolidation, seront à corrélérer aux données microbiologiques du CNR en 2024.

2. Impact du clone M1_{UK} sur la recrudescence des infections invasives à *S. pyogenes* en France en 2022-2023

Contexte : La recrudescence des infections invasives à SGA observée depuis l'automne 2022 a été corrélée à l'émergence du clone M1_{UK} initialement décrit au cours d'une recrudescence de scarlatine en 2014 au Royaume-Uni.

Objectifs : Evaluer la proportion de souches appartenant au clone M1_{UK} parmi les souches de SGA expertisées au CNR et dater l'apparition de ce clone en France.

Méthodes : De façon prospective, un panel représentatif de souches de SGA, initialement celles responsables d'infections pédiatriques, a été séquencé depuis le début de l'épidémie survenue fin 2022. La recherche des 27 SNPs "signatures" du clone M1_{UK} a été réalisée par un outil bio-informatique "maison". Rétrospectivement, un panel annuel représentatif des souches *emm1* expertisées par le CNR depuis 2012 sera également séquencé.

Résultats préliminaires : Concernant l'épisode actuel la proportion de souche M1_{UK} est de 52%. L'étude rétrospective sera réalisée courant 2024.

B. Streptocoque du groupe B

1. Interaction du clone hypervirulent CC-17 de SGB avec les phagocytes

Article publié dans *Infection and Immunity* en 2024, PMID: 38514466.

Abstract

Streptococcus agalactiae also named Group B *Streptococcus* (GBS) is the most significant pathogen causing invasive infections, such as bacteremia and meningitis, in neonates. Worldwide epidemiological studies have shown that a particular clonal complex (CC) of capsular serotype III, the CC17, is strongly associated with meningitis in neonates and is therefore, designated as the hypervirulent clone. Macrophages are a permissive niche for intracellular bacteria of all GBS clones. In this study, we deciphered the specific interaction of GBS CC17 strains with macrophages. Our study revealed that CC17 strains are phagocytosed at a higher rate than GBS non-CC17 strains by human monocytes and macrophages both in cellular models and in primary cells. CC17-enhanced phagocytosis is due to an initial enhanced-attachment step to macrophages mediated by the CC17-specific surface protein HvgA and the PI-2b pilus (Spb1). We showed that two different inhibitors of scavenger receptors (fucoidan and poly(I)) specifically inhibited CC17 adhesion and phagocytosis while not affecting those of non-CC17 strains. Once phagocytosed, both CC17 and non-CC17 strains remained in a LAMP-1 positive vacuole that ultimately fuses with lysosomes where they can survive at similar rates. Finally, both strains displayed a basal egress which occurs independently from actin and microtubule networks. Our findings provide new insights into the interplay between the hypervirulent GBS CC17 and major players of the host's innate immune response. This enhanced adhesion, leading to increased phagocytosis, could reflect a peculiar capacity of the CC17 lineage to subvert the host immune defenses, establish a niche for persistence or disseminate.

2. Infections néonatales récidivantes à SGB

Objectifs : La récurrence est une complication rare des infections néonatales à SGB. Le manque de données épidémiologiques et microbiologiques entrave leur prise en charge préventive et thérapeutique.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle cas-témoins sur les infections invasives à SGB signalées au CNR entre 2007 et 2021. Toutes les infections survenues chez des enfants de moins de 1 an ont été incluses. Les données cliniques ont été extraites de questionnaires et de compte-rendus d'hospitalisation. Le

typage capsulaire et l'identification du SGB CC-17 ont été effectués pour tous les isolats. L'activité bactéricide des bêta-lactamines a été évaluée pour les isolats de SGB des infections récurrentes. Le séquençage du génome entier a été réalisé pour les isolats de SGB d'infections récurrentes et pour un sous-ensemble d'isolats non apparentés.

Résultats : 1 527 cas d'infections néonatales invasives à SGB ont été signalés, dont 36 (2,36 %) étaient des récurrences. Le SGB CC-17 a été identifié comme un facteur de risque de récurrence ($p=0.024$). Aucune souche tolérante aux bêta-lactamines n'a été identifiée et le séquençage complet du génome n'a révélé aucune caractéristique spécifique aux souches responsables d'infection récidivante.

Les résultats de cette étude ont été soumis pour publication fin 2023 et sont en révision.

3. Performances de deux tests moléculaires rapides pour la détection *intrapartum* de la colonisation vaginale à SGB

Objectif : Le SGB est la principale cause d'infections invasives chez les nouveau-nés. La prévention de l'infection néonatale repose sur l'administration d'une antibioprofylaxie *intrapartum* aux femmes colonisées par le SGB. La détection rapide *intrapartum* de la colonisation vaginale par le SGB à l'aide de tests d'amplification des acides nucléiques en temps réel (TAAN) est apparue comme une alternative aux méthodes de dépistage anténatal par culture.

Méthodes : Nous avons comparé les performances de deux tests d'amplification isotherme en boucle (LAMP), l'Ampliflash® GBS et le PlusLife® GBS, à la culture standard pour la détection des SGB dans les échantillons vaginaux de femmes enceintes. L'étude a été menée d'avril à juillet 2023.

Résultats : Au total, 303 échantillons ont été analysés, dont 85 échantillons positifs en culture (28,1%). Le test Ampliflash® GBS et le test PlusLife® GBS ont donné un résultat pour 100% et 96,3% des échantillons, respectivement. Les performances des tests étaient les suivantes : sensibilité de 87,1 % (intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) 78,3-92,6) et 98,7 % (IC_{95%} 93,0-99,8), spécificité de 99,1 % (IC_{95%} 96,7-99,8) et 91,9 % (IC_{95%} 87,3-95,0), respectivement. Les résultats faussement négatifs du test Ampliflash® GBS étaient corrélés à des cultures de faible densité. Le délai d'obtention des résultats n'a été corrélé à la densité des cultures que pour le test PlusLife® GBS ($p<0,001$).

Les résultats de cette étude ont été soumis pour publication en 2024 et sont en révision.

4. Impact de l'antibioprofylaxie *per partum* sur la composition et la fonction du microbiote intestinal néonatal

(Financement FRM, porteuses C. Poyart, A. Tazi)

Contexte : L'antibioprofylaxie *intrapartum* (AIP) pour la prévention de l'infection néonatale à SGB pourrait modifier la composition du microbiote du nouveau-né et, à terme, avoir des effets néfastes sur sa santé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'AIP et du type d'alimentation néonatale sur les fonctions du microbiote intestinal.

Méthodes : Quarante-neuf échantillons de selles de nourrissons âgés de 60 jours issus de deux cohortes de couples mère-enfant (projets ColStreptoB et StrepB17) ont été recueillis. Cinquante-six avaient reçu une AIP (groupe AIP+) et 33 non (groupe AIP-). Le groupe AIP+ comprenait 29 nourrissons colonisés au niveau intestinal par le SGB (groupe SGB+) et 27 non (groupe SGB-). Aucun des enfants du groupe AIP- n'était colonisé par le SGB. L'impact du régime alimentaire a été analysé en distinguant allaitement maternel ($n=26$) ou lait maternisé ($n=62$). Une analyse métabolomique ciblée mesurant 630 métabolites par chromatographie-liquide couplée à la spectrométrie de masse (kit MxP® Quant 500) a été appliquée sur chaque échantillon.

Résultats : Parmi les métabolites mesurés, 80% présentaient des taux significativement différents entre les groupes AIP+ et AIP- avec une importante diminution des métabolites impliqués dans des voies lipidiques tels que les

céramides, les acides gras et les esters de cholestérol. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les nourrissons du groupe SGB+ *versus* SGB- et une différence significative de 7% a été retrouvée entre les groupes allaitement *versus* lait maternisé.

Conclusion : La composition des métabolites du microbiote intestinal des nourrissons à 60 jours de vie est fortement affectée par l'AIP et légèrement par l'alimentation néonatale. Les métabolites lipidiques impactés jouent un rôle important dans la composition membranaire des cellules et dans la réponse aux stimuli extracellulaires dont le stress et l'inflammation. Ces données suggèrent que l'antibioprophylaxie anténatale présente des répercussions à long terme sur la santé des nourrissons.

Ces résultats devront être corrélées à l'analyse du microbiote des nourrissons avant publication d'un article prévue fin 2024.

5. 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

(Financement EDCTP2 Union Européenne, porteuse K. Le Doare, Saint George University of London)

Objectifs : L'objectif principal du projet PREPARE est d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la vaccination maternelle contre le SGB pour la prévention des infections chez le nouveau-né et le nourrisson. Le projet est coordonné par la St George University of London dans le cadre d'un projet européen soutenu par l'EDCTP (partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques). Il implique des partenaires académiques européens (Angleterre, France, Italie, Pays-Bas), africains (Ouganda) et des partenaires privés (Minervax, Pfizer).

Méthodes : Le projet est basé sur la constitution de cohortes de couples mère-enfant et de nouveau-nés infectés ou non, sur l'analyse des échantillons de sérum issus de sang de cordon pour valider le degré de protection conféré par les anticorps maternels anti-SGB et enfin sur le développement par les partenaires industriels de vaccins anti-SGB et sur des essais cliniques menés en collaboration avec les partenaires hospitaliers pour la validation de ces vaccins. L'équipe du CNR-Strep participe à ce projet par la mise à disposition des échantillons de sérum issus de sang de cordon et des isolats de SGB collectés dans le cadre des protocoles ColstreptoB et StreptB17.

Résultats préliminaires : un total de >1200 échantillons de sera a été envoyé à nos partenaires pour la quantification des anticorps présents dans le sang de cordon en 2023. Les isolats de SGB correspondants aux souches de colonisation vaginale maternelle seront envoyés début 2024.

Perspectives : Le développement d'un vaccin anti-SGB efficace contre l'ensemble des souches responsables d'infection néonatale permettrait grâce au transfert placentaire des IgG maternelles de prévenir la très grande majorité des infections néonatales sans administration d'antibiotiques *per partum*. Étant donné la demi-vie des IgG (21 jours), la vaccination permettrait également de conférer une protection contre les infections tardives jusqu'à 6 à 8 semaines de vie, soit environ 75% des cas.

6. Projet VirEvol, Diversité de régulation de la virulence chez le SGB

(Financement ANR, porteur A. Firon, Institut Pasteur, partenaire P. Lanotte, U. Tours)

Contexte et objectifs : L'objectif du projet VirEvol est de comprendre le rôle de la plasticité et de l'évolution du réseau de régulation CovR dans la diversité phénotypique et l'adaptation des différentes populations de SGB à différents hôtes et différentes pathologies, en particulier à l'infection néonatale. Le système CovR (control of virulence) contrôle directement ou indirectement l'expression d'environ 10% des gènes de SGB. Les gènes régulés incluent de nombreux gènes de virulence (hémolysine, capsule, protéines de surface) avec toutefois un niveau de régulation variable selon les isolats et clones de SGB.

Méthodes : 1) Plasticité du réseau CovR. Le pan-transcriptome sera défini à l'aide de transcriptomes réalisés par RNA-seq sur un échantillon représentatif de souches de SGB (10 souches, incluant les 7 CC majoritaires) et de leurs mutants inactivés $\Delta covR$. Les spécificités de régulation propres à chaque CC et les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces spécificités seront identifiés. 2) Diversité phénotypique CovR dépendante. A travers l'utilisation d'un échantillon représentatif de souches de SGB et de leurs mutants $\Delta covR$, la diversité phénotypique des différentes lignées de SGB et de la régulation par CovR sera étudiée dans différents modèles expérimentaux d'interaction hôte-pathogène *in vitro* (interaction avec les protéines de matrice extracellulaire, adhésion et invasion de cellules épithéliales et endothéliales, survie en condition de stress, interaction avec des macrophages). 3) Pan-virulence de la population de SGB. La diversité infra-spécifique de la virulence de SGB sera étudiée dans des modèles animaux de colonisation intestinale et de méningite. L'originalité de notre approche réside dans l'utilisation pour les modèles expérimentaux de pools de souches qui seront quantifiées dans les différents organes et tissus infectés par CRISPR-seq, les spacers CRISPR représentant en effet une séquence spécifique de chaque souche et un « code-barres naturel » qui permettra de déterminer leur proportion relative au sein de l'ensemble. La diversité de la virulence et du rôle de CovR sera étudiée par l'utilisation du pool de souches représentatives et de leurs mutants $\Delta covR$. L'analyse pourra ensuite être étendue à un pool de 500 souches cliniques disponibles et expertisées.

Résultats préliminaires : Le transcriptome des souches représentatives et de leurs mutants $\Delta covR$ a été réalisé en 2023 et est en cours d'analyse. La diversité phénotypique du panel de souches a également été testée dans plusieurs modèles expérimentaux. La corrélation avec les données transcriptomiques sera étudiée en 2024 et pourra être validée par étude de mutants spécifiques en 2024-2025.

7. Projet INI-Strep, Pathogénèse initiale des infections néonatales invasives à SGB.

Collaborations : Arnaud Firon (Institut Pasteur, Paris), Alexandre Grassart (Centre d'Infection et d'Immunité de Lille), Catherine Robbe-Masselot (U. Lille).

Contexte : Bien que le clone CC-17 soit la lignée dominante dans l'infection néonatale, d'autres clones sont impliqués et leur pathogénie n'a pas été étudiée de manière systématique. Les deux principaux objectifs du projet INI-Strep sont de *i*) fournir une compréhension détaillée des événements de colonisation initiale qui confèrent un avantage aux principaux clones pathogènes (CC-17 et CC-19), et *ii*) caractériser les facteurs conservés et spécifiques nécessaires à la colonisation et à l'invasion.

Méthodes : Les avantages compétitifs des lignées invasives seront étudiés à l'aide d'un échantillon représentatif d'isolats de SGB isolés d'infection invasive ou de simple colonisation (10 souches, incluant 7 CC, dont 2 CC-17 et 2 CC-19). Les modèles d'interactions avec l'environnement intestinal néonatal seront basés sur des modèles cellulaires *in vitro* et des modèles d'intestin sur puce (gut-on-a-chip) (Coll. A. Grassart). A ces modèles seront également ajoutés des modèles d'interaction avec les mucines et le microbiote intestinal. Les mucines intestinales néonatales et adultes seront caractérisés (Coll. C. Robbe-Masselot) à l'aide des échantillons fécaux de nouveau-nés de 21 jours et d'adultes, de composition connue (échantillons des projets ColStreptoB et StrepB17). L'identification des facteurs des SGB CC-17 et CC-19 impliqués dans la colonisation et l'invasion intestinale seront identifiés par crible Tn-seq de banques de mutants construites par mutagenèse insertionnelle dans les modèles précédemment développés.

Résultats préliminaires et perspectives : L'interaction des différentes souches de SGB avec les modèles cellulaires *in vitro* a été étudiée et les échantillons fécaux pour analyse des mucines et étude de l'interaction avec le microbiote ont été identifiés. La caractérisation des facteurs de SGB nécessaires à la colonisation et à l'invasion intestinale, étapes clés de l'infection néonatale, permettra d'identifier les meilleures cibles pour le développement de stratégies préventives et thérapeutiques innovantes en alternative à l'antibiothérapie.

C. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

1. **Epidémiologie clinique et moléculaire des infections invasives à SDSE, 2012-2023**

Contexte : *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) est une espèce commensale de l'oropharynx proche de *S. pyogenes* à l'origine de tableaux cliniques similaires. Notre objectif est de caractériser l'épidémiologie des infections invasives à SDSE de 2012 à 2023 en France.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les infections invasives rapportées au CNR depuis 2012. Les informations cliniques provenaient des formulaires qui accompagnaient les souches. Toutes les souches ont fait l'objet d'un typage du gène *emm* et un panel représentatif a fait l'objet d'un séquençage complet du génome.

Résultats : Au total, 1 686 cas d'infections invasives à SDSE ont été rapportés entre 2012 et 2023, en augmentation significative au cours de la période (+40% par an, $p < 0.0001$). Les cas étaient quasi-exclusivement des infections de l'adulte (98,3%), l'âge médian était de 74 ans (IQR 62-84), et le ratio H/F de 1,30. La proportion du génotype stG62647 était en augmentation significative au cours de la période (+7% par an, $p = 0.036$) et a atteint 34% en 2022.

Perspectives : Contrairement à *S. pyogenes*, l'épidémiologie des infections invasives à SDSE n'a pas été modifiée par la pandémie de Covid-19. Celles-ci ont fortement augmenté au cours de la période 2012-2023 et touchaient principalement les adultes > 65 ans.

Ces résultats ont fait l'objet d'une communication affichée en congrès national en 2023 et seront soumis pour publication en 2024.

2. **Génomique comparative des souches de SDSE d'origine humaine et équine : facteurs de virulence communs et potentiel zoonotique**

(Porteur : N. Sauvageot, U. Caen)

Contexte : Le tableau clinique des infections à SDSE est souvent similaire à celui de *S. pyogenes*, avec des pathologies allant de la simple infection de la peau et des tissus mous aux fasciites nécrosantes de pronostic sévère. Étonnamment, les infections humaines et équines à SDSE sont nettement sous documentées alors que cette bactérie émerge ces dernières années avec un taux d'incidence en forte augmentation dans la population humaine. Chez les chevaux, SDSE est responsable de 20 à 25 % des infections à streptocoques.

Objectif : Mieux comprendre l'émergence des infections graves à SDSE chez les espèces humaines et animales.

Méthodes : Deux populations d'isolats de SDSE seront phylogénétiquement caractérisées. Le projet est basé sur une analyse rétrospective des données épidémiologiques associées aux souches équines à l'aide d'une collection de 130 isolats d'équidés autopsiés et le séquençage systématique et l'analyse de l'ensemble des génomes d'une collection totale d'environ 250 isolats (équins et humains) afin de caractériser les déterminants impliqués dans la virulence. Un antibiogramme sera également réalisé selon les recommandations actuelles de manière à identifier les résistances et leur évolution sur plus de 25 années. Enfin, une étude plus fondamentale sera entreprise de manière à mieux caractériser les facteurs de virulence de ce pathogène.

Le CNR est associé à l'équipe Communication Bactérienne-Stratégie Anti-infectieuse de l'université de Caen Normandie et à l'unité normande Physiopathologie et Epidémiologie des maladies équines (PhEED) de l'ANSES de Goutrenville pour mener ce projet de génomique comparative.

Perspectives : Les données épidémiologiques et la caractérisation moléculaire des isolats de SDSE responsables d'infection humaine est fournie par le CNR. Un panel de souches sera étudié par séquençage complet du génome ; le

résistome et le virulome des deux populations seront comparés et permettront de mieux appréhender l'évolution de la population de SDSE et son adaptation à différents hôtes.

D. Autres streptocoques

1. Étude de la synergie amoxicilline et ceftriaxone sur les streptocoques viridans

Contexte : Les streptocoques *viridans* représentent la 2ème cause d'endocardite infectieuse (EI). Dans ce contexte, la diminution de sensibilité aux bêta-lactamines nécessite le recours à une bithérapie associant une bêta-lactamine et la gentamicine (GEN), association synergique mais néphrotoxique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'interaction entre amoxicilline (AMX) et ceftriaxone (CRO), synergique sur les entérocoques, sur des souches de streptocoques *viridans* et son possible intérêt dans le traitement des EI à streptocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (SDB).

Matériel et méthodes : Les souches de streptocoques (n=25) ont été isolées à partir de la collection du CNR. Elles se répartissaient dans les groupes *mitis* (10/25), *sanguinis* (10/25), *salivarius* (4/25), et *bovis/equinus* (1/25). Cinq étaient sensibles aux bêta-lactamines et 20 de SDB. Les CMI de la Pénicilline G, AMX, céfotaxime et CRO ont été mesurées en milieu liquide (plaques Sensititre™) selon les recommandations du CA-SFM et les concentrations minimales bactéricides (CMB) déterminées par quantification des bactéries survivantes dans les puits sans culture visible après 18h d'incubation. L'interaction entre AMX et CRO a été déterminée pour chaque souche selon la méthode de l'échiquier en plaque 96 puits permettant le calcul de la *Fractional Inhibitory Concentration* (FIC). L'association AMX-CRO était définie comme synergique ($FIC \leq 0,5$), antagoniste ($FIC > 4$) ou sans interaction ($0,5 < FIC \leq 4$). Les cinétiques de bactéricidie de l'AMX et de la CRO et des associations AMX-CRO et AMX-GEN ont été mesurées après 1h, 2h, 4h, 8h et 24h de contact avec les antibiotiques.

Résultats : Les 4 bêta-lactamines ont été confirmées bactéricides sur l'ensemble des souches testées (CMB/CMI ≤ 4). La méthode de l'échiquier n'a mis en évidence aucune synergie ni antagonisme entre AMX-CRO pour l'ensemble des souches testées. Les cinétiques de bactéricidie ont été mesurées pour 2 souches sensibles et 2 souches SDB et n'ont pas montré d'effet synergique entre AMX et CRO.

Perspectives : L'association AMX et CRO ne semble pas être synergique sur les souches de streptocoques *viridans* quelle que soit leur sensibilité aux bêta-lactamines. La confirmation par mesure des cinétiques de bactéricidie sur un total de 10 souches a été réalisée.

Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée en congrès national et fera l'objet d'une publication qui sera soumise en 2024.

E. Infections périnatales: Projet Inspire, Innovative Strategies for Perinatal Infectious Risk Reduction

(Financement BPI PSPC, porteur BforCure)

En collaboration avec la société Bforcure, le CNR participe 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 et *ii)* l'antibiothérapie probabiliste en cas de facteurs de risque d'infection périnatale, tels que la rupture prolongée des membranes (RPM). 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 thérapeutique en urgence. Les équipes de la FHU PREMA, de l'Institut Pasteur, de l'Institut Cochin et l'entreprise BforCure, coordinatrice du projet, proposent une approche

intégrative permettant d'optimiser la prévention des infections néonatales.

Objectifs : i) Développer un test de diagnostic rapide au lit de la patiente 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 à 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. Ce projet repose sur l'inclusion de 2 500 femmes enceintes sur 5 ans incluant différents contextes cliniques (grossesse sans particularité, menace d'accouchement prématuré, RPM à terme et avant terme).

Résultats préliminaires : Les inclusions ont été terminées en mars 2023, totalisant plus de 2 400 patientes réparties sur les 3 centres (Bichat, Cochin-Port Royal, Louis Mourier). La collection biologique en lien avec ces inclusions représente plus de 3 500 prélèvements vaginaux dont les résultats de culture standard ont été finalisés avec la participation du CNR. En parallèle 1 184 prélèvements vaginaux ont été analysés par métagénomique afin d'étudier le microbiote vaginal associé à chaque cohorte.

Les résultats issus de l'analyse métagénomique ont donné lieu à une publication en 2023 (Baud et al. Sci Rep 2023). Les résultats issus des données microbiologiques ont donné lieu à une communication affichée (ECCMID, Copenhague, Danemark) et à une communication orale (European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC), Haarlem, Pays-Bas) en congrès internationaux en 2023. La corrélation des données microbiologiques avec les données cliniques (données démographiques, groupe à l'inclusion dans la cohorte, issue réelle de grossesse), les résultats de métagénomique et immunologiques (marqueurs inflammatoires vaginaux) sont en cours d'analyse. Un article devrait être soumis pour publication fin 2024.

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.

6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

i) **Publications nationales :** sans objet

ii) **Publications internationales :** 7

1. Plainvert C, Varon E, Viriot D, Kempf M; French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) network. Invasive pneumococcal infections in France: Changes from 2009 to 2021 in antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* based on data from the French Regional Pneumococcal Observatories network. **Infect Dis Now.** 2023 Feb;53(1):104632. doi: 10.1016/j.idnow.2022.11.001. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36375765.
2. Sikias P, Biran V, Foix-L'Hélias L, Plainvert C, Boileau P, Bonacorsi S; EOS study group. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.** 2023 Mar;108(2):114-120. doi: 10.1136/archdischild-2022-324080. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35902218.

3. [Plainvert C](#), Rosinski-Chupin I, Weckel A, Lambert C, [Touak G](#), Sauvage E, [Poyart C](#), Glaser P, [Fouet A](#). A Novel CovS Variant Harbored by a Colonization Strain Reduces *Streptococcus pyogenes* Virulence. **J Bacteriol.** **2023** Apr 25;205(4):e0003923. doi: 10.1128/jb.00039-23. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36920220.
4. Baud A, Hillion KH, [Plainvert C](#), Tessier V, [Tazi A](#), Mandelbrot L, [Poyart C](#), Kennedy SP. Microbial diversity in the vaginal microbiota and its link to pregnancy outcomes. **Sci Rep.** **2023** Jun 4;13(1):9061. doi: 10.1038/s41598-023-36126-z. Erratum in: Sci Rep. 2023 Aug 1;13(1):12449. PMID: 37271782.
5. [Plainvert C](#), Matuschek E, [Dmytruk N](#), [Gaillard M](#), [Frigo A](#), Ballaa Y, Biesaga E, Kahlmeter G, [Poyart C](#), [Tazi A](#). Microbiological Epidemiology of Invasive Infections Due to Non-Beta-Hemolytic Streptococci, France, 2021. **Microbiol Spectr.** **2023** Jun 15;11(3):e0016023. doi: 10.1128/spectrum.00160-23. Epub 2023 May 18. PMID: 37199642.
6. Lemaire C, Cheminet M, Duployez C, Artus M, Ballaa Y, Devos L, [Plainvert C](#), [Poyart C](#), Le Gall F, [Tazi A](#), Lanotte P. A LAMP-based assay for the molecular detection of group B *Streptococcus*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** **2023** Oct;42(10):1245-1250. doi: 10.1007/s10096-023-04656-z. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37702956.
7. Hamon A, Benaboud S, Anjou M, Thoreau B, Dedieu D, Brezin A, Froelicher Bournaud L, [Tazi A](#), Charlier C, Canoui E. Dalbavancin: a new option for systemic treatment of Gram-positive endogenous endophthalmitis? **J Antimicrob Chemother.** **2023** Dec 1;78(12):3005-3006. doi: 10.1093/jac/dkad308. PMID: 37812460

Avec financement SpF: 3

iii) **Communications nationales: 9**

1. Deslandes A, Meyer A, Soing-Altrach S, [Plainvert C](#), [Poyart C](#), Berger-Carbonne A. Bilan des signalements d'infections associées aux soins à *Streptococcus pyogenes* en France, 2017 – 2022. **Congrès national de la SF2H, mai 2023**, Lille.
2. Haeghebaert S, [Plainvert C](#), Fischer C, Panaget S, Joly A, Duployez C, Le Guern R. Épidémie d'infections à *Streptococcus pyogenes emm60.11* dans une communauté SDF toxicomane de la métropole lilloise, Hauts-de-France, août 2020-avril 2022. **JNI, juin 2023**, Grenoble.
3. Fonteneau M, [Plainvert C](#), Javouhey E, Chappert JL, Fouillet A, Meriem S, Leteurtre S, [Tazi A](#), Guthmann JP, Parent du Châtelet I. Augmentation des cas graves et des décès liés à une infection invasive à streptocoque A dans un contexte post-COVID-19, France, 2022-2023. **JNI, juin 2023**, Grenoble.
4. [Plainvert C](#), Billoët A, [Audras V](#), [Hernandez M](#), Charfi R, [Guyonnet C](#), [Gaillard M](#), [Loubinoux J](#), [Poyart C](#), [Tazi A](#). Recrudescence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*, France, 2022-2023 : épidémiologie clinique et moléculaire. **SFM, octobre 2023**, Rennes.
5. [Guyonnet C](#), [Plainvert C](#), Anselem O, [Frigo A](#), Mandelbrot L, Goffinet F, [Poyart C](#), [Tazi A](#). Analyse métabolomique de l'impact de l'antibiothérapie anténatale dirigée contre le Streptocoque du groupe B sur le microbiote intestinal du nourrisson. **SFM, octobre 2023**, Rennes.
6. Charfi R, [Plainvert C](#), Billoët A, [Audras V](#), [Loubinoux J](#), [Tazi A](#). Epidémiologie des souches invasives de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* en France durant la période 2012 -2022. **SFM, octobre 2023**, Rennes.
7. [Plainvert C](#), Billoët A, [Audras V](#), [Hernandez M](#), Charfi R, [Guyonnet C](#), [Gaillard M](#), [Loubinoux J](#), [Poyart C](#), [Tazi A](#). Recrudescence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*, France, 2022-2023 : épidémiologie clinique et moléculaire. **RICAI, décembre 2023**, Paris.
8. Noblin M, [Guyonnet G](#), Charfi R, [Poyart C](#), [Plainvert C](#), [Tazi A](#). Evaluation des milieux chromogènes CHROMagar pour la détection de *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. **RICAI, décembre 2023**, Paris.

9. Charfi R, Plainvert C, Untrau M, Giacometti G, Paper T, Poyart C, Tazi A. Evaluation des performances analytiques de deux techniques moléculaires de dépistage vaginal *intrapartum* du streptocoque du groupe B. **RICAI, décembre 2023**, Paris.

iv) Communications internationales: 4

1. Plainvert C, Dmytruk N, Gaillard M, Frigo A, Loubinoux J, Guyonnet C, Poyart C, Tazi A. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in time of COVID pandemic. **ECCMID, avril 2023**, Copenhague, Danemark.
2. Lesimple L, Rousseau J, Plainvert C, Landraud L, Grall N, Goffinet F, Ancel PY, Pannetier C, Poyart C, Mandelbrot L, Tazi A. Vaginal microbiota composition as a potential indicator of adverse pregnancy outcomes: a prospective observational study, France. **ECCMID, avril 2023**, Copenhague, Danemark.
3. Brehin C, Le Balle G, Berthomieu L, Poyart C, Fonteneau L, Parent du Châtelet I, Guthmann JP, Leteurtre S, Gillet Y, Javouhey E. Pediatric Severe Invasive Streptococcal A infections: French nation-wide PICUs cohort study. **ESPID, mai 2023**, Lisbonne, Portugal.
4. Lesimple L, Rousseau J, Plainvert C, Landraud L, Grall N, Gueye S, Goffinet F, Ancel PY, Pannetier C, Poyart C, Mandelbrot L, Tazi A. Vaginal microbiota composition as a potential indicator of adverse pregnancy outcomes : a prospective observational study, France. 4th **European Spontaneous Preterm Birth Congress (ESPBC)**, septembre 2023, Haarlem, Pays-Bas.

v) Conférences sur invitation: 7

1. Infections invasives à *Streptococcus pyogenes*: actualités du CNR-Strep. Plainvert C, **9^{ème} réunion d'infectiologie pédiatrique de l'Arc Alpin, 27 Janvier 2023**, Aix les Bains.
2. Streptocoque A - Actualités du CNR. Tazi A et Plainvert C, **SFM, Webinars le REMIC's, 9 mars 2023**.
3. Physiopathologie et prévention des infections néonatales à *Streptococcus agalactiae* en 2023. Tazi A. **4^{ème} journée Normande de Microbiologie Clinique, 12 mai 2023**, Deauville.
4. Recrudescence des infections à *Streptococcus pyogenes* en 2022, contribution à la veille sanitaire et retour d'expérience du CNR. Tazi A, **10^{ème} séminaire des CNR, 19 octobre 2023**, Saint-Mandé.
5. Infections bactériennes émergentes en réanimation néonatale. Tazi A. **Journée mondiale de la Prématurité, FHU PREMA, 17 novembre 2023**, Paris.
6. Recrudescence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*, France, 2022-2023 : épidémiologie clinique et moléculaire. Plainvert C, **Journées d'innovation en Biologie, 18 novembre 2023**, Paris.
7. Actualités Streptocoque B et nouveau-né. Tazi A; **RICAI, 19 décembre 2023**, Paris.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

Le CNR collabore régulièrement avec les laboratoires de santé animale et notamment le LABOCEA, laboratoire public de conseil, d'expertise et d'analyse en Bretagne dont l'activité est essentiellement dédiée aux analyses de biologie en santé animale, pour l'expertise de souches d'origine animale associées à des infections humaines ou de phénotypes particuliers. Cette collaboration se manifeste par l'échange de souches et de méthodes de typage. Elle a notamment permis la description de l'espèce *Streptococcus ruminantium* comme responsable d'infections sévères chez les ruminants et la mise en place au CNR de méthodes de typage de *Streptococcus suis*, agent de zoonose responsable de méningites chez l'espèce humaine.

Néanmoins, cette collaboration est irrégulière et non formalisée. Le CNR s'est engagé dans le dossier de candidature pour la mandature 2023-2027 à renforcer la coopération avec les laboratoires de santé animale, en particulier pour la surveillance des souches qui d'une part peuvent être associés au franchissement de la barrière d'espèce et causer des infections humaines et d'autre part constituer un réservoir de gènes de résistance aux anti-infectieux.

De ce fait, les partenariats existants avec l'ANSES (site de Ploufragan) et le LABOCEA seront consolidés par la formalisation d'échanges plus réguliers de souches. Des collaborations avec le réseau Resapath (Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort afin d'obtenir un échantillonnage annuel de souches de streptocoques d'origine animale sont également envisagées mais non encore effectives.

Enfin, le CNR a établi une collaboration avec le CBSA de l'université de Caen Normandie et le PhEED de l'ANSES de Goutranville autour du projet Dysgalactomic, évoqué dans la section activités de recherche paragraphe 6.1. Le but de ce projet consiste à mieux appréhender l'émergence des infections à SDSE chez le cheval par une analyse rétrospective des données épidémiologiques associées aux souches équines et par l'étude par génomique comparative des souches humaines et équines à l'échelle du génome complet, du virulome et du résistome. Différentes sources de financements sont en cours de constitution.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Le CNR-Strep est fortement sollicité et mobilisé depuis novembre 2022 par la recrudescence extrêmement importante des infections invasives à SGA. Cette bouffée épidémique, associée à l'incitation émanant de la DGS vis-à-vis de l'ensemble des laboratoires pour l'envoi systématique de toutes les souches de SGA responsables d'infections invasives au CNR pour expertise, a conduit à une multiplication de l'activité du CNR par plus de 8 en décembre 2022 et janvier 2023, augmentation d'activité en légère décroissance depuis février 2023 qui s'est toutefois maintenue à plus de 3 fois la normale jusqu'en décembre 2023. Le CNR a donc dû redéployer nombreuses de ses activités et mobiliser de nombreuses ressources humaines médicales et paramédicales pour maintenir son activité d'expertise. En conséquence, plusieurs projets dont la mise en place était initialement prévue en 2023 devront probablement être repoussés (renforcement du réseau de partenaires, accréditation, enquêtes ponctuelles concourant à la surveillance notamment).

8.1 Renforcement du réseau de partenaires

La recrudescence d'infections invasives à SGA a eu pour effet de renforcer le réseau du CNR-Strep et l'exhaustivité des cas rapportés. Afin d'étendre cet effet bénéfique aux autres espèces de streptocoques d'intérêt, un courrier semestriel sera adressé à l'ensemble de nos correspondants et aux collègues microbiologistes rappelant les expertises proposées par le CNR ainsi que les circonstances d'envoi de souches de streptocoques. Ce courrier pourra également être diffusé par le biais des collégiales, en particulier du collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène et sera accompagné d'une newsletter. De plus, un compte LinkedIn sera créé et entretenu par l'équipe du CNR en partenariat avec la direction de la communication de l'APHP.CUP Hôpital Cochin.

Le renforcement des liens existants avec les laboratoires de santé animale et la mise en place de projets d'expertise et de surveillance communs initiés en 2023 seront renforcés en 2024.

8.2 Activités d'expertise et techniques de typage

Le CNR poursuivra la consolidation de la base locale de spectres de masse MALDI-Tof mise en place sur l'analyseur de Bruker en la renforçant notamment avec les souches de streptocoques animales auxquelles il pourra accéder *via* les réseaux de médecine vétérinaire. Le CNR bénéficie pour ce faire d'une nouvelle version de spectromètre de masse depuis février 2023.

Le CNR poursuivra la collaboration existante avec le CA/SFM et l'EUCAST pour la détermination des ECOFF, des CMI et des diamètres critiques pour la détermination de la sensibilité des streptocoques aux différents antibiotiques, notamment les nouvelles molécules mises sur le marché, et pour l'évaluation de nouveaux antibiotiques marqueurs pour la détection de la diminution de sensibilité des streptocoques aux bêta-lactamines par antibiogramme standard en diffusion. Le CNR s'attachera en particulier à tester des molécules ou combinaisons de molécules pour la détection de la diminution de sensibilité des SGB aux bêta-lactamines pour laquelle aucune souche n'a encore été identifiée en France mais qui concerne environ 3% des souches au Japon et qui a été rapportée aux USA, au Canada, en Corée et pour la première fois en Europe en 2020 (van der Linden et al. J Antimicrobial Chemother 2020). A ce titre le CNR a élaboré deux plaques à façon de détermination de CMI par microdilution, l'une pour le SGB et l'autre pour les streptocoques *viridans*.

Le CNR poursuivra ses efforts dans la mise en place de l'analyse bio-informatique des séquences de génomes complets des SGA et SGB et mettra en place le même type d'analyse pour les SGC et SGG. Un pipeline d'analyse informatique a été développé pour les SGA en 2023 et sera consolidé sous forme d'une interface web à usage local permettant de simplifier son utilisation pour les différents membres du CNR et dont la mise à disposition pour l'ensemble des professionnels de santé pourra être envisagée.

In fine, le CNR souhaite aboutir à la caractérisation systématique par WGS de *i)* toutes les souches de streptocoques présentant des phénotypes ou des mécanismes inhabituels de résistance aux antibiotiques, *ii)* des souches responsables de syndromes cliniques particuliers et *iii)* d'un échantillonnage représentatif des souches de SGA (n=150), de SGB (n=150) et de SGC et SGG (n=50) responsables d'infections invasives chaque année. Le recrutement d'un ingénieur bio-informaticien effectif depuis février 2023 a considérablement amélioré les outils d'analyse dont dispose le CNR. Le CNR prévoit par ailleurs l'acquisition d'un séquenceur de paillasse iSeq100 (Illumina) lui permettant d'obtenir et d'analyser des génomes complets à la recherche de liens de clonalité entre les souches dans des délais inférieurs à 7 jours, à horizon fin 2024 - début 2025.

8.3 Travaux d'évaluation de techniques

Le CNR poursuivra ses missions d'expertise de trousse, réactifs et techniques en 2024 et 2025 à la demande des industriels. Le CNR a notamment été sollicité pour une potentielle évaluation de trousse de détection de SGA à partir d'échantillons cliniques par biologie moléculaire.

8.4 Contribution à la surveillance et à l'alerte

Outre son implication habituelle à la surveillance et à l'alerte concernant les infections invasives à streptocoques et la résistance aux anti-infectieux, le CNR réalisera en 2024, comme en 2021, une enquête ponctuelle pour la surveillance de la sensibilité des streptocoques *viridans* aux antibiotiques.

Le CNR poursuivra également sa participation à l'étude européenne coordonnée par l'ECDC pour l'étude des facteurs associés à la morbidité et à la mortalité des infections invasives à SGA, dans le cadre du groupe de travail de l'UE sur la santé (EU Health task Force).

Le CNR participera en 2025 à la filière SURFAST (Filière de soins des dermohypondermites bactériennes nécrosantes en Ile-de-France). Cette filière a vocation à assurer une meilleure prise en charge des infections de la peau et des parties molles en Ile-de-France à travers un réseau hospitalier couvrant le territoire francilien.

Enfin, le CNR prévoit la mise en place en 2024 d'une surveillance accrue des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et aux anti-infectieux. Le CNR a conçu deux plaques à façon, l'une pour les streptocoques bêta-hémolytiques, l'autre pour les streptocoques *viridans*, pour d'une part une meilleure détection des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines des SGA et SGB et l'identification des meilleures molécules marqueurs et d'autre part, pour une meilleure surveillance de la sensibilité des streptocoques *viridans* aux anti-infectieux habituellement utilisés et des molécules mises plus récemment au marché (daptomycine, dalvabancine, etc.). Ainsi, le CNR a élaboré une plaque à façon comprenant 11 molécules différentes de la classe des bêta-lactamines qui sera utilisée pour les SGA et SGB. Ces plaques, en cours d'élaboration seront testées au second semestre 2024. Pour les streptocoques *viridans*, et afin de réaliser le suivi épidémiologique des tendances observées en 2021, le CNR va inviter ses correspondants à l'envoi systématique de toutes les souches invasives de streptocoques *viridans* isolées entre le 1^{er} juin et le 31 juillet 2024 quelle que soit la sensibilité aux bêta-lactamines. Leur sensibilité aux antibiotiques sera

déterminée à l'aide notamment d'une plaque à façon comprenant 16 molécules différentes réparties parmi les différentes classes d'antibiotiques à visée antistreptococciques. Ces plaques seront testées au second semestre 2024.

8.5 Site internet et accréditation

Pour faciliter la gestion des souches adressées au CNR et la visibilité des informations disponibles pour nos correspondants, une refonte complète de notre site internet a été initiée en juin 2023, sa mise en production est attendue au printemps 2024. Cette nouvelle version inclut la mise à jour et l'actualisation de l'ensemble des techniques utilisées pour l'expertise des souches, mise en place de formulaires d'envoi de souches à compléter en ligne et envoi automatique des comptes-rendus d'expertise.

Le CNR poursuivra également son processus d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189. Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, une enquête de satisfaction similaire à celle réalisée en 2019 sera proposée en 2024. En 2023, les dossiers de validation de méthode des analyses « détection des gènes de virulence de *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A, SGA) et *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) » et « génotypage *emm* par PCR et séquençage » ont été rédigés pour une demande de dépôt au COFRAC en 2025. Par ailleurs, des demandes pour l'accréditation de chacune des analyses réalisées dont les expertises par séquençage complet du génome seront déposées en 2025 avec un objectif de 100% d'analyses accréditées d'ici 2026.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR

Les missions du Centre National de Référence des streptocoques (CNR-Strep), créé en avril 2006, ont principalement été focalisées sur les deux pathogènes majeurs : SGA et SGB. Ces missions incluent la surveillance et le typage des souches responsables des infections invasives à travers l'animation d'un réseau de laboratoires partenaires et en lien avec Santé publique France, ainsi que des activités de conseil auprès des professionnels de santé et la contribution à l'alerte. Les missions du CNR incluent également l'expertise des streptocoques des groupes C et G et la surveillance de la résistance aux antibiotiques de l'ensemble des espèces de streptocoques.

Afin d'assurer les missions définies par son cahier des charges, le CNR-Strep a pour principaux objectifs :

- Le développement et l'animation d'un réseau de laboratoires partenaires en santé humaine et animale ;
- La collection et l'expertise phénotypique et moléculaire de l'ensemble des isolats adressés par les correspondants dans le cadre de la surveillance épidémiologique nationale ou pour expertise de phénotypes ou de cas cliniques particuliers ainsi que la mise à disposition des résultats dans les meilleurs délais ;
- Le développement, l'expertise et la mise à disposition à l'ensemble de la communauté médicale et scientifique des techniques innovantes de diagnostic et de typage des souches de streptocoques ;
- La participation à la formation professionnelle initiale et continue par l'encadrement de travaux de recherche d'étudiants en lien avec les projets de recherche du CNR et par la participation régulière à des enseignements de 3ème cycle, des séminaires et des congrès médicaux ;
- La communication à Santé publique France de tout événement inhabituel, de toute suspicion d'épidémie et de toute émergence ou augmentation rapide de résistance aux antibiotiques.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

L'équipe du CNR Streptocoques est constituée depuis 2006 et située dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin, APHP.Centre Université Paris Cité (APHP.CUP). L'équipe est sous la responsabilité du Dr Asmaa Tazi, MCU-PH dans le service de Bactériologie de l'hôpital Cochin depuis septembre 2014 et membre du CNR Streptocoques depuis 2007. L'équipe médicale comporte 6 personnels médicaux supplémentaires membres du service de bactériologie de l'hôpital Cochin qui consacrent une partie de leur activité hospitalière au CNR Streptocoques, la Pr Claire Poyart, PUPH, chef de service de bactériologie et la Dr Céline Plainvert, PH, responsables adjointes du CNR, le Dr Julien Loubinoux, MCU-PH, la Dr Alexandra Doloy, PH, référente qualité, la Dr Hélène Poupet, PH et la Dr Cécile Guyonnet, AHU.

L'équipe paramédicale est habituellement composée de 2 techniciens de laboratoires et depuis 2023, d'un ingénieur bio-informaticien dont l'activité est complètement dédiée au CNR. En octobre 2023, un poste de technicien de laboratoire supplémentaire pour une durée de 6 mois a pu être subventionné pour renforcer l'équipe et palier la surcharge de travail liée à la recrudescence des infections invasives à SGA.

Le CNR-Strep agit en synergie avec l'équipe de recherche "Bactéries et périnatalité" co-dirigée par Claire Poyart et Agnès Fouet pour les travaux de recherche translationnelle, équipe située à l'Institut Cochin (Université Paris Cité, INSERM U1016, CNRS UMR 8104).

Un biologiste du CNR-Strep est présent ou joignable par téléphone directement ou par l'intermédiaire d'une secrétaire ou d'un technicien tous les jours, y compris les samedis, dimanches et jours fériés, de 7h30 à 19h.

Coordonnées:

CNR des Streptocoques
 Service de Bactériologie
 Hôpital Cochin
 27, rue du Faubourg Saint-Jacques
 Bâtiment Jean Dausset, 5ème étage
 75014 Paris
 Secrétariat : 01 58 41 34 14 ; 15 60 ; 15 61.
 Fax : 01 58 41 15 48 ;

Portables :

Asmaa Tazi : 06 86 17 91 88 ;
 Céline Plainvert : 06 89 62 28 27 ;
 Claire Poyart : 06 43 43 37 92
 Courriels : cnr.strep@cch.aphp.fr; asmaa.tazi@aphp.fr; celine.plainvert@aphp.fr; claire.poyart@aphp.fr;
julien.loubinoux@aphp.fr.

La composition de l'équipe en 2023 est détaillée dans le tableau ci-dessous :

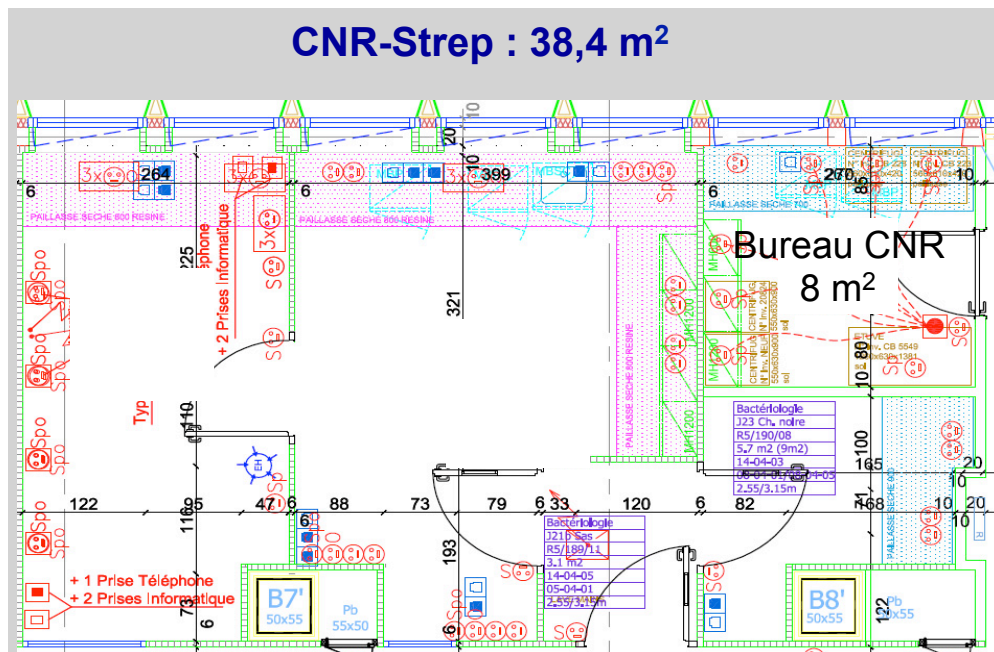
Nom Prénom	Fonction/qualification	ETP
TAZI Asmaa	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable du CNR-Strep	0,25
PLAINVERT Céline	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep	0,40
POYART Claire	PU-PH, Chef de service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Co-Directrice équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin Responsable adjointe du CNR-Strep, expert scientifique	0,05
LOUBINOUX Julien	MCU-PH, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
DOLOY Alexandra	PH service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu Responsable qualité	0,05
GUYONNET Cécile	AHU, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu, équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin	0,10

COMMERE Virginie	Cadre du service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu	0,10
AUDRAS Valentine	Technicienne de laboratoire	1
PLISSONNEAU Chloé	Technicienne de laboratoire	1
DEGUILLOUX Margot	Technicienne de laboratoire	0,25
HERNANDEZ Miguel	Ingénieur bio-informaticien	1
ESSID Hajer	Secrétaire Médicale, service de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin-Broca-Hôtel Dieu.	0,25

1.3 Locaux et équipements

A. Les locaux

Le CNR-Strep est localisé au sein du service de Bactériologie du groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel Dieu des Hôpitaux Universitaires Paris Centre. Depuis 2011, le laboratoire de bactériologie est situé au 5^{ème} étage du Bâtiment de biologie Jean Dausset, dont il occupe les deux tiers de la surface, soit 600 m², l'autre tiers étant mutualisé avec le service de parasitologie-mycologie. Une surface de 38 m² se répartissant en 30 m² de laboratoire de type L2 et 8 m² de bureau est dédiée à l'activité du CNR-Strep (plan représenté ci-dessous). Il bénéficie de l'ensemble de la structure du service et partage notamment : un secrétariat, des bureaux pour les responsables et les biologistes, une bibliothèque - salle de réunion. Un espace supplémentaire de 6 m² situé dans une pièce bureau de 16 m² partagée avec l'activité mycobactéries du service de Bactériologie est également attribué au CNR-Strep. Il comprend un ordinateur dédié au CNR-Strep pour l'analyse des données de séquences génétiques et des espaces d'archivage des données.



Plan du secteur réservé à l'activité de biologie moléculaire et du CNR-Strep.

B. Les équipements

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

L'équipement dédié dans les locaux du CNR-Strep :

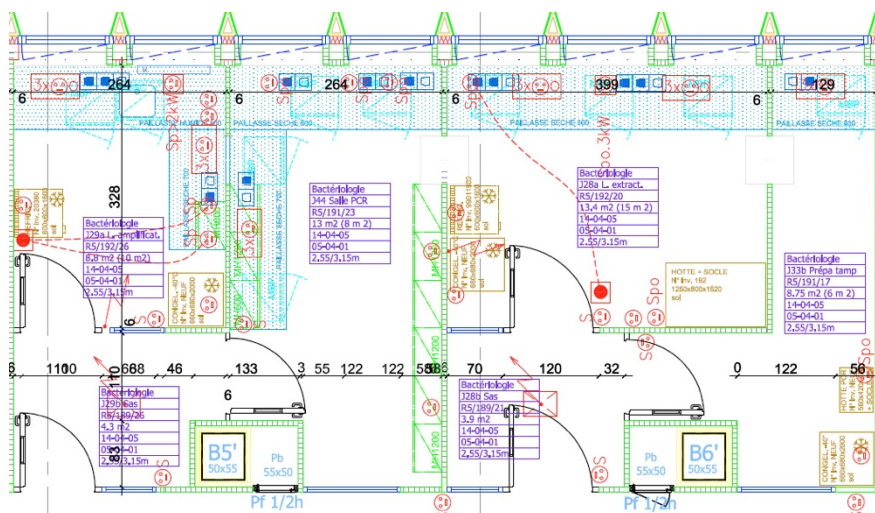
- Équipement de base pour culture de bactéries
- Microscope
- Étuve atmosphère normale et CO₂
- Centrifugeuse de paillasse réfrigérée pour microtubes
- Blocs chauffants
- 2 congélateurs à -20°C et 2 réfrigérateurs
- Poste de sécurité microbiologique de type II
- Rangements pour conservation des archives
- Équipements informatiques de bureau (3 ordinateurs, 2 imprimantes) en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital
- Logiciel de gestion de laboratoire (Glms v9, Septembre 2021)
- Logiciel de management de la qualité Kalilab
- Logiciels de bureautique (Pack Office)
- Logiciel d'analyse de séquence (accessible via l'INSERM et la plateforme de NGS du Service de génétique)
- Accès Internet sécurisé, messagerie sécurisée APHP

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

Techniques de microbiologie phénotypique

- 1 chaîne robotisée d'ensemencement et lecture de type BD Kiestra (2015)
- 1 spectromètre de Masse MALDI-ToF (depuis février 2011, Bruker)
- 2 automates d'identification et d'antibiogramme de type Vitek2 (bioMérieux)
- 2 appareils SirScan permettant une lecture interprétative des antibiogrammes (i2A) couplés à une tour d'incubation et de lecture automatisée
- 1 système Sensititre Vision (Thermo Scientific) pour la lecture des antibiogrammes en milieu liquide
- 8 Congélateurs à -80°C

Techniques de biologie moléculaire réalisées dans des pièces dédiées organisées selon le plan ci-dessous (surface 52 m²)



- Une pièce Pré-PCR avec 1 poste de sécurité PCR
- Une pièce Extraction comprenant 2 extracteurs d'ADN (EasyMag, bioMérieux) et 1 scelleur de plaque (Bio-Rad)
- Une pièce Amplification comprenant :
 - 4 thermocycleurs en point final (3 Applied Biosystems et 1 Bio-Rad)
 - 5 thermocycleurs de PCR en temps réel (3 Bio-Rad, 2 Applied Biosystems)
- Une pièce Post-PCR comprenant :
 - Appareil d'électrophorèse en champ pulsé (Chef mapper Bio-Rad)
 - Matériel d'électrophorèse en gel d'agarose
 - Appareils de capture électronique des images (Gel docXRS /Biorad)

Le laboratoire s'équipera en 2024 d'un séquenceur de nouvelle génération (Next generation sequencing NGS) Illumina iSeq 100 pour le séquençage en urgence des génomes complets de souches responsables d'épidémies et de cas groupés. Ce système permettra le séquençage de 8 échantillons en moins de 24h.

Le laboratoire possède un équipement informatique qui lui permet d'utiliser *in situ* les programmes informatiques nécessaires à l'analyse des séquences d'ADN et de génomes (Geneious), les analyses phylogénétiques (Geneious, Splitsree), la confection d'amorces pour la PCR en temps réel (Beacon Designer) pour lesquels les licences d'utilisation sont à jour.

L'équipement mutualisé avec le service de génétique du DMU Bio Phy Gen :

- 2 séquenceurs AB Prism 3500 XL Dx

L'équipement mutualisé avec la plateforme Genom'IC de l'Institut Cochin :

- Accès par VPN au serveur informatique (processeur 50 cœurs, 256 Go de RAM) permettant l'analyse des séquences de génome complet.

1.4 Collections de matériel biologique

A. Collection biologique du CNR-Strep

Le CNR réceptionne l'intégralité des souches à expertiser. Au cours de la dernière mandature 2017-2022, 10 155 souches ont été expertisées par le CNR, portant l'ensemble de la collection générée entre avril 2006 et décembre 2022 à un total de 22 285 isolats cliniques (SGA n=12 611, 57% ; SGB n=5 654, 25% ; SGC/SGG n=1 765, 8% ; autres streptocoques n=2 255, 10% ; Fig. 1).

Le CNR-Strep dispose également de souches de référence achetées à la collection de l'Institut Pasteur. Un soucier global informatisé et anonymisé sur une base de données Excel a été réalisé depuis la création du CNR-Strep en avril 2006 pour lequel l'ensemble des données figurant sur les feuilles de demande ainsi que les résultats d'expertise sont renseignés. Les souches sont systématiquement réisolées, vérifiées quant à leur identification, congelées à -80°C en bouillon BHI glycérolé. L'ensemble des congélateurs est placé sous surveillance informatique et localisé dans des pièces dédiées climatisées. Toutes les données sont sauvegardées sur le système informatique de l'hôpital et sur deux disques durs de manière automatique et journalière.

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

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

B. Collection de l'équipe «Bactéries et périnatalité», Institut Cochin (Université Paris Cité, Inserm U1016, CNRS UMR8104)

L'équipe associée à l'Institut Cochin possède toutes les souches types nécessaires à son activité (streptocoques et espèces apparentées) ainsi que les souches dont le génome a été séquencé. Ces souches sont incluses dans le soucier commun qui comprend également de nombreux mutants de streptocoques construits par le laboratoire ou obtenus de collègues. Ces mutants sont utilisés pour des études de virulence ou de sensibilité aux antibiotiques. Notre soucier contient plus de 2 000 entrées accessibles par recherche indépendante dans une base de données «Filemaker Pro11» automatiquement sauvegardée sur 2 disques durs. Les souches bactériennes sont dupliquées et conservées à -80°C en bouillon BHI glycérolé dans 2 congélateurs placés sous surveillance et situés dans des bâtiments différents.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

Une démarche pour l'accréditation du CNR-Strep selon la norme NF EN ISO 15189, décret n°2007-960 du 15/05/07, a été débutée en 2011 et se poursuit afin d'améliorer le fonctionnement interne, de fidéliser les demandes d'expertise et de collaboration des correspondants nationaux et internationaux et de favoriser la reconnaissance de la qualité de son expertise par les autres partenaires d'organismes de santé publique, de recherche ou de l'industrie. Le programme de la démarche d'accréditation mis en place en conformité avec les exigences de la norme NF EN ISO 15189 comprend à la fois la validation des examens déjà mis en place et ceux en cours de développement, la formalisation des processus d'analyse et de rendu des résultats, l'identification d'indices d'appréciation de la qualité et l'habilitation des personnes participant aux missions du CNR-Strep, ainsi que toutes les exigences relatives au management et à l'organisation.

Les dispositions mises en place dans le cadre de l'accréditation du DMU BioPhyGen du GHU APHP.Centre Université de Paris Cité s'appliquent également au CNR-Strep. En effet la démarche d'accréditation du CNR-Strep se fait en parallèle de l'ensemble des activités du service de Bactériologie de l'Hôpital Cochin. A ce titre le CNR-Strep utilise le logiciel de management de la qualité « Kalilab » dans lequel est accessible l'ensemble des documents relatifs à l'organisation, la gestion des ressources documentaires, la gestion du matériel et la gestion des ressources humaines. En termes de ressources documentaires spécifiques au CNR-Strep, la gestion dans Kalilab des procédures techniques et des dossiers de vérification et validation de méthodes ont été mis en place progressivement. De la même manière, les procédures d'habilitation des personnels paramédicaux et médicaux impliqués dans le CNR-Strep sont mises en place depuis 2015 et gérées dans Kalilab. Les procédures de gestion du matériel et de la métrologie sont communes au CNR-Strep et au service de Bactériologie ; le CNR bénéficie ainsi du suivi métrologique nécessaire (pipettes, étuves, enceintes thermiques, thermocycleurs).

Le CNR-Strep a recours à des contrôles internes de qualité (CIQ) pour l'ensemble de ses analyses. Les techniques communes à l'activité de bactériologie de routine (identification, antibiogramme) bénéficient des CIQ mis en place par le service de bactériologie. Concernant les antibiogrammes de streptocoques et selon les recommandations du CA-SFM, la souche contrôle utilisée est la souche de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Celle-ci est testée toutes les 2 semaines et les résultats sont colligés dans un fichier dédié. Concernant les analyses de biologie moléculaire, les CIQ ont été étendus par l'analyse de souches de notre propre collection et de souches de référence dont les caractéristiques génomiques ont été publiées dans les revues scientifiques internationales. Ces CIQ sont testés pour

chaque analyse qui appelle une réponse binaire (positif / négatif) et toutes les 2 semaines pour les autres analyses de typage moléculaire.

Le CNR-Strep participe à des évaluations externes de la qualité (EEQ) des analyses de bactériologie de routine et des analyses spécifiques au CNR. De même que pour les CIQ, le CNR bénéficie, du fait de son intégration dans le service de Bactériologie, de son programme d'EEQ qui comprend notamment un EEQ « Examen cyto bactériologique des urines » (CTCB, 3/an) et un EEQ « Culture bactérienne » (CTCB, 2/an) qui incluent tous deux l'identification et l'antibiogramme de souches bactériennes, ainsi que d'un EEQ annuel dédié à la recherche des anticorps ASLO antistreptolysine O (Labquality). De plus, un EEQ des analyses de génotypage capsulaire, de sensibilité aux antibiotiques et d'identification des gènes de résistance aux antibiotiques des souches de SGB a été organisé avec le CNR belge des SGB (P. Melin) dès l'année 2013. Ce programme consiste en l'échange d'un panel de souches de SGB pour expertise et comparaison des résultats et a lieu annuellement. Les résultats concernant cet EEQ pour les 5 dernières années ont toujours été concordants. Des EEQ similaires seront mis en place avec d'autres laboratoires experts pour les analyses relatives aux SGA (CNR belge, G. Herman), aux *S. suis* (laboratoire de Ploufragan, ANSES) et pour toutes les analyses non évaluables par des EEQ commerciaux. Enfin, le CNR-Strep a participé à plusieurs reprises à des audits de pratique à l'occasion de travaux en coopération avec d'autres pays européens (harmonisation des procédures, contrôles de qualité internes et externes).

Dans le cadre du système de management de la qualité (SMQ) et pour répondre aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 concernant la transmission dématérialisée de nos résultats, le CNR-Strep a mis en place et contractualisé des « conventions de preuve » avec ses correspondants et laboratoires partenaires destinataires des comptes rendus (191 au 31/12/2021). Le CNR-Strep garantit ainsi le respect de la confidentialité des données transmises à ses correspondants.

Au total, en 2023, les analyses accréditées pour le CNR-Strep étaient :

- Identification et antibiogramme des streptocoques et espèces apparentées ;
- Génotypage capsulaire des streptocoques du groupe B.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Les techniques disponibles au laboratoire pour le diagnostic et l'identification sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Techniques pour le diagnostic et l'identification :

Techniques	Streptocoque du Groupe A (SGA)	Streptocoque du Groupe B (SGB)	Autres streptocoques	Accréditation
Identification				
Phénotypique	+	+	+	Oui
MALDI-Tof MS	+	+	+	Oui
Moléculaire (<i>sodA</i>)	Ns	Ns	+/-	
Antibiogramme				
Diffusion en milieu gélosé	+	+	+	Oui
Microdilution en milieu liquide	Ns	Ns	Ns	Oui
Mesure des CMI ^a (E-test)	Ns	Ns	Ns	Oui
Sérologie				
ASLO	sur demande	Na	Na	

^a Concentration minimale inhibitrice ; Ns, non systématique, Na, non applicable.

Les techniques disponibles au laboratoire pour le typage des streptocoques sont répertoriées ci-dessous :

Techniques	Streptocoque du Groupe A, SDSE	Streptocoque du Groupe B (SGB)	Autres streptocoques	Accréditation
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques (PCR multiplex)	+	+	+	
Génotypage <i>emm</i> (PCR – séquençage)	+	-	-	
Typage capsulaire (PCR multiplex)	-	+	+/-	Oui
Détection de gènes de virulence / clone hypervirulent (PCR simplex / multiplex)	Toxines	CC-17	sur demande	
MLST ^a (PCR – séquençage)	Ns	Ns	Ns	
WGS ^b	Ns	Ns	Ns	

^a Multi-locus sequence typing, typage réalisé dans le cadre de projets de recherche pour analyse d'une population ; ^c Whole genome sequencing, séquençage à haut débit du génome complet, technique réalisée dans le cadre d'épidémie ou de cas groupés et pour des projets de recherche pour analyse d'une population ; Ns, non systématique.

Les techniques de typage par MLST utilisées dans le cadre d'investigation de cas groupés ou pour des analyses globales de populations bactériennes sont de moins en moins utilisées au profit des techniques d'analyse par séquençage du génome complet (WGS). Néanmoins, ces techniques restent disponibles, notamment pour la comparaison des performances des différentes méthodes et la validation des techniques les plus récentes.

Le calendrier prévisionnel des futures demandes d'accréditation est présenté ci-dessous. Au total, le CNR-Strep prévoit l'accréditation de plus de 90% de ses examens d'ici 2026.

Calendrier prévisionnel d'accréditation des analyses du CNR-Strep

Analyses	2025	2026
Identification du clone hypervirulent SGB CC-17 par PCR		
Détection génotypique de la résistance aux antibiotiques par PCR		
Détection des gènes de virulence du SGA par PCR		
Génotypage <i>emm</i> par PCR et séquençage		
Génotypage capsulaire de <i>S. suis</i> par PCR		
Détection des gènes de virulence de <i>S. suis</i> par PCR		
Sérologie anti-streptococcique (ASLO)		
Analyse du SGB par WGS		
Analyse du SGA par WGS		

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Les techniques recommandées par le CNR-Strep pour le diagnostic et le typage des différentes espèces de streptocoques sont listées ci-dessous :

- Identification d'espèce, streptocoques bêta-hémolytiques : spectrométrie de masse MALDI-tof.
- Identification d'espèce, autres streptocoques, en cas d'ambiguïté par spectrométrie de masse : séquençage du gène *sodA*.
- Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques :
 - Bêta-lactamines, streptocoques non bêta-hémolytiques : mesure des CMI pour les infections invasives, en milieu liquide ou gélosé.
 - Macrolides, lincosamides et streptogramines : méthode des disques par diffusion en milieu gélosé (détection des phénotypes MLS_B inductible, L et LS_A).