



Recrudescence des infections invasives à *Streptococcus pyogenes*, France, 2022-2023 : épidémiologie clinique et moléculaire

Céline Plainvert

Centre National de Référence des Streptocoques, Service de Bactériologie

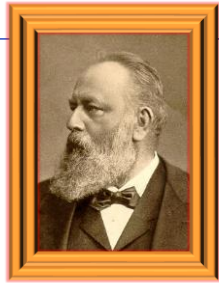
Hôpitaux Universitaires Paris Centre Site Cochin

Historique



Invention du microscope

~1680



Theodor Billroth

1^{ère} description dans des plaies

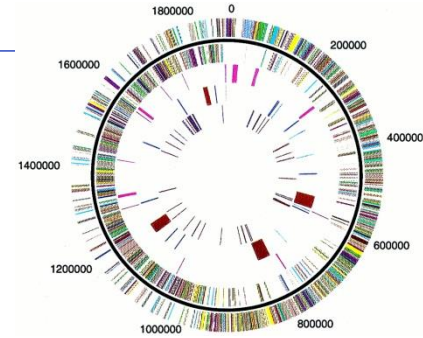
1874



Friedrich Julius Rosenbach

Désignation de l'espèce *Streptococcus pyogenes*

1884



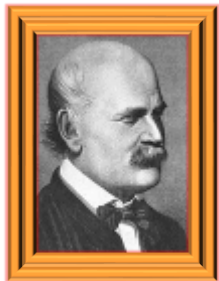
Ferretti et al. PNAS

1^{er} génome séquencé

2001

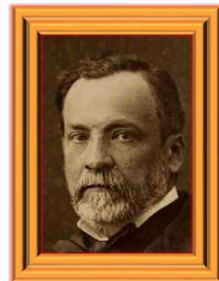
2011

Caractère transmissible des infections puerpérales



Ignaz Semmelweis

1^{er} isolement à partir d'utérus



Louis Pasteur

Classification basée sur les antigènes de surface



Rebecca Lancefield

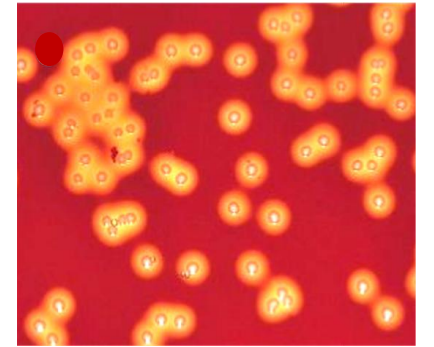
CRISPR-Cas9 "ciseaux moléculaires"



Emmanuelle Charpentier

Streptococcus pyogenes, caractères bactériologiques

- Cocci à Gram positif en chaînettes
- Colonies β -hémolytique
- Groupe A de Lancefield = Streptocoque du groupe A (SGA)
- Pathogène strictement humain
- Niches écologiques : pharynx, peau
- Contamination par l'air ou contact direct avec des lésions cutanées



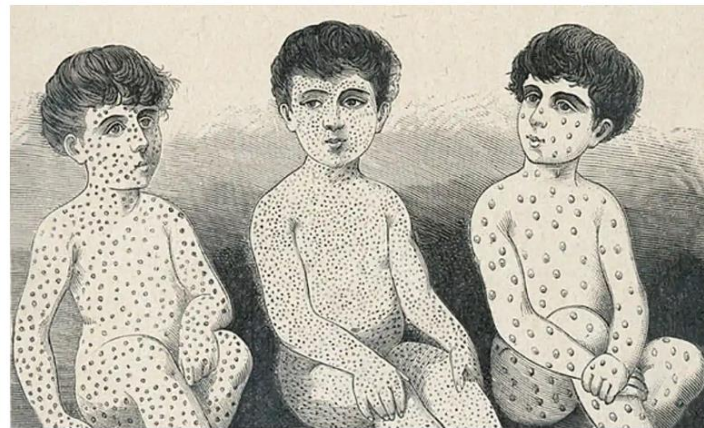
Capacités épidémiques



1847

Red alert: why is scarlet fever spreading across Britain? 2016

Cases of the childhood illness usually associated with the Victorian era have risen almost 10-fold in England and Wales in recent years - leaving doctors baffled



Scarlet fever (centre) was once widely feared by parents, but its virulence has diminished significantly. Photograph: Alamy

Support the Guardian

Available for everyone, funded by readers

Support us →

2022

News

Opinion

Sport

Culture

Lifestyle

More

UK ► UK politics Education Media **Society** Law Scotland Wales Northern Ireland

Strep A

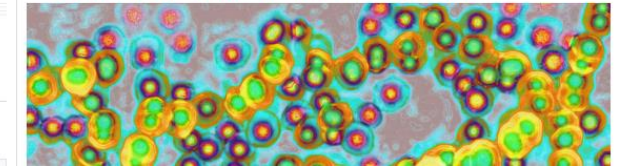
UK parents told to look out for signs of strep A in their children after six deaths

Health Security Agency issues rare alert over rise in cases, urging people to seek immediate medical help if they see symptoms

Q&A: what are the symptoms and how can strep A be treated?

Andrew Gregory Health editor

@andrewgregory
Fri 2 Dec 2022 17:24 GMT



600 000 infections invasives / an
200 000 décès / an

Institute for Health and Evaluation, 2019

Infections à SGA – Manifestations cliniques

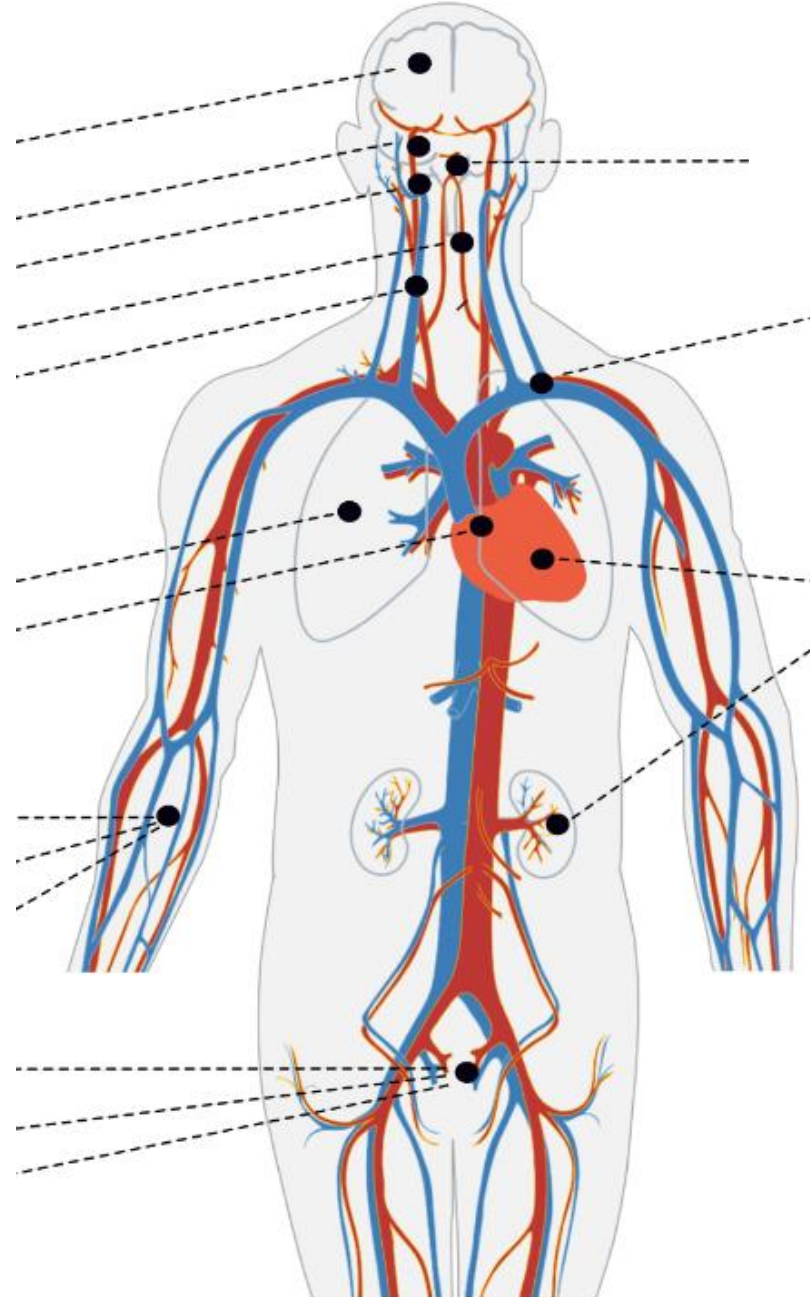
Infections non-invasives 80%



Otite
Sinusite
Angine +++
Adénite



Impétigo +++



Scarlatine



Infections à SGA – Manifestations cliniques

Infections invasives 20%

Méningite

Choc toxique streptococcique (SCTS)

Pneumonie
Endocardite

Erysipèle

Endométrite

Myosite

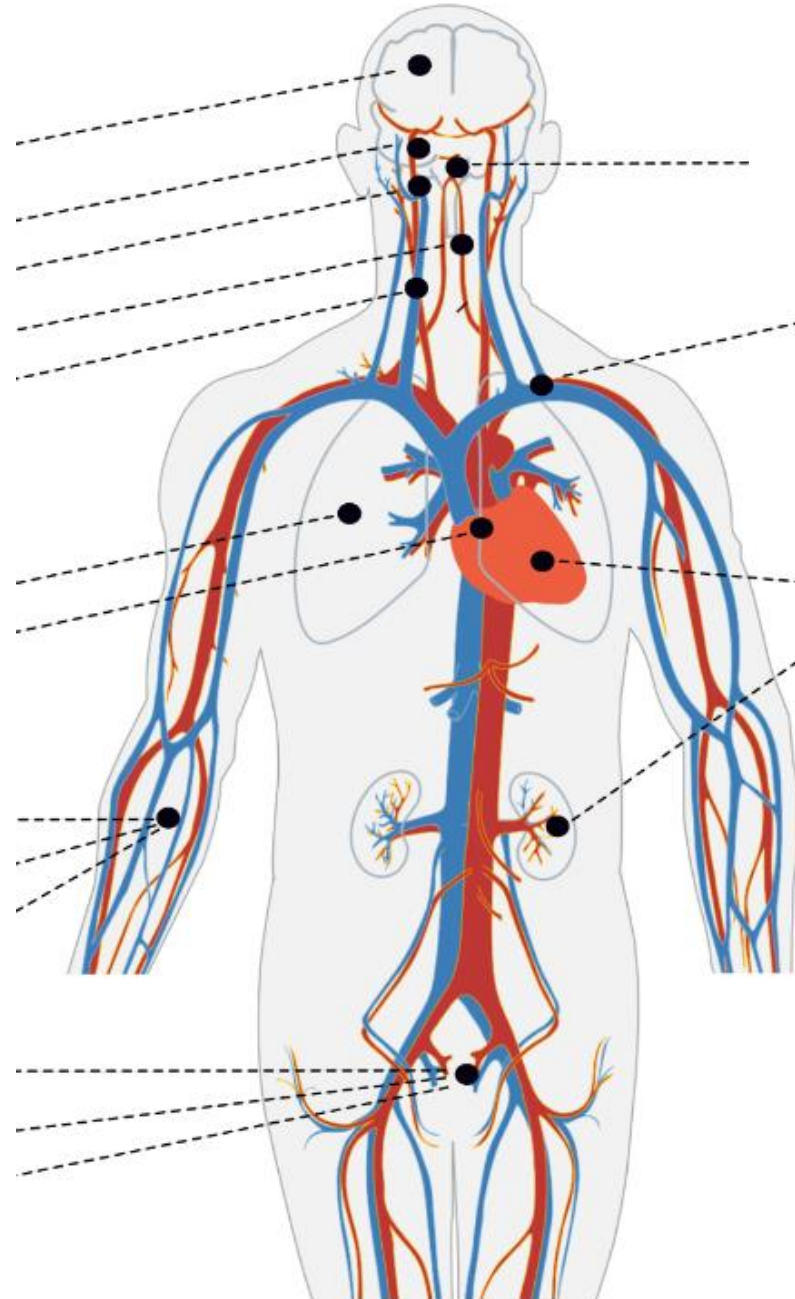
Fasciite nécrosante (DHN)

Mortalité associée +++

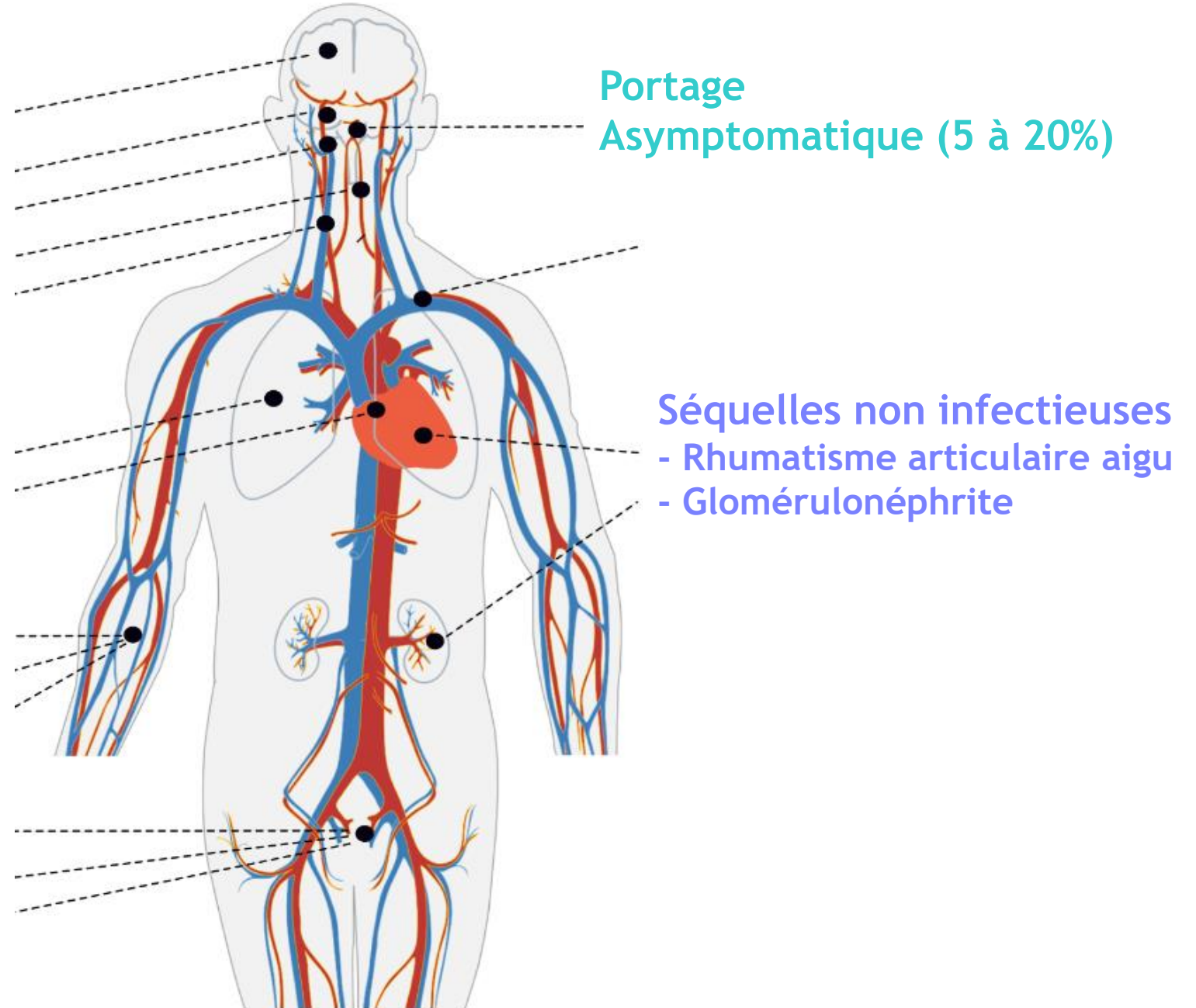
SCTS 20-30%

Infections pleuro-pulmonaires 20-30%

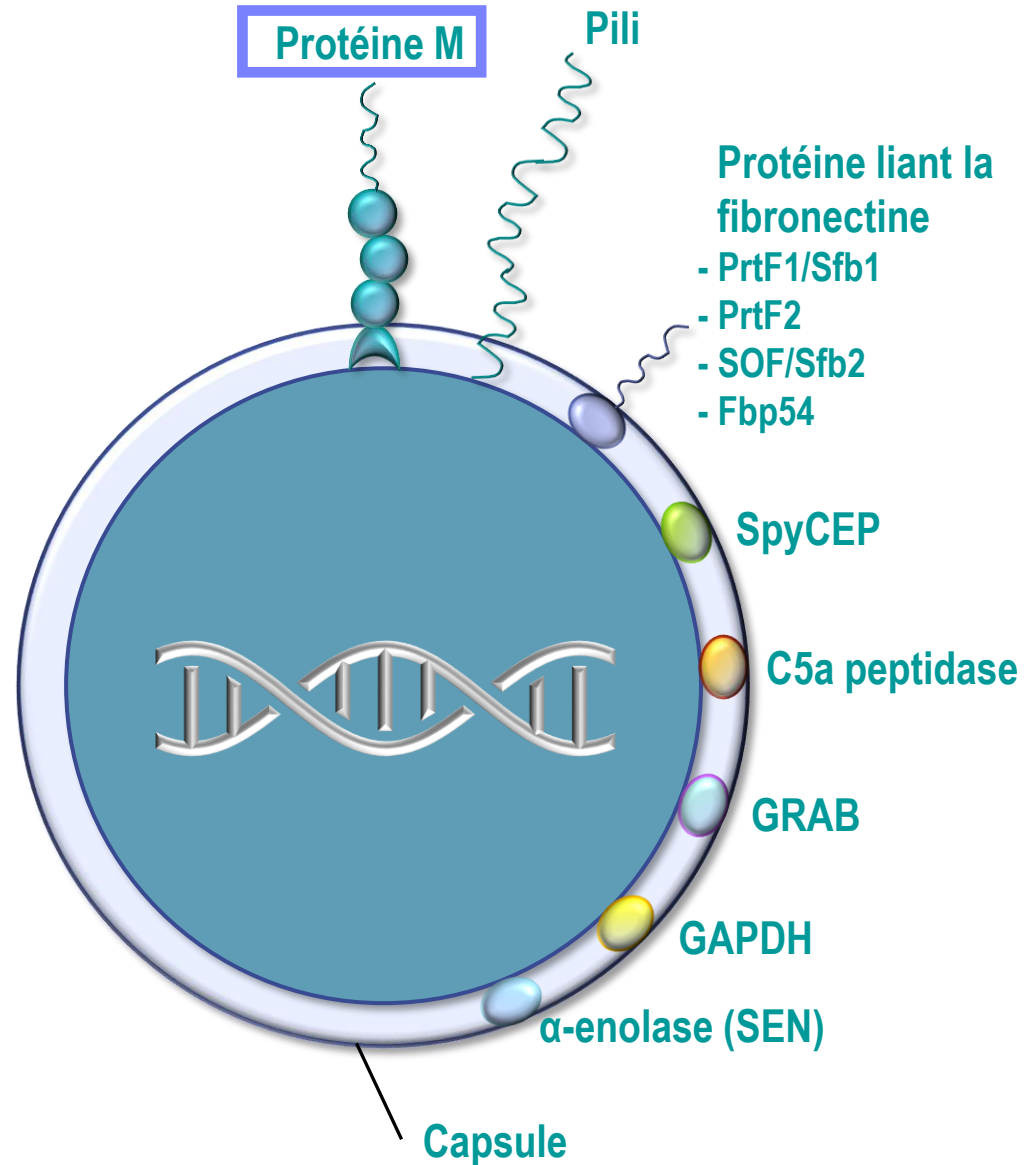
Fasciite nécrosante 30-40%



Infections à SGA – Manifestations cliniques

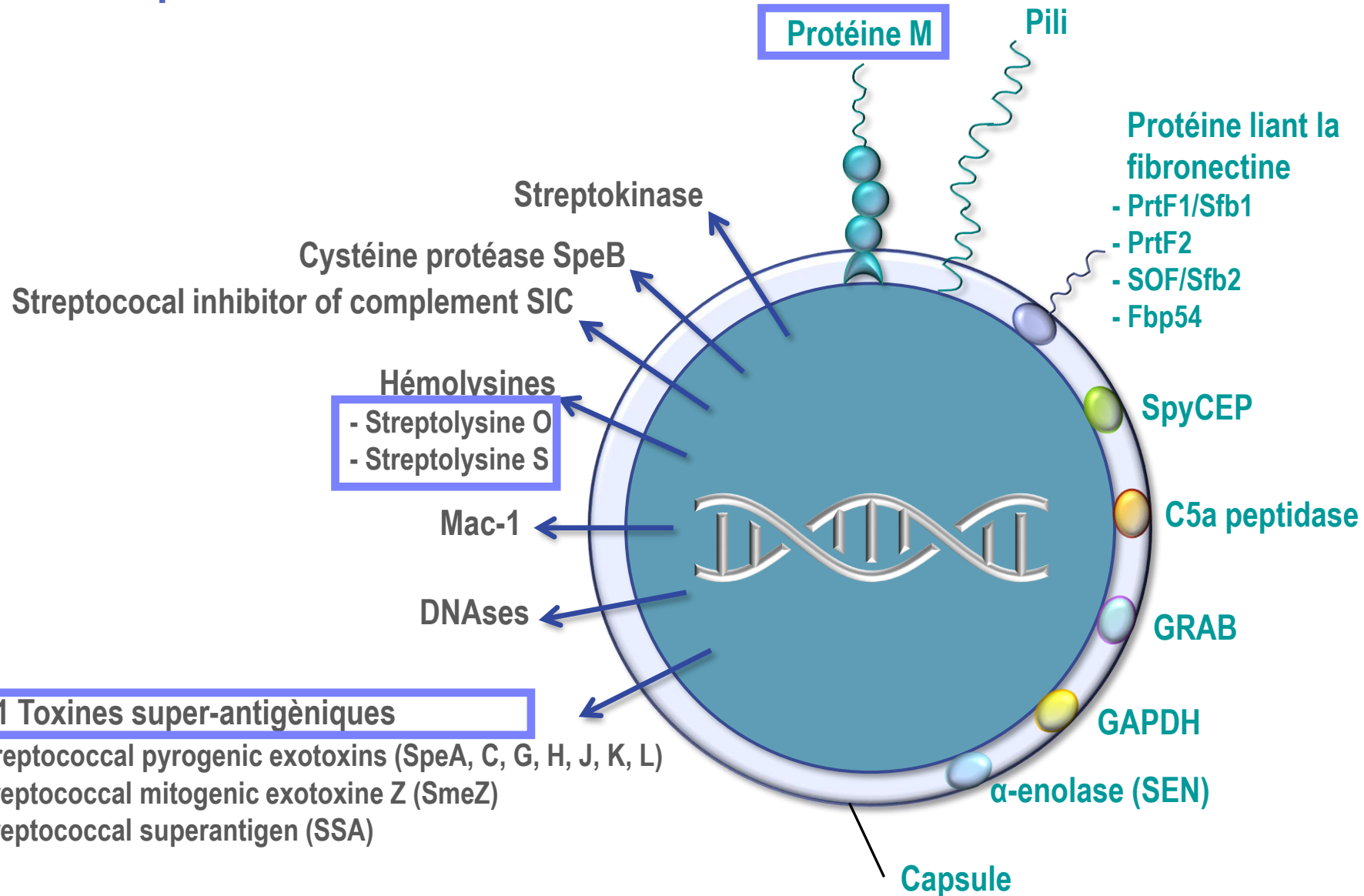


Principaux facteurs de virulence



- Adhésion aux cellules de l'hôte
- Inhibition de la réponse immunitaire

Principaux facteurs de virulence



- Dégradation de la matrice extracellulaire
- Cytotoxicité
- Réponse inflammatoire – choc toxique

11 Toxines super-antigéniques

- Streptococcal pyrogenic exotoxins (SpeA, C, G, H, J, K, L)
- Streptococcal mitogenic exotoxine Z (SmeZ)
- Streptococcal superantigen (SSA)

Surveillance nationale : Santé publique France – CNR-Streptocoques

→ Épidémiologie des infections invasives à SGA en France

- Réseau de >300 laboratoires (CHU, CH, LBM) répartis sur l'ensemble du territoire
- Souches invasives adressées prospectivement sur la base du volontariat (représentativité 40%)
- Formulaire de renseignements cliniques



Formulaire d'envoi de souche de Streptocoques A/C/G

Laboratoire de Bactériologie
Pôle de Biologie, Bât Jean DAUSSET
GH COCHIN-HÔTEL DIEU-BROCA
Hôpitaux Universitaires Paris Centre
27 rue du Fbg St Jacques
75679 Paris cedex 14, FRANCE

Responsable : Pr Claire POYART
Tél. 01 58 41 15 61 (Secrétariat)
01 58 41 15 60 / 15 44
Fax 01 58 41 15 48
Courriel: cnr-strep@coch.aphp.fr

Cadre réservé au CNR-Strep

Date de réception : .../.../...

EXPÉDITEUR
Nom du biologiste : _____ Service ou laboratoire et adresse : _____
Télé : _____
Courriel : _____

COORDONNÉES DU MALADE
Nom : _____ Prénom : _____ Hospitalisation: oui non
Date de naissance : .../.../... Sexe : _____ Nom de l'hôpital, clinique, EHPAD ou autre établissement de soins (si différent de celui de l'expéditeur)
Lieu de résidence (code postal) : _____ Service : _____

INFORMATIONS SOUCHE ET ÉCHANTILLONS
Type de prélèvement _____ Date _____ Votre référence _____ Identification à préciser:
 Sang : hémoculture _____ S. pyogenes S. dysgalactiae Autre
 Autres, préciser les sites : .../.../... _____

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIQUES
* INFECTION : oui non * SYNDROME DE CHOC : oui non
* BACTÉRIÉMIE SANS FOYER IDENTIFIÉ
* FOYER IDENTIFIÉ préciser le type de lésion et sa localisation : _____
* CUTANÉ : Dermite nécrosante Erysipèle Autre lésion cutanée : _____
* GYNÉCO-OBSTÉTRICAL : Endométrite Autre infection gynéco-obstétricale : _____
Post-partum : oui non, si oui: Accouchement : .../.../... césarienne : oui non ; épisiotomie : oui non
Nouveau-né : Nom et Prénom _____
Infecté : oui non ; colonisé : oui non ; traité : oui non
* PULMONAIRE : Pneumopathie Pleurésie
* ORL : Angine Scarlatine
* OSTÉOARTICULAIRE : Arthrite septique Ostéomyélite
* INTRA-ABDOMINAL : Péritonite
* NEUROLOGIQUE : Méningite
* AUTRE INFECTION préciser _____
* ÉVOLUTION : décès : oui non, si oui préciser la date : .../.../...
* PORTAGE : oui non, si oui préciser le site _____

CAS GROUPES OU ÉPIDÉMIE oui non, si oui envoyer une fiche par cas et préciser
* Cas familiaux : oui non
* Suspicion d'infection liée aux soins oui non, si oui préciser le type des soins et la date
- infection post-chirurgicale oui non, si oui préciser
- Autre geste invasif oui non, si oui préciser

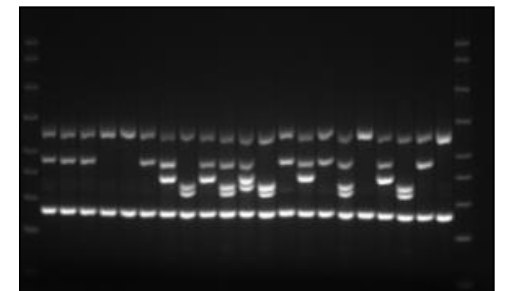
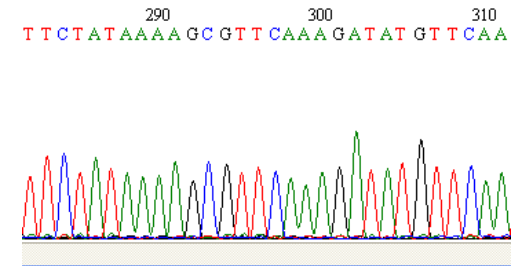
Méthodologie de la surveillance

→ Définition des cas

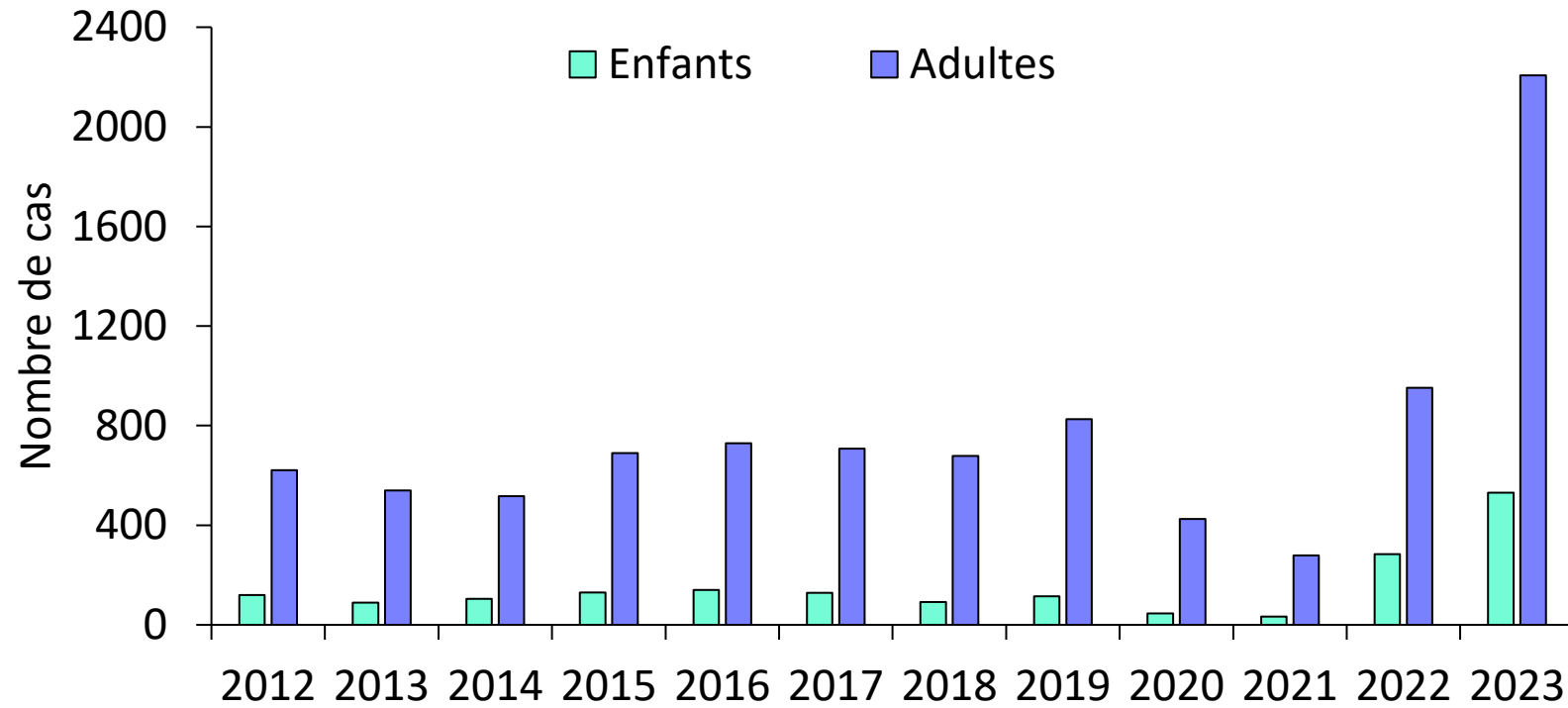
- Infection invasive : site stérile ou associé à SCTS / DHN
- Enfant <18 ans, Adulte ≥18 ans

→ Caractérisation des souches

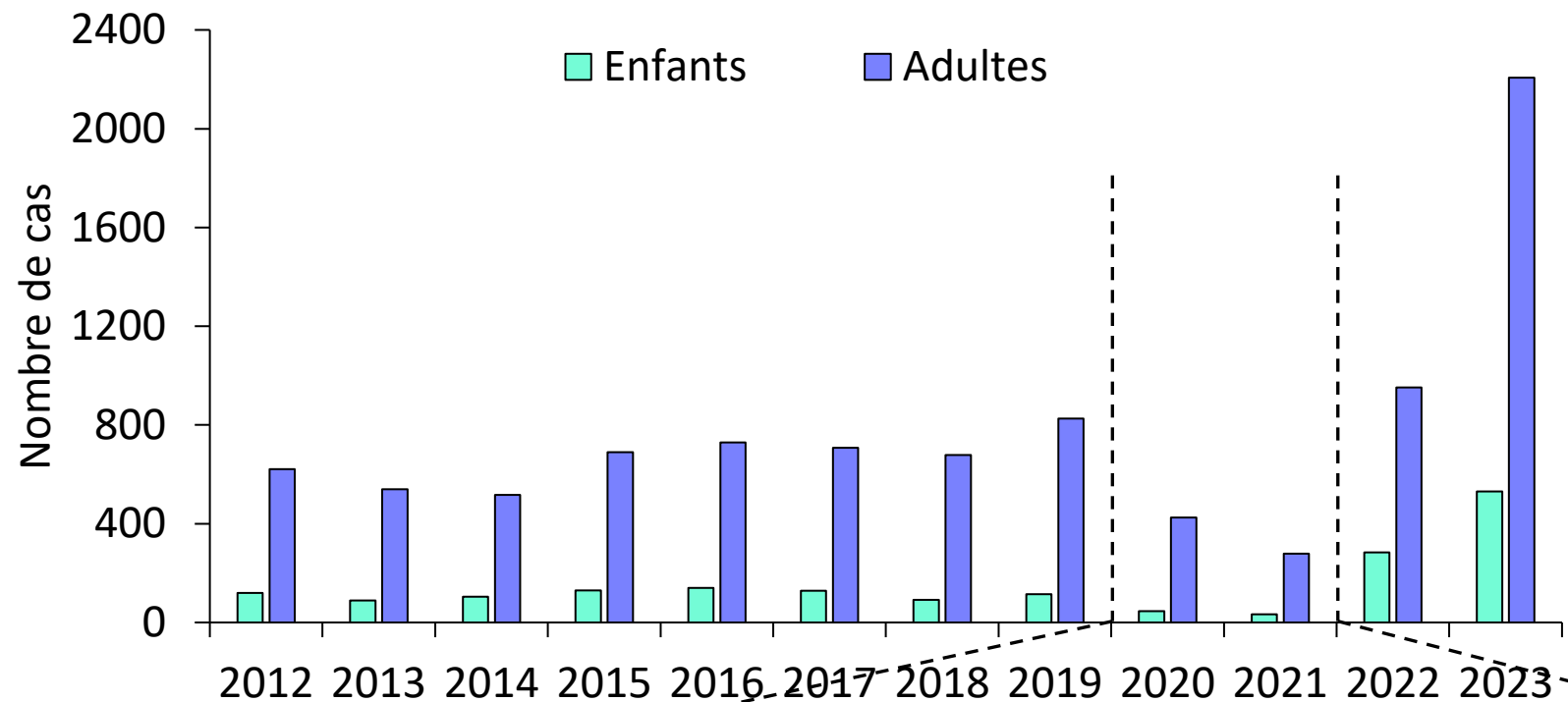
- Génotypage *emm*
- Détection de 6 gènes de virulence
- Sensibilité aux antibiotiques / gènes de résistance
- Analyse par séquençage du génome complet d'un panel représentatif



Nombre de cas rapportés, 2012 – 2023 (au 31 octobre 2023)

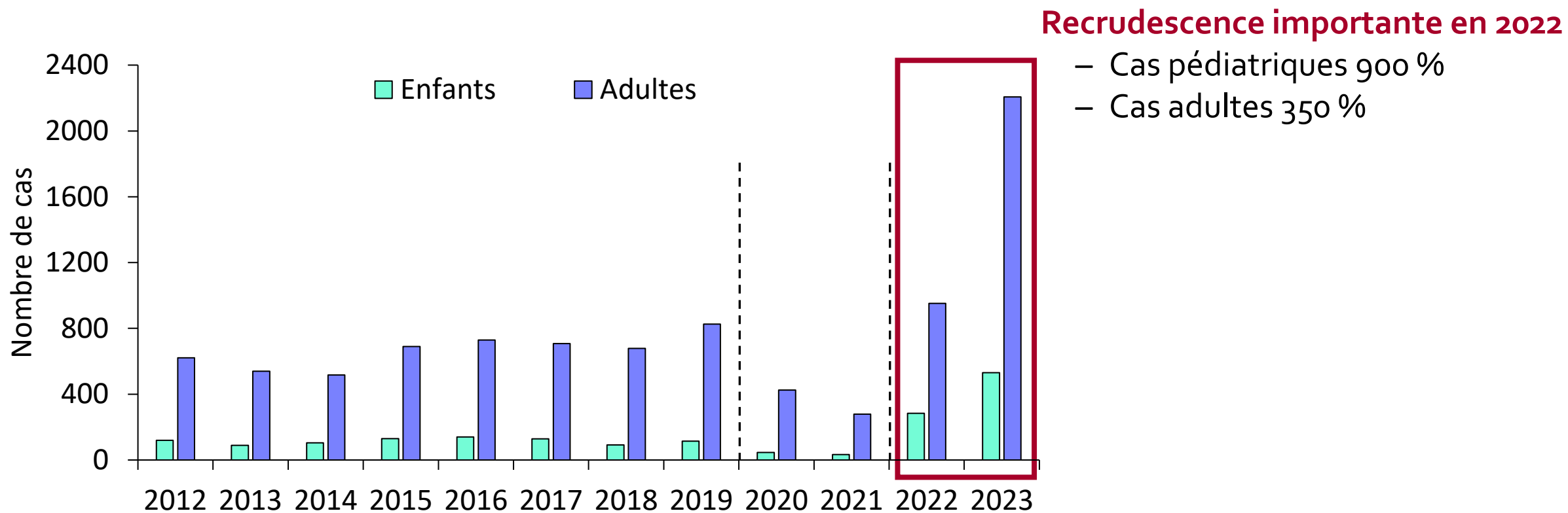


Nombre de cas rapportés, 2012 – 2023 (au 31 octobre 2023)

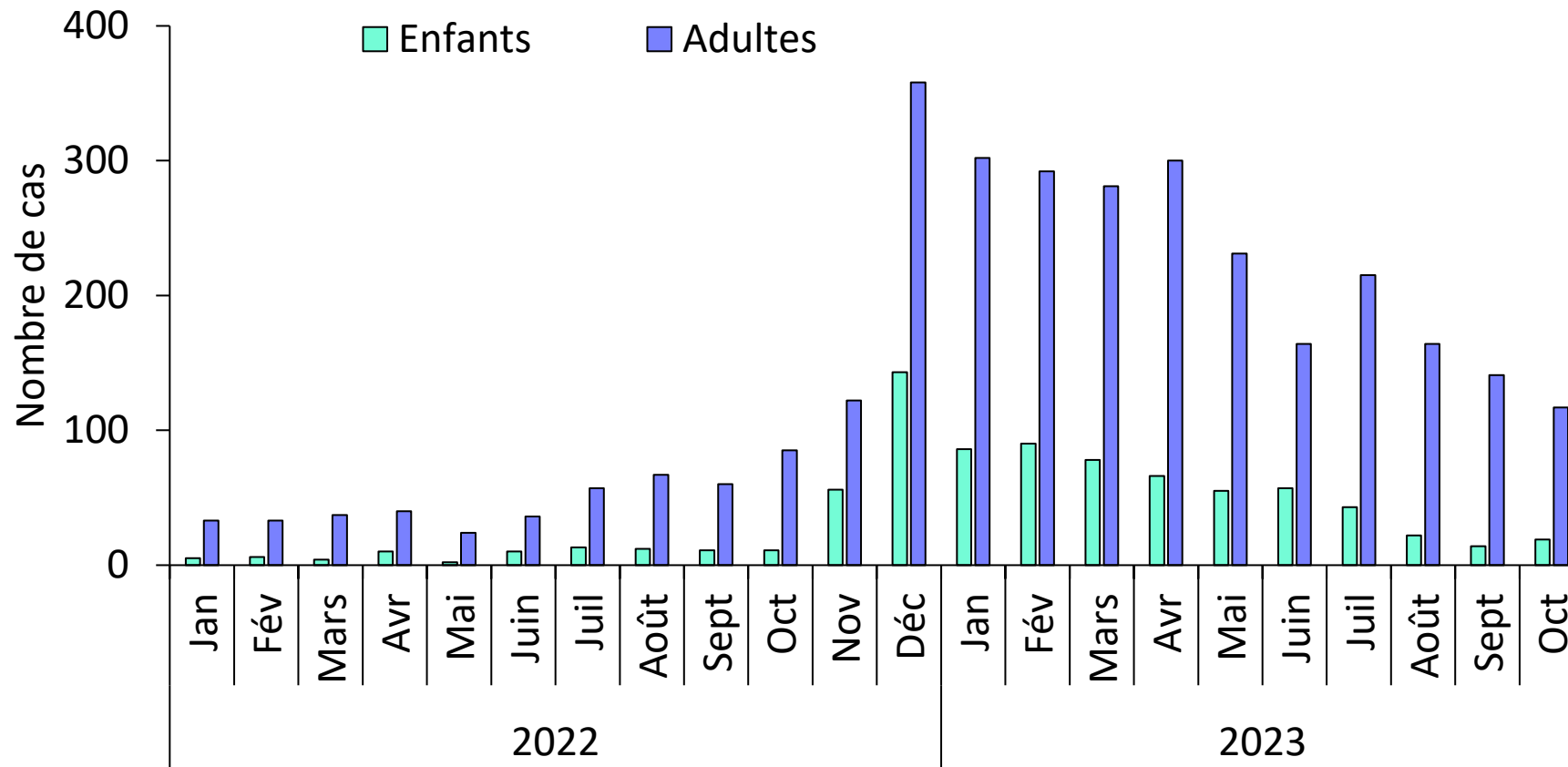


Diminution significative des cas en 2020-2021 , non liée à un défaut de recrutement (stabilité du recrutement des souches de SGB)

Nombre de cas rapportés, 2012 – 2023 (au 31 octobre 2023)

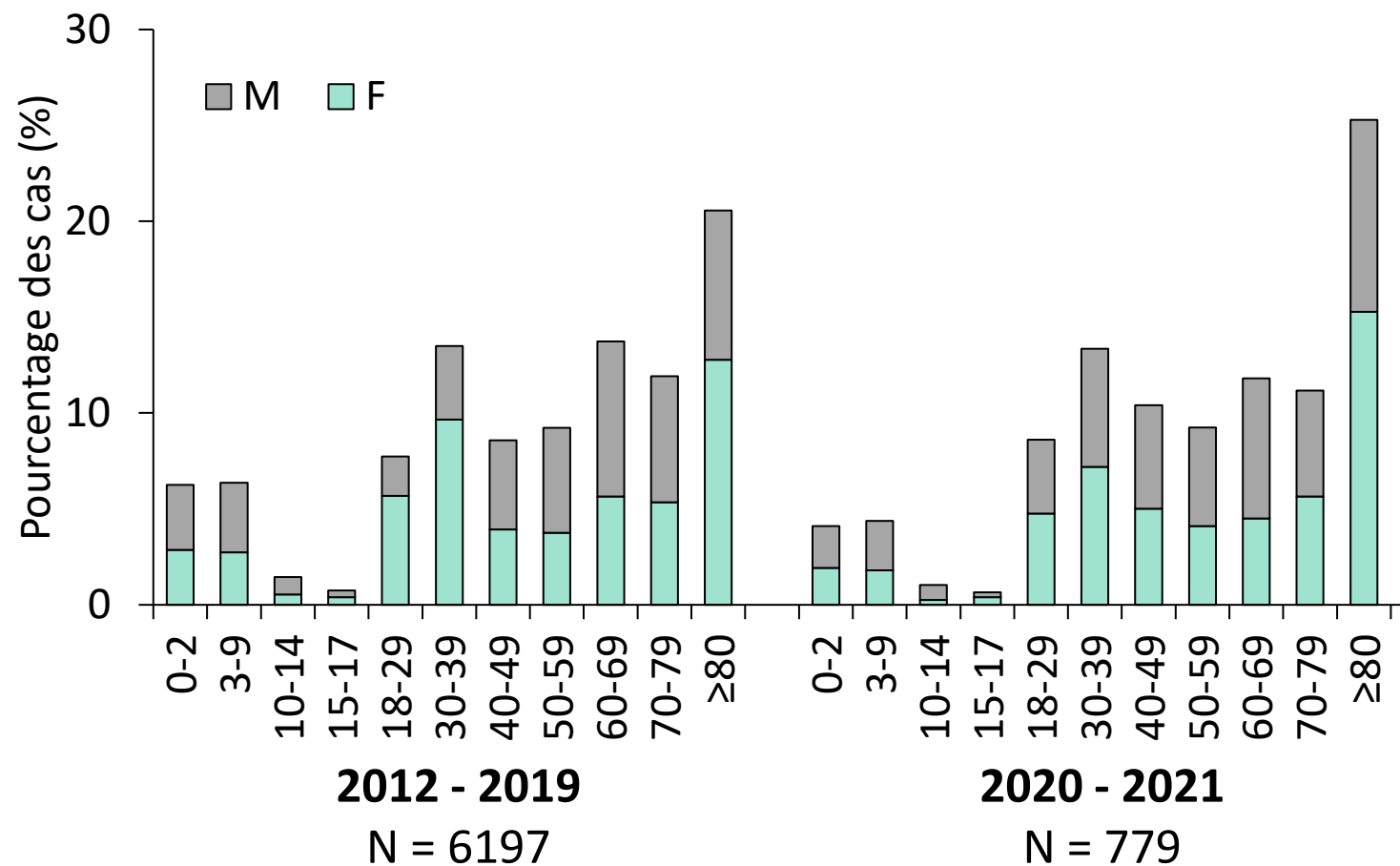


Nombre de cas rapportés, focus mensuel 2022 – 2023



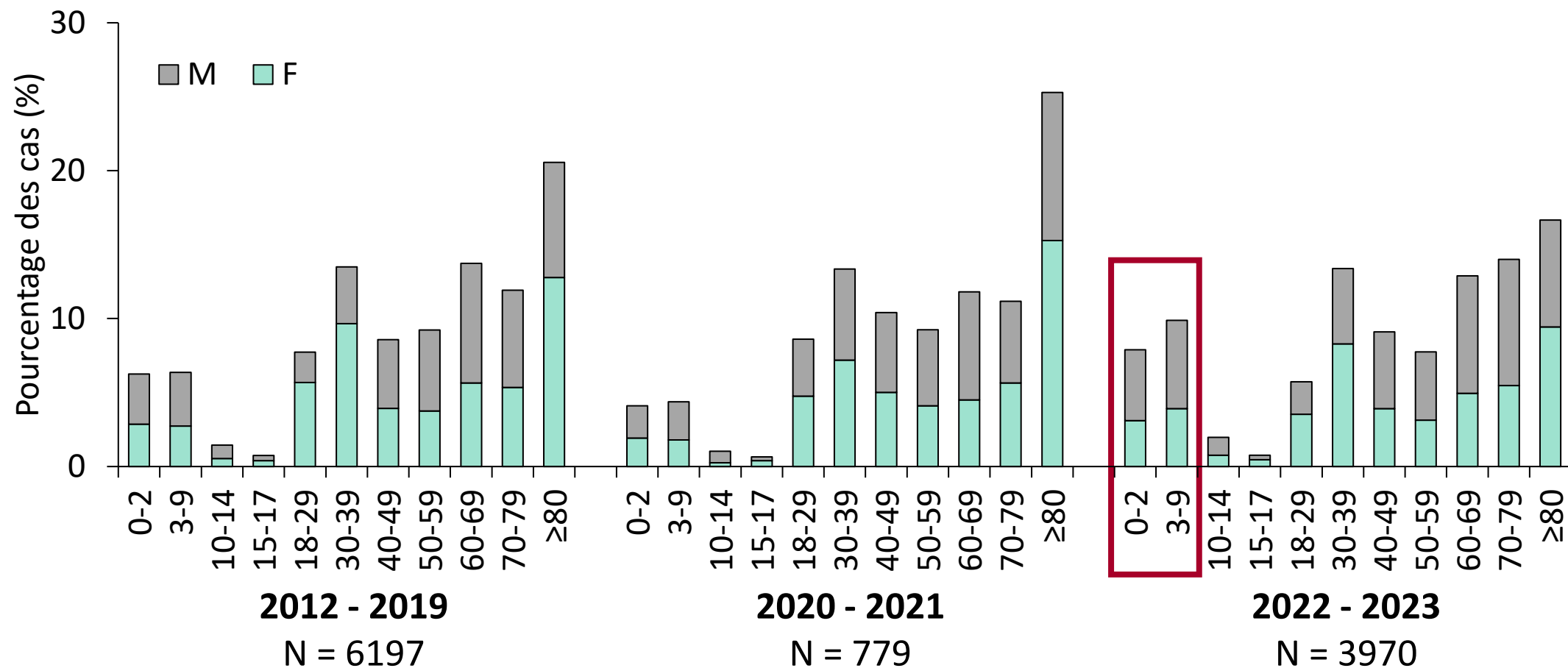
- Dernier trimestre 2022 représente 60% des cas de l'adulte et 75% des cas pédiatriques
- Activité x 6 en décembre 2022 par rapport à décembre 2019
- Pic en décembre 2022, depuis décroissance très lente
- Activité x 3 en septembre 2023 par rapport à septembre 2019

Données démographiques CNR-Strep



- Pédiatrie: 15% des cas; âge médian 3,8 ans; sexe ratio M/F : 1,3
- Adulte: âge médian 62 ans; sexe ratio M/F : 0,8
- Chez les 18 – 39 ans surreprésentation des cas chez les femmes (70% ; $p < 0,0001$)

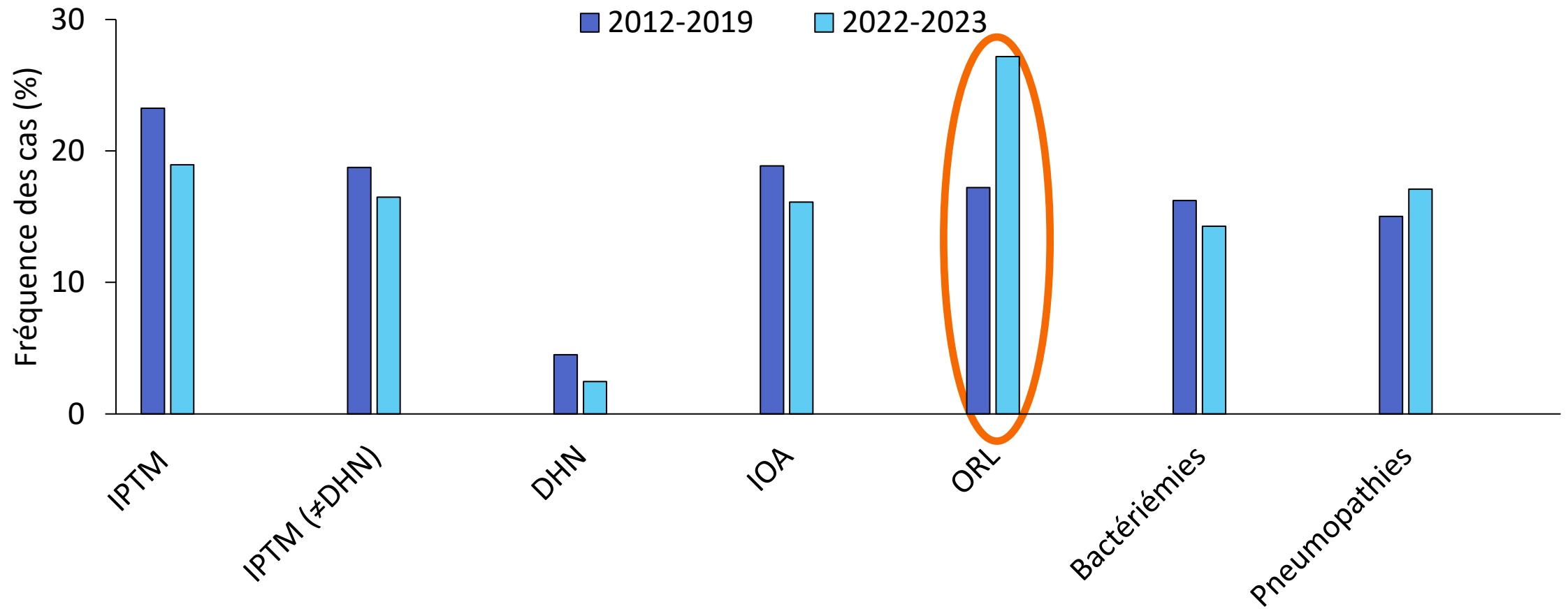
Données démographiques CNR-Strep



→ **Surreprésentation des cas pédiatriques en 2022-2023 (~20% des cas)**

- Pédiatrie: âge médian 3,9 ans; sexe ratio M/F : 1,5
- Adulte: âge médian 63 ans; sexe ratio M/F : 1,0

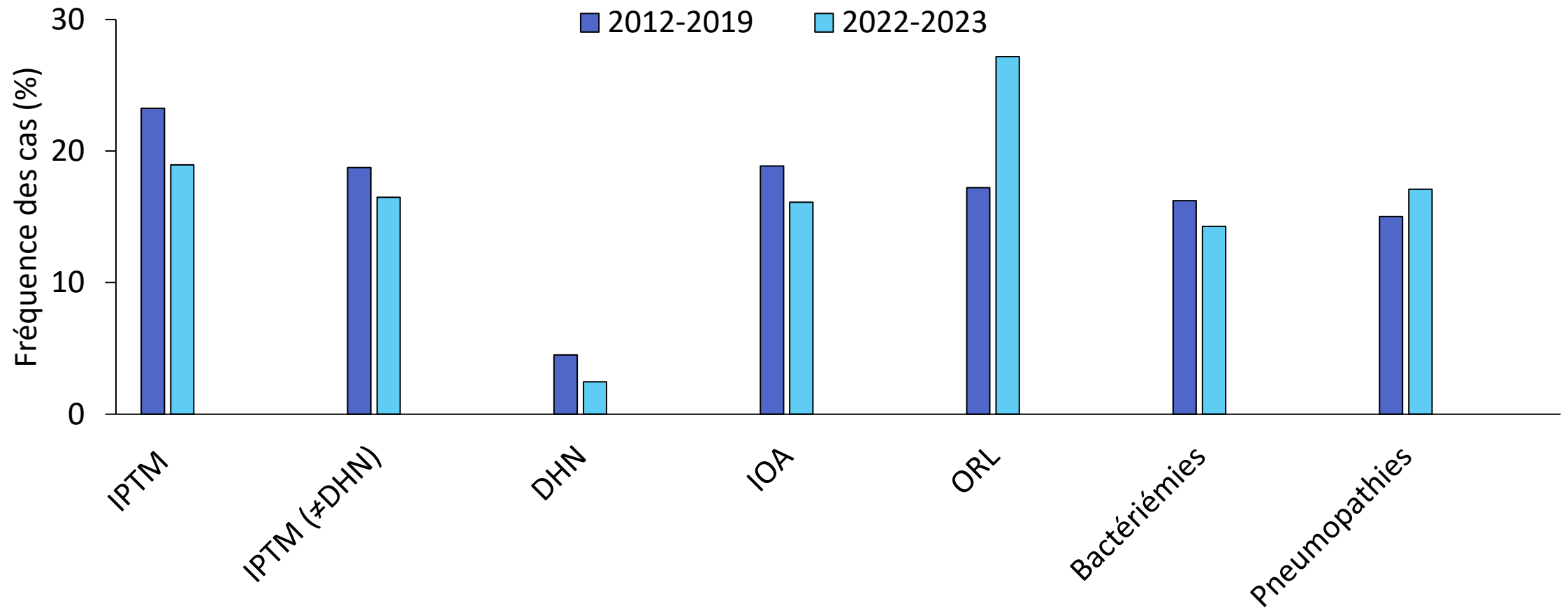
Infections invasives pédiatriques – Manifestations cliniques



- Infections ORL prédominantes en 2022 – 2023

IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

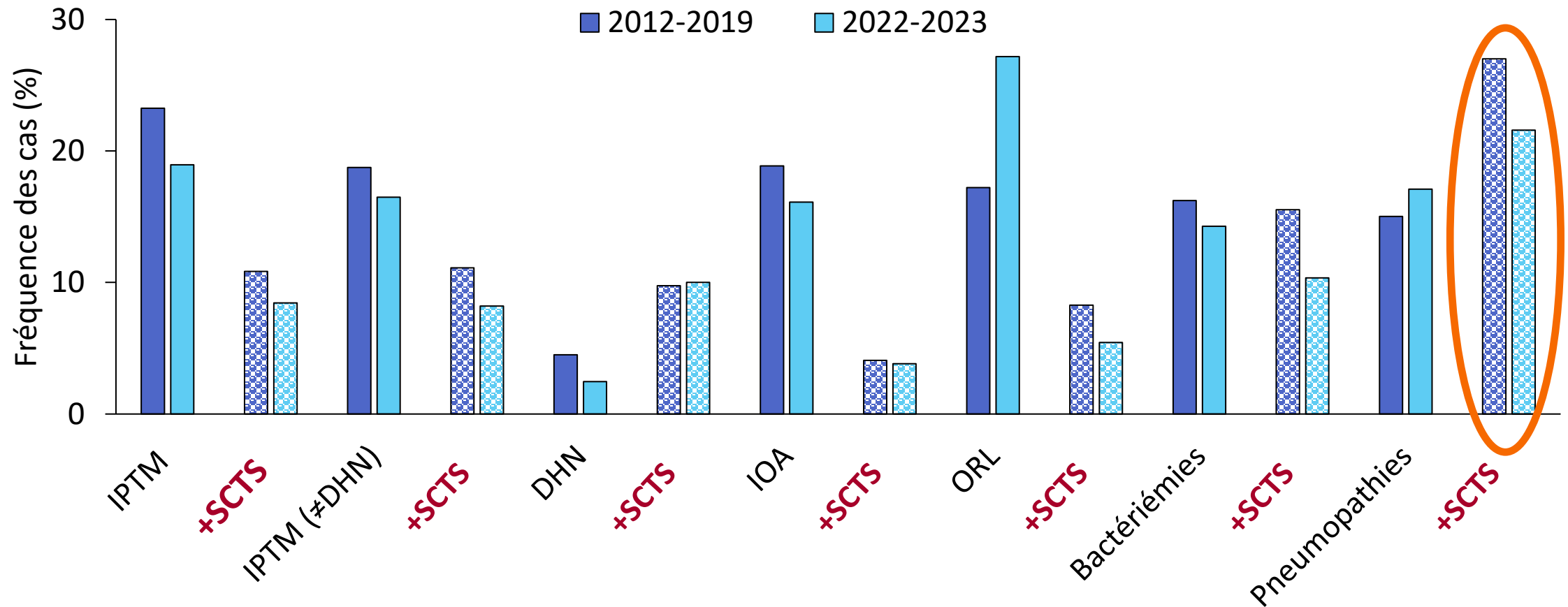
Infections invasives pédiatriques – Syndrome de choc toxique streptococcique



- Fréquence du SCTS similaire entre 2012-2019 (13%) et 2022-2023 (9%)

IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

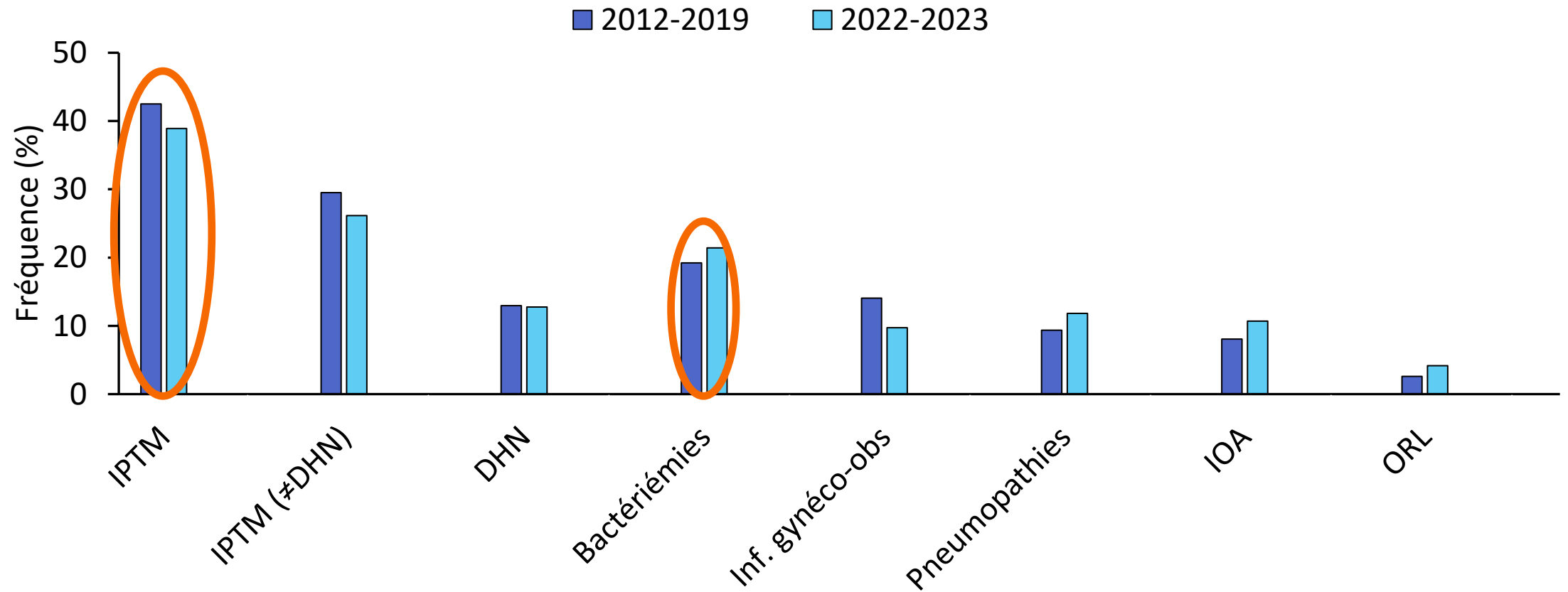
Infections invasives pédiatriques – Syndrome de choc toxique streptococcique



- Fréquence du SCTS similaire entre 2012-2019 (13%) et 2022-2023 (9%)
- SCTS fréquent au cours des infections pulmonaires (21 à 27%)
- Mortalité globale similaire entre 2012-2021 (8,4%) et 2022-2023 (5,0%)

IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

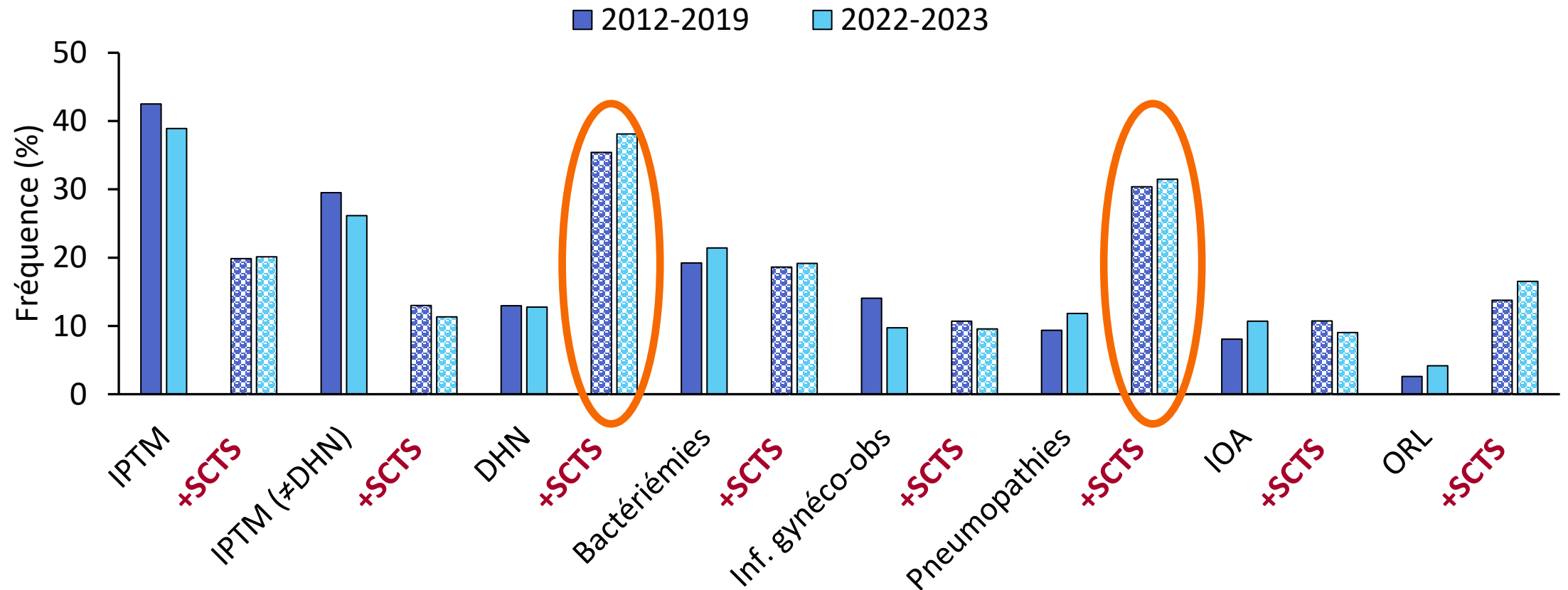
Infections invasives adultes – Manifestations cliniques



- IPTM et bactériémies prédominantes
- DHN représentent 1/3 des IPTM

IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

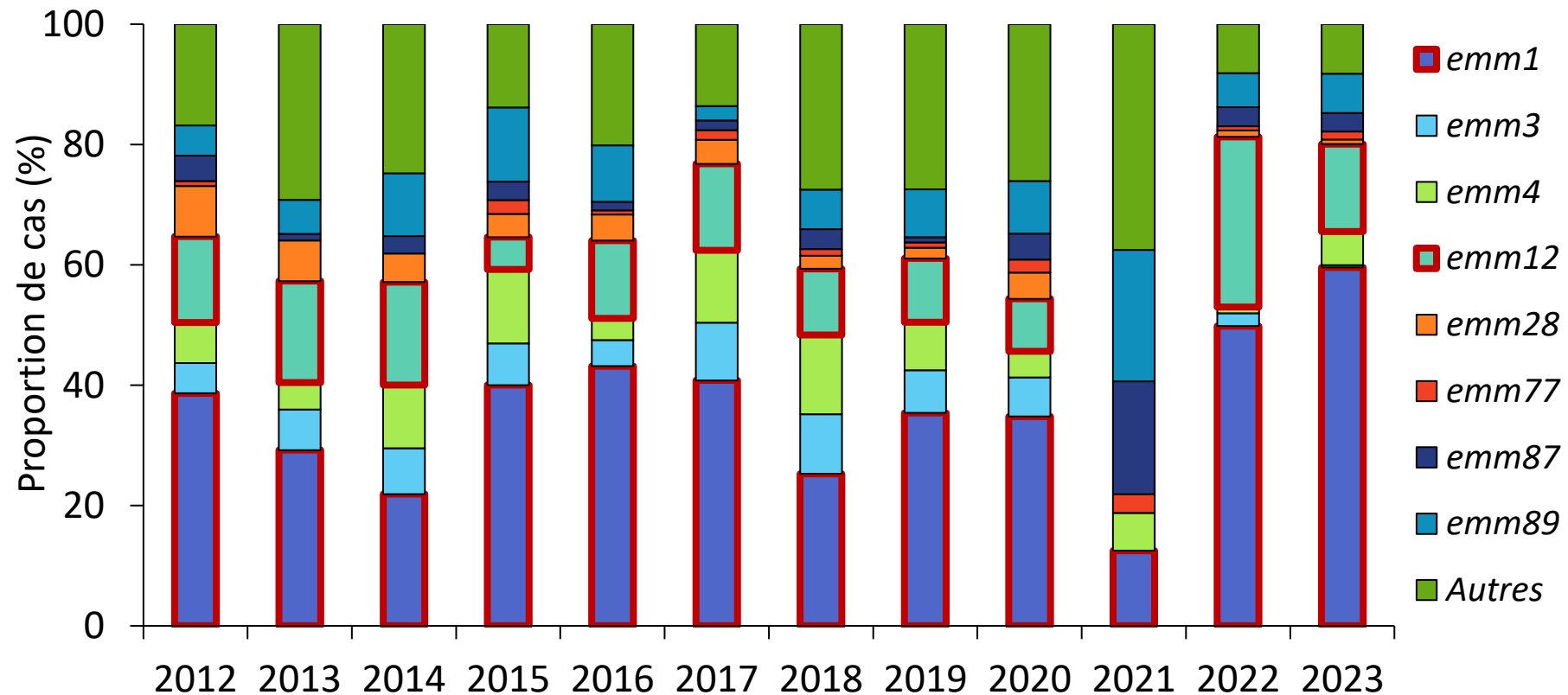
Infections invasives adultes – Sévérité



- La fréquence du SCTS est similaire pour les 2 périodes (17,9% et 18,7%)
- Le SCTS est associé aux fasciites nécrosantes et infections pulmonaires
- La mortalité est identique à 10% pour les 2 périodes

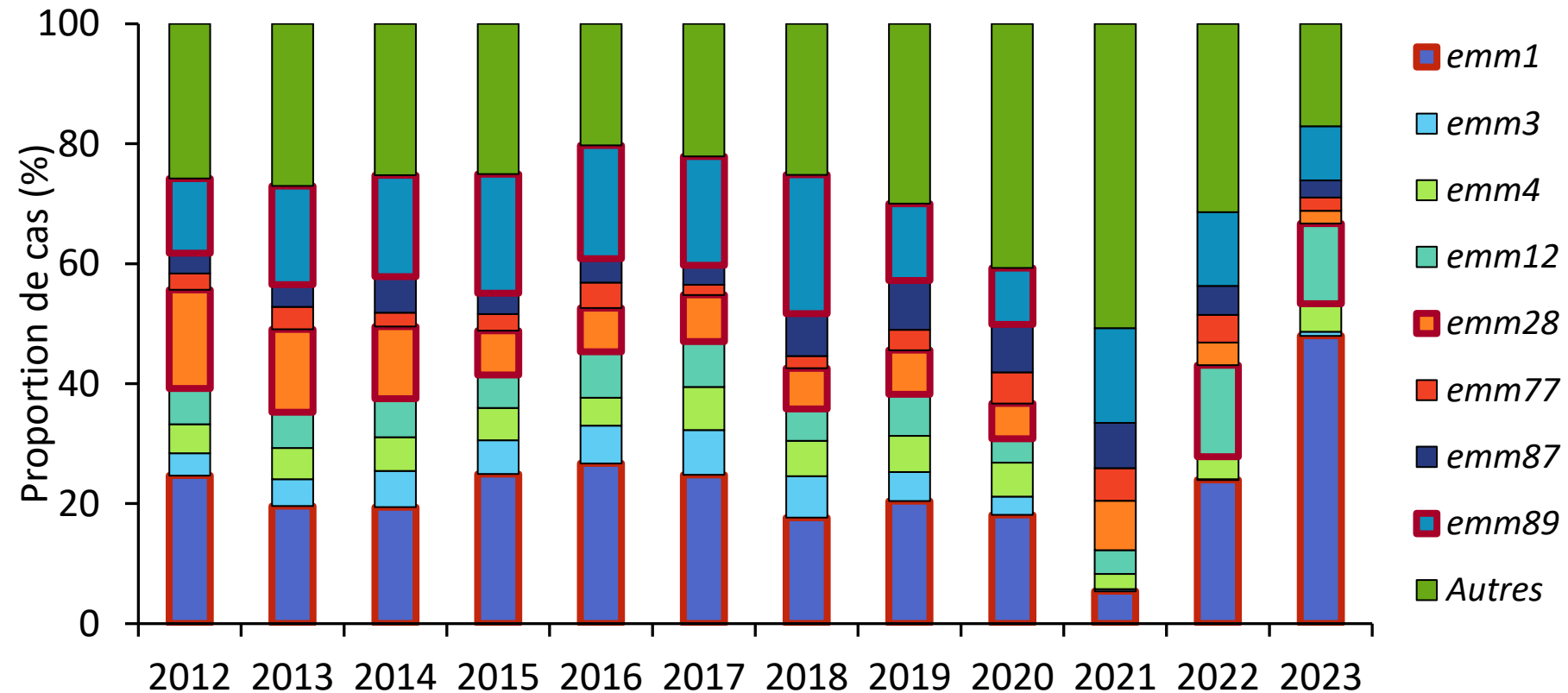
IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

Epidémiologie moléculaire – Souches pédiatriques



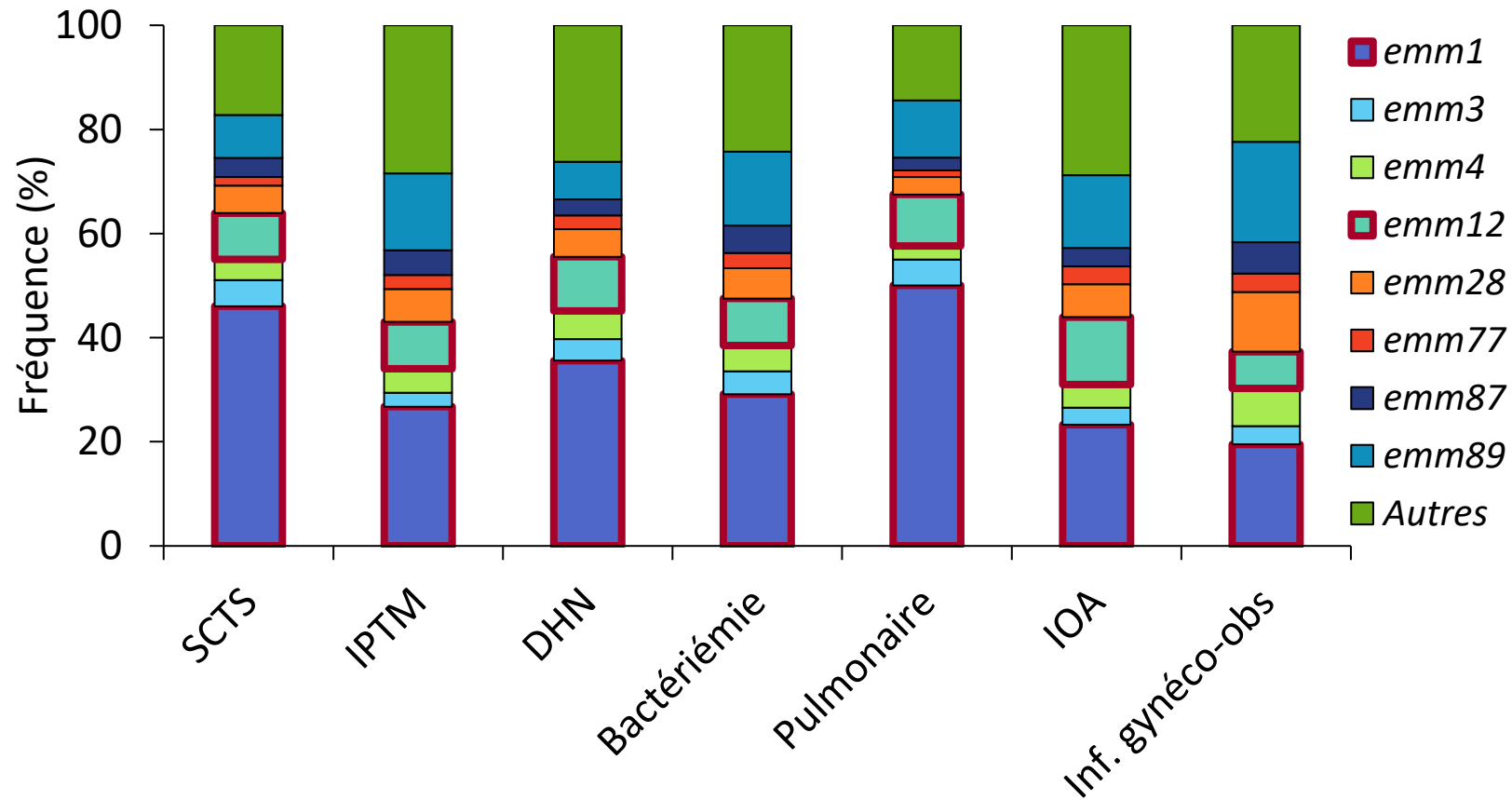
- Plus de 60 génotypes *emm* identifiés
- Prédominance des génotypes *emm1* et *emm12* (sauf en 2021)
- Expansion brutale des génotypes *emm1* et *emm12* depuis 2022 pour dépasser 75% des cas

Epidémiologie moléculaire – Souches adultes



- Plus de 120 génotypes *emm* identifiés
- Les génotypes dominants entre 2012 et 2020 sont *emm1*, *emm28* et *emm89*
- Disparition du génotype *emm1* en 2021 et expansion à partir de 2022, accompagné du génotype *emm12*

Association génotypes *emm* et manifestations cliniques (2022 – 2023)



- Prédominance du génotype *emm1* dans les SCTS, DHN et les infections pulmonaires ($p < 0.001$)
- Génotype *emm12* ubiquitaire

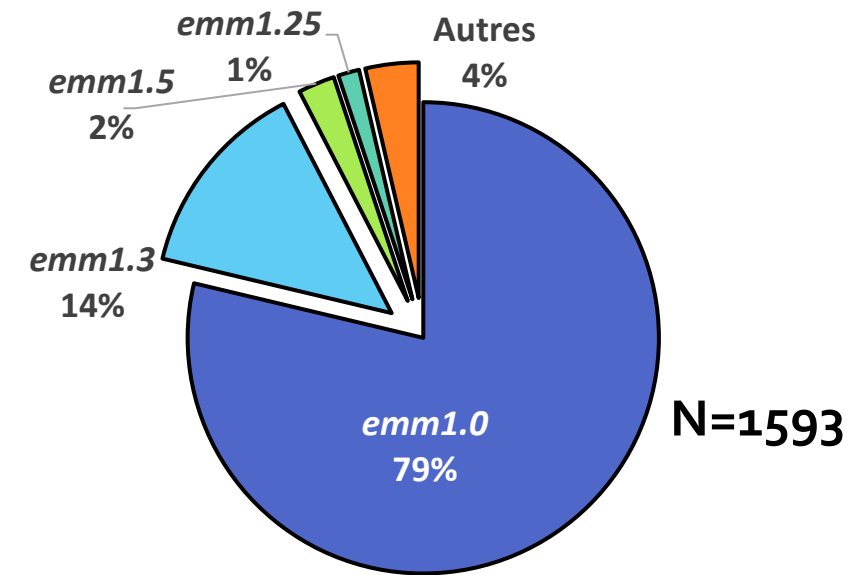
SCTS: syndrome de choc toxique streptococcique
IPTM: infection peau et tissus mous
DHN: dermohypodermite nécrosante
IOA: infection ostéo-articulaire

Le génotype *emm1*, données 2022 - 2023

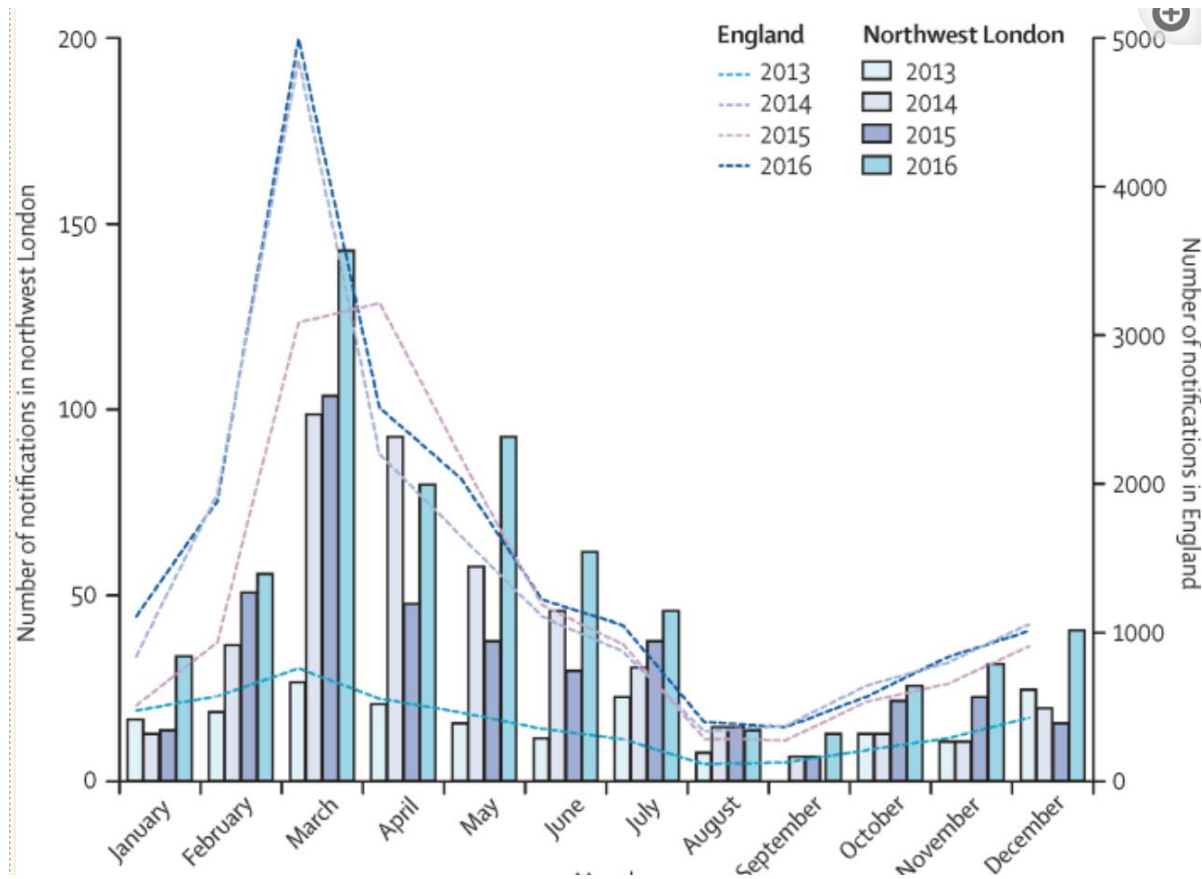
- Identification de 31 sous-types *emm1* différents, dominés par *emm1.0* (80%)
- Toxinotype des génotypes *emm1.0* : deux sous-types majoritaires
 - *speA, speB, speC, speZ, sic* (40,4%)
 - *speA, speB, speZ, sic* (58,6%)

→ Relative diversité des sous-types *emm* et toxinotypes

- Séquençage du génome complet de 345 souches de SGA isolées entre 2022 et 2023 dont 155 *emm1* (45%)
- Le clone pandémique M_{1UK} représentait 60%



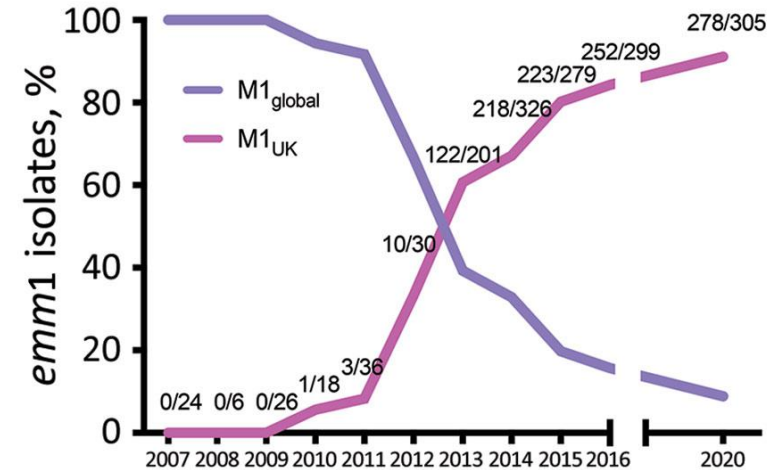
Expansion clonale du génotype *emm1* en Angleterre dès 2016



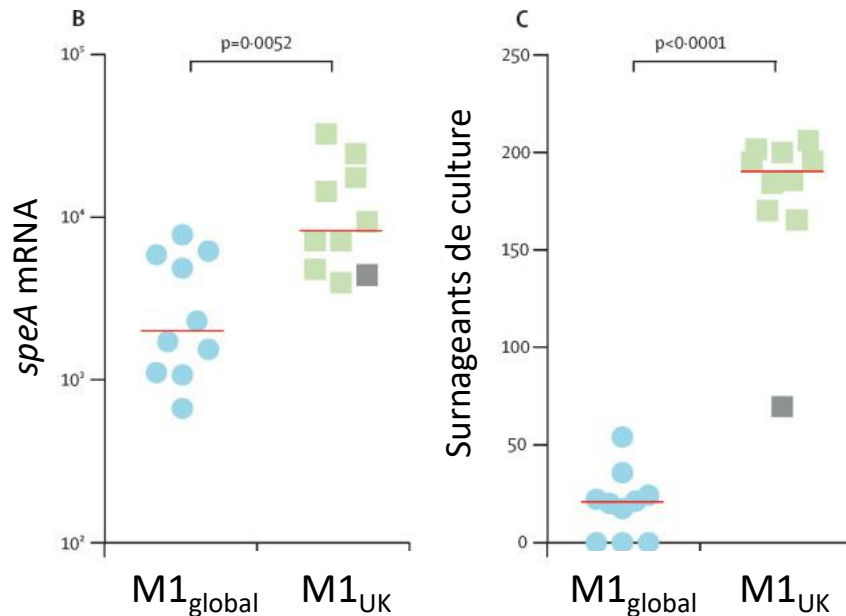
- Nouvelle recrudescence de cas de scarlatine en Angleterre en 2016
- Associée à l'expansion du génotype *emm1*

Expansion clonale du génotype *emm1*, variant M1_{UK}

- Variant M1_{UK} diffère de M1_{global} par 27 SNPs
- Remplacement de la population M1_{global} par M1_{UK} au niveau mondial



- Le variant M1_{UK} est caractérisé par une surexpression de la toxine érythrogyène SpeA



Qu'en est-il ailleurs en Europe ?

Euro Surveill. 2023 Jan 5; 28(1): 2200941.

doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941; 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941

PMCID: PMC9817208

PMID: 36695447

Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022

Brechje de Gier,¹ Niek Marchal,¹ Ilse de Beer-Schuurman,² Margreet te Wierik,¹ Mariëtte Hooiveld,³ ISIS-AR Study Group,⁴ GAS Study group,⁵ Hester E. de Melker,¹ and Nina M. van Sorge^{2, 6}

- x7 par rapport à 2019 chez les enfants âgés de 0 à 5 ans
- 42 cas recensés dans cette tranche d'âge
- dont 7 coïncidaient avec une infection par le VZV et neuf mortels.
- Cette augmentation n'est pas attribuable à un type d'emm spécifique.



RAPID COMMUNICATION

Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023

Thor Bech Johannesen¹, Charlotte Munkstrup¹, Sofie Marie Edslev¹, Sharmin Baig¹, Stine Nielsen¹, Tjeda Funk¹, Dennis Karsten Kristensen¹, Lars Hervig Jacobsen¹, Signe Fischer Ravn¹, Niels Bindselev¹, Sophie Gubbels¹, Marianne Voldstedlund¹, Pikka Jokelainen¹, Søren Hallstrøm¹, Astrid Rasmussen¹, Karl Gústaf Kristinsson^{1, 4}, David Fuglsang-Damgaard¹, Ram B Dessau^{1, 5}, Agnieszka Barbara Olsén¹, Christian Salgaard Jensen¹, Annette Skovby¹, Svend Ellermann-Eriksen¹, Thøger Gorm Jensen¹, Esad Dzajic¹, Claus Østergaard¹, Steen Lomborg Andersen¹, Steen Hoffmann¹, Peter Henrik Andersen¹, Marc Stegger^{1, 4}

- Automne 2022 ↗ des infections invasives et non invasives à SGA
- Le clone M1_{UK} représente 30% des nouvelles infections invasives à SGA

Euro Surveill. 2023 Jan 5; 28(1): 2200942.

doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942; 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942

PMCID: PMC9817207

PMID: 36695450

Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022

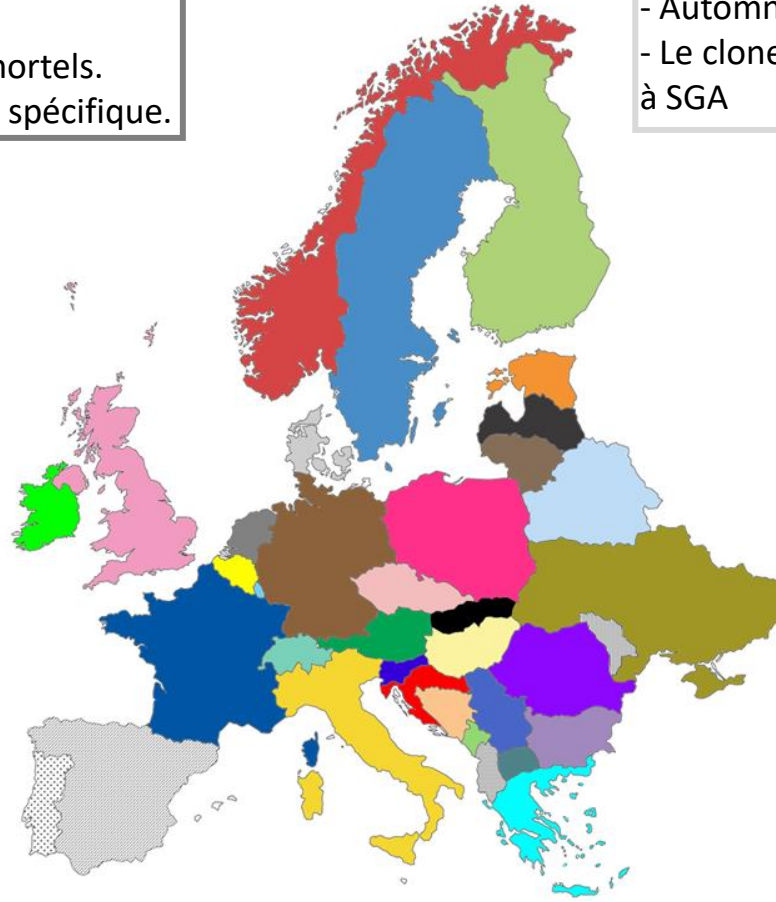
Rebecca Guy,¹ Katherine L. Henderson,¹ Juliana Coelho,² Helen Hughes,³ Emily L. Mason,¹ Sarah M. Gerver,¹ Alicia Demirian,^{1, 4, 5} Conall Watson,⁶ Ashley Sharro,¹ Colin S. Brown,¹ and Theresa Lamaqni¹

- novembre 2022
- enfants < 15 ans
- infections des voies aériennes inférieures
- empyème pulmonaire

Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1_{UK} and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023

Catarina Gouveia^{1*}, Maria Paula Bajanca-Lavado^{2*}, Rafael Mamede³, Ana Araújo Carvalho¹, Fernanda Rodrigues⁴, José Melo-Cristino³, Mario Ramirez², Ana Friães³, Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections⁵, Portuguese Study Group of Paediatric Invasive Streptococcal Disease⁵

- Automne 2022 ↗ des infections pédiatriques invasives à SGA
- le diagnostic dominant était la pneumonie (25/79), - le taux de létalité était de 5,1 % (4/79).
- WGS => multiples lignées génétiques, dominées par la sous-lignée M1_{UK} (26/55) et des isolats emm12 plus diversifiés (12/55)



Emerg Infect Dis. 2023 Aug;29(8):1638-1642. doi: 10.3201/eid2908.230509. Epub 2023 Jun 21.

Increase of Severe Pulmonary Infections in Adults Caused by M1_{UK} *Streptococcus pyogenes*, Central Scotland, UK

Peter J B Davies, Clark D Russell, Anna-Rose Morgan, Surabhi K Taori, Diane Lindsay, Roisin Ure, Derek Brown, Andrew Smith

- Infections pulmonaires sévères à SGA chez l'adulte
- Association avec la co-infection par la grippe A et à la lignée M1_{UK} de SGA

Euro Surveill. 2023 Sep;28(36):2300422. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.36.2300422.

Increase in bloodstream infections caused by emm 1 group A *Streptococcus* correlates with emergence of toxigenic M1_{UK}, Belgium, May 2022 to August 2023

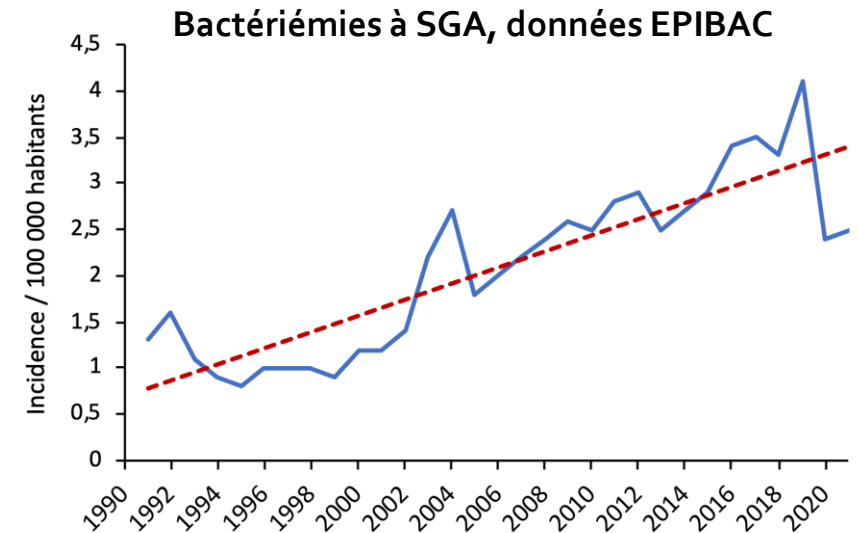
Juan Pablo Rodriguez-Ruiz^{1, 2}, Qiang Lin^{1, 2}, Christine Lammens^{1, 2}, Pierre R Smeesters^{2, 3}, Stefanie van Kleef-van Koevringe^{2, 4}, Veerle Matheussen^{1, 2, 4}, Surbhi Malhotra-Kumar^{1, 2}

- Emergence de la lignée M1_{UK} toxigène en Belgique à la mi-2022

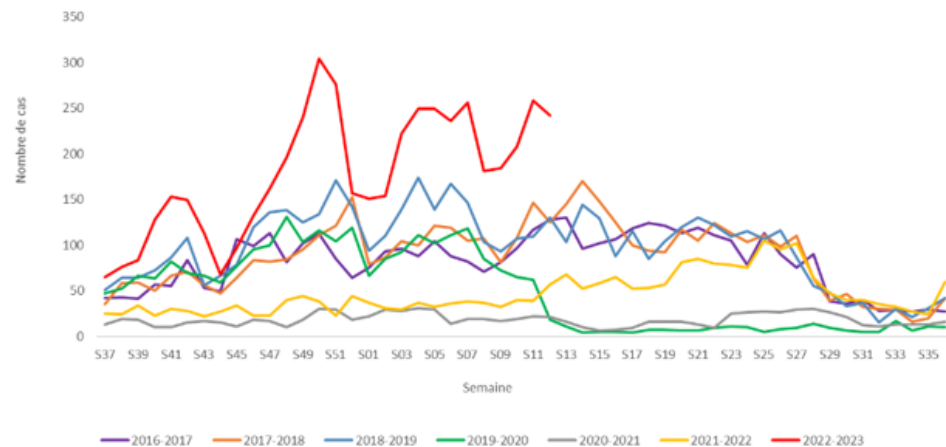
Conclusions

Rebond épidémique majeur après 2 ans de recul

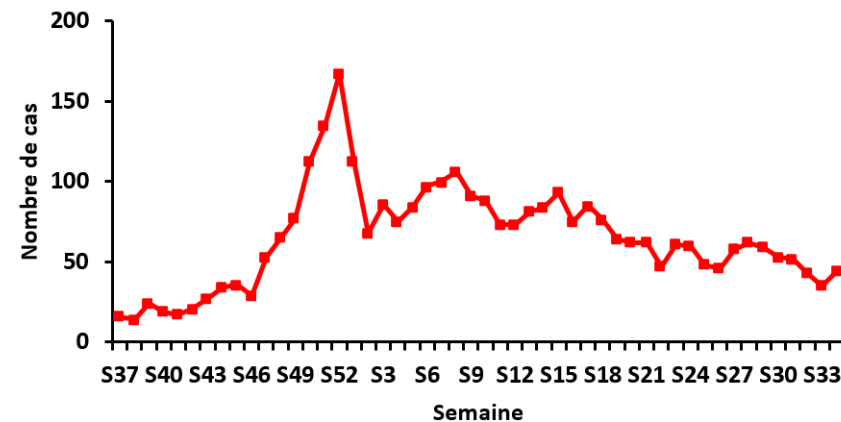
- Augmentation de l'incidence depuis 30 ans
- Dette immunitaire consécutive aux mesures barrières ?
- Epidémies virales respiratoires (grippe, VRS)
- Augmentation parallèle des infections non invasives



Nombre de passages aux urgences pour scarlatine chez les enfants <15 ans par semaine de 2018 à 2023 (SPF 26/03/2023)



Nombre de souches invasives pédiatriques adressées au CNR-Strep depuis fin 2022 (S37)



Remerciements

Correspondants du CNR-Strep



CNR-Strep

Bio-Mol Bactério Cochin
Internes Bactério Cochin

Valentine Audras
Annick Billoët
Cristina De Castro Marinho
Rym Charfi
Colombe Defay
Hajer Essid
Cécile Guyonnet
Miguel Hernandez
Pauline Largetaux
Sébastien Le Huu Nghia
Julien Loubinoux
Alexandre Nédellec
Mathéo Noblin
Claire Poyart
Asmaa TAZi



Institut Pasteur
Plateforme P2M



AP-HP. Centre
Université
Paris Cité



Santé
publique
France



CNR-Strep.fr

Centre National de Référence des Streptocoques